

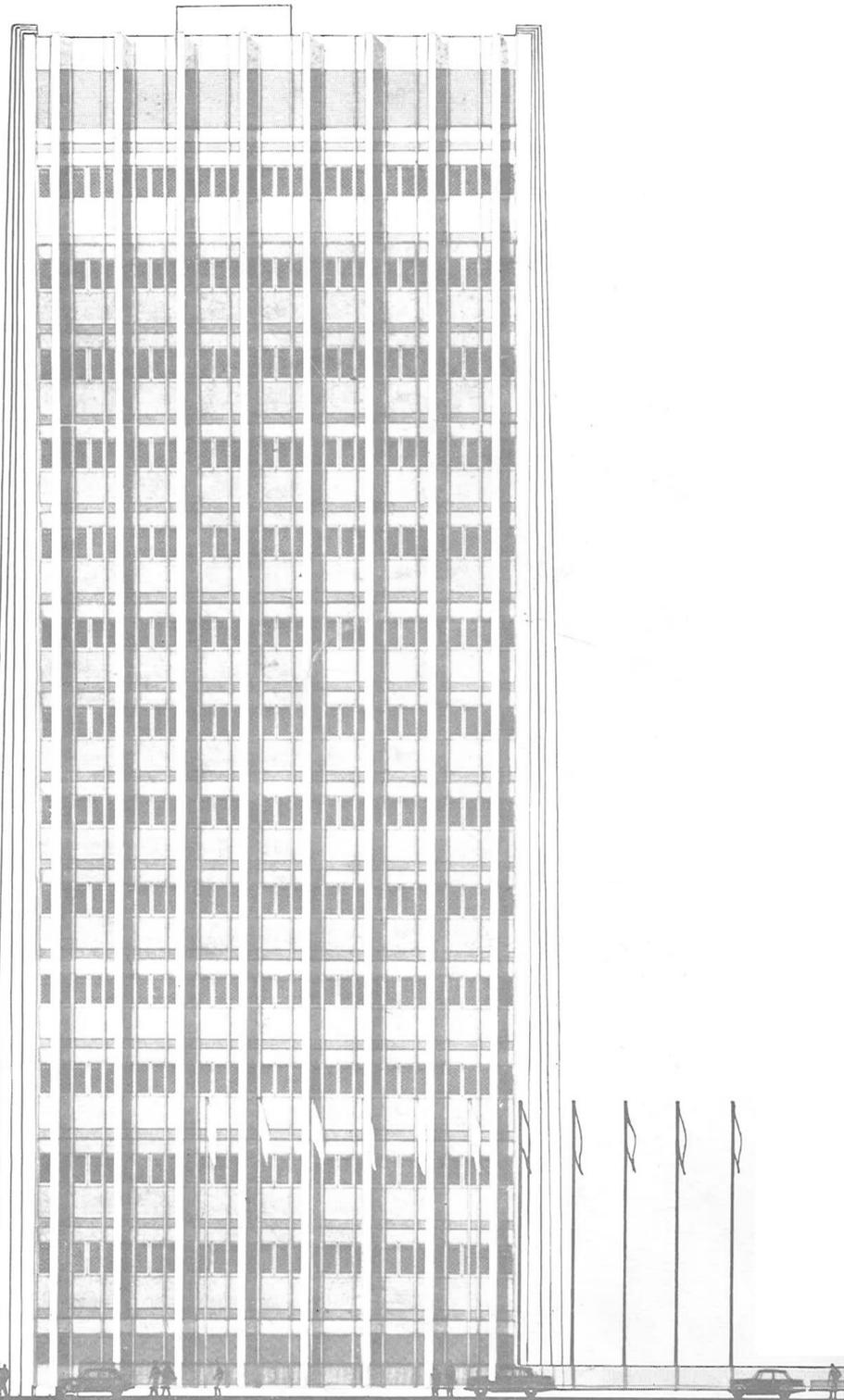
CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER



ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

LYON
FRANCE

RAPPORT ANNUEL 1969



CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE
SUR LE CANCER



ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

RAPPORT ANNUEL
1969

LYON, 1970

IMPRIMÉ EN SUISSE

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	5
1. Service d'épidémiologie et de biostatistique	15
2. Service des cancérogènes du milieu	32
3. Service des cancérogènes biologiques	40
4. Service des cancérogènes chimiques	56
5. Service de la formation à la recherche et des liaisons extérieures	68
6. Service administratif et financier	73
7. Centre régional du CIRC, Nairobi	77
8. Centre régional du CIRC, Singapour	86
9. Centre régional du CIRC, Jamaïque	92
10. Réunions	95
Annexe 1. Etats participants et Représentants à la septième session du Conseil de Direction du CIRC, 28-29 octobre 1969	97
Annexe 2. Membres du Conseil scientifique à la cinquième session, 11-13 juin 1969	99
Annexe 3. Personnel du CIRC	101
Annexe 4. Accords de recherche conclus par le CIRC avec diverses institutions et en cours d'exécution en 1969	104
Annexe 5. Travailleurs scientifiques et personnalités venus en visite au CIRC en 1969	107
Annexe 6. Rapports techniques internes (jusqu'à janvier 1970)	111
Annexe 7. Travaux publiés ou soumis pour publication par le personnel et les boursiers du CIRC, 1968-69	112

INTRODUCTION

Les origines et attributions du Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC), ainsi que ses programmes au cours des dix-huit premiers mois de travail à Lyon, ont été exposés dans le rapport du Directeur pour 1968.¹ Ce rapport ayant été favorablement accueilli, il a été décidé de présenter de la même manière le rapport de 1969 pour l'information des hommes de science intéressés aussi bien que des membres des deux organes statutaires du Centre: le Conseil de Direction et le Conseil scientifique. En préparant ce rapport, on s'est efforcé de trouver un équilibre entre un document de haute technicité n'intéressant que le spécialiste et un document de caractère général ne contenant qu'un minimum de détails techniques.

Observations générales

La décision prise dès l'origine par le Conseil de Direction de concentrer les recherches sur la biologie écologique du cancer humain apparaît de plus en plus justifiée. Au cours de l'année écoulée, on s'est vivement inquiété, dans les pays non industrialisés aussi bien qu'industrialisés, des effets toxiques éventuels des substances chimiques présentes dans le milieu, auxquelles l'homme peut être involontairement exposé pendant de longues périodes. Parmi les effets à long terme que peuvent avoir ces substances, le cancer est considéré comme l'un des plus importants.

Si, dans cet ordre d'idées, on s'est surtout intéressé à certains pesticides ou additifs alimentaires, les sociétés industrielles et agricoles modernes, utilisent aussi de plus en plus largement, à des fins socio-économiques ou sanitaires, beaucoup d'autres substances chimiques dont les effets à long terme ne sont pas toujours prévisibles. En ce qui concerne le risque de cancer, il ne semble pas que ces facteurs de milieu aient jusqu'ici provoqué des désastres majeurs. Néanmoins, on a enregistré dans certaines professions ou industries des accidents liés à une exposition d'une durée relativement courte, ce qui interdit toute passivité et souligne à nouveau la nécessité d'une surveillance permanente du milieu permettant de déceler les signes prémonitoires de la toxicité de certains composés ou de confirmer l'innocuité d'autres produits. Aujourd'hui, il est rare que de nouvelles substances chimiques soient intentionnellement introduites dans le milieu sans qu'on en ait étudié avec soin les effets nocifs aussi bien que l'action favorable. Toutefois, on utilise dans l'industrie et ailleurs un grand nombre de substances potentiellement cancérigènes dont on ne connaît pas encore suffisamment l'action.

¹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1969) *Rapport annuel 1968*, Lyon.

Comme l'a souligné Clayson,¹ l'expérimentation sur l'animal demeure la seule technique dont nous disposons pour identifier les substances potentiellement cancérigènes. Cependant, l'absence de tout risque chez l'animal d'expérience n'est pas une preuve certaine d'innocuité chez l'homme, et vice versa. Aussi longtemps que nos connaissances en matière de cancérigénèse et de toxicologie comparées ne permettront pas les extrapolations de l'animal à l'homme, il sera indispensable de surveiller les milieux où l'être humain est — sciemment ou non — exposé pendant une longue période à des agents suspects. Ces études de surveillance devraient aider à mieux évaluer les dangers potentiels courus par l'homme. S'il est vrai que l'exposition initiale remonte parfois à une époque où l'on avait moins conscience du risque en question, il est navrant de constater que, bien souvent, on n'a pas fait grand-chose pour organiser la collecte systématique des données nécessaires. A cet égard, les travaux sur les cancérigènes chimiques contrastent nettement avec les efforts considérables qui ont été déployés dans le domaine de la radiocancérigénèse, où l'on a introduit, au cours des vingt dernières années, des méthodes de prévention apparemment efficaces, fondées sur de solides critères expérimentaux et épidémiologiques. Faute de renseignements sur les cancérigènes chimiques, on est amené au contraire à prendre des décisions sans pouvoir s'appuyer sur les bases expérimentales ou épidémiologiques nécessaires, et l'interdiction d'utiliser certaines substances est parfois motivée par de simples conjectures. Ce qui est regrettable, en l'occurrence, ce n'est pas qu'on ait d'abord autorisé l'emploi de telle ou telle substance pour l'interdire ou le restreindre ensuite, mais que l'on n'ait pas pris, au départ, des mesures adéquates pour surveiller la situation en l'absence d'études de laboratoire concluantes. Les recherches visant à établir de solides bases biologiques pour l'étude des effets des composés potentiellement toxiques ne sont encore que très limitées.

Les insuffisances des systèmes de surveillance s'expliquent surtout par des considérations financières. Contrairement à la croyance générale, les études de laboratoire sont peu coûteuses en comparaison des études écologiques et épidémiologiques sur l'homme. Néanmoins, le coût des études écologiques demeure relativement faible par rapport aux sommes considérables que l'on devra consacrer à la surveillance du milieu dans la prochaine décennie. Alors que les études de laboratoire peuvent fournir des résultats en l'espace de deux ou trois ans, c'est pendant des périodes pouvant atteindre vingt ans que la surveillance du milieu devra être assurée. Par ailleurs, l'étude suivie de groupes de population est une branche des sciences d'observation qui jouit d'assez peu de prestige. Or il n'existe encore aucun autre moyen d'évaluer avec précision les risques auxquels l'homme est exposé dans son milieu.

Tel est l'arrière-plan sur lequel il convient d'envisager le programme du Centre, puisque celui-ci semble être particulièrement bien placé pour promouvoir et conduire des recherches sur les effets des facteurs écologiques chez l'homme. En tant qu'organisme inter-

¹ Clayson, D. B. (1966) *The Induction of Cancer*. In: Ambrose, E. S. & Roe, F. J. C., éd., *The Biology of Cancer*, London, Van Nostrand, p. 156.

national, le Centre est à même de comparer les caractéristiques de milieu et de morbidité des différents pays sans heurter les susceptibilités nationales. Il est probable que l'homme devra s'accommoder d'un certain taux d'exposition à des substances toxiques connues, mais il est souhaitable que les risques éventuels soient identifiés et réduits à un minimum.

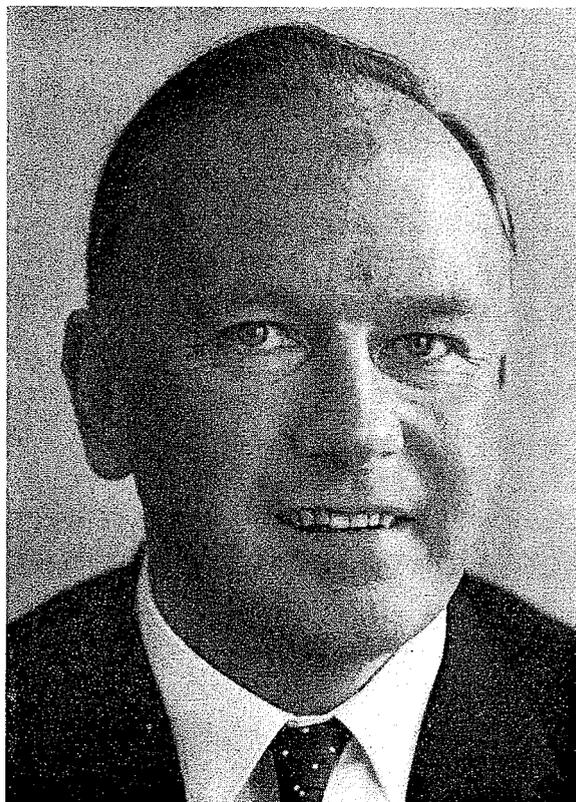


Fig. 1. D^r R. J. H. Kruisinga,
Président du Conseil de Direction du CIRC.

D'autre part, on devra éviter toute situation où l'interdiction de composés utiles pourrait entraîner d'importantes difficultés socio-économiques ou aggraver d'autres problèmes sanitaires. Il est donc tout indiqué de soutenir des recherches méthodiques dans ce domaine afin d'élargir le plus possible les bases scientifiques des décisions à prendre. Et vu le coût des études écologiques, il importe au plus haut point de prévenir les doubles emplois et d'établir, dès le début et dans chaque cas, des plans d'étude détaillés.

Il semble aussi qu'il y ait avantage à confier à une organisation neutre l'étude des problèmes écologiques sur lesquels les gouvernements ou les institutions souhaitent recueillir des avis ou renseignements complémentaires alors que la communauté scientifique locale est peut-être mal armée pour les aborder. Les Comités d'experts de l'Organisation mondiale de la Santé et d'autres institutions spécialisées des Nations Unies formulent d'utiles recommandations au sujet de ces problèmes mais sont trop souvent amenés à constater que les données disponibles ne permettent pas d'évaluer avec précision tel ou tel risque associé au

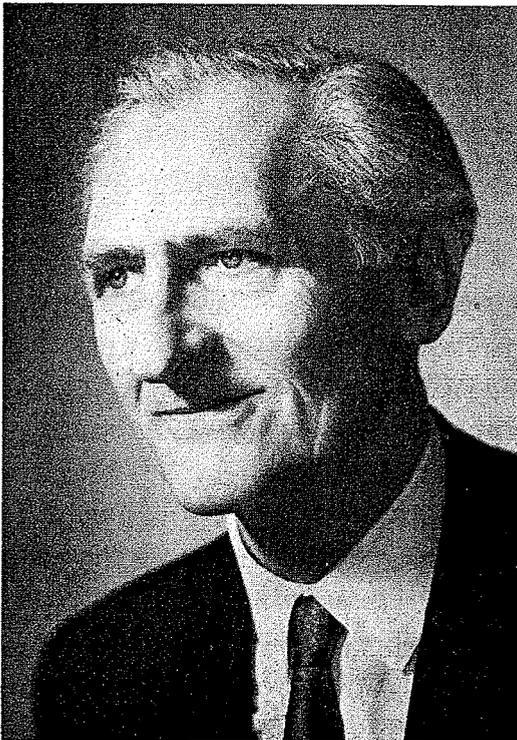
Fig. 2. Membres du Conseil scientifique du CIRC



Professeur N. N. Blokhin (1968-70)



Professeur P. F. Denoix (1968-70)



Professeur W. R. S. Doll (1968-70)



Professeur H. Isliker (1968-70)

Fig. 2. Membres du Conseil scientifique du CIRC (*suite*)



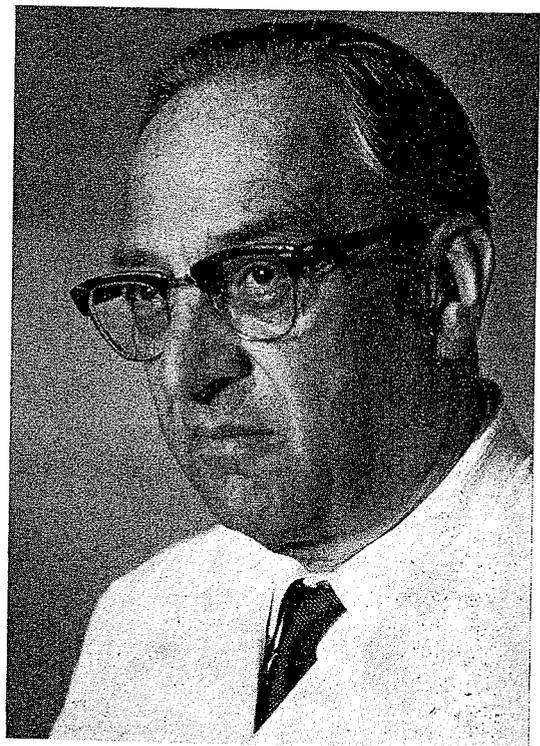
Professeur G. Klein (1957-69)



Professeur B. MacMahon (1969-71)



Dr D. Metcalf (1967-69)



Professeur O. Mühlbock (1967-69)

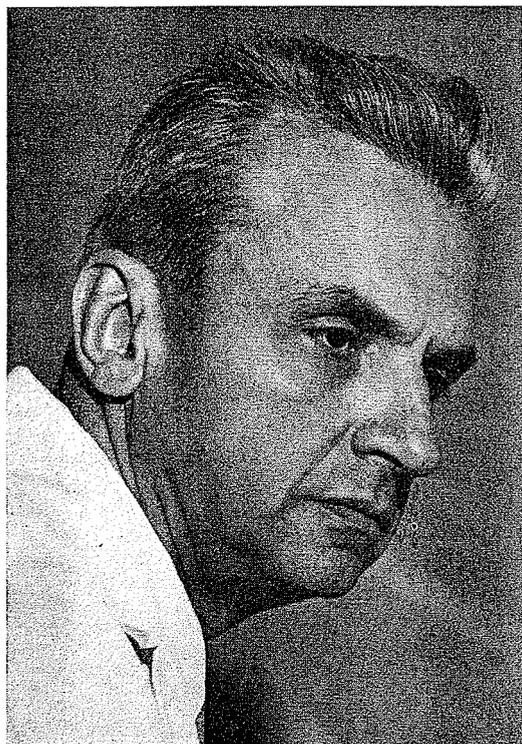
Fig. 2. Membres du Conseil scientifique du CIRC (*fin*)



Professeur L. Sachs (1969-71)



Professeur C. G. Schmidt (1969-71)



Professeur L. Severi (1969-71)



Professeur P. N. Wahi (1967-69)

milieu. De surcroît, ces Comités d'experts n'ont aucun pouvoir d'exécution et ne peuvent eux-mêmes entreprendre des recherches. Enfin, les hommes de science auxquels on peut faire appel et qui ont à la fois les compétences et le temps nécessaires pour effectuer les longues et fastidieuses recherches qu'exigent les études écologiques sont relativement peu nombreux.

Le CIRC présente cet avantage que son Statut lui permet de susciter ou d'entreprendre des recherches sur les problèmes particuliers qui relèvent de sa compétence. Lorsqu'il a été créé, on n'avait pas prévu cette forme d'activité, mais l'évolution de la situation au cours des deux dernières années donne à penser qu'elle pourrait occuper une place de plus en plus grande dans ses fonctions. Le CIRC s'emploie essentiellement à développer la recherche dans les domaines jusqu'ici insuffisamment explorés et sur les aspects de la biologie écologique qu'il est urgent de mieux connaître. Bien qu'il assume la direction générale des programmes, ceux-ci sont exécutés, autant que possible, avec l'aide d'institutions scientifiques existantes et bénéficient souvent d'un appui financier ou matériel des autorités locales. Ces programmes ont un caractère véritablement collectif. Si beaucoup ont un objectif très particulier, ils n'en sont pas moins indispensables pour l'acquisition de connaissances fondamentales sur les problèmes de cancérogénèse posés par le milieu humain. Il est devenu évident que pour pouvoir stimuler et développer ce genre de travaux, le Centre doit non seulement avoir la faculté de faire appel à des experts de l'extérieur mais aussi posséder son propre personnel scientifique.

L'expérience acquise au cours de l'année écoulée a montré que le personnel et les moyens consacrés à l'étude des cancérogènes chimiques et de la biologie écologique sont très insuffisants à l'échelon national aussi bien qu'international. Par son programme de formation à la recherche, le Centre s'est efforcé d'encourager les jeunes scientifiques à s'orienter vers ces disciplines, mais le nombre des candidats valables a déçu son attente. Le Comité de Sélection des Boursiers estime qu'on ne résoudra pas le problème en formant des candidats qui seraient au départ mal préparés et qu'il faut donc tout faire pour convaincre les jeunes chercheurs que la biologie écologique leur ouvre une carrière très intéressante.

Le programme du Centre a eu pour but immédiat de déterminer dans quelle mesure il serait possible d'intégrer les études fondamentales de laboratoire et les enquêtes sur le terrain. On a pris soin de ne pas entreprendre de travaux que les laboratoires nationaux peuvent eux-mêmes effectuer tout aussi bien et les études mises en train sur divers problèmes font appel, dans une mesure variable, à des concours extérieurs. Il est peu de ces problèmes auxquels on puisse aisément ou rapidement apporter une solution et c'est en tenant compte de cette réalité qu'il convient de juger les progrès accomplis jusqu'ici.

Relations avec le Service du Cancer de l'OMS et l'Union internationale contre le Cancer

Des membres de diverses institutions nationales se sont déclarés prêts à participer aux programmes du Centre, et l'on espère constituer progressivement un réseau de chercheurs s'intéressant à la biologie écologique, ce qui permettra de concentrer les efforts sur la solution de certains problèmes particuliers.

Comme on le verra à la lecture du présent rapport, le Centre collabore étroitement avec l'Union internationale contre le Cancer (UICC) et poursuit l'exécution de plusieurs programmes lancés à l'origine par cette institution. Dans tous leurs domaines d'activité, le Centre et l'UICC se tiennent mutuellement informés afin d'éviter tout risque de double emploi.

Pour ce qui est du service du Cancer de l'OMS, c'est lui qui demeure chargé des programmes de prévention et de traitement. Comme ces programmes reposent surtout sur l'application des connaissances acquises, ou visent à normaliser la terminologie et les méthodes thérapeutiques, cette division du travail s'est révélée satisfaisante. Le Centre maintient également d'étroits contacts avec beaucoup d'autres services techniques de l'OMS s'occupant de questions en rapport avec ses propres travaux.

Organisation et programmes

Les programmes de chacun des services du CIRC sont examinés ci-après en détail, mais leur unité d'ensemble mérite d'être soulignée ici. Dans chaque service, tous les chercheurs sont étroitement associés à plusieurs programmes, mais lorsqu'une personne est responsable au premier chef d'une étude particulière, on a indiqué son nom à seule fin de faciliter les échanges d'information.

Epidémiologie. L'intérêt et l'importance d'un registre du cancer sont très souvent négligés. Pourtant, des données précises sur le cancer humain sont indispensables si l'on veut pouvoir reconnaître les situations potentiellement cancérigènes et l'utilité des registres est notablement accrue lorsqu'on peut comparer les observations faites dans plusieurs régions géographiques. Aussi le Centre a-t-il accueilli avec satisfaction la création de l'Association internationale des Registres du Cancer, avec laquelle il espère collaborer aussi étroitement qu'il l'a fait jusqu'ici avec le Comité de l'Incidence du Cancer de l'UICC. Pour déterminer l'importance des agents nouvellement introduits dans le milieu, il est essentiel d'avoir des données sur l'évolution du risque dans le temps, en particulier si ces agents sont, à faible dose, largement répandus dans la population et si les groupes les plus exposés sont difficiles à identifier. Malheureusement, peu de registres nationaux du cancer sont tenus depuis assez longtemps pour permettre d'apprécier l'évolution de la morbidité au cours des vingt dernières années. La plupart des organismes de financement s'intéressent peu aux registres du cancer pendant la période apparemment improductive où l'on ne fait qu'accumuler des données et il arrive que des registres soient supprimés au moment même où les observations qui y sont consignées allaient porter fruit. On commence seulement à pouvoir établir des corrélations entre l'évolution de la morbidité par cancer et celle des taux de substances cancérigènes dans le milieu, et cela sera certainement difficile. Il convient donc de suivre de façon continue des groupes bien définis dont l'exposition au risque de cancer est anormale.

Cancérogènes du milieu. Ce service élargit progressivement ses contacts avec l'extérieur et commence à constituer un réseau de laboratoires collaborateurs en vue de recueillir des données précises sur la distribution des cancérogènes du milieu.

Cancérogènes chimiques. Ce service a pour mission d'étudier le mode d'action de certains cancérogènes chimiques à faible dose afin de recueillir des données fondamentales pour l'étude du cancer d'origine écologique et de déterminer les circonstances dans lesquelles un risque est le plus à craindre.

Cancérogènes biologiques. Ce service s'emploie surtout à déterminer le rôle cancérogène du virus de type herpétique, notamment dans le cancer du rhinopharynx. Ce projet sera en partie financé par le National Cancer Institute, Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique, et la Ligue nationale française contre le Cancer.

Formation à la recherche et liaisons extérieures (précédemment Enseignement et bourses d'études). Ce service a connu une année très favorable, le nombre des candidats qualifiés ayant une fois de plus dépassé celui que les fonds disponibles permettaient d'accueillir.

Service administratif et financier. En 1969, la situation financière a été tendue car il a fallu organiser deux réunions additionnelles — une du Conseil de Direction et une de son sous-comité — pour étudier le problème du financement du Centre à long terme. En raison des incertitudes inhérentes à cette situation, le recrutement de personnel supplémentaire et la mise en train de nouveaux programmes ont été différés jusqu'à ce que le Conseil de Direction prenne les décisions appropriées.

Financement du CIRC

Au cours du premier quinquennat, les activités du Centre ont été financées grâce à des contributions annuelles égales des Etats participants. Vers la fin de cette période, les dépenses ont dépassé les recettes, et en 1968 et 1969 il a fallu combler le déficit en faisant appel au Fonds Spécial du Conseil de Direction. En octobre 1969, le Conseil de Direction a décidé d'appliquer, à partir de 1971, une formule modifiée qui fait dépendre en partie les contributions du produit national brut. La contribution de base demeure fixée à US \$150 000. Pour 1970, le Conseil a approuvé un budget de US \$1 925 000 qui pourra augmenter par la suite de 5 % chaque année afin de compenser les effets de l'inflation et l'accroissement des dépenses réglementaires. Il a également approuvé pour le quinquennat 1971-75 un budget total de US \$11 168 650 dont le financement sera assuré par les neuf Etats participants actuels. Les contributions de tous nouveaux Etats participants viendront s'ajouter à ce total quinquennal, jusqu'à concurrence de US \$15 445 000.

Ce nouveau système de fixation des contributions nécessite des modifications du Statut qui sont soumises à l'approbation de l'Assemblée mondiale de la Santé.

En 1969, le Centre a bénéficié de subventions versées par la Ligue nationale française contre le Cancer et le National Cancer Institute, Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique, ainsi que de dons venant de particuliers.

Personnel

Bien que la situation se soit un peu améliorée l'an dernier, il est probable que le recrutement de personnel qualifié continuera de poser des problèmes aussi longtemps que les locaux et installations disponibles demeureront limités. Il existe également une pénurie générale de candidats possédant une bonne formation en matière de cancérogènes chimiques et de cancérogènes du milieu.

Perspectives futures

On prévoit que le Centre continuera de concentrer ses efforts sur les études de biologie écologique. Le montant actuel du budget devrait être suffisant pour que le personnel du Siège dispose de moyens de recherche lui permettant de maintenir son niveau de compétence dans les spécialités de son domaine et de jouir d'une certaine autorité dans ses relations avec la collectivité scientifique. Il sera ainsi mieux placé pour contrôler les travaux confiés par contrat à des organismes extérieurs et pour participer à l'exécution de projets collectifs. Les deux prochaines années verront, outre une consolidation de la situation du personnel à Lyon, une intensification des efforts visant à élargir le réseau de laboratoires collaborateurs participant à des recherches déterminées sur différents groupes de population. Pour que les programmes contractuels et collectifs continuent d'être bien contrôlés, il importe toutefois que leur développement demeure proportionné à l'effectif du personnel scientifique du Centre.

1. SERVICE D'ÉPIDÉMIOLOGIE ET DE BIOSTATISTIQUE

Personnel : D^r C. S. MUIR (Chef du service)

D^r N. E. DAY

M. D. K. JAIN

D^r J. KMET

D^r ULRIKE DE JONG

D^r H. TULINIUS

D^r A. J. TUYNS

D^r S. C. BESUSCHIO (janvier-juillet 1969)

D^r L. LEBLANC

Personnel de secrétariat : 10

1. INTRODUCTION

Le service d'Epidémiologie et celui de Biostatistique ont été fusionnés au cours de l'année, afin que leurs travaux puissent être plus étroitement intégrés.

Dans le domaine de l'épidémiologie descriptive, on continue de rassembler des données sur la morbidité par cancer, la fréquence relative des tumeurs et leur incidence par type histologique. Les possibilités d'entreprendre des études sur les variations du risque dans des populations migrantes ont été examinées et l'on a recueilli de la documentation et des opinions concernant la section « Tumeurs » de la Neuvième Révision de la Classification internationale des Maladies, Traumatismes et Causes de Décès.

Les recherches sur les facteurs étiologiques du cancer de l'œsophage se poursuivent en Iran et à Curaçao (où l'incidence est à peu près identique dans les deux sexes), ainsi qu'à la Jamaïque et en France, où l'on associe cette tumeur, beaucoup plus fréquente chez les hommes, à la consommation d'alcool. Plusieurs études visant à déterminer la valeur de l'épreuve de l' α -fœtoprotéine pour le dépistage du cancer primitif du foie sont en cours en Afrique occidentale.

La fréquence du cancer « occulte » de la prostate, comparativement à celle des tumeurs invasives, fait l'objet d'une évaluation dans des populations où le risque est respectivement faible, moyen et élevé.

2. ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE

La collecte de données se poursuit dans plusieurs régions du monde. Autant que possible, les études sont conçues de manière à fournir des informations de base sur la morbidité par cancer dans les régions où le CIRC a des recherches en cours ou en projet.

2.1 *Données de morbidité*

Le service continue de collaborer avec le Comité de l'Incidence du Cancer de l'UICC en vue de rassembler et d'exploiter des données sur la morbidité par cancer; il a été ainsi amené à publier, en 1970, un second volume de la monographie intitulée *Cancer Incidence in Five Continents*, où sont présentées des informations sur 33 populations qui ne figuraient pas dans le premier volume.¹ Le Registre du Cancer de Birmingham et l'ordinateur de l'Université de Birmingham ont été d'une aide très précieuse pour la production de cette monographie.

2.2 *Registre du Cancer de Croatie*

Le service a fourni une aide importante au Registre du Cancer de Croatie, Zagreb, Yougoslavie, pour l'exploitation de ses données sur ordinateur.

2.3 *Etude sur la valeur épidémiologique des données détaillées relatives à l'incidence du cancer — Registre du Cancer d'Israël, Ministère de la Santé, Jérusalem*

Directeur des recherches: Dr Ruth Steinitz (RA/67/002)

Le Centre a maintenant reçu la première série de tableaux relatifs au cancer du sein. Les constatations suivantes ont été faites:

a) pour les études épidémiologiques sur l'incidence et la mortalité en fonction du lieu d'origine, on peut faire fond sur le Registre du Cancer d'Israël;

b) c'est en associant le résumé du cas et le rapport anatomopathologique qu'on obtient les informations les plus sûres. Des résumés de cas et/ou des rapports anatomopathologiques étaient disponibles pour 90 % des malades;

c) dans 80 % des cas, le côté atteint était indiqué, mais on s'est heurté à de sérieuses difficultés pour diverses raisons:

i) le délai écoulé entre le premier symptôme et la consultation du médecin n'était indiqué que dans 38 % des cas;

ii) le stade de la maladie était mentionné ou ressortait des descriptions cliniques et/ou anatomopathologiques dans 68 % des cas seulement;

iii) la sous-localisation, ou quadrant, n'était indiquée que dans 34 % des cas.

Il a été dressé des tableaux détaillés indiquant la survie en fonction du stade de la maladie et de l'âge au moment du diagnostic, du stade de la maladie et du traitement, du stade de la maladie et du type histologique, etc, mais les données sont loin d'être complètes. On n'a pas encore déterminé le moyen de résumer ces informations afin d'en tirer des conclusions valables.

¹ Doll, R., Payne, P. M. & Waterhouse, J. A. H. (1966) *Cancer incidence in five continents*, Berlin, Springer-Verlag (Union internationale contre le Cancer).

Un code détaillé a été spécialement élaboré pour les cancers du poumon et de l'estomac et l'on a maintenant perforé les cartes correspondant à ces localisations. Ces travaux ont une fois de plus révélé que les dossiers des hôpitaux ne cadraient pas sur différents points: dates de certains événements, par exemple. Il est extrêmement important d'éliminer ces défauts de concordance étant donné le projet d'organiser, à l'échelon national, aux fins de couplage des données, le traitement automatique des informations contenues dans les dossiers médicaux.

D'autres codes sont en préparation pour le cancer de l'ovaire et la leucémie.

3. REGISTRES DU CANCER ET ÉTUDES DE FRÉQUENCE RELATIVE BÉNÉFICIAIRES DU SOUTIEN DU CENTRE

Le Centre prête son aide pour des études de fréquence relative dans certaines régions où des statistiques d'incidence dignes de foi ne paraissent pas pouvoir être obtenues avant un certain temps; l'expérience montre en effet qu'à une incidence inhabituelle du cancer correspond presque toujours une fréquence relative élevée de certaines tumeurs dans le matériel anatomopathologique. En général, ces études sont entreprises dans des régions où le Centre a d'autres programmes en cours.

3.1 *Centres régionaux*

Les activités des registres du cancer des Centres régionaux de Nairobi (D^r M. Rogoff: RA/67/001) et de Singapour (Professeur K. Shanmugaratnam: RA/67/009) et celles des registres de Blantyre, Malawi (D^r J. A. A. Borgstein: RA/68/003) et de Dar es-Salam (D^r R. Mitchell: RA/68/005) sont décrites dans les rapports des Centres régionaux (pages 77 & 86).

3.2 *Curaçao*

(D^r W. J. A. Oostendorp: RA/68/004).

Voir pages 27 & 93.

3.3 *Thaïlande*

A Chiangmai, Thaïlande septentrionale (D^r Dusdee Prabhasawat: RA/68/009), l'étude de fréquence relative, avec enregistrement des cas diagnostiqués par examen clinique, se poursuit. Les résultats des 18 premiers mois d'activité sont rassemblés dans le tableau 1 (79,7 % des cas ont été confirmés par examen histologique et l'aspect radiologique paraissait avoir une valeur diagnostique pour un autre groupe de cas représentant 6 % de l'ensemble).

Il est maintenant confirmé que la fréquence relative du cancer du larynx est très élevée pour les deux sexes. Une étude rétrospective de cas et de témoins permettra de déterminer

si cela est lié à l'usage du *keyyo*, cigare contenant en proportions à peu près égales de l'écorce d'arbre et du tabac indigène, séché au soleil et non traité. Des échantillons d'écorce ont été envoyés au Professeur D. B. Clayson, à Leeds, Royaume-Uni, afin qu'il en détermine la cancérogénicité.

TABLEAU 1

TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES DIAGNOSTIQUÉES A CHIENGMAI, THAÏLANDE,^a
SELON LA LOCALISATION ET LE SEXE, PAR RANG D'IMPORTANCE

Hommes					Femmes				
Rang	N° CIM ^b	Localisation	Nom- bre	%	Rang	N° CIM ^b	Localisation	Nom- bre	%
1	161	Larynx	43	18,1	1	171	Col utérin	71	24,1
2	162-3	Poumon	20	8,4	2	170	Sein	25	8,5
3	151	Estomac	12	5,1	3	162-3	Poumon	21	7,1
4	145	Œsophage	12	5,1	4	161	Larynx	15	5,1
5	179	Organes génitaux	12	5,1	5	154	Rectum	11	3,7
6	146	Rhinopharynx	11	4,6	6	175	Ovaire	10	3,4
7	155	Foie, etc.	10	4,2	7	190	Peau (mélanome malin)	10	3,4
Toutes localisations			237	100	Toutes localisations			295	100

^a Population totale: 965 000 habitants (recensement de 1960).

^b Septième Revision de la Classification internationale des Maladies.

Les chiffres du tableau 1 valent pour l'ensemble de la province de Chiangmai, mais si l'on rapporte le nombre des cas diagnostiqués par examen histologique à l'effectif de la population exposée au risque de chaque district administratif, on constate que les taux minimaux bruts d'incidence (toutes localisations) varient de 63,7 pour 100 000 habitants dans la ville de Chiangmai, à moins de 10 pour 100 000 dans les régions écartées de la province, ce qui laisse supposer d'importantes lacunes dans l'enregistrement.

On procède actuellement à l'analyse de 1877 cas diagnostiqués par examen microscopique figurant dans les archives de l'Ecole de Médecine de l'Université de Chiangmai. La principale difficulté consiste à éliminer les comptages multiples.

Les décès par cancer et les sorties d'hôpitaux pour l'année 1965 en Thaïlande ont fait l'objet d'une étude (Rapport technique interne du CIRC n° 69/007).

3.4 Pérou

Le Dr J. Gavez Brandon (boursier du CIRC en 1968) a créé un registre du cancer à Lima, Pérou, à partir de la documentation de l'Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásticas (RA/69/003).

On a achevé l'enregistrement des cas nouveaux apparus en 1968 dans la zone métropolitaine de Lima. Le taux de couverture est estimé maintenant à 95 %. Le tableau 2

TABLEAU 2

TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES DIAGNOSTIQUÉES EN 1968 DANS LA ZONE
MÉTROPOLITAINE DE LIMA, SELON LA LOCALISATION ET LE SEXE,
PAR RANG D'IMPORTANCE

Hommes					Femmes				
Rang	N° CIM ^a	Localisation	Nom- bre	%	Rang	N° CIM ^a	Localisation	Nom- bre	%
1	151	Estomac	144	24	1	180	Col utérin	401	37
2	162	Poumon	68	11	2	174	Sein	165	15
3	185	Prostate	54	9	3	151	Estomac	86	8
4	204-7	Leucémie	38	6	4	173	Autres tumeurs, peau	32	3
5	161	Larynx	22	4	5	182	Autres tumeurs, utérus	28	3
6	188	Vessie	21	3	6	156	Vésicule & voies biliaires	28	3
7	153	Gros intestin (rectum excepté)	20	3	7	155	Foie & voies biliaires intra- hépatiques (tumeurs primitives)	27	3
Toutes localisations			601	100	Toutes localisations			1070	100

^a Huitième Révision de la Classification internationale des Maladies.

indique, par sexe, quelles sont les sept formes de cancer les plus fréquentes. Des tableaux détaillés donnant les taux d'incidence (corrigés de la structure d'âge) par localisation, par âge et par sexe, ont été dressés (Rapport technique interne du CICR, en préparation). Un rapport préliminaire a été publié en 1968 sur la fréquence des tumeurs malignes à Lima.¹

L'enregistrement des cas s'est poursuivi en 1969 mais demeure incomplet. Il est difficile d'obtenir des informations sur le laps de temps écoulé entre la première consultation du médecin et le diagnostic histologique, et sur la durée de résidence à Lima. Les travaux du registre ont été décrits dans des documents présentés au Congrès international de Pathologie et d'Oncologie, à un symposium sur le cancer chez les enfants et à un séminaire sur les registres du cancer organisé à Cali, Colombie, par l'Organisation panaméricaine de la Santé, laquelle a ultérieurement accepté de mettre en tableaux, à Washington, D.C., les données enregistrées sur cartes perforées.

3.5 Soudan

Un registre du cancer a été créé à Khartoum (Professeur A. M. El Hassan et Dr E. H. Daoud: RA/69/004). Voir à ce sujet le rapport du Centre régional de Nairobi (p. 78).

¹ Galvez Brandon, J. (1968) *Acta cancer.*, 7, 46.

3.6 Afrique occidentale

a) Sénégal

(Professeur C. Quenum: RA/68/015)

On continue d'exploiter les données relatives à environ 6000 cas de cancer qui ont été fournies par divers laboratoires d'anatomopathologie de Dakar. Là encore, il a été particulièrement difficile d'éliminer les comptages multiples et d'obtenir des éclaircissements sur les diagnostics imprécis.

b) Côte-d'Ivoire

(Professeur R. Loubière: RA/68/017)

Un fichier des cas diagnostiqués par examen histologique a été établi au Laboratoire d'Anatomie pathologique de la Faculté de Médecine d'Abidjan. L'analyse de 816 cas est en cours. La fréquence relative du cancer du foie, corrigée de la structure d'âge, apparaît bien plus élevée dans le Nord que dans le Sud du pays (tableau 3), tandis que des tumeurs d'autres localisations comme les cancers du sein, du col utérin et de la prostate ont une fréquence à peu près identique dans les deux régions. Cette différence entre Nord et Sud est importante pour l'enquête sérologique de grande envergure envisagée en Côte-d'Ivoire (voir p. 28).

TABLEAU 3

FRÉQUENCE RELATIVE, CORRIGÉE DE LA STRUCTURE D'ÂGE,
DU CANCER PRIMITIF DU FOIE,
PAR SEXE, DANS LE NORD ET LE SUD
DE LA CÔTE-D'IVOIRE

	Hommes		Femmes	
	Nombre	%	Nombre	%
Nord	57	31,4	5	2,5
Sud	22	11,4	0	0,0

c) République populaire du Congo

L'analyse de 508 cas de cancer enregistrés en 1965-66 à l'Institut Pasteur du Congo est maintenant achevée.¹

d) Cameroun

Le service a entrepris une nouvelle étude de fréquence relative en collaboration avec l'Institut Pasteur de Yaoundé (D^r P. Ravisse).

¹ Tuyns, A. J. & Ravisse, P. (1970) *J. nat. Cancer Inst.* (sous presse).

3.7 Pologne

(D^r J. Staszewski, Institut d'Oncologie de Gliwice: RA/69/007)

On se propose de faire une analyse critique de la mortalité par cancer en Pologne, et plus particulièrement de la relation entre mortalité et incidence à Varsovie, Cracovie, Katowice et dans quatre secteurs ruraux. La fréquence élevée du cancer gastrique en Pologne est un fait bien connu; les taux apparemment très faibles enregistrés pour le cancer de la prostate demandent à être confirmés.

4. CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES MALADIES (CIM)

La section « Tumeurs » de la Huitième Révision de la Classification internationale des Maladies, Traumatismes et Causes de Décès¹ a suscité de nombreuses critiques. Le service a participé aux travaux d'un Groupe d'étude pour la Neuvième Révision de la Classification, qui s'est tenue à Genève en octobre 1969, et il a accepté de constituer deux groupes de travail pour:

a) examiner la nature, l'ampleur et le contenu de la section « Tumeurs » afin d'éliminer autant que possible les anomalies existantes;

b) étudier les méthodes qui permettraient de donner aussi des informations sur la morphologie microscopique (histologie), au moyen d'un code complémentaire.

Les propositions de ces groupes de travail seront mises à l'épreuve dans la pratique et leurs recommandations soumises au Comité pour la Neuvième Révision.

Il a été demandé à plus de 200 bureaux statistiques nationaux, registres du cancer et personnes intéressées de donner leurs avis sur la section « Tumeurs » de la CIM. Leurs réponses, qui ont été communiquées à tous les correspondants, seront très utiles pour l'élaboration des propositions que le Centre soumettra au Comité de révision. L'aide de la Division des Statistiques sanitaires du Siège de l'OMS a été, en cela, très précieuse.

5. COMPARABILITÉ DES STATISTIQUES DU CANCER

Le service a achevé l'analyse des techniques appliquées par les registres du cancer existants, sujet auquel sera consacré un chapitre de la monographie *Cancer Incidence in Five Continents*. Cette analyse a fait apparaître des différences considérables et fondamentales

¹ Organisation mondiale de la Santé (1968) *Manuel de la Classification statistique internationale des Maladies, Traumatismes et Causes de Décès, Huitième Révision* 1965, Vol. 1, Genève, p. 85.

sur divers points: date du début de la maladie, traitement statistique des cas diagnostiqués seulement à l'autopsie, utilisation des certificats de décès, etc., ainsi que dans l'ampleur des informations recueillies (lieu de naissance, diagnostic histologique, par exemple).

5.1 *Association internationale des Registres du Cancer*

Une étroite liaison a été maintenue avec l'Association internationale des Registres du Cancer. Les problèmes de comparabilité seront examinés lors d'une réunion qui aura lieu à Houston, Tex., Etats-Unis d'Amérique, en mai 1970.

5.2 *Code des registres*

Le service a élaboré un code simple qui utilise les numéros du code OMS des pays, suivis d'un autre numéro qui permet d'identifier les registres couvrant l'ensemble d'un pays, les provinces, les villes et ceux qui portent sur des tumeurs particulières, telles que cancers des os, de l'appareil génital féminin, etc.

5.3 *Incidence de certains types histologiques de tumeurs* (Dr H. Tulinius)

Les informations sur les types histologiques de tumeurs se limitaient jusqu'ici aux données de fréquence relative contenues dans les archives des divers services d'anatomopathologie; ces données reflétaient inévitablement les préoccupations particulières des chirurgiens et les règles d'admission à l'hôpital. Le service a donc demandé aux registres du cancer collaborant au second volume de la monographie *Cancer Incidence in Five Continents* de lui soumettre une analyse histologique par âge et par sexe des tumeurs de l'ovaire, du testicule, de la vessie et de la thyroïde, ainsi que des leucémies confirmées à l'examen histologique. Bien qu'on ait pu recueillir ces informations pour des populations entières, le manque d'uniformité du diagnostic et les diverses interprétations de la classification proposée en diminuent la valeur. On a néanmoins délimité des régions où de nouvelles études comparatives contrôlées pourraient être fructueuses. Le tableau 4 indique le rapport entre les taux d'incidence, corrigés de la structure d'âge, des cancers urothélial et malpighien de la vessie, selon certains registres. L'intervalle de variation de ce rapport est si large que les différences observées paraissent bien être réelles.

Cette étude a souligné une fois de plus la nécessité de disposer d'une classification internationalement agréée qui soit acceptable pour les anatomopathologistes et les épidémiologistes et que l'on puisse aisément convertir en un code numérique.

6. ÉTUDES SUR LES MIGRANTS

(Consultant: Dr J. Staszewski)

L'étude des variations du risque de cancer dans des populations d'immigrés fournit d'utiles indications étiologiques. Par exemple, l'augmentation rapide de la fréquence du cancer

TABLEAU 4

RAPPORT ENTRE TUMEURS UROTHÉLIALES ET MALPIGHIENNES DE LA VESSIE
COMPARAISON ENTRE CERTAINS REGISTRES: NOMBRES BRUTS ET TAUX STANDARDISÉS ^a

Registre	Ensemble des tumeurs de la vessie		Tumeurs de la vessie confirmées à l'examen histologique			
	Taux d'incidence standardisé	Tumeurs confirmées à l'examen histologique (%)	Tumeurs urothéliales ^b : Tumeurs malpighiennes			
			Nombre de cas	Rapport	Taux standardisés	Rapport
Bulawayo ^c	13,1	96	8 : 13	0,6	3,10 : 9,26	0,33
Natal (Africains)	3,6	93	1 : 9	0,1	0,72 : 1,46	0,49
Natal (Indiens)	7,3	83	5 : 5	1,0	2,84 : 2,81	1,01
Cali	10,6	88	36 : 11	3,3	6,04 : 1,91	3,16
Jamaïque ^c	10,6	100	10 : 6	1,7	2,98 : 1,95	1,53
Alameda (pop. blanche)	17,9	91	340 : 11	30,9	15,03 : 0,47	31,98
Alameda (pop. noire)	10,9	82	15 : 1	15,0	7,24 : 0,34	21,29
El Paso (pop.d'orig.latine)	8,3	95	15 : 0	—	5,59 : 0	—
El Paso (autres pop.)	11,8	88	38 : 1	38,0	8,39 : 0,25	33,56
Suède ^c	9,8	94	2083 : 32	65,1	9,04 : 0,13	69,54
Sheffield ^c	13,4	71	658 : 48	13,7	5,57 : 0,41	13,56
Liverpool	13,8	74	404 : 33	12,2	5,89 : 0,48	12,27
Ecosse	11,4	82	381 : 24	15,9	2,95 : 0,18	16,39
Birmingham ^c	—	—	1313 : 112	11,7	10,28 : 0,91	11,30
Birmingham	11,5	73	766 : 112	6,9	6,40 : 0,91	7,03

^a Tous les taux sont ajustés à la structure d'âge de la population mondiale.

^b Tumeurs urothéliales: papillome bénin (s'il est compris), épithélioma papillaire et épithélioma de type par-malpighien.

^c Papillome bénin compris.

du gros intestin chez les Japonais installés aux Etats-Unis semble indiquer que l'agent causal est sans doute de nature essentiellement écologique, tandis que le cancer du sein, dont le taux demeure inchangé, semble dépendre davantage de facteurs inhérents à l'hôte. Le service estime qu'il conviendrait de développer les études de ce genre.

6.1 Aperçu des études

Le service a présenté, à une réunion sur les aspects méthodologiques des études de populations migrantes qui s'est tenue à l'East-West Centre, Honolulu, en février 1969, une analyse des études antérieures sur les migrants, une liste des populations migrantes dont la taille conviendrait pour de telles études, et une évaluation des possibilités d'entreprendre ce genre d'enquêtes.^{1, 2}

Le Centre régional de Singapour a, pour sa part, présenté des communications sur les variations du risque de cancer primitif du foie et de cancer du rhinopharynx chez les migrants chinois, le premier étant plus fréquent chez les Chinois nés en Chine (1,7:1), le second chez ceux qui sont nés à Singapour (1:1,8).

¹ Kmet, J. (1970) *J. chron. Dis.* (sous presse).

² Staszewski, J., Muir, C. S., Slomska, J. & Jain, D. K. (1970) *J. chron. Dis.* (sous presse).

Plusieurs régions du Canada et du Royaume-Uni où il existe de bons registres du cancer et où vivent d'importantes populations d'immigrés se prêtent bien à de telles études. Le Bureau fédéral de la Statistique du Canada, le Centre OMS de Référence pour la Classification des Maladies, à Londres, et le Registre du Cancer de Birmingham ont été présentés à cette fin.

6.2 *Mortalité en Australie*

Directeur des recherches: D^r M. G. McCall (RA/67/005)

Le D^r N. S. Stenhouse, Directeur du Département des Statistiques médicales, Université d'Australie-Occidentale, et collaborateur du D^r McCall, a fait un séjour de trois mois à Lyon en 1969, à titre de consultant. Il a remis au Centre un tableau, dressé par ordinateur, qui indique, pour des cancers de diverses localisations,¹ la répartition des décès selon le lieu de naissance et le sexe, ainsi que les taux de mortalité standardisés. Des informations analogues ont été fournies pour les maladies cérébro-vasculaires et cardio-vasculaires (CIM 400-458).

6.3 *Collecte de certificats de décès*

Des certificats de décès et des bulletins et rapport de recensement ont été demandés aux bureaux statistiques nationaux du monde entier. Jusqu'ici, 72 pays ont fait parvenir au Centre ces documents. Malheureusement, si les informations concernant le lieu de naissance sont bien recueillies, elles ne sont pas toujours codées, et, lorsqu'elles le sont, elles ne sont pas toujours mises en tableau. Le certificat de décès comporte souvent deux parties: une attestation médicale de la cause du décès, et une constatation du décès, ou permis d'inhumation. En général, dans la partie relative à la cause du décès, il n'est pas prévu de place pour mentionner le lieu de naissance. Lorsque les deux parties viennent à être séparées, leur couplage est souvent impossible par la suite.

7. FACTEURS ÉTIOLOGIQUES DU CANCER DE L'APPAREIL DIGESTIF

Le cancer de l'œsophage, dans les régions où il affecte principalement les hommes, est en général imputé à l'abus de boissons très alcoolisées, le tabac ayant un rôle synergique. Dans d'autres régions, presque toutes d'incidence très élevée, cette tumeur se rencontre aussi fréquemment dans les deux sexes et l'on manque d'indices sur son étiologie.

Les deux types de situation sont à l'étude.

¹ Cavité buccale et pharynx, œsophage, estomac, côlon, rectum, foie et voies biliaires (cancers secondaires inclus), pancréas, larynx, poumon (CIM-162 et 163 séparément), sein, col utérin, corps de l'utérus, ovaire, etc. prostate, vessie et rein, peau (mélanome malin), toutes tumeurs de la peau et du cerveau, etc.

7.1 Iran (Dr J. Kmet)

Directeur des recherches: Dr E. Mahboubi — (RA/68/008 et RA/69/008)

a) *Registre du Cancer de Mazandéran*

La première année d'activité du Registre du Cancer de Mazandéran s'est achevée en juin 1969. Les résultats ont confirmé les différences présumées entre régions de forte et de faible incidence. Les taux bruts de cancer de l'œsophage sont indiqués ci-après. Les chiffres du recensement de 1966, par âge et par sexe, sont connus pour les divers districts administratifs de la province de Mazandéran, mais ils n'ont pas encore été publiés pour les sous-districts. Etant donné que l'âge moyen est voisin de 21 ans, et que 56 % des habitants ont moins de 20 ans, ces taux bruts d'incidence seraient approximativement doublés si on les ajustait à la structure d'âge d'une population européenne (voir le tableau 5).

TABLEAU 5

REGISTRE DU CANCER DE LA PROVINCE DE MAZANDÉRAN: NOMBRE DE CANCERS DE L'ŒSOPHAGE AU COURS DE LA PREMIÈRE ANNÉE D'ACTIVITÉ, TAUX BRUTS ET TAUX CORRIGÉS DE LA STRUCTURE D'ÂGE

	Recensement de 1936	Nombre de cas	Taux bruts d'incidence pour 100 000 habitants	Taux d'incidence standardisés ^a	Taux bruts d'incidence pour le groupe d'âge 35-64 ans
Hommes	940 342	204	21,7	53,4	70,8
Femmes	901 304	182	20,2	45,7	78,3

^a Les taux sont ajustés à la structure d'âge d'une population européenne.

b) *Engagement d'un anatomopathologiste*

Afin d'améliorer les moyens de diagnostic et l'enregistrement du cancer, l'Institut de Recherche en Santé publique de Téhéran a engagé un anatomopathologiste, le Dr Salmasizade, qui travaillera à Babol et assurera gratuitement un service de biopsie à tous les praticiens de la province.

c) *Extension de l'enregistrement du cancer*

Comme la province de Gilan semble être comprise dans les régions de faible incidence, on a étendu l'enregistrement du cancer au littoral iranien occidental de la Mer Caspienne.

d) *Corrélation avec les caractéristiques physiques*

Lorsqu'on reporte les taux d'incidence bruts du cancer de l'œsophage sur des cartes indiquant les caractéristiques du sol, on constate que, dans les régions arides et semi-arides de Gorgan et de Gonbad, principalement peuplées de Turcomans, ce sont les zones où les

sols salins prédominent qui correspondent aux fréquences élevées. Les régions où l'incidence brute est relativement faible se situent dans la « ceinture pluvieuse » où le sol est le plus souvent lourd, perméable et acide. Là où coexistent des sols salins et non salins, comme c'est le cas dans la partie centrale de la province, on relève des taux d'incidence intermédiaires.

M^{lle} Paula Cook, spécialiste de géographie médicale, s'est rendue en Iran, à titre de consultant, en novembre 1969, afin d'aider à la préparation d'études, qui commenceront en 1970, sur les caractéristiques physiques et biologiques des régions de forte et de faible incidence. On trouve dans divers instituts d'Iran une quantité considérable d'informations pertinentes (géographie, sol, géologie, statistiques), mais ces données doivent être regroupées et restructurées avant de pouvoir être utilisées. Une enquête approfondie sur l'alimentation et les habitudes individuelles doit commencer en 1970.

e) *Habitudes individuelles des cancéreux*

Une étude de portée restreinte a été entreprise pour déterminer les quantités d'alcool, de tabac et d'opium consommées par les personnes atteintes de cancer de l'œsophage. Les résultats semblent indiquer que ces facteurs ne jouent pas un rôle important, d'autant plus que, dans les régions à risque élevé, ce cancer est plus fréquent chez les femmes que chez les hommes (tableau 6).

TABLEAU 6

HABITUDES INDIVIDUELLES DE 31 PERSONNES DE LA PROVINCE DE MAZANDÉRAN PRÉSENTANT UN CANCER DE L'ŒSOPHAGE DIAGNOSTIQUÉ PAR EXAMEN RADIOLOGIQUE

	Nombre de malades	Consommation d'alcool			Consommation de tabac			Consommation d'opium		
		Nulle	Faible à modérée	Forte	Nulle	Faible à modérée	Forte	Nulle	Faible à modérée	Forte
Hommes	19	14	4	1	6	6	7	7	6	6
Femmes	12	12	0	0	9	3	0	11	1	0
Total	31	26	4	1	15	9	7	18	7	6

7.2 France (D^r A. J. Tuyns)

a) *Cancer de l'œsophage* (Professeur L. Massé: RA/69/015)

Les données sur la mortalité par cancer de l'œsophage en Europe pour 1965-66 ont fait l'objet d'une analyse qui a révélé des caractéristiques différentes selon les pays. En Bretagne, une analyse géographique plus détaillée a permis de délimiter des foyers de très forte mortalité par cancer de l'œsophage, où le taux brut annuel atteint 60 pour 100 000.

Ces foyers sont souvent contigus à des zones où la mortalité est bien plus faible. On s'emploie maintenant à étendre ces investigations à des régions voisines et à des cancers d'autres localisations.

b) *Corrélation avec l'alcoolisme*

Une étude¹ de la mortalité par cancer de l'œsophage en France, au niveau du département, a confirmé la corrélation déjà connue avec la mortalité par alcoolisme + cirrhose ($r = 0,54$) et montré en outre que la corrélation avec l'alcoolisme seul ($r = 0,64$) est plus nette qu'avec la cirrhose seule ($r = 0,37$). Comme l'alcoolisme, en tant que cause de décès, affecte davantage les consommateurs de spiritueux que ceux de vin ou de bière, cette constatation corrobore l'hypothèse selon laquelle le cancer de l'œsophage, en France et notamment dans l'ouest du pays, serait lié à l'absorption de boissons fortement alcoolisées.

7.3 *Caraïbes* (D^r Ulrike de Jong)

Le cancer de l'œsophage pose un problème dans toute la région des Caraïbes: il est fréquent à la Jamaïque (hommes: 17,2 pour 100 000; femmes: 5,5 pour 100 000), à Porto Rico (hommes: 18,0; femmes: 7,7) et à Curaçao. On a montré l'importance du rôle de l'alcool (notamment de l'alcool distillé clandestinement), du tabac et des épices à Porto Rico,² mais il reste à voir si ces facteurs interviennent dans d'autres régions des Caraïbes.

Des dispositions définitives ont été prises pour une étude de cas et de témoins qui vise à déterminer le rôle de l'alcool et du tabac à la Jamaïque. La collaboration du Centre régional du CIRC et de l'Epidemiological Research Unit (à la Jamaïque) du Medical Research Council de Grande Bretagne s'est révélée très précieuse à cet égard.

À Curaçao, où l'incidence du cancer de l'œsophage est à peu près identique dans les deux sexes (en 1968-69, le Registre du Cancer de Curaçao a enregistré 20 cancers de l'œsophage chez les hommes et 15 chez les femmes, pour une population de 130 000 habitants), on attribue cette tumeur à la consommation de *funchi* (bouillie de farine de maïs) brûlant. Les personnes âgées consomment encore fréquemment du *funchi*, mais les jeunes délaissent cette nourriture dès qu'ils en ont les moyens. Des enquêtes préliminaires donnent à penser que les femmes de Curaçao consomment davantage de boissons alcooliques que celles des territoires voisins des Caraïbes. D'autres facteurs possibles devront être étudiés.

En liaison avec le service des Cancérogènes du Milieu, on a fait rassembler à la Jamaïque, à Curaçao, à Porto Rico, en Iran, en Bretagne et à Singapour, des échantillons de boissons alcooliques (de préférence fabriquées à domicile et distillées clandestinement) placés dans des flacons identiques de verre brun. Une fois affectés d'un numéro de code choisi au hasard, ils ont été expédiés aux laboratoires pour détermination de leur teneur en nitrosamines (voir p. 35).

¹ Tuyns, A. J., (1970) *Int. J. Cancer*, **5**, 152.

² Martinez, I., (1969) *J. nat. Cancer Inst.*, **42**, 1069.

7.4 *Etudes comparatives* (D^r Nubia Muñoz)

Consultant: D^r T. Hirayama

Des études effectuées en Colombie et au Mexique ont montré qu'il existe deux catégories principales de cancer gastrique: le type « intestinal » et le type « diffus »,¹ qui ne diffèrent pas seulement par leur morphologie, mais aussi par leurs caractéristiques épidémiologiques. Des arrangements ont été conclus avec des anatomopathologistes de Yougoslavie, d'Israël et de Norvège, en vue d'étudier les groupes de population où l'on a signalé des fréquences différentes du cancer gastrique.

8. ENQUÊTES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET SÉROLOGIQUES SUR LE CANCER DU FOIE EN AFRIQUE

(D^r A. J. Tuyns)

8.1 *Dakar* (D^r L. Leblanc)

Directeur des recherches: Professeur R. Masseyeff (RA/68/013)

Une enquête sérologique qui devrait porter sur 6000 hommes adultes a été entreprise à Dakar; les sujets seront examinés trois fois par an pendant deux ans. On pense que cette étude permettra d'évaluer la prévalence et l'incidence du cancer du foie dans la population examinée, et de préciser le rapport de temps entre le moment où l'épreuve de la fœtoprotéine devient positive et l'apparition de symptômes cliniques.

La nécessité de réexaminer les mêmes personnes a soulevé des difficultés, mais des mesures ont été prises pour garder le contact avec les absents. La plupart des groupes compris dans cette étude ont déjà été examinés deux fois, et certains trois. L'épreuve de la fœtoprotéine a permis jusqu'ici de déceler un cas non soupçonné, dont le diagnostic a été ultérieurement confirmé par examen clinique et anatomopathologique.

8.2 *Côte-d'Ivoire*

Directeur des recherches: D^r F. Sérié (RA/69/001)

Le service a mis au point une enquête qui vise à déterminer, par l'épreuve de l' α -fœtoprotéine sérique, la prévalence et l'incidence du cancer du foie chez l'adulte dans des échantillons représentatifs de villages du Nord et du Sud du pays.

Un comité de coordination, constitué à la Faculté de Médecine d'Abidjan (doyen: Professeur E. Pène) sous la présidence du Professeur E. Bertrand, rassemble tous les chercheurs intéressés du Ministère de la Santé (Service des Grandes Endémies) et de la Faculté

¹ Muñoz, N., Correa, P., Cuello, C. & Duque, E. (1968) *Int. J. Cancer*, 3, 809.

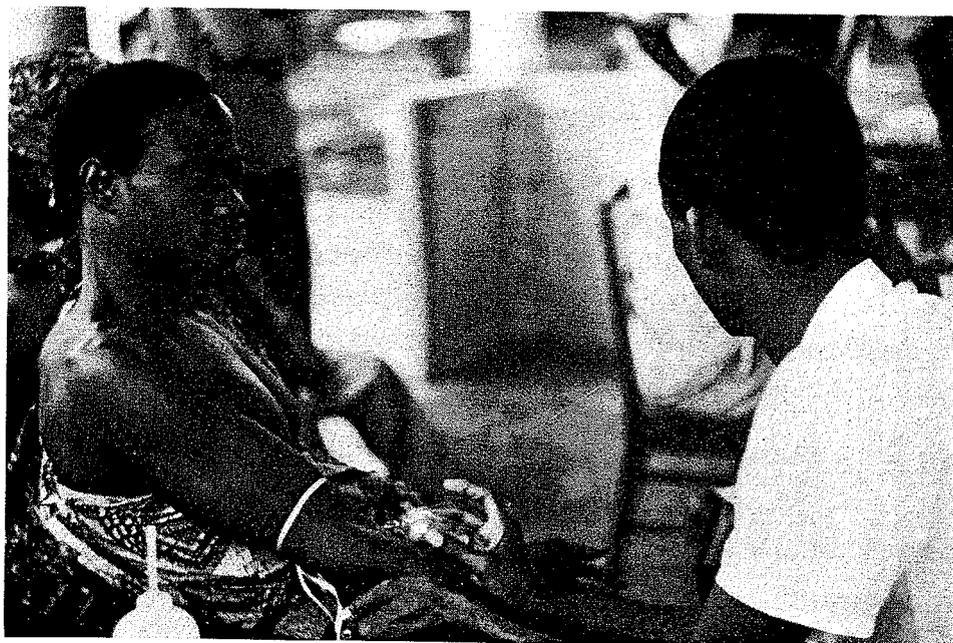


Fig. 3. Prélèvement d'un échantillon de sang au cours d'une enquête sur le cancer du foie en Côte-d'Ivoire.

de Médecine, ainsi que des membres du personnel du CIRC et du personnel de l'OMS affecté en Côte-d'Ivoire. Ce comité a élaboré un plan général et des protocoles détaillés afin de choisir l'échantillon de population adéquat et les techniques à utiliser pour l'épreuve proprement dite et pour le traitement des données.

La collecte des sérums a commencé au début de 1970 (voir fig. 3); 20 000 adultes seront examinés trois fois par an pendant deux ans. On prévoit qu'une enquête sur l'aflatoxine, du type de celle qui a été effectuée dans le district du Murang'a (voir p. 79), sera organisée parallèlement à l'enquête sérologique. D'autres études anatomopathologiques et cliniques sont envisagées.

A cette vaste étude participent plusieurs unités du CIRC. Le service des Cancérogènes chimiques et le Centre régional de Nairobi collaborent en effet activement avec le service d'Epidémiologie et de Biostatistique à ce projet de recherche multi-disciplinaire.

9. AUTRES ÉTUDES

9.1 *Cancer du col utérin* (D^r J. Kmet)

Le D^r J. Kmet fait fonction de consultant auprès de l'équipe américano-yougoslave qui étudie des populations musulmanes et chrétiennes afin de déterminer si le cancer du col pourrait être de nature vénérienne. Pour cela, on a recours à l'examen de cas et de témoins et à l'analyse sérologique, les investigations portant sur le rôle du virus de type herpétique.

9.2 *Cancer de la prostate* (D^r H. Tulinius)

Les taux de cancer de la prostate corrigés de la structure d'âge accusent d'importantes variations, puisqu'ils se situent entre 40,9 pour la population blanche du Connecticut et 0,9 chez les Chinois de Singapour. Le cancer de la prostate est la tumeur la plus fréquente chez les Suédois. On a fait valoir que les faibles fréquences enregistrées dans certains pays pourraient s'expliquer par le fait que les cancers dits « occultes » ne deviennent pas invasifs.

Le service a préparé une étude qui comporte l'examen de prostates prélevées à l'autopsie sur des sujets de certains groupes d'âge dans plusieurs régions du monde où il existe des registres du cancer. On espère ainsi déterminer :

- a) la fréquence du cancer « occulte » dans l'échantillon nécropsique de chaque groupe d'âge;
- b) l'incidence du cancer invasif dans le même groupe d'âge;
- c) le taux estimatif de conversion des cancers occultes en cancers invasifs.

Jusqu'ici, des chercheurs de cinq régions ont été pressentis et deux ont pris l'engagement ferme de participer à l'étude.

10. BIOSTATISTIQUE

Le D^r T. Williams ayant quitté le Centre pour assumer les fonctions de Professeur de Statistique à l'Université de Bristol, le service de Biostatistique a été incorporé au service d'Epidémiologie, ce qui a permis une intégration plus étroite des différents programmes et du travail statistique.

Le D^r N. S. Stenhouse, Directeur du Département des Statistiques médicales de l'Université d'Australie-Occidentale, a fait fonction de consultant auprès du Centre pendant trois mois, jusqu'à l'arrivée du D^r N. E. Day.

10.1 *Traitement de l'information*

Les services statistiques ont été passés en revue et l'on a choisi un matériel répondant aux besoins actuels du Centre en matière de traitement de l'information. Pour l'évaluation des besoins futurs, on tient compte à la fois des programmes scientifiques et des opérations administratives et financières, afin d'équiper convenablement le nouveau bâtiment.

10.2 *Statistiques du cancer à Singapour*

Les données corrigées du Registre du Cancer de Singapour pour les trois quinquennats 1950-54, 1955-59 et 1960-64 ont été transcrites sur cartes perforées et mises en tableaux. Le service effectue le même travail pour les données découlant des études de fréquence relative mentionnées plus haut.

10.3 *Etudes de corrélation* (M. D. K. Jain)

Les variations considérables de la morbidité par cancer de diverses localisations indiquent que les facteurs de milieu ont un rôle étiologique très important. On s'est efforcé d'établir des corrélations entre les taux de morbidité (ajustés à la structure d'âge de la population mondiale) et divers facteurs écologiques. A cette fin, on a utilisé les données de 17 registres du cancer à travers le monde en se limitant aux 16 localisations pour lesquelles ces registres fournissaient des informations adéquates. Des renseignements sur les variables d'ordre alimentaire, socio-économique et écologique ont été recueillis dans les pays couverts par ces registres, et l'on a mis ces variables en corrélation avec les taux de morbidité standardisés pour chaque localisation. L'observation la plus intéressante a été celle d'une corrélation très positive entre la consommation de viande et les cancers du côlon et du rectum. Dans toutes les études de ce genre, il importe de ne jamais perdre de vue les limitations inhérentes aux données utilisées.

2. SERVICE DES CANCÉROGÈNES DU MILIEU

Personnel : D^r P. BOGOVSKI (Chef du service)

D^r E. BOYLAND (Consultant à partir de mars 1970)

Personnel de secrétariat : 2

1. INTRODUCTION

Les objectifs du service sont les suivants:

a) élaborer et normaliser des méthodes et techniques permettant de recueillir sur les substances cancérogènes du milieu des données quantitatives qui puissent être utilisées dans les études internationales;

b) déterminer quels sont, parmi les cancérogènes du milieu intéressant les localisations tumorales étudiées par le CIRC, ceux auxquels il convient d'accorder la priorité;

c) rassembler des données sur la distribution de ces cancérogènes dans certaines régions géographiques;

d) promouvoir et exécuter des projets de recherche visant à mettre en évidence l'importance de cancérogènes du milieu particuliers.

2. DONNÉES QUANTITATIVES SUR LES CANCÉROGÈNES DU MILIEU

2.1 *Problèmes d'analyse*

Sur les cinq principaux groupes de substances présumées cancérogènes qui se rencontrent dans le milieu humain (Rapport technique interne du CIRC N° 68/006), les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les composés N-nitroso (nitrosamines = NA) sont très actifs dans les conditions expérimentales et largement répandus. Les méthodes d'analyse chimique de ces substances requièrent un plus grand effort de mise au point et de normalisation que celles utilisées pour les autres groupes — amines aromatiques, mycotoxines et métaux. Dans l'immédiat, les études portent donc essentiellement sur les techniques d'analyse des HAP et des NA et sur l'emploi de ces techniques dans certains projets de recherches épidémiologiques du CIRC.

2.2 *Hydrocarbures aromatiques polycycliques dans les aliments*

a) *Groupe de travail du CIRC*

Un groupe de travail s'est réuni spécialement à Lyon, le 6 mars 1969, pour étudier les problèmes pratiques posés par l'analyse des HAP dans les aliments, en particulier sur le terrain (Rapport technique interne du CIRC N° 69/002). La difficulté de l'échantillonnage a été bien mise en évidence lorsqu'on a calculé que, pour un seuil de détection de deux parties par milliard, il faudrait disposer au minimum d'un échantillon représentatif de 250 g pour chaque analyse d'une série de HAP. Le groupe a également examiné divers problèmes concernant l'extraction des HAP contenus dans les denrées alimentaires ainsi que la stabilité de ces substances. Il a proposé de soumettre certaines questions pour avis à l'Union internationale de Chimie pure et appliquée (UICPA).

b) *XXV^e Conférence de l'UICPA*

Lors de la XXV^e Conférence de l'UICPA (30 juin-8 juillet 1969), à laquelle le Dr Bogovski, Chef du service, assistait en qualité d'observateur, les questions soumises par le groupe de travail du CIRC ont été étudiées par la Commission des Substances à l'Etat de Traces de la Section de Bromatologie. La Commission n'a pas jugé opportun de mettre au point un seul système d'extraction pour l'isolement des groupes de composés potentiellement cancérigènes, leurs propriétés physiques et chimiques étant très différentes (HAP non polaires, nitrosamines polaires, aflatoxines semi-polaires, par exemple).

Les problèmes relatifs à la stabilité des HAP après conservation prolongée lui étant mal connus, la Commission a pris acte de l'accord de recherche conclu entre le CIRC et le Professeur G. Grimmer pour recueillir des données sur ce sujet (voir ci-dessous). Elle a réaffirmé la nécessité d'accorder la priorité à l'élaboration de méthodes normalisées pour l'analyse quantitative des HAP.

c) *Laboratoire de Biochimie, Hambourg, République fédérale d'Allemagne (RA/69/006)*

Directeur des recherches: Professeur G. Grimmer

Le Professeur Grimmer a étudié, par la méthode dont il est l'auteur,¹ la fraction de huit hydrocarbures aromatiques polycycliques récupérable à partir d'un homogénat de viande.

Les hydrocarbures ont été ajoutés, en quantité connue, à 200 g de viande homogénéisée et mélangée soit à un excès (1000 ml) de potasse méthanolique 1 N, soit à une quantité minimale de ce solvant (250 ml de méthanol + 25 g KOH). Avec le premier mélange, ni le chauffage préalable ni la conservation à différentes températures (4°C et 35°C) n'ont entraîné de pertes sensibles de HAP.

Le tableau 7 rend compte des résultats de la deuxième expérience.

¹ Grimmer, G. & Hildebrandt, A. (1965) *J. Chromat.*, **20**, 89; (1967) *Z. Krebsforsch.*, **69**, 223.

TABLEAU 7

RÉCUPÉRATION DE HUIT HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES AJOUTÉS À DE LA VIANDE HOMOGENÉISÉE (200 g) ET MÉLANGÉE À DU MÉTHANOL (250 ml) ET À DE LA POTASSE (25 g), APRÈS CONSERVATION PENDANT 28 JOURS À 35°C DANS L'OBSCURITÉ

Composé	Addition		Récupération	
	μg	μg	μg	%
Phénanthrène	1,22	1,58	1,58	129
Pyrène	1,08	1,00	1,00	93
Fluoranthène	1,22	1,00	1,00	82
Benzo[a]anthracène	1,01	0,88	0,88	87
Chrysène	0,91	0,84	0,84	92
Benzo[e]pyrène	1,03	0,78	0,78	76
Benzo[a]pyrène	0,98	0,69	0,69	70
Benzo[g,h,i]pérylène	1,07	0,78	0,78	73

2.3 Hydrocarbures aromatiques polycycliques dans l'air

Le Centre a réuni à Genève (10-12 décembre 1969) un groupe de travail chargé d'étudier la normalisation des techniques d'échantillonnage et d'analyse des HAP présents dans l'air (Rapport technique interne du CIRC N° 69/009). Le groupe a demandé que soit organisé un centre international de référence pour la fourniture de composés étalons aux laboratoires qui étudient les HAP en tant que facteurs de pollution du milieu. Il a également décidé que le CIRC devrait publier en 1970-1971, en collaboration avec l'OMS, un manuel des méthodes recommandées pour l'échantillonnage et l'analyse des HAP contenus dans l'air. Un rédacteur en chef (Dr E. Sawicki) et un comité de rédaction ont été désignés à cet effet.

2.4 Composés N-nitroso dans les aliments

a) *Forschergruppe für Präventivmedizin, Max Planck Institut für Immunobiologie, Fribourg-en-Brigau, République fédérale d'Allemagne (RA/68/016)*

Directeur des recherches: Dr R. Preussman

Ces recherches ont eu pour but l'élaboration a) de techniques de séparation des nitrosamines à partir de mélanges plus ou moins complexes et d'origines différentes et b) de méthodes sûres pour le dosage quantitatif de ces substances. Dans le cas des corps gras, un partage liquide-liquide dans le système acétonitrile/n-heptane a permis de récupérer 95 % de la nitrosamine dans la phase acétonitrile.¹

¹ Preussman, R. (1969) *Z. analyt. Chem.*, **247**, 54.

Une évaluation quantitative portant sur 16 nitrosamines a montré que l'entraînement par la vapeur (à la pression atmosphérique et sous vide) en deux étapes — à partir d'un milieu alcalin (NaOH 0,2 N) ou neutre, puis d'un milieu acide (acide tartrique 0,2N) — assure une bonne séparation. La chromatographie en couche mince a été étudiée comme procédé de séparation fine et l'on a constaté que les taux de récupération dépendaient de l'épaisseur de la couche, de la température et du mode d'application de la solution dans le chromatographe. On a obtenu la récupération optimale en utilisant une couche de 0,6 mm (gel de silice Pf 254) et en effectuant le développement à la température de 4°C. Pour la détermination des nitrosamines, on peut utiliser la polarographie en courant alternatif, qui permet de déceler sans difficulté des quantités de 4 µg des nitrosamines inférieures. Si l'on n'observe aucune vague au point de sensibilité maximale de l'instrument, on peut considérer que la teneur en nitrosamines d'un échantillon de 1 kg est de moins de quatre parties par milliard. Pour l'identification positive, on doit recourir à la chromatographie en phase gazeuse, à la spectrométrie de masse et, si possible, à la formation de dérivés.

b) Nitrosamines contenues dans les boissons alcooliques

Le service prépare une étude sur la teneur en nitrosamines des boissons alcooliques, en collaboration avec le service d'Epidémiologie et de Biostatistique. Les échantillons seront prélevés dans six régions géographiques (Porto Rico, Jamaïque, Curaçao, Bretagne, Iran, Singapour) qui diffèrent par l'incidence du cancer de l'œsophage. Les analyses seront confiées aux laboratoires de la British Food Manufacturer's Industrial Research Association, Leatherhead, Surrey, Royaume-Uni (Dr C. L. Walters). Voir également page 27.

Les premiers échantillons ont été reçus de Porto Rico.

c) Problèmes d'analyse posés par l'évaluation quantitative de traces de nitrosamines dans les aliments

Une réunion s'est tenue à Londres les 23 et 24 octobre 1969 pour étudier les problèmes que soulèvent l'extraction et la séparation fine des nitrosamines présentes dans des échantillons d'aliments, ainsi que leur identification et leur évaluation quantitative (Rapport technique interne du CIRC N° 69/008). Deux groupes de chercheurs ont été constitués pour entreprendre des études en collaboration: l'un examinera l'efficacité de l'acétone comme solvant d'extraction dans les conditions pratiques de travail (Coordonnateur: Dr R. Preussman), et l'autre comparera diverses techniques de chromatographie en phase gazeuse pour la détection et le dosage des nitrosamines (Coordonnateur: M. J. L. Foreman). Une réunion analogue sera convoquée en 1971.

2.5 Comité permanent des Cancérogènes du Milieu

Un Comité permanent du CIRC pour l'étude des cancérogènes du milieu (Président: Dr Ph. Shubik) a été créé. Ses principaux objectifs sont les suivants:

a) examiner les cancérogènes pouvant intéresser différentes localisations de tumeurs et décider du rang de priorité à donner à leur étude dans les programmes épidémiologiques du CIRC;

b) conseiller le service des Cancérogènes du Milieu en vue de l'organisation de programmes particuliers;

c) étudier d'autres problèmes se rapportant à la cancérogénèse écologique.

3. PROJET DE RECHERCHE SUR LES RAPPORTS ENTRE AMIANTE ET CANCER

Directeurs des recherches: D^r J. C. Gilson, D^r J. C. Wagner (RA/67/002)

Une réunion pour la coordination des recherches sur le cancer dû à l'amiante s'est tenue à Lyon le 25 février, avec la participation du D^r J. C. Gilson, du D^r J. C. Wagner et de plusieurs chercheurs italiens (Rapport technique interne du CIRC N° 69/001). Après avoir passé en revue les études faites dans le cadre de l'accord de recherche, les participants ont reconnu qu'un grand nombre de problèmes attendent encore une solution. La collaboration éventuelle de spécialistes italiens a été envisagée. Lors d'une autre réunion de coordination tenue en juin à Cardiff, Royaume-Uni, il a été décidé de reconduire l'accord de recherche pour une deuxième période de trois ans, en raison de l'importance internationale du problème.

3.1 Finlande

a) *Etude rétrospective et prospective des travailleurs de deux mines d'anthophyllite en Finlande* (D^r L. Monkman et D^r R. Kiviluoto)

On a continué de rassembler des données sur un groupe de 1902 mineurs d'amiante et, en mai 1969, le taux de couverture a atteint 95,33 %. Parmi les mineurs employés entre 1936 et 1967, 51 seulement ont échappé à l'enquête. L'analyse des certificats de décès de 254 mineurs d'amiante morts avant mai 1969 a montré que 21 d'entre eux avaient succombé à un cancer du poumon, contre 12 dans le groupe témoin. Parmi les individus qui avaient travaillé plus de 10 ans dans les mines, 33 étaient décédés; sur ce total, 19 avaient eu une asbestose et 8 un cancer du poumon. Le D^r Matti Hakama, du Registre du Cancer de Finlande, à Helsinki, fera prochainement parvenir au Centre les résultats de son analyse statistique des données.

b) *Etude anatomopathologique de poumons exposés aux poussières d'amiante dans la région finlandaise des mines d'amiante*

En liaison avec le D^r Tudor Morris, biochimiste de la Pneumoconiosis Unit du Medical Research Council de Grande-Bretagne, les résultats d'analyses chimiques de poumons de

mineurs d'amiante ont été comparés aux observations anatomopathologiques. Les conclusions préliminaires de cette étude, qui porte sur 84 paires de poumons, font apparaître l'existence d'une corrélation entre la quantité d'hydroxyproline, l'importance de la fibrose et le nombre de corps asbestosiques.

3.2 Grande-Bretagne

a) *Registre du mésothéliome*

Avec l'aide du CIRC, une secrétaire et un technicien ont été engagés pour le Registre du mésothéliome, tandis que le centre prévu était créé dans le service du Dr K. F. W. Hinson au Brompton Hospital de Londres. Au cours de l'année écoulée, le Mesothelioma British Panel s'est vu soumettre 125 cas de mésothéliome aux fins de diagnostic. Depuis la création du Registre, en 1965, des renseignements ont été rassemblés sur plus de 600 cas. Les membres du British Panel, réunis en janvier 1970, ont estimé qu'il convenait maintenant d'analyser ces renseignements, en association avec les épidémiologistes et les divers services gouvernementaux intéressés, avant de recueillir davantage de matériel.

Le centre est également chargé des travaux d'anatomopathologie nécessités par les cinq grandes enquêtes épidémiologiques entreprises en Grande-Bretagne sur le problème des rapports entre amiante et cancer.

Le technicien du Registre a préparé, à l'intention du Dr Chang Hyun Um, le matériel de l'étude rétrospective sur la fréquence des corps asbestosiques observés lors d'examen nécropsiques à Londres.

Le Dr Blanche Butler, précédemment boursier de recherche du CIRC et aujourd'hui Maître de Conférences de Cytologie à l'Université de Manchester, s'emploie à élaborer des critères pour le diagnostic des mésothéliomes diffus d'après les cellules observées dans les épanchements pleural et péritonéal. Cette étude s'impose d'autant plus qu'une enquête menée dans le personnel de la Marine britannique a mis en évidence un certain nombre de cas d'épanchements asymptomatiques récidivants qui appellent des investigations.

b) *Etude rétrospective de la fréquence des corps asbestosiques lors d'examen nécropsiques effectués à Londres, 1936-66*

Le Dr Chang Hyun Um a achevé son enquête rétrospective sur les échantillons de poumons de malades décédés en 1936, 1946, 1956 et 1966 que lui avait fournis le Dr P. C. Meyer, Director of Pathology, The Whittington Hospital, Londres. Il a constaté une augmentation, de décennie en décennie, du nombre des corps asbestosiques contenus dans les poumons, parallèlement à l'accroissement des importations d'amiante en Grande-Bretagne. Les résultats de 1966 corroborent les observations faites à Londres dans le cadre de l'enquête sur dix secteurs urbains (voir ci-dessous). On se propose d'entreprendre une analyse détaillée de ce matériel pour déterminer si le type de fibre rencontré dans les poumons a changé au cours des trente années considérées. La distribution épidémiologique des cas sur lesquels porte l'enquête est à l'étude.

c) *Enquête internationale dans dix villes*

Cette enquête a été en partie financée par le CIRC, notamment pour la collecte de matériel dans le comté de Galway, Irlande, qui a servi de région témoin non polluée. Les résultats préliminaires d'une enquête sur la fréquence des corps asbestosiques dans les poumons d'habitants de dix agglomérations européennes — huit industrielles et deux rurales — ont confirmé les taux élevés enregistrés en Finlande. Les fréquences observées dans les villes industrielles sont toutes du même ordre et bien supérieures à celles des régions rurales témoins de Galway, Irlande, et Dorchester, Angleterre. La valeur de cette enquête a été contestée par certains chercheurs qui ont émis l'hypothèse que les prétendus corps asbestosiques pourraient, en fait, ne pas contenir d'amiante. Le Dr F. D. Pooley procède à l'étude d'un échantillon statistique du matériel recueilli au cours de l'enquête et il a jusqu'ici confirmé la présence de fibres d'amiante dans les corps asbestosiques observés par les anatomopathologistes.

d) *Identification de l'amiante dans les tissus*

En collaboration avec le Dr V. Timbrell, de la Pneumoconiosis Unit du Medical Research Council, à Penarth, le Dr F. D. Pooley, du Department of Mineral Exploitation, University College of South Wales and Monmouthshire, Cardiff, a pu mettre au point des techniques de microscopie et de diffraction électroniques qui permettent de différencier les principaux types d'amiante couramment observés dans les coupes histologiques. Cette étude a été en partie soutenue par le CIRC.

3.3 *Chypre*

Poursuivant des recherches antérieures, le Dr J. C. Gilson, le Dr V. Timbrell et le Dr F. D. Pooley se sont rendus à Chypre. Le Dr Gilson a lu les radiographies de 1000 mineurs et les autorités chypriotes dressent maintenant les états de service des travailleurs intéressés.

Un cas incontestable de mésothéliome pleural a été diagnostiqué chez une femme qui vit à proximité des mines. L'analyse qu'a faite le Dr Pooley du tissu pulmonaire de cette malade n'a pas mis en évidence de chrysotile, mais a laissé soupçonner la présence d'amphibole. L'enquête menée dans la mine a révélé l'existence de quantités considérables de trémolite dans le minerai, ce qui n'avait pas encore été signalé.

3.4 *Afrique méridionale*

a) Le Dr J. C. Gilson, le Dr J. C. Wagner, le Dr V. Timbrell, le Dr F. D. Pooley, le Dr L. Meurman et le Dr K. Kiviluoto ont participé à une Conférence internationale sur la Pneumoconiose à Johannesburg en avril 1969. Il a été présenté à cette conférence divers documents traitant d'investigations partiellement ou intégralement soutenues par le CIRC en application de l'accord de recherche sur les rapports entre amiante et cancer.

b) Le Dr Gilson et le Dr Wagner ont visité la région des mines d'amosite du Transvaal septentrional. Ils ont confirmé qu'en dépit d'une remarquable analogie entre les minéraux

de crocidolite et d'amosite, des mésothéliomes n'ont été observés jusqu'ici que dans les régions où l'on trouve de la crocidolite.

Bien que les médecins des hôpitaux ruraux, dans la région des gisements d'amosite, connaissent bien le problème du mésothéliome chez les mineurs d'amiante, un seul cas certain de cette maladie a été diagnostiqué en dix ans; un autre cas possible faisait encore l'objet d'investigations.

c) Des échantillons d'amiante ont été recueillis dans toute la région sud-africaine où l'on trouve des gisements d'amphibole (soit du fleuve Orange, au sud, au Transvaal septentrional) afin de comparer les diamètres des fibres. Les résultats obtenus par le D^r Timbrell et le D^r Pooley donnent à penser que la crocidolite du Transvaal s'apparente plus étroitement à l'amosite qu'à la crocidolite du Cap.

3.5 URSS

Le Professeur L. Shabad et le D^r L. N. Pylev (Moscou) répètent, avec des poussières et un matériel identiques, les expériences intrapleurales effectuées à la Pneumoconiosis Unit du Medical Research Council de Grande-Bretagne. Le Professeur Kogan (Sverdlovsk) a adressé des échantillons de fibre d'amiante au D^r Timbrell et au D^r Pooley aux fins de comparaison avec les échantillons standard de l'UICC.

3.6 Pays-Bas

Le D^r J. Stumphius a découvert dans les chantiers navals de Flessingue plusieurs cas de mésothéliome associés à l'amiante.¹ Il poursuit actuellement son enquête avec le Professeur J. Zielhuis, afin de déterminer s'il existe bien une corrélation particulière entre les tumeurs mésothéliales et le travail de soudure.

4. ÉTUDES SUR LES HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES EN CULTURES D'ORGANES

Des explants de peau et d'œsophage de souris adulte ont été cultivés dans divers milieux nutritifs auxquels on avait ajouté du benzo[*a*]pyrène, de la caféine et du diméthylsulfoxyde. Selon les résultats préliminaires, la proportion de cellules épithéliales et de fibroblastes binucléés est plus élevée quand le matériel a subi pendant 5 jours l'action d'une solution de caféine à 0,01 %. Le benzo[*a*]pyrène (0,1 µg/ml de milieu) provoque une activité mitotique plus intense et un polymorphisme cellulaire plus marqué que dans les explants témoins.

¹ Stumphius, J. & Mayer, P. B. (1968) *Ann. occup. Hyg.*, **11**, 283.

3. SERVICE DES CANCÉROGÈNES BIOLOGIQUES

Personnel : D^r G. BLAUDIN DE THÉ (Chef du service)

D^r A. GESER

D^r D. SIMKOVIC

D^r NUBIA MUÑOZ

D^r R. SCHMAUZ

M. J. C. AMBROSIONI

M. T. B. GREENLAND

M^{me} E. GALATIUS

Personnel de secrétariat et de laboratoire : 9

1. INTRODUCTION

Le service des Cancérogènes biologiques poursuit ses recherches sur le rôle oncogène des virus, en particulier chez l'homme.

a) Des études intégrées, en laboratoire et sur le terrain, sont en cours sur les tumeurs suivantes:

i) cancer du rhinopharynx;

ii) lymphome de Burkitt;

iii) cancer de l'appareil génital (pénis et col utérin).

b) La création, à Lyon, d'un centre international de référence pour les virus des tumeurs aviaires est à l'étude.

c) On examine diverses techniques séro-épidémiologiques en vue de mettre au point des méthodes qui conviennent pour les enquêtes sur le terrain.

2. ÉTUDES SUR LE CANCER DU RHINOPHARYNX

Au programme des recherches sur le cancer du rhinopharynx participent des centres collaborateurs d'Asie du Sud-Est et d'Afrique et des laboratoires d'Europe et des États-Unis d'Amérique.

2.1 Centres collaborateurs sur le terrain

a) *Medical and Health Department Institute of Radiology, Kowloon, Hong Kong*
(RA/68/007)

Directeur des recherches: D^r H. C. Ho, Spécialiste principal, responsable de l'Institut

L'exécution de l'accord de recherche conclu en 1968 s'est poursuivie. Quatre-vingt-deux spécimens biopsiques de cancers du rhinopharynx, 11 d'autres tumeurs ORL, 16 d'amygdalites et 12 de rhinopharynx cliniquement normaux ont été envoyés de Hong Kong à Lyon, aux fins d'études en culture tissulaire. Le Centre a également reçu 351 sérums de malades atteints de cancer du rhinopharynx, 189 sérums prélevés à différents intervalles après radiothérapie, 29 sérums de parents de malades et 189 de divers témoins. Des fractions aliquotes de ces sérums ont été adressées aux laboratoires collaborateurs du Virus Laboratory, Children's Hospital, Philadelphie, Penn., Etats-Unis d'Amérique (D^r W. Henle et D^r G. Henle) et au Département de Biologie des Tumeurs de l'Institut Karolinska, Stockholm (Professeur G. Klein). Les résultats obtenus avec ce matériel sont présentés dans les sections 2.2 a) et b) et 2.3.

L'étroite collaboration du D^r Ho s'est révélée très précieuse pour le CIRC. En 1970, il est prévu d'exécuter certains des travaux de laboratoire à l'Institut de Radiologie de Hong Kong.

b) *Centre régional du CIRC, Singapour (RA/67/008)*

Centre régional OMS de Recherche et de Formation en Immunologie, Singapour (RA/69/012)

Directeurs des recherches: Professeur K. Shanmugaratnam, Directeur du Centre régional du CIRC

D^r D. S. Nelson, Directeur du Centre régional OMS de Recherche et de Formation en Immunologie

Les activités en cours sont exposées en détail dans le rapport du Centre régional (page 86).

Le Centre régional a achevé la collecte de 343 échantillons de sérum dans certains groupes d'âge des populations chinoise et indo-pakistanaise de Singapour, puis il les a envoyés au CIRC. Des fractions aliquotes ont été remises à l'Unité de Virologie de l'Institut national de la Santé et de la Recherche médicale de Lyon (Professeur R. Sohier). Ces sérums sont soumis à des épreuves de titrage des anticorps fixant le complément contre différents adénovirus et étudiés par immunofluorescence pour détecter les anticorps dirigés contre le virus de type herpétique, afin d'établir une éventuelle corrélation entre l'infection par ce virus et la prévalence du cancer du rhinopharynx (voir section 2.2 c).

c) *Service d'oto-rhino-laryngologie, Kenyatta National Hospital, Nairobi*

Directeur des recherches: M. P. Clifford, F.R.C.S.

M. Clifford a fait parvenir au Centre un certain nombre de biopsies de cancers du rhinopharynx par l'intermédiaire du Professeur G. Klein, de Stockholm. Ce matériel a été utilisé pour des études en culture tissulaire.

d) *Département de Pathologie, Université Makerere, Kampala, Ouganda, (RA/69/002)*

Directeur des recherches: Professeur M. S. R. Hutt

Le D^r R. Schmauz, Assistant de recherche du CIRC, a mené une enquête épidémiologique sur le cancer du rhinopharynx, sous la direction du Professeur Hutt, en recueillant des échantillons de sérum et des spécimens biopsiques. Il a également fait des recherches sur les cancers du pénis et du col utérin (voir page 49).

2.2 Laboratoires collaborateurs

a) *Département de Biologie des Tumeurs, Institut Karolinska, Stockholm, (RA/67/003)*

Directeur des recherches: Professeur G. Klein

Le laboratoire du Professeur Klein a effectué des travaux d'immunologie sur des sérums de malades atteints de cancer du rhinopharynx, ainsi que sur les lignées permanentes obtenues à partir de tels cancers dans les laboratoires du CIRC. Dans les sérums de malades, on a constaté la présence d'anticorps se fixant sur la membrane (test de Klein) et, lorsqu'on a utilisé comme cellules cibles des lignées cellulaires continues provenant d'un lymphome de Burkitt ou d'un cancer du rhinopharynx, les sérums ont manifesté un fort pouvoir inhibiteur contre des sérums de référence marqués à la fluorescéine.¹

Une autre étude² a montré que lorsqu'on utilise le test de Klein on n'observe aucune différence essentielle entre la lignée cellulaire LY-1 provenant de cancers du rhinopharynx et les lignées dérivées de lymphomes de Burkitt ou de mononucléoses infectieuses.

b) *Virus Laboratory, Children's Hospital of Philadelphia, Penn., Etats-Unis d'Amérique*

Directeurs des recherches: D^r W. Henle et D^r G. Henle

Ce laboratoire a analysé la plupart des sérums recueillis à Hong Kong sur des personnes atteintes de cancer du rhinopharynx et sur des sujets témoins.

Les principaux résultats constatés ont été les suivants: le test de Henle a montré que tous les sujets atteints de cancer du rhinopharynx possédaient des anticorps dirigés contre le virus de type herpétique (étroitement apparenté au virus Epstein-Barr); 84 % d'entre eux avaient un titre d'anticorps élevé (égal ou supérieur à 1:160), tandis que les divers groupes témoins accusaient un titre bien plus faible. Autre observation intéressante, le titre d'anticorps mesuré par immunofluorescence indirecte (Henle) semble augmenter à mesure que la maladie atteint un stade plus avancé. Sur 10 personnes présentant un cancer du rhinopharynx limité à la muqueuse, 5 seulement avaient un titre élevé; 92 des 115 malades présentant une extension locale de la tumeur ou une atteinte des ganglions lymphatiques

¹ de Schryver, A., Friberg, C. S. jr., Klein, G., Henle, W., Henle, G., de Thé, G., Clifford, P. & Ho, H. C. (1969) *Clin. exp. Immunol.*, 5, 443.

² de Schryver, A., Klein, G. & de Thé, G. (1970) *Clin. exp. Immunol.*, (sous presse).

régionaux accusaient un titre élevé, ainsi que 57 des 58 sujets présentant une atteinte des ganglions des creux sus-claviculaires ou d'autres métastases.¹

c) *Unité de Virologie, Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, Lyon, (RA/68/012)*

Directeur des recherches: Professeur R. Sohier

Ce laboratoire a recherché, par fixation du complément et immunofluorescence, les anticorps dirigés contre différents adénovirus et contre le virus de type herpétique dans des échantillons de sérum provenant pour la plupart de Singapour. Les résultats obtenus sont

TABLEAU 8
ANTICORPS DIRIGÉS CONTRE LE VIRUS DE TYPE HERPÉTIQUE
(TEST DE HENLE) DANS DES SÉRUMS RECUEILLIS
À SINGAPOUR
(Unité de Virologie, Institut national de la Santé et de la Recherche
médicale, Lyon)

Titre (test de Henle)	Origine des sérums			
	Cancer du rhinopharynx		Tumeur autre que le cancer du rhinopharynx (12 échantillons)	Affection non maligne (6 échantillons)
	Cas confirmés (33 échantillons)	Biopsies négatives (19 échantillons)		
<10	0	1	0	0
10	0	3	3	0
40	1	4	5	2
80	4	5	1	1
160	3	1	1	0
320	8	1	1	3
640	7	2	1	0
1280	5	1	0	0
2560	5	1	0	0

indiqués dans les tableaux 8 et 9. On s'emploie actuellement à mettre au point certaines des épreuves de laboratoire nécessaires pour la vaste étude séro-épidémiologique du cancer du rhinopharynx qui sera entreprise en Asie du Sud-Est. Une étude pilote des sérums recueillis en France dans la population générale a été achevée (tableau 10).

d) *Sloan-Kettering Institute, New York, N.Y., Etats-Unis d'Amérique*

Directeur des recherches: D^r L. J. Old

Etudiant la présence d'anticorps immuno-précipitants dans un petit nombre de sérums, ce laboratoire a constaté une similitude entre les sérums de personnes atteintes de cancer

¹ Henle, W., Henle, G., Burtin, P., Cachin, Y., Clifford, P., de Schryver, A., de Thé, G., Diehl, V., Ho, H. C. & Klein, G. (1970) *Clin. exp. Immunol.*, (sous presse).

TABLEAU 9

**ANTICORPS DIRIGÉS
CONTRE DES ANTIGÈNES D'ADÉNOVIRUS SPÉCIFIQUES DE
GROUPE (TEST DE FIXATION DU COMPLÉMENT) DANS DES SÉRUMS RECUEILLIS À SINGAPOUR**

(Unité de Virologie, Institut national de la Santé et de la Recherche
médicale, Lyon)

Dilution ^a	Origine des sérums			
	Cancer du rhinopharynx		Tumeur autre que le cancer du rhinopharynx (12 échantillons)	Affection non maligne (6 échantillons)
	Cas confirmés (33 échantillons)	Biopsies négatives (19 échantillons)		
2	17	11	6	5
± 2	5	3	3	0
2	4	0	2	1
± 4	0	0	1	0
4	0	1	0	0
± 8	4	1	0	0
8	0	1	0	0
± 16	0	1	0	0
16	1	0	0	0
± 32	1	1	0	0
64	1	0	0	0

^a Titres exprimés par l'inverse de la dernière dilution positive.

TABLEAU 10

**ÉTUDE SÉRO-ÉPIDÉMIOLOGIQUE, PAR LE TEST DE HENLE, DE L'INFECTION PAR
LE VIRUS DE TYPE HERPÉTIQUE DANS DES SÉRUMS RECUEILLIS EN FRANCE: DISTRIBUTION
DES TITRES D'ANTICORPS EN FONCTION DU GROUPE D'ÂGE**

(Unité de Virologie, Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, Lyon)

Titre d'anticorps	Groupes d'âge											Tous âges (279 sé- rums)
	Mois			Années								
	0-6 (6 sé- rums)	7-12 (24 sé- rums)	12-24 (48 sé- rums)	2-5 (25 sé- rums)	6-10 (25 sé- rums)	11-20 (25 sé- rums)	21-30 (25 sé- rums)	31-40 (25 sé- rums)	41-50 (26 sé- rums)	51-60 (25 sé- rums)	>60 (25 sé- rums)	
<10	5	21	25	11	10	3	6	8	4	5	2	100
10	1	2	10	7	6	10	6	9	11	5	5	72
40	0	0	5	4	3	4	5	7	4	5	4	41
80	0	0	4	2	3	4	4	0	4	5	5	31
160	0	1	2	0	3	3	3	1	3	3	8	27
320	0	0	2	1	0	1	1	0	0	2	1	8
% anti- corps ≥ 10	16,6	12,5	47,9	56	60	88	76	68	84	80	92	

du rhinopharynx et ceux de sujets atteints de lymphome de Burkitt, avec, toutefois, dans les premiers, une ligne de précipitation qui ne s'observe pas dans les seconds.

e) *Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer, Centre national de la Recherche scientifique, Villejuif, France*

Directeur des recherches: D^r P. Dubouch

Quelques expériences préliminaires ont été entreprises dans cet institut à l'aide de matériel issu de cancers du rhinopharynx. On essaie notamment d'infecter des cellules de babouin *in vitro* à l'aide de virus de type herpétique provenant de cellules tumorales irradiées.

2.3 Etudes faites dans les laboratoires du CIRC

Le service a procédé à des études expérimentales sur des biopsies de cancer du rhinopharynx et sur les sérums correspondants, dans les laboratoires mis à la disposition du Centre par l'Unité de Virologie de l'Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, à Lyon (Directeur: Professeur R. Sohier).

a) Cultures tissulaires

Des spécimens biopsiques de cancer du rhinopharynx, reçus pour la plupart de Hong Kong mais aussi de Nairobi et de Kampala, ont été cultivés *in vitro*. Quatre types différents de cultures ont été obtenus:

- i) croissance épithélioïde, limitée dans le temps (4 à 12 semaines) et l'espace (quelques millimètres autour des explants);
- ii) production lymphocytaire précoce, d'une durée d'une à trois semaines;
- iii) cultures fibroblastoïdes (primaires ou secondaires à la croissance épithéliale) présentant parfois une configuration entrecroisée; et
- iv) « transformation lymphoblastoïde », observée dans 28 % des cultures et aboutissant à l'établissement de lignées lymphoblastoïdes indépendantes de longue durée.

Le tableau 11 indique les proportions de biopsies de cancers du rhinopharynx, reçues à Hong Kong entre janvier et août 1969, avec lesquelles ces types de cultures ont été obtenus.

TABEAU 11

TYPES DE CULTURES OBTENUS À PARTIR DE 69 SPÉCIMENS BIOPSIQUES DE CANCERS DU RHINOPHARYNX ENTRE JANVIER ET AOÛT 1969

	Nombre	Pourcentage
Croissance épithélioïde	18	26
Production lymphocytaire précoce	47	70
Cultures fibroblastoïdes	53	76
Cultures lymphoblastoïdes de longue durée	19	28

Quelques-unes des lignées se sont révélées tributaires par intermittence de la présence de fibroblastes, mais la plupart étaient entièrement indépendantes.

Les cultures témoins provenant de biopsies de tumeurs ORL autres que le cancer du rhinopharynx, d'amygdales enflammées d'enfants et de rhinopharynx cliniquement exempts de tumeurs ont abouti à des types de cultures analogues, avec transformation lymphoblastoïde et établissement de lignées lymphoblastoïdes indépendantes de longue durée. Ces résultats ne confirment ni n'infirmement le pouvoir oncogène éventuel d'un virus transformant, car on sait que les virus oncogènes à ADN et à ARN peuvent infecter des tissus non tumoraux et y proliférer. En outre, les personnes atteintes de cancer du rhinopharynx ont ceci de caractéristique qu'elles sont toutes infectées par le virus de type herpétique et présentent une forte réponse immunitaire, alors que dans la population générale on n'observe qu'environ 80 % de sujets positifs avec un faible titre moyen d'anticorps.

On a étudié la relation entre le degré d'infiltration lymphoplasmocytaire des biopsies de cancer du rhinopharynx, leur comportement en culture de tissu et les titres de Henle des sérums correspondants. Comme le montre le tableau 12, le seul paramètre qui évolue parallèlement à l'infiltration lymphoplasmocytaire de la tumeur est la fréquence de la production lymphocytaire précoce. Le degré d'infiltration lymphoplasmocytaire des tumeurs n'influe ni sur le titre de Henle ni sur la fréquence de la transformation lymphoblastoïde.

TABLEAU 12

RELATION ENTRE LE DEGRÉ D'INFILTRATION LYMPHOPLASMOCYTAIRE DES BIOPSIES DE CANCER DU RHINOPHARYNX ET, RESPECTIVEMENT, LA FRÉQUENCE DE LA PRODUCTION LYMPHOCYTAIRE PRÉCOCE, LA TRANSFORMATION LYMPHOBLASTOÏDE ET LE TITRE DE HENLE DES SÉRUMS CORRESPONDANTS ^a

Degré d'infiltration lymphoplasmocytaire de la tumeur	Nombre de cas étudiés	Nombre de productions lymphocytaires précoces	Nombre de transformations lymphoblastoïdes et de cultures lymphoblastoïdes de longue durée	Titre de Henle faible	Titre de Henle élevé (1:160)
Modéré	21	14 (67 %)	7 (33 %)	2 (9,5 %)	19 (90 %)
Important	14	13 (93 %)	4 (28 %)	2 (14 %)	12 (86 %)
Total	35	27 (77 %)	11 (31 %)	4 (12 %)	31 (88 %)

^a Les résultats rassemblés dans ce tableau ont été reçus du Virus Laboratory, Children's Hospital of Philadelphia, Penn., États-Unis d'Amérique (D' W. Henle et D' G. Henle).

Le tableau 13 indique la fréquence de la transformation lymphoblastoïde dans des cultures dérivées respectivement de cancers du rhinopharynx et de prélèvements effectués sur des malades témoins dans les divers groupes d'âge.

b) Microscopie électronique

Des biopsies de tumeurs et des cultures tissulaires obtenues à partir d'elles ont été étudiées en microscopie électronique. Les inclusions nucléaires et l'empéripolèse signalés

TABLEAU 13

FRÉQUENCE COMPARÉE DE LA TRANSFORMATION LYMPHOBLASTOÏDE DANS DES CULTURES OBTENUES À PARTIR DE CANCERS DU RHINOPHARYNX ET DE PRÉLÈVEMENTS TÉMOINS, PAR GROUPES D'ÂGE

Groupes d'âge	Personnes atteintes de cancer du rhinopharynx ^a		Malades témoins ^{a, b}	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
0-14 ans	—	—	2/7	0/1
15-29 ans	0/1	1/5	1/3	1/6
30-49 ans ^c	10/31	3/9	0/5	1/2
50 ans et plus	4/20	1/3	1/3	1/1
Total partiel	14/42 (33 %)	5/17 (29 %)	4/18 (22 %)	3/10 (30 %)
Total	19/69 (27,5 %)		7/28 (25 %)	

^a Dans chaque paire de chiffres, le premier chiffre est le nombre de cultures à transformation lymphoblastoïde et le second le nombre total de cultures.

^b Le groupe témoin se composait de malades présentant soit une tumeur ORL autre qu'un cancer du rhinopharynx, soit une inflammation des amygdales ou un rhinopharynx cliniquement exempt de tumeur.

^c Groupe d'âge le plus exposé au risque de cancer du rhinopharynx chez les Chinois du sexe masculin.

l'an dernier ont été confirmés. On a établi l'existence d'un virus de type herpétique dans toutes les lignées permanentes, quelle qu'en soit l'origine. Des expériences préliminaires ont été entreprises en vue de déterminer les conditions les plus favorables pour la synthèse virale.

c) Etudes immunologiques

M. T. Greenland a perfectionné une technique comportant le marquage des anticorps à l'iode radioactif, afin de faciliter l'analyse antigénique des tumeurs et des anticorps correspondants dans les sérums de malades, et la comparaison des résultats obtenus avec ceux des tests de Henle et de Klein. On espère également mettre au point une épreuve automatique qui puisse être appliquée à l'analyse des grands nombres d'échantillons provenant des études sur le terrain.

Afin de déterminer s'il serait possible de déceler des anticorps multiples mais différents dans chaque sérum, on a développé la technique de manière à apparier, suivant un schéma matriciel, chaque sérum avec tous les autres sérums soumis à l'expérience. Cette méthode s'est révélée d'une grande sensibilité. On a pu ainsi détecter des différences minimes de réactivité des antigènes et des anticorps, et déterminer des titres absolus d'activité anticorps, exprimés en poids de gamma-globuline dans un volume donné de sérum. L'absence de certains anticorps dans quelques sérums a été établie. Pourtant il est apparu que ces anticorps, lorsqu'ils étaient présents, étaient dirigés contre des antigènes tumoraux. En outre, toutes les lignées cellulaires n'ont pas le même spectre antigénique. On espère arriver finalement à démontrer qu'il existe plusieurs systèmes antigènes/anticorps chez les sujets atteints de tumeurs du rhinopharynx, et l'on envisage de comparer les observations cliniques avec les titres d'anticorps spécifiques d'un seul antigène.

La même technique a été utilisée pour diverses études sur modèles expérimentaux: cycle lytique du virus SV 40 dans des cellules de rein de singe vervet; cycle de reproduction et de transformation du virus du sarcome de Rous sur des fibroblastes de poulet ou des cellules de hamster; hétérocaryons formés par des cellules de hamster transformées par le virus du sarcome de Rous avec des cellules permissives de poulet. Ces études sur modèles ont confirmé que la technique du marquage à l'iode radioactif est d'une sensibilité très satisfaisante, car de petits échantillons cellulaires et de très faibles concentrations d'anticorps ont suffi pour obtenir des mesures précises.

2.4 *Développement des études sur la relation entre le cancer du rhinopharynx et le virus de type herpétique* (en collaboration avec le National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique)

Par le moyen de son Special Cancer Virus Programme, le National Cancer Institute, US Public Health Service, joint ses efforts à ceux du Centre en vue d'étudier sur le terrain et en laboratoire la relation entre le virus de type herpétique et le cancer du rhinopharynx. Un projet de contrat de financement commun a été accepté.

Les objectifs des études envisagées ont été ainsi définis:

- a) obtenir une image séro-épidémiologique de l'infection par le virus de type herpétique dans différents groupes humains ayant un risque élevé ou faible de cancer du rhinopharynx;
- b) déterminer le taux de conversion (à la positivité) par mesure directe dans certains groupes de population qui seront suivis pendant deux ans;
- c) étudier les variations du titre d'anticorps sériques sur une période de deux ans;
- d) étudier les propriétés immunologiques et biologiques du virus de type herpétique associé au cancer du rhinopharynx;
- e) définir le rapport existant entre ce virus et le virus Epstein-Barr associé au lymphome de Burkitt;
- f) étudier les caractéristiques immunologiques des personnes atteintes de cancer du rhinopharynx après traitement et, le cas échéant, rechute;
- g) étudier l'immunité cellulaire chez des sujets atteints de cancer du rhinopharynx;
- h) rechercher, par typage des tissus, s'il existe un marqueur génétique associé à la prédisposition au cancer du rhinopharynx.

Une conférence s'est tenue en janvier 1970 pour mettre au point le programme des collectes de sérums qui seront faites à Singapour, à Hong Kong et à Lyon. Le Dr Hirayama, du Centre national du Cancer de Tokyo, y a exposé les travaux du groupe d'étude japonais et formosan qui procède à des recherches sur le cancer du rhinopharynx à Taïwan. Des plans de coordination des deux projets ont été établis.

3. ÉTUDES SUR LE LYMPHOME DE BURKITT

Du 14 au 18 janvier 1970, le service a organisé une table ronde pour faire le point des études entreprises en Afrique sur le lymphome de Burkitt et pour fixer des priorités. Les participants étaient pour la plupart des épidémiologistes et des chercheurs ayant une bonne connaissance des conditions régnant en Afrique orientale. Ils ont examiné la situation épidémiologique dans le district du West Nile et pris connaissance d'un rapport sur l'enquête sérologique longitudinale entreprise par l'Institut de Recherches virologiques d'Afrique orientale (D^r G. N. Kafuko) et le Département de Médecine préventive de l'Université Makerere (D^r R. H. Morrow). Les résultats sérologiques obtenus à la suite de la première prise de sang n'étaient pas encore complets, mais il a été admis qu'une fois la deuxième prise de sang effectuée sur les mêmes personnes et ses résultats analysés, on pourrait vérifier par une étude longitudinale l'hypothèse d'un rôle étiologique primordial du virus Epstein-Barr dans le lymphome de Burkitt. Les participants ont estimé que l'observation suivie pendant cinq ans d'environ 50 000 enfants dans le district du West Nile devrait fournir un assez grand nombre de cas de lymphome de Burkitt pour qu'on puisse répondre aux questions fondamentales concernant le rôle du virus Epstein-Barr.

La seconde prise de sang aura lieu en avril/mai 1970. On se propose donc de réunir un groupe de travail en Afrique orientale en septembre 1970, pour déterminer si les résultats de l'enquête limitée en cours justifient qu'on entreprenne l'étude longitudinale de grande envergure.

Le CIRC se tiendra en contact étroit avec le D^r Kafuko et le D^r Morrow et accordera une haute priorité à toute demande d'aide qu'il pourrait recevoir pour le second prélèvement. Entre-temps, il élaborera une proposition détaillée pour l'étude longitudinale de longue durée, afin qu'on puisse la mettre en train dès que les fonds deviendront disponibles, si la décision de septembre est favorable.

4. CANCER DE L'APPAREIL GÉNITAL

Vu les données épidémiologiques qui font apparaître une relation entre la circoncision et une faible incidence du cancer du pénis, ainsi qu'entre une vie sexuelle précoce et une incidence accrue du cancer du col utérin, on peut penser que des virus oncogènes interviennent peut-être dans le développement de ces tumeurs.

4.1 *Cancer du pénis*

Le D^r R. Schmauz, Assistant de recherche du CIRC, a continué d'étudier la pathologie générale des tumeurs en Afrique au Makerere College, Kampala, Ouganda, sous la direction du Professeur M. S. R. Hutt. Ses recherches ont porté plus spécialement sur le cancer du pénis et les lésions précancéreuses. La distribution géographique du cancer du pénis dans différentes tribus de l'Ouganda où cette tumeur est très fréquente a été analysée (Fig. 4).

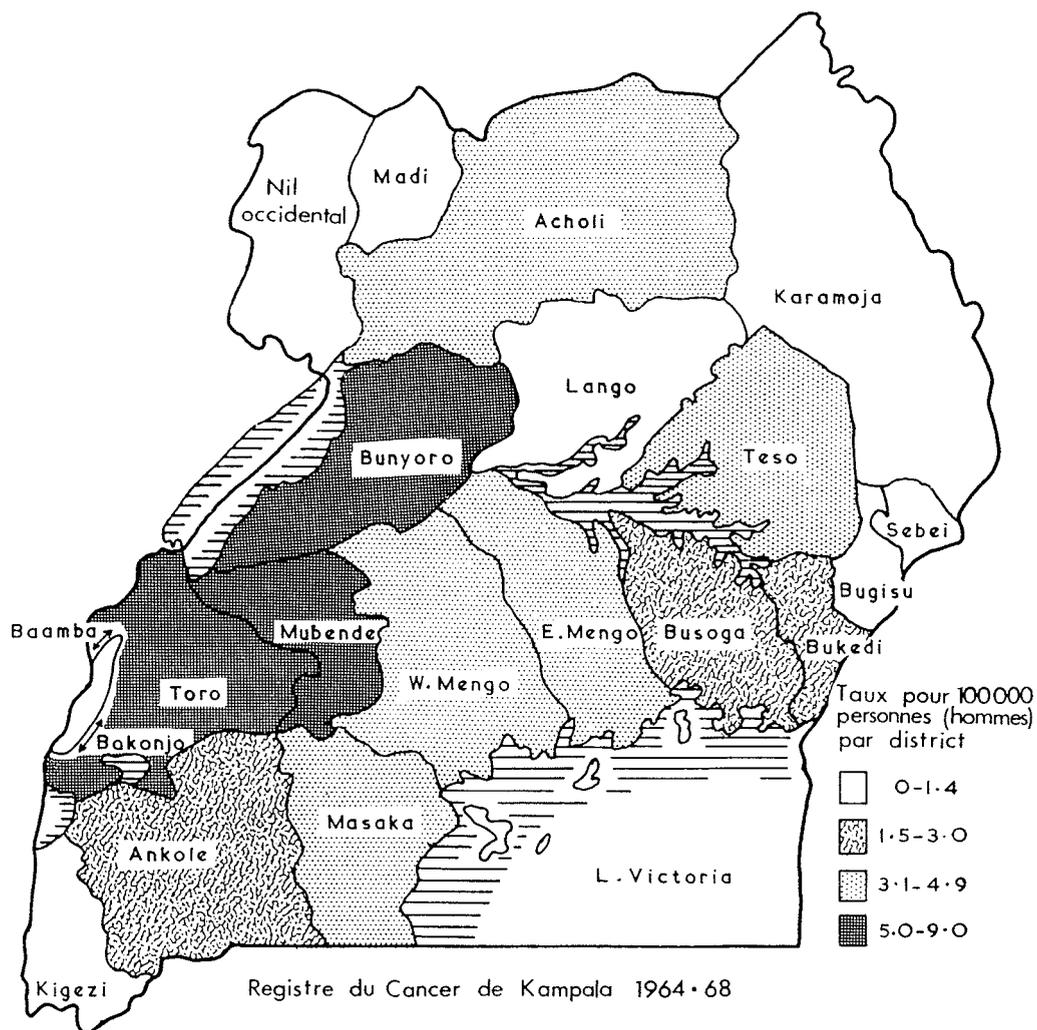


Fig. 4. Incidence du cancer du pénis (d'après des biopsies) en Ouganda.

L'incidence de la tumeur varie considérablement selon les tribus. Elle est plus forte dans les tribus qui ne pratiquent pas la circoncision, mais d'autres facteurs étiologiques liés au lieu de résidence plutôt qu'à l'origine tribale paraissent également intervenir.

On a tenté d'établir une corrélation entre la fréquence du cancer du pénis et certaines tumeurs bénignes comme le papillome et les papules perlées de la verge. La présence de ces papules, d'une accumulation de smegma et de phimosis a été recherchée chez 700 individus dans divers hôpitaux de l'ensemble de l'Ouganda. On n'a constaté aucune corrélation directe entre l'incidence de ces deux dernières affections et celle du cancer du pénis. Les garçons de moins de 10 ans ne présentaient pas de papules perlées de la verge, et les adultes de plus de 50 ans en présentaient rarement. Il semble que l'apparition de ces lésions coïncide avec le début de l'activité sexuelle chez l'adolescent.

La nature histopathologique et biologique de ces papules est à l'étude et d'autres enquêtes épidémiologiques seront nécessaires pour déterminer si elles peuvent être liées à l'apparition ultérieure d'un cancer du pénis.

Des échantillons de tissus et de sérums de 22 malades atteints de cancer du pénis ont été envoyés de l'Hôpital de Mulago à Lyon, ainsi que plusieurs prépuces et condylomes acuminés. Mis en culture, ces spécimens biopsiques ont donné quatre cultures fibroblastoïdes de longue durée. On recherche par microscopie électronique si ce matériel renferme des particules virales.

4.2 *Cancer du col utérin* (D^r Nubia Muñoz)

Des études antérieures ont montré l'existence d'une association entre le cancer du col utérin et *Herpesvirus hominis*, type 2, mais la nature de cette association demeure inconnue.

Une expérience *in vivo* a été entreprise afin d'étudier le rôle de ce virus et des déséquilibres hormonaux dans la formation de l'épithélioma cervical chez la souris. On a administré les hormones sous la forme de comprimés sous-cutanés d'un mélange d'hormones et de cholestérol. Les souris traitées par le virus avaient été précédemment immunisées par *Herpesvirus hominis*, type 2, inactivé à la lumière ultraviolette.

L'infection virale du col a été réalisée par l'introduction dans le vagin d'un tampon de coton préalablement trempé dans une dilution virale. Douze groupes de 20 souris BALB/c ont reçu différentes associations d'hormones et de virus. Des frottis vaginaux périodiques ont permis tout d'abord de contrôler le développement de l'infection virale, laquelle a disparu après deux semaines. Par la suite, les frottis ont servi à la recherche d'altérations néoplasiques précoces. L'expérience sera poursuivie pendant 12 mois.

5. VIRUS DES TUMEURS AVIAIRES

5.1 *Centre international de référence pour les virus des tumeurs aviaires* (D^r D. Simkovic)

En 1967, divers chercheurs qui étudient les virus des tumeurs aviaires ont fait valoir que la création d'un centre international de référence pour ces virus contribuerait beaucoup au développement des recherches, lesquelles supposent la mise en œuvre d'un grand nombre de variants immunologiques. Le D^r R. J. C. Harris, de l'Imperial Cancer Research Fund, à Londres, a proposé que le CIRC soit chargé de créer ce centre international de référence. Divers groupes de chercheurs, qui ont participé au Sixième Symposium international sur les Recherches comparées concernant la Leucémie, à Cherry Hill, N.J., Etats-Unis d'Amérique, en septembre 1969, et le Groupe européen d'Etude de Virus tumoraux, réuni à Bratislava, Tchécoslovaquie, en octobre 1969, ont examiné cette proposition. Plusieurs suggestions intéressantes ont été formulées et les chercheurs européens et américains sont convenus de l'extrême utilité d'un tel centre. On espère en ouvrir un en 1970. Il aura pour mission de fournir aux laboratoires des virus prototypes de tumeurs aviaires, les antisérums correspondants, et, peut-être, des cellules de poulet génétiquement définies.

5.2. *Etude de la récupération du virus du sarcome de Rous dans des cellules de mammifère transformées par cet agent* (en collaboration avec M. L. Gazzolo, Unité de Virologie de l'Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, Lyon)

On a recherché par microscopie électronique la présence de particules virales de type C dans un certain nombre de lignées cellulaires de hamster, de rat et de primates transformées par le virus de Rous. Les lignées transformées *in vitro* étaient exemptes de particules de type C, alors que les cellules transformées *in vivo* étaient souvent contaminées par de telles particules.

Il est intéressant de noter que, au cours de cette étude, on a constaté dans la lignée cellulaire de hamster (HS) la présence de nucléocapsides associées à des mitochondries (Fig. 5). Parallèlement, on a noté une teneur élevée en antigène spécifique de groupe et une grande difficulté de récupération du virus de Rous par culture. Il semble que l'existence de ces particules à l'intérieur des mitochondries reflète une défaillance dans la synthèse des particules virales.

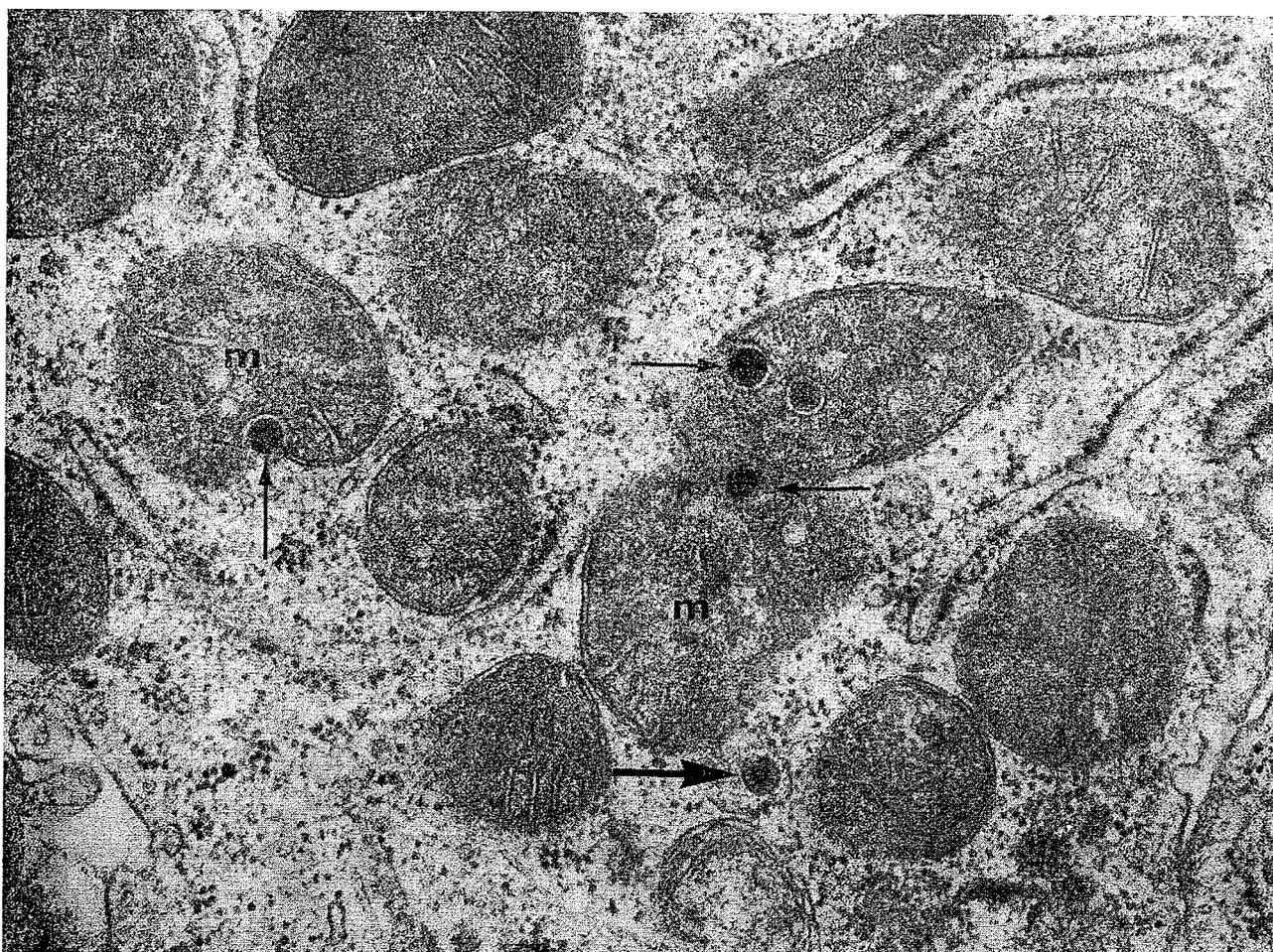


Fig. 5. Cytoplasme d'une cellule de la lignée dérivée du hamster, contenant des *particules* (flèches minces) qui semblent être des *nucléocapsides* associées à des mitochondries (m). La flèche épaisse indique une *particule de type R* (on en observe souvent dans les cellules tumorales de hamster). $\times 40\ 000$.

L'étude ultrastructurale des hétérocaryons formés par des cellules transformées irradiées aux rayons X avec des cellules permissives de poulet a montré la présence de virus quatre jours après la fusion, mais on n'a pas encore pu déterminer si ce nouveau virus était formé par les hétérocaryons.

A l'aide d'anticorps marqués à l'iode radioactif, on a pu suivre la synthèse de l'antigène spécifique de groupe dans des fibroblastes de poulet infectés par le virus du sarcome de Rous (souche Schmidt-Ruppin), dans des cellules de mammifère transformées (irradiées) et dans des hétérocaryons. Pour ces trois types de cellules, la cinétique de la synthèse de l'antigène spécifique de groupe comportait deux sommets, le premier apparaissant plus tôt dans les hétérocaryons que dans les fibroblastes de poulet infectés par le virus du sarcome de Rous.

6. SERVICES DE CONSULTANT A L'INSTITUT DE CANCÉROLOGIE ET D'IMMUNOGÉNÉTIQUE, VILLEJUIF, FRANCE (Directeur: Professeur G. Mathé)

En 1969, le Dr de Thé a prêté son concours à l'Institut de Cancérologie et d'Immuno-génétique à titre de consultant en microscopie électronique. Il collabore à certains des programmes de l'Institut.

7. CENTRE DE RÉFÉRENCE DU CIRC POUR LA TRANSPLANTATION DES TUMEURS (Institut Karolinska, Stockholm)

Directeur des recherches: Professeur G. Klein (RA/67/003) ¹

Le Centre de référence du CIRC pour la Transplantation des Tumeurs a continué à remplir sa mission initiale: fournir, à l'état congelé, des tumeurs animales transplantables. Cependant, la fourniture de tissus tumoraux humains, ainsi que de sérums et de tissus normaux prélevés sur des malades porteurs de tumeurs et des sujets témoins, a pris une importance sans cesse accrue au cours des trois dernières années.

En 1969, le Centre a effectué 225 expéditions destinées à 62 chercheurs de 16 pays différents. Les envois sont faits gratuitement aux intéressés.

a) Service de fourniture de matériel tumoral expérimental

Dans ce domaine, la demande a continué d'évoluer, les lignées anciennes de « tumeurs transplantables » perdant de l'importance par rapport aux tumeurs apparues et propagées dans des souches hautement consanguines de constitution iso-antigénique connue et/ou qui présentent d'autres caractères (marqueurs) intéressants. Les anciennes lignées tumorales « non spécifiques » sont aujourd'hui principalement demandées par les chercheurs des pays en voie de développement.

¹ La présente section est le résumé d'un rapport du Professeur Klein.

b) *Participation active à la sélection de matériel tumoral expérimental et mise en train d'études collectives mutuellement souhaitées*

De nombreuses études immunogénétiques et immunopathologiques sur la croissance tumorale ont été soutenues par le Centre qui, à la demande des chercheurs intéressés, a fourni du matériel approprié. A cette fin, il a fallu parfois produire les tumeurs ou obtenir les souches animales ou virales nécessaires. Ces activités comportent les aspects suivants: fourniture de cellules sériques pour le typage antigénique des leucémies de la souris; fourniture et caractérisation de sous-lignées immunosensibles et immunorésistantes provenant de la même tumeur initiale, en vue d'étudier le rôle de l'immunosensibilité dans la réponse à la chimiothérapie ou à la radiothérapie; fourniture de sérums pour l'analyse des relations allotypiques entre différentes souches consanguines; sélection de sarcomes induits chimiquement, antigéniques chez des hôtes génétiquement compatibles et adaptés à la culture tissulaire, pour l'étude de l'action des lymphocytes sensibilisés sur des cellules cibles croissant en couche unique; fourniture de systèmes cellulaires antigéniques et de sérums de typage pour des études ultrastructurales et biochimiques sur les antigènes de transplantation liés à la membrane cellulaire et les antigènes spécifiques des tumeurs; fourniture de sarcomes très faiblement antigéniques pour des études sur les réactions d'auto-immunité contre les tumeurs et sur les moyens de renforcer ces réactions; fourniture de sérums de typage pour l'identification d'éventuels éléments de membrane cellulaire portant l'antigène H-2 et incorporés dans la capsid de la particule virale des tumeurs mammaires; fourniture de tumeurs antigéniques cultivées *in vivo* pour étudier la fixation d'éléments complémentaires à la surface cellulaire, afin de pouvoir suivre les réactions antigènes/anticorps *in vivo*; fourniture de sous-lignées spécifiques de souches et non spécifiques provenant de la même tumeur initiale, pour étudier l'influence que peuvent avoir certaines configurations superficielles biochimiquement caractérisées sur l'aptitude d'une cellule tumorale à surmonter les réactions de rejet; fourniture de cancers spontanés de la glande mammaire, pour comparer certaines caractéristiques biochimiques des tumeurs transplantées de longue date avec celles des tumeurs primitives chez l'hôte autochtone; fourniture de tumeurs de souris présentant des marqueurs H-2 connus pour des expériences de fusion cellulaire visant à étudier l'expression antigénique dans le produit cellulaire hybride; fourniture de tumeurs cultivées *in vivo*, porteuses d'antigènes spécifiques connus, ainsi que d'antisérums spécifiques de tumeurs correspondants, pour des études *in vivo* sur la localisation des anticorps marqués à l'iode radioactif.

c) *Fourniture sur demande de matériel tumoral et sérique humain*

Le Centre a été très sollicité dans ce domaine au cours des deux dernières années. C'est le matériel envoyé de Nairobi par M. P. Clifford qui a permis de répondre au plus grand nombre de demandes, des biopsies viables et des sérums étant régulièrement reçus chaque semaine de Nairobi. Le Centre a procuré à de nombreux chercheurs une quantité considérable de biopsies de tumeurs de Burkitt et de cancers du rhinopharynx, d'échantillons de moelle osseuse, de cultures de leucocytes périphériques et d'autres préparations de cultures

tissulaires provenant de personnes atteintes d'une tumeur ou de témoins africains. Le Centre a également fourni un grand nombre de sérums prélevés sur des Africains présentant ou non des affections malignes. Des sérums prélevés sur des sujets atteints de fièvre glandulaire africaine ou de mononucléose infectieuse ont été aussi distribués. En outre ont été établies et fournies sur demande de nouvelles lignées de lymphome de Burkitt caractérisées du point de vue de la réactivité du virus Epstein-Barr et de la membrane cellulaire. Le Centre a également expédié, en moindre quantité, du matériel tumoral non africain, provenant notamment de Suédois atteints de leucémie ou de lymphome.

d) Fourniture de matériel tumoral humain aux laboratoires participant à des études collectives avec le Centre

Nombre d'études collectives sont en cours. Elles portent sur tous les aspects biologiques du lymphome de Burkitt et plus spécialement sur ses caractéristiques virologiques et immunologiques. En collaboration avec le CIRC, le Centre de Référence procède à des recherches sur l'activité cellulaire et sérique chez les personnes atteintes de cancer du rhinopharynx.

4. SERVICE DES CANCÉROGÈNES CHIMIQUES

Personnel : D^r L. TOMATIS (Chef du service)

D^r V. TURUSOV

D^r P. SIZARET

M^{lle} B. WITTHOFF

M. R. CHARLES

Personnel de secrétariat et de laboratoire : 5

1. INTRODUCTION

Le service des Cancérogènes chimiques est chargé d'étudier l'application à l'homme de nos connaissances sur les cancérogènes chimiques et notamment sur les mécanismes qu'ils mettent en jeu. Pour cela, il faut également examiner les aspects pratiques et théoriques de l'action simultanée de faibles doses de plusieurs agents cancérogènes, car l'importance possible de la « charge cancérogène totale » est encore assez mal connue.

a) Le service s'est préoccupé de la cancérogénicité potentielle des pesticides — DDT notamment. Les effets de l'exposition au DDT pendant plusieurs générations font l'objet d'investigations dans le cadre d'une vaste étude internationale.

b) Le service consacre de plus en plus d'attention aux nitrosamines et aux effets des cancérogènes chimiques « administrés » par la voie transplacentaire.

c) Des dispositions ont été prises en vue de la publication d'un ouvrage de référence indispensable sur la pathologie tumorale chez l'animal de laboratoire. Une liste des substances chimiques dont les propriétés cancérogènes sont généralement reconnues est en préparation.

d) En collaboration avec le service d'Epidémiologie et de Biostatistique et avec le Centre régional de Nairobi, les recherches sur les aspects sérologiques du cancer primitif du foie se poursuivent.

2. RISQUES D'INDUCTION DE CANCERS PAR LES PESTICIDES

L'étude collective sur les risques d'induction de cancers par l'hydrocarbure chloré DDT, ou trichloro-1, 1, 1 di-(*p*-chlorophényl)-2, 2 éthane, continue d'avancer. Depuis 1968,

deux nouvelles communications ont été faites sur l'apparition de tumeurs chez des souris après administration prolongée de DDT.^{1, 2}

L'étude entreprise par le CIRC comprend à la fois des travaux de laboratoire et des enquêtes sur le terrain.

2.1 *Etudes en laboratoire*

Le rapport de 1968³ exposait en détail les méthodes expérimentales utilisées.

a) *CIRC, Lyon, France* (L'Institut Mérieux, de Lyon, assure l'hébergement des animaux: RA/68/HQ.1)

Directeur des recherches: D^r V. Turusov

Le plan initial, qui prévoyait l'étude des effets de l'administration continue de DDT pendant cinq générations consécutives, a été modifié de manière à faire porter l'expérience sur deux générations de plus. Comme l'hypothèse de base est celle d'un effet cumulatif du DDT d'une génération à une autre, il a semblé important d'essayer de déterminer si cet effet disparaît une fois que l'administration de DDT a cessé. Les animaux de la sixième génération ne recevront du DDT que pendant la vie intra-utérine, par l'intermédiaire du lait maternel, et jusqu'au moment du sevrage, et il ne sera pas administré de DDT à ceux de la septième génération. L'expérience ne sera étendue à deux générations de plus que pour les groupes recevant 2, 10 ou 250 ppm de DDT, le groupe de témoins non traités et le groupe recevant de l'uréthane (0,001 %). La concentration du DDT dans la nourriture des animaux est contrôlée périodiquement par le Chimiste officiel, à Londres.

L'administration de DDT ne paraît affecter ni la fécondité ni la fertilité des animaux. Les poids à la naissance ont été analogues dans les groupes témoins et dans les trois premiers groupes traités par le DDT, mais inférieurs dans le groupe recevant une dose de 250 ppm. L'effectif moyen des portées s'est révélé identique dans tous les groupes. Dans le groupe recevant 250 ppm de DDT, on a observé une mortalité néonatale et globale plus élevée que dans les autres groupes traités par le DDT et que chez les témoins non traités. Chez les animaux morts à moins d'un an, qu'ils aient été ou non traités par le DDT, l'incidence des tumeurs a été la même. Au-delà d'un an, on a observé au contraire un plus grand nombre d'hépatomes chez les souris traitées par le DDT. Selon les observations préliminaires faites sur la génération parentale jusqu'à l'âge de 78 semaines, le nombre d'animaux porteurs de tumeurs ne varie guère entre souris traitées par le DDT et souris témoins. Toutefois, les animaux porteurs de plus d'une tumeur étaient plus nombreux dans les groupes traités par le DDT. Cet excédent s'explique en particulier par une plus grande fréquence de l'hépatome dans trois des groupes traités. En outre, les animaux exposés à la dose de DDT la plus forte ont également accusé une incidence notablement plus élevée de tumeurs du poumon (voir tableau 14). Les mêmes observations semblent devoir être faites sur la génération F₁.

¹ Tarjan, R. & Kemény, T. (1969) *Food Cosmet. Toxicol.*, 7, 215.

² Innes, J. R. M. et al. (1969) *J. nat. Cancer Inst.*, 42, 1101.

³ Centre international de Recherche sur le Cancer (1969) *Rapport annuel, 1968*, Lyon, p. 45.

TABLEAU 14

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA CANCÉROGÉNÉICITÉ POTENTIELLE DU DDT

Données cumulatives sur la mortalité et l'incidence des tumeurs 78 semaines après la naissance dans la génération parentale (mâles et femelles) de souris CF₁ recevant du DDT à diverses concentrations

	Génération	Nombre d'animaux		Animaux morts		Animaux porteurs de tumeurs		Animaux présentant plus d'une tumeur		Tumeurs		Animaux atteints de						
		Au début de l'expérience	Nombre effectif	Nombre	% ^a	Nombre	% ^b	Nombre	% ^b	Nombre total	Nombre moyen par animal ^c	Lymphome		Adénome pulmonaire		Hépatome		Autres tumeurs
												Nombre	% ^b	Nombre	% ^b	Nombre	% ^b	Nombre
Témoins	P	125	116	35	28,0	22	19,0	2	1,7	24	0,21	16	13,8	2	2,6	11	0,9	4
DDT-2 ppm	P	120	116	26	21,7	18	15,5	3	2,6	21	0,18	9	7,8	5	4,3	3	2,6	4
DDT-10 ppm	P	120	117	38	31,7	27	23,0	8	6,8	36	0,31	18	15,4	10	8,5	4	3,4	4
DDT-50 ppm	P	120	111	33	27,5	17	15,3	4	3,6	22	0,2	12	10,9	5	4,5	0	—	5
DDT-250 ppm	P	120	99	52	43,25	23	23,2	8	8,1	36	0,37	11	11,1	11 ^d	11,1	12	12,1	2

^a Par rapport au nombre d'animaux au début de l'expérience.

^b Par rapport au nombre effectif d'animaux en vie au moment de l'apparition des premières tumeurs.

^c Par rapport au nombre effectif d'animaux.

^d La différence entre ce nombre et le nombre d'adénomes pulmonaires observés chez les animaux témoins ($\chi^2 = 5,7$, $p < 0,025$) est statistiquement significative.

b) *Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milan, Italie (RA/68/HQ.2)*

Directeur des recherches: D^r B. Terracini

On utilise pour cette expérience des souris BALB/c et le DDT leur est administré à trois doses différentes: 2, 20 et 250 ppm. Outre les témoins non traités, des témoins positifs sont fournis par des souris auxquelles on administre un cancérogène chimique connu (diméthylnitrosamine).

En dépit des précautions prises, les luttes entre animaux ont occasionné une importante mortalité chez les mâles dans tous les groupes. En outre, plusieurs mâles et quelques femelles du groupe recevant 250 ppm sont morts en présentant des symptômes d'intoxication aiguë par le DDT. L'administration de DDT n'a pas eu d'effet durable sur la fécondité, la fertilité, l'effectif moyen des portées ou la mortalité néonatale. Quelques tumeurs ont été observées sur des animaux morts ou sacrifiés, tant dans les groupes témoins que dans les groupes traités par le DDT, mais on n'a enregistré aucune différence d'incidence des tumeurs entre les divers groupes. Chez les souris qui reçoivent de la diméthylnitrosamine, des tumeurs du foie et des adénomes pulmonaires ont été fréquemment constatés.

c) *Institut de Recherches oncologiques, Leningrad, URSS (RA/68/HQ.3)*

Directeur des recherches: D^r N. P. Napalkov

Les animaux utilisés sont des rats exogames auxquels on administre trois doses différentes de DDT: 2, 10 et 50 ppm. L'expérience a maintenant atteint la génération F₃. Jusqu'ici, il n'a été observé entre les divers groupes aucune différence de taux de fécondité et de fertilité ou d'effectif moyen des portées. La mortalité néonatale est apparue légèrement plus élevée dans le groupe recevant 250 ppm de DDT. On n'a encore décelé aucune tumeur chez les rats qui sont morts dans les divers groupes. Certains des animaux morts dans les groupes recevant 10 ppm ou 50 ppm de DDT présentaient une hypertrophie de la thyroïde.

d) *Institut d'Oncologie expérimentale et clinique, Moscou*

Directeur des recherches: Professeur L. Shabad

L'expérience porte sur des souris de la souche consanguine A auxquelles on administre deux doses de DDT: 10 et 50 ppm. Elle vise à identifier des altérations biologiques précoces ou des lésions précancéreuses à l'aide de cultures d'organes dans un système *in vitro*.¹ On a constaté une hyperplasie épithéliale focale dans les poumons explantés *in vitro* des fœtus du groupe recevant 50 ppm, mais aucune altération de ce genre n'a été observée dans ceux des fœtus du groupe recevant 10 ppm. Les souris sont apparues particulièrement sensibles aux effets toxiques du DDT et peu d'animaux recevant 50 ppm de DDT ont pu être utilisés pour des observations de longue durée.

¹ Shabad, L. M. (1968) *Z. Krebsforsch.*, **70**, 198.

e) *US Public Health Service Consumer Protection and Environmental Health Service, Atlanta, Ga., Etats-Unis d'Amérique* (M. W. Barthel)

L'analyse de la teneur en DDT des tissus adipeux d'animaux fait apparaître une nette corrélation entre les niveaux d'exposition et les quantités emmagasinées. Il semble que les souris transforment intégralement le DDT technique auquel elles sont exposées en pp'-DDT, pp'-DDE¹ et pp'-DDD². Chez les souris de la souche CF₁ utilisées à Lyon, on a constaté que, sur la totalité du pp'-DDT accumulé dans le tissu adipeux, une proportion de 3 à 9 % est du DDE, de 5 à 18 % du DDD et de 78 à 87 % du DDT. Les résultats de cette analyse préliminaire montrent donc que les modes et taux de métabolisme du DDT sont différents chez l'homme et chez la souris. Chez l'homme on trouve toujours de l'op'-DDT et de l'op'-DDE, et le DDE représente environ 70 % de la totalité du DDT.

f) *Laboratoire d'Histologie et de Biologie tissulaire, Faculté des Sciences, Université de Lyon*

Directeur des recherches: M. Pavans de Ceccaty

Une étude en microscopie électronique a été entreprise sur les lésions des cellules hépatiques chez les animaux traités par le DDT. Dans le groupe recevant 2 ppm, on a observé une dilatation du réticulum endoplasmique rugueux et une vésiculation du réticulum endoplasmique lisse. Ces caractéristiques étaient plus nettes encore dans le groupe recevant 10 ppm, où l'on notait également l'apparition de gouttelettes lipidiques. A la dose de 250 ppm, une augmentation sensible du nombre des vésicules lipidiques et une destruction des mitochondries ont été constatées. Les cellules hépatiques des nouveau-nés des cinquièmes générations recevant 10 ppm de DDT contenaient de nombreuses gouttelettes lipidiques et, dans quelques cas, des figures myéliniques.

2.2 *Etudes sur le terrain*

Les résultats préliminaires font apparaître que les quantités de DDT emmagasinées varient considérablement selon les individus dans tous les pays considérés. Il semble qu'elles soient plus élevées en Israël qu'au Nigéria, au Japon ou en Afrique du Sud. En Israël, pour le groupe d'âge de 6 à 20 ans, la teneur moyenne en DDT des tissus adipeux était de 16,49 chez les hommes et de 13,55 chez les femmes; au Nigéria, elle était respectivement de 4,51 et 4,50; au Japon, de 4,54 et 4,56; chez les Bantous, de 5,20 et 4,69; chez les blancs d'Afrique du Sud, de 9,18 et 5,02. Ces différences n'ont encore eu aucun effet observable sur la morbidité par cancer dans ces populations.

¹ Dichloro-1,1 di-(p-chlorophényl)-2,2 éthylène.

² Dichloro-1,1 di-(p-chlorophényl)-2,2 éthane.

La collecte et l'analyse d'échantillons se poursuivent et l'enquête sera étendue à l'Argentine, au Brésil, à l'Ouganda et à Singapour. Collaborent à ce projet le Professeur K. Shanmugaratnam, Directeur du Centre régional du CIRC de Singapour; le Professeur K. Akazaki, du Centre anticancéreux d'Aichi, Nagoya, Japon; le Professeur M. Wassermann, de l'Ecole de Médecine Hadassah, Jérusalem (également responsable pour le Nigéria, l'Ouganda, l'Afrique du Sud, l'Argentine et le Brésil); le Dr M. Rogoff, des Medical Research Laboratories, Nairobi, et le Dr A. Linsell, Directeur du Centre régional du CIRC de Nairobi. M. W. Barthel, du Consumer Protection and Environmental Health Service de l'US Public Health Service, Atlanta, Ga., Etats-Unis d'Amérique, est chargé des analyses chimiques visant à déterminer la teneur en DDT des tissus humains prélevés à Singapour et au Japon. Pour les autres pays, cette tâche est confiée au Professeur M. Wassermann.

2.3 *Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, Utrecht, Pays-Bas*

Directeur des recherches: Dr G. van Esch

Une étude a récemment été entreprise sur les effets cancérigènes éventuels de l'administration chronique d'arséniate de plomb. Elle consiste à administrer à des rats deux doses différentes d'arséniate de plomb, isolément ou en association avec de faibles doses de diméthylnitrosamine, dont le pouvoir cancérigène est connu.

3. ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DES EFFETS DE PLUSIEURS CANCÉROGÈNES ASSOCIÉS: CANCÉROGÉNÈSE TRANSPLACENTAIRE ET PÉRINATALE (Dr V. Turusov)

Les effets de l'exposition à plusieurs cancérigènes chimiques sont étudiés chez la souris. Les recherches préliminaires portent sur deux cancérigènes: le méthylcholanthrène et la diéthylnitrosamine. Aux doses employées pour la première série d'expériences, l'administration des deux cancérigènes associés à l'animal nouveau-né et à l'adulte n'a fait apparaître jusqu'à présent aucune différence significative d'incidence des tumeurs par rapport au taux observé après administration d'un seul des deux cancérigènes. On a cependant noté une augmentation de la mortalité précoce chez les souris exposées au méthylcholanthrène pendant la vie fœtale et traitées à la naissance par la diéthylnitrosamine.

Des recherches sont en cours sur les effets de l'exposition à un cancérigène chimique pendant la vie prénatale et néonatale. On a constaté une très forte incidence de tumeurs chez les descendants de souris qui avaient reçu du méthylcholanthrène pendant la seconde partie de la période de gestation. Le même phénomène a été observé chez les animaux nés de mères traitées par le méthylcholanthrène mais allaités dès la naissance par des mères non traitées. En revanche, on n'a décelé aucun effet sur les sujets nés de mères non traitées et allaités dès la naissance par des mères qui avaient été traitées au méthylcholanthrène pendant la seconde partie de la période de gestation.

3.1 *Département de Biochimie, Institut national des Sciences appliquées, Lyon, France*
(RA/68/011)

Directeur des recherches: Professeur H. Pacheco

Parallèlement aux expériences décrites ci-dessus, on a déterminé la quantité de méthylcholanthène qui atteint le fœtus après l'administration de cette substance à la souris gravis. Les souris gravides ont été traitées par le méthylcholanthène dans les derniers jours de la période de gestation, puis sacrifiées 6 ou 20 heures plus tard. Les fœtus ont été prélevés, pesés, broyés et homogénéisés. Après extraction dans des solutions benzéniques froides et chaudes on a séparé le résidu sec par chromatographie en couche mince. La zone contenant du méthylcholanthène a été identifiée par son spectre fluorescent à la lumière ultraviolette. On l'a râclée, redissoute dans une solution benzénique chauffée, puis évaluée par chromatographie en phase gazeuse. Une extraction plus poussée du résidu a montré qu'on avait récupéré 66 % environ du cancérogène lors des premières extractions. Le tableau 15 résume la première série de résultats.

TABLEAU 15

QUANTITÉS TOTALES DE MÉTHYLCHOLANTHÈNE CONTENUES
DANS LES PORTÉES 6 ET 20 HEURES APRÈS L'ADMINISTRATION
DE 10 mg DE CETTE SUBSTANCE AUX SOURIS GRAVIDES

Nombre de portées	Poids moyen des portées	Quantité totale de méthylcholanthène	Concentration du méthylcholanthène
	(g)	(ng par portée)	(ng/g de tissu frais)
Après 6 heures: 8	7,98 (5,0-11,3) ±1,84	911 (590-1310) ±240	115 (73-148) ±23
Après 20 heures: 8	4,04 (3,1-7,0) ±1,27	819 (375-1900) ±467	232 (83-620) ±169

On a étudié en outre la répartition du méthylcholanthène dans divers organes fœtaux 6 et 20 heures après son administration aux mères gravides. Un résumé de ces observations est donné au tableau 16. D'autres études sont entreprises à l'aide de méthylcholanthène marqué au radiocarbène.

Jusqu'ici, les résultats montrent que la quantité de cancérogène pénétrant dans le fœtus est faible, et l'on n'a encore observé aucune corrélation entre la répartition de la substance dans les tissus et l'incidence des tumeurs.

TABLEAU 16

RÉPARTITION DU MÉTHYLCHOLANTHRÈNE DANS DIVERS TISSUS FŒTAUX
6 HEURES (6 PORTÉES = 60 FŒTUS) ET 20 HEURES (7 PORTÉES = 80 FŒTUS)
APRÈS ADMINISTRATION DE 10 mg DE MÉTHYLCHOLANTHRÈNE AUX SOURIS
GRAVIDES

Tissu analysé	Poids de tissu frais		Quantité totale de méthylcholanthrène		Concentration du méthylcholanthrène	
	Après 6 heures	Après 20 heures	Après 6 heures	Après 20 heures	Après 6 heures	Après 20 heures
	(g)		(ng)		(ng/g de tissu frais)	
Poumon	1,71	1,70	820	590	480	345
Foie	3,26	4,00	1000	795	320	200
Tête (avec glandes salivaires)	16,60	18,10	3200	1740	195	96
Autres tissus	35,70	35,00	2400	3300	70	96

4. RECHERCHE D'INDICES RÉVÉLATEURS D'UNE EXPOSITION ANTÉRIEURE AUX CANCÉROGÈNES

Eppley Institute for Research in Cancer, University of Nebraska College of Medicine, Omaha, Nebr., Etats-Unis d'Amérique (RA/67/004)

Directeur des recherches: D^r S. Mirvish

La présence de purines a été recherchée dans des échantillons d'urine individuels provenant de 72 hommes adultes en bonne santé. Par ailleurs, on a analysé des échantillons d'urine recueillis en 24 heures chez 32 malades hospitalisés, dont des sujets atteints de cirrhose du foie ou de divers cancers. Chez les personnes en bonne santé, les résultats obtenus étaient analogues pour l'adénine, la méthyl-7 guanine, l'hypoxanthine et la xanthine. Les différences observées pour certaines purines méthylées secondaires étaient sans doute dues à des artéfacts. Chez les sujets hospitalisés, on a constaté une faible excrétion d'hypoxanthine et de xanthine, tandis que les taux d'excrétion d'adénine et de méthyl-7 guanine paraissaient normaux. Dans un groupe de malades qui comprenait des sujets atteints de cirrhose ou de cancer primitif du foie, on a observé des taux élevés d'excrétion d'hydroxy-8 méthyl-7 guanine, de méthyl-2 hypoxanthine et, dans certains cas, de méthyl-1 adénine. Des taux élevés du même ordre ont déjà été signalés dans des cas de goutte et de leucémie primitifs ou secondaires.

5. CINÉTIQUE DE LA NITROSATION DES AMINES SECONDAIRES

Directeur des recherches: D^r S. Mirvish

En raison du danger que les nitrosamines peuvent présenter pour l'homme en tant que facteurs cancérogènes, on s'est attaché à étudier *in vitro* la cinétique de la nitrosation d'une

amine secondaire. Ainsi, la nitrosation de la diméthylamine dans des solutions tampons aqueuses a été étudiée à l'aide d'une amine marquée au tritium.¹ Pour un pH de 3,4, la vitesse de formation de la diméthylnitrosamine était proportionnelle à la concentration de la diméthylamine et au carré de la concentration de nitrite, ce qui correspond à la fonction cinétique de puissance trois représentant la réaction. Cette vitesse était maximale pour un pH de 3,4 puis diminuait rapidement avec un pH supérieur à 5. A l'aide des constantes de vitesse, on a évalué les quantités de diméthylnitrosamine qui pourraient se former dans le contenu stomacal après ingestion d'aliments contenant diverses concentrations de diméthylnitrosamine et de nitrite. Il est apparu qu'après un repas de 300 g contenant 40 mg de chlorure de diméthylamine et 200 mg de nitrite de sodium par kg, une quantité d'environ 3 μ g de diméthylnitrosamine pourrait se former dans l'estomac.

6 ÉTUDES SUR LE SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL (D^r P. Sizaret)

L'infection par *Plasmodium berghei* provoquant une stimulation du système réticulo-endothélial chez la souris, divers paramètres relatifs à cette infection ont été étudiés.

En vue de déterminer l'influence de la stimulation du système réticulo-endothélial sur le processus cancérogène, on a soumis les souris infectées à l'action d'un cancérogène chimique, l'uréthane, et du virus oncogène de Rauscher. Aucune différence significative de mortalité n'a été observée entre les groupes traités par les seuls agents cancérogènes et ceux qui étaient également infectés par le parasite. L'incidence des tumeurs reste à étudier.

7. ÉTUDE SÉROLOGIQUE SUR LE CANCER PRIMITIF DU FOIE (en collaboration avec le Service d'Epidémiologie et de Biostatistique — D^r P. Sizaret)

Une réunion de tous les chercheurs participant à l'étude sérologique des personnes atteintes de cancer primitif du foie s'est tenue à Lyon en juillet 1969, afin d'évaluer les progrès accomplis au cours de l'année précédente. Il a été confirmé que le pourcentage d'épreuves positives chez les sujets atteints de cancer du foie variait de 50 % à 80 % selon les régions. En revanche, l'épreuve s'est révélée hautement spécifique, avec une absence pratiquement totale de résultats faussement positifs. Sa reproductibilité dans différents laboratoires est également excellente.

Aucun parallélisme n'a pu être établi entre, d'une part, les aspects macroscopiques et microscopiques d'une tumeur donnée et, d'autre part, ses caractéristiques biochimiques et la positivité du test sérologique. Le taux d' α_1 -fœtoprotéine observée dans les sérums de malades présentant un cancer primitif du foie variait de 5 à 5000 μ g/ml, et il n'était pas

¹ Mirvish, S. (1970) *J. nat. Cancer Inst.* (sous presse).

stable chez un même individu. Dans les sérums de malades, on a aussi identifié des protéines fœtales de type β , mais ces protéines sont également présentes dans plusieurs autres maladies, ce qui en diminue l'intérêt.

Les participants à la réunion se sont entendus pour proposer une classification selon l'espèce des protéines fœtales de mobilité électrophorétique α (tableau 17).

Ils ont en outre recommandé la création d'un centre international de référence pour l'étude sérologique des néoplasmes. En ce qui concerne spécialement l' α_1 -fœtoprotéine, ce centre devrait fournir aux chercheurs des réactifs standards pour leur permettre de contrôler leurs méthodes, et préparer un étalon international d' α_1 -fœtoprotéine. Il est maintenant donné suite à ces recommandations avec la collaboration des chercheurs ci-après:

Professeur G. Abelev	Institut Gamaleya, Moscou
D ^r P. Burtin	Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer, Villejuif, France
D ^r H. Goodman	Service de l'Immunologie, OMS, Genève, Suisse
Professeur R. Masseyeff	Université de Nice, France
Professeur M. Sankalé	Université de Dakar
D ^r L. L. Purves	South African Institute for Medical Research
D ^r D. Rowe	Centre international de référence pour les immunoglobulines, Lausanne, Suisse
D ^r J. Uriel	Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer, Villejuif, France
D ^r L. Leblanc	CIRC, Dakar

La réunion a également proposé qu'il soit procédé à une distribution planifiée de sérums collectés aux fins de recherches. Une enquête épidémiologique a été mise sur pied afin de déterminer la prévalence du cancer du foie en Côte-d'Ivoire, et, dans le cadre de ce projet, on envisage de prélever des échantillons de sang sur 20 000 adultes à raison de trois fois par an pendant deux ans (voir p. 28). Ces échantillons seront divisés en cinq fractions aliquotes, dont l'une sera examinée sur place pour la recherche de l' α_1 -fœtoprotéine par la technique de l'immunodiffusion double. Une autre fraction sera envoyée à l'Institut Gamaleya, de Moscou (Professeur G. Abelev), où on l'étudiera par des méthodes plus sensibles (hémagglutination passive, autoradiographie et radio-immunologie) dans l'espoir d'obtenir un moyen de diagnostic précoce du cancer primitif du foie, avec un pourcentage plus élevé de résultats positifs. Cette enquête devrait permettre de déterminer s'il existe une corrélation entre l'incidence du cancer primitif du foie et certains facteurs tels que la race, l'âge, le milieu et le régime alimentaire.

TABLEAU 17

TERMINOLOGIE PROPOSÉE POUR LA DÉSIGNATION DES FŒTOPROTÉINES SÉRIQUES PRÉSENTANT UNE MOBILITÉ ÉLECTROPHORÉTIQUE α^a

Espèce	Désignation scientifique proposée ^b	Désignation courante proposée ^c	Désignations antérieures ^d
Homme	α_1 -protéine sérique fœtospécifique	α -fœtoprotéine ^e	composant X (1) ESA-globuline (2)
Singe	α_1 -protéine sérique fœtospécifique	α -fœtoprotéine ^e	α_1 -fœtoprotéine (3, 4, 5) α -fœtoprotéine (6)
Bœuf	α_1 -protéine sérique fœtospécifique	fœtuine	fœtuine (7)
	α_2 -protéine sérique fœtospécifique	α -fœtoprotéine ^e	α -fœtoprotéine (8)
Chien	α_3 -protéine sérique fœtospécifique	α -fœtoprotéine ^e	α_3 -protéine embryospécifique (9)
Rat	α_1 -protéine sérique fœtospécifique	α -fœtoprotéine ^e	postalbumine (10) LA-protéine (11) α -globuline (12)
	α_2 -protéine sérique fœtospécifique	α_M -fœtoprotéine	α_1 -globuline fœtale (13) α_2 -globuline lente (14, 19) composante anormale du sérum (15) α_2 -glycoprotéine (11, 16) α_2 -macroglobuline (17) α_2 -globuline de la phase aiguë (18)
Souris	α_1 -protéine sérique fœtospécifique	α -fœtoprotéine ^e	α_F -globuline (20)

^a Recommandations tendant à l'établissement d'une terminologie uniforme, formulées lors de la Réunion de Chercheurs sur l'Évaluation d'une Épreuve sérologique pour le Diagnostic du Cancer du Foie, CIRC, Lyon (France) 7-9 juillet 1969.

^b Désignation composée indiquant la mobilité électrophorétique de la protéine en fonction de l'espèce considérée et son caractère de protéine sérique fœtospécifique.

^c Désignation uniforme fondée sur l'existence d'une réactivité immunologique croisée entre espèces.

^d Les chiffres entre parenthèses renvoient à la bibliographie.

^e Première α -protéine apparaissant dans les sérums de mammifères au cours du développement et principale protéine sérique décelée durant les premiers stades de la vie embryonnaire. Elle reparait dans le sérum des adultes dans diverses circonstances, principalement chez les sujets atteints de carcinome hépato-cellulaire.

Références bibliographiques

- Bergstrand, C. G. & Czar, B. (1957) *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, **9**, 277
- Tatarinov, Ju. S. (1966) *Fed. Proc.*, (Trans. Suppl.), **25**, T344
- Halbrecht, I., Klibanski, C., Brzoza, H. & Lahav, M. (1958), *Amer. J. Clin. Path.*, **29**, 340
- Bodman, J. (1959) *Clin. chim. Acta*, **4**, 103
- De Muralt, P. G. & Roulet, D. L. A. (1961) *Helv. paediat. Acta*, **16**, 517
- Gitlin, D. & Boesman, M. (1967) *Comp. Biochem. Physiol.*, **21**, 327
- Pedersen, K. O. (1944) *Nature (Lond.)*, **144**, 575
- Kithier, K., Masopust, J. & Rádl, J. (1968) *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, **160**, 135
- Tatarinov, Ju. S. & Afanas'eva, A. V. (1965) *Bjull. éksp. Biol. Med.*, **590**, 65
- Wise, R. W., Ballard, F. J. & Ezekiel, E. (1963) *Comp. Biochem. Physiol.*, **9**, 23
- Stanislawski-Birencwajg, M. (1964) *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, **260**, 364
- Abelev, G. I. (1965) *Progr. exp. Tumor Res. (Basel)*, **7**, 104
- Kithier, K. & Prokes, J. (1966) *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, **127**, 380
- Beaton, G. M., Selby, A. E., Veen, M. J. & Wright, A. M., (1961) *J. biol. chem.*, **236**, 2005
- Lawford, D. J. (1961) *Biochem. Pharmacol.*, **7**, 109
- Bogden, A. E., Rosenkrantz, H. & Gray, J. H. (1965) *Fed. Proc.*, **24**, 230
- Boffa, G. A., Nadal, C., Zadajela, F. & Fine, J. M. (1964), *Nature (Lond.)*, **203**, 1182
- Weimer, H. E. & Benjamin, D. C. (1965) *Amer. J. Physiol.*, **209**, 736
- Heim, G. W. & Lane, P. H. (1964) *Nature (Lond.)*, **203**, 1077
- Abelev, G. I., Perova, S. D., Khramkova, N. I., Postnikova, Z. A. & Irlin, I. S. (1963) *Transplantation*, **1**, 174

8. MANUEL DE PATHOLOGIE TUMORALE CHEZ L'ANIMAL DE LABORATOIRE (D^r V. Turusov)

Le service a accepté de préparer une série de monographies sur la pathologie tumorale dans les trois espèces le plus souvent utilisées par les chercheurs : la souris, le rat, et le hamster de Syrie, l'objet étant d'aider à uniformiser l'interprétation des résultats des recherches et épreuves de cancérogénicité auxquelles ces animaux d'expérience sont soumis.

Un groupe de travail spécial réunissant plusieurs anatomopathologistes choisis par le Centre a examiné les normes à observer pour l'élaboration de ces monographies et désigné un conseil de rédaction comprenant le D^r F. C. Chesterman, le D^r G. Della Porta, le D^r C. F. Hollander, le Professeur U. Möhr, le Professeur L. M. Shabad, le D^r M. F. Stanton et le D^r V. Turusov (Rédacteur en chef/Coordonnateur). Le groupe a proposé plusieurs spécialistes faisant autorité auxquels pourraient être confiés différents chapitres. Les manuscrits seront revus par un comité de rédaction qui veillera à l'uniformité de présentation et à la cohésion de fond en éliminant tout ce qui ferait double emploi. Chaque volume traitera des tumeurs d'une seule espèce et sera divisé en chapitres correspondant aux divers organes affectés. Il y sera insisté sur la structure histologique des tumeurs spontanées ou expérimentalement induites, ainsi que sur leur classification, et l'on y donnera des informations de base sur les méthodes d'induction de tumeurs et sur les études d'oncologie comparée. La classification proposée devrait pouvoir servir de base pour l'élaboration d'un code des tumeurs expérimentales.

9. ÉTABLISSEMENT D'UNE LISTE DES CANCÉROGÈNES CHIMIQUES

Sur la recommandation d'un groupe de travail réuni à Lyon le 27 novembre 1969, le CIRC a décidé de patronner la publication d'une liste des substances chimiques dont les propriétés cancérogènes chez l'homme ou l'animal d'expérience sont universellement reconnues. On envisage d'établir une seconde liste où figureront les composés qui devraient être soumis à des épreuves appropriées ou complémentaires.

10. CENTRE INTERNATIONAL DE RÉFÉRENCE DU CIRC POUR LA FOURNITURE D'ANIMAUX PORTEURS DE TUMEURS, INSTITUT DU CANCER DES PAYS-BAS, AMSTERDAM (RA/67/019)

Directeur des recherches : Professeur O. Mühlbock

En 1969, le Centre a fourni plusieurs milliers de souris porteuses de tumeurs ou en bonne santé et plusieurs centaines de rats en bonne santé à des instituts de divers pays. Le Directeur et le personnel du Centre de Référence ont en outre organisé, en collaboration avec le service de la Formation à la Recherche et des Liaisons extérieures, un cours international sur les Techniques d'Utilisation des Animaux d'Expérience dans la Recherche cancérologique (voir p. 69).

5. SERVICE DE LA FORMATION A LA RECHERCHE ET DES LIAISONS EXTÉRIEURES

Personnel : D^r W. DAVIS (Chef du service)
M^{me} S. RUBIN

Personnel de secrétariat : 2

1. INTRODUCTION

L'exécution du programme s'est poursuivie de manière satisfaisante. Le Comité de Sélection des Boursiers s'est réuni à Lyon en octobre 1969 pour examiner 102 candidatures. Les cinq membres du Comité n'appartenant pas au personnel du Centre étaient les suivants :

Professeur W. U. Gardner (Endocrinologie) ¹
D^r N. P. Napalkov (Cancérogénèse expérimentale)
Professeur N. F. Stanley (Microbiologie)
Professeur U. Veronesi (Oncologie clinique)
Professeur K. Munk (Virologie)

Le Professeur Gardner et le D^r Napalkov ont, en cette occasion, siégé pour la dernière fois au Comité, dont ils étaient membres depuis le lancement du programme, à la fin de 1966. Le Professeur Gardner, Président désigné de l'UICC, assumera la présidence du Dixième Congrès international du Cancer, à Houston, Tex., Etats-Unis d'Amérique, en 1970. Le Directeur et le Comité de Sélection des Boursiers ont tenu à remercier le Professeur Gardner et le D^r Napalkov des précieux conseils dont ils ont fait bénéficier le programme durant ses années de mise en place.

2. BOURSES DE VOYAGE

Les rapports adressés par les bénéficiaires attestent que le programme de bourses de voyage répond à un besoin réel parmi les chercheurs confirmés.

Quatre-vingt-neuf candidatures à des bourses de voyage ont été reçues au cours de l'année et 41 bourses attribuées. Deux des candidats retenus ont ultérieurement décliné l'offre qui leur était faite, ayant reçu des fonds d'autres organismes.

¹ Le Professeur Gardner a également assuré la liaison avec le programme international de bourses Eleanor Roosevelt de l'American Cancer Society, programme administré par l'UICC.

Pendant la première moitié de l'année, le Centre a reçu 40 demandes de bourses de voyage que le Comité de Sélection des Boursiers a examinées par correspondance; il a été donné une suite favorable à 21 d'entre elles. Quatre allocations pour complément de voyage ont été faites en outre à des chercheurs qui avaient participé au cours organisé par le CIRC à Amsterdam, Pays-Bas (voir ci-après).

Lorsque le Comité s'est réuni en octobre, le Centre avait reçu 49 autres candidatures depuis la dernière sélection de juin. Pour 21 d'entre elles, le vote a été reporté à la première sélection de 1970, tandis que sur les 28 autres demandes, 17 étaient retenues. Des bourses de voyage ont été également accordées à trois chercheurs jugés trop expérimentés pour recevoir la bourse de formation qu'ils avaient demandée.

3. BOURSES POUR LA FORMATION DE CHERCHEURS

Le Centre a reçu pendant l'année 65 candidatures à des bourses pour la formation de chercheurs, contre 68 en 1968. Vingt-trois candidats ont été retenus.

Le Comité de Sélection des Boursiers a été très favorablement impressionné par la qualité des candidatures, mais il n'a pas manqué de souligner leur répartition inégale entre les disciplines scientifiques: sur les 65 candidats, il n'y avait pas moins de dix spécialistes de biologie moléculaire et cinq étaient des biochimistes.

Lorsque le Centre sera installé dans ses propres laboratoires et en mesure de préparer de jeunes chercheurs dans le cadre de ses programmes d'épidémiologie du cancer, de biologie écologique et de chimie des cancérrogènes, on peut espérer que ces programmes influenceront sur les projets de recherche proposés par les candidats aux bourses.

Vingt-deux boursiers ont achevé leur stage en 1969, mais 14 d'entre eux seulement ont jusqu'ici regagné leur institution d'origine. Cinq ont obtenu des prolongations financées

TABLEAU 18
RÉPARTITION DES BOURSES PAR DISCIPLINES SCIENTIFIQUES, 1969

Bourses pour la formation de chercheurs		Bourses de voyage	
Biochimie	4	Biochimie	1
Biomathématique	1	Biologie cellulaire	13
Biologie cellulaire	4	Clinique	7
Clinique	2	Microscopie électronique	1
Cytochimie	1	Epidémiologie	1
Epidémiologie	2	Cancérogenèse expérimentale	6
Cancérogenèse expérimentale	2	Chimiothérapie expérimentale	1
Biologie moléculaire	4	Génétique	1
Virologie	3	Immunologie	4
		Biologie moléculaire	2
		Virologie	2

TABLEAU 19

BOURSES: DEMANDES REÇUES, BOURSES ATTRIBUÉES, BOURSES AYANT PRIS EFFET, COÛTS, 1966-69

Bourses pour la formation de chercheurs				
	1966	1967	1968	1969
Demandes reçues	41	51	68	65
Bourses attribuées	22	27	25	23
Bourses ayant pris effet	20	27	24	—
Coût total	\$209 436	\$290 672	\$186 129	\$180 348
Coût annuel moyen d'une bourse	\$ 7 480	\$ 8 074	\$ 7 755	\$ 7 841
Bourses de voyage				
	1966	1967	1968	1969
Demandes reçues	32	73	109	81
Bourses attribuées	16	40	48	39
Bourses ayant pris effet	16	37	48	31
Coût total	\$ 43 570	\$ 63 760	\$ 93 068	\$ 83 589
Coût annuel moyen d'une bourse	\$ 2 723	\$ 1 723	\$ 1 938	\$ 2 143

au moyen d'autres fonds. Après un stage de deux ans en biologie cellulaire et en épidémiologie, une ancienne boursière est maintenant associée aux travaux du Centre sur les cancérogènes biologiques en qualité d'Assistante de recherche, avec l'approbation du directeur de son institut d'origine.

La répartition par disciplines scientifiques des bourses de voyage et des bourses pour la formation de chercheurs apparaît dans le tableau 18. Le tableau 19 indique le nombre de bourses des deux catégories attribuées de 1966 à 1969 et leur coût respectif.

Les titres des publications des boursiers sont indiqués à la fin de l'annexe 7.

4. TECHNIQUES D'UTILISATION DES ANIMAUX D'EXPÉRIENCE DANS LA RECHERCHE CANCÉROLOGIQUE

Le cours sur ce sujet, organisé en collaboration avec le Centre international du CIRC pour la Fourniture d'Animaux porteurs de Tumeurs à l'Institut du Cancer des Pays-Bas, Amsterdam, du 12 au 23 mai 1969 (voir Fig. 6), a connu un plein succès. Il était dirigé par le Professeur O. Mühlbock, Directeur du Centre, assisté de deux de ses collaborateurs: le D^r L. M. Boot et le D^r G. Röpcke.



Fig. 6. Enseignants et participants du cours sur les techniques d'utilisation des animaux d'expérience dans la recherche cancérologique; ce cours organisé par le CIRC a été donné à l'Institut du Cancer des Pays-Bas, Amsterdam, en mai 1969.

La plupart des conférenciers appartenaient à des universités ou instituts de recherche des Pays-Bas, mais 7 étaient venus d'autres pays.

Le cours a réuni 28 participants, de 17 pays différents. Une annonce faite à l'occasion d'un séminaire tenu en Suède plus tôt dans l'année avait suscité un grand nombre de candidats des pays scandinaves. Sept de ces candidats furent finalement retenus et leur contribution au cours s'est révélée de grande valeur.

Le CIRC et tous les participants sont extrêmement reconnaissants au personnel de l'Institut du Cancer des Pays-Bas de l'efficacité avec laquelle il a organisé ce cours, ainsi que de son aimable hospitalité. Le CIRC tient également à exprimer sa gratitude au Directeur et au personnel du Centre international de l'Institut tropical royal, où les participants ont été hébergés pendant leur séjour à Amsterdam.

On envisage de publier le texte des conférences sous forme d'une monographie du CIRC.

5. CINÉTIQUE DE LA PROLIFÉRATION CELLULAIRE: COLLABORATION AVEC L'UICC

En mars 1969, l'Union internationale contre le Cancer (UICC) a organisé un cours sur la cinétique de la prolifération cellulaire à Tübingen, République fédérale d'Allemagne.

Le Directeur exécutif de l'UICC a sollicité l'aide du CIRC pour financer la participation de quelques candidats. Le Centre s'est félicité de pouvoir ainsi collaborer avec l'UICC et il a attribué à quatre chercheurs des bourses de voyage qui leur ont permis de participer à ce cours. On espère que, dans l'avenir, le CIRC et l'UICC organiseront en commun des cours spécialisés analogues.

6. COURS SUR LES TECHNIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Un cours sur l'application des techniques épidémiologiques dans la recherche cancérologique sera donné en français sous le patronage commun du CIRC et du Centre d'Enseignement de la Statistique appliquée à la Médecine (Directeur, Professeur D. Schwartz) du 2 au 14 mars 1970 à Lyon.

7. ÉPIDÉMIOLOGIE ET ENREGISTREMENT DU CANCER

Un premier cours régional sur ce sujet sera donné en 1971. Des entretiens préliminaires ont eu lieu à cette fin avec le Centre régional du CIRC à Singapour (Directeur: Professeur K. Shanmugaratnam) et l'Association internationale d'Epidémiologie (Secrétaire, Professeur Roy Acheson), qui sont disposés à préparer et à coordonner le programme.

8. COMITÉ DE COORDINATION DES RECHERCHES SUR LES TUMEURS HUMAINES

Le Dr Davis a continué d'exercer les fonctions de Secrétaire du Comité de Coordination des Recherches sur les Tumeurs humaines. Le troisième symposium international organisé par le Comité, en liaison avec l'Association espagnole contre le Cancer (AECC) a eu lieu à Madrid en avril 1969.

On travaille actuellement à l'établissement du programme du quatrième symposium, qui aura lieu à Heidelberg, République fédérale d'Allemagne, en 1971, avec la collaboration du Deutscher Krebsforschung Zentrum.

6. SERVICE ADMINISTRATIF ET FINANCIER

Personnel : M. A. G. B. SUTHERLAND (Chef du service)
M. Y. POLLET (Services de traduction)
M. P. CUMMINS (Bibliothèque)
M. B. BORGSTRØM (Administrateur des Services intérieurs)

Personnel de secrétariat : 9

1. INTRODUCTION

Hormis la gestion administrative du Siège du CIRC, le service a pour rôle essentiel d'assurer, dans les domaines juridique, budgétaire et financier, ainsi qu'en matière d'administration du personnel, de locaux de travail, de fournitures et de services linguistiques et de conférence, tous les soutiens nécessaires à la bonne marche des programmes scientifiques. La Bibliothèque est également placée sous sa responsabilité administrative.

Le service assure la liaison avec le Gouvernement français et la Municipalité de Lyon, surtout pour les questions juridiques. Relèvent aussi de lui le personnel chargé de la production des documents, de l'organisation des voyages, de l'entretien du bâtiment, de l'enregistrement et des archives, ainsi que les chauffeurs et huissiers nécessaires pour desservir le bâtiment principal et les laboratoires et bureaux temporaires.

Le service est directement responsable de la préparation et de l'organisation administratives des réunions du Conseil de Direction et du Conseil scientifique. Sous l'autorité générale du Comité du Bâtiment (Président: Dr W. Davis), il suit également toutes les questions relatives à la construction du Siège permanent et du bâtiment préfabriqué temporaire.

2. LOCAUX TEMPORAIRES

Le Conseil de Direction ayant approuvé la construction d'un bâtiment préfabriqué à sa septième session, un contrat a été signé à cet effet en décembre. L'entrée en service de ce bâtiment atténuera les difficultés du Centre en matière de locaux. Avec des laboratoires et quelques bureaux supplémentaires, une certaine expansion des activités sera ainsi rendue possible avant l'achèvement du bâtiment permanent. Le bâtiment temporaire, à deux niveaux, offrira environ 600 m² de surface utile sur lesquels seront aménagés un labo-

ratoire de biochimie (service des Cancérogènes chimiques), un laboratoire de chimie (service des Cancérogènes du Milieu), un laboratoire d'immunologie et d'histologie et des salles où seront gardés les animaux d'expérience. Ce bâtiment abritera également le bureau du service des Cancérogènes biologiques. Selon les prévisions, il devrait être prêt pour le 30 juin 1970.

3. LOCAUX PERMANENTS

La construction de l'ossature en béton armé de la tour de 14 étages où sera installé le Centre a commencé en juillet 1969 (Fig. 7). Elle sera achevée en juillet 1970.

Au début de l'année, les plans ont été modifiés à la suite de consultations entre les architectes et les autorités françaises de Paris. La largeur du module a été ramenée de 90 cm à 80 cm, ce qui a entraîné une réduction correspondante des dimensions du bâtiment.

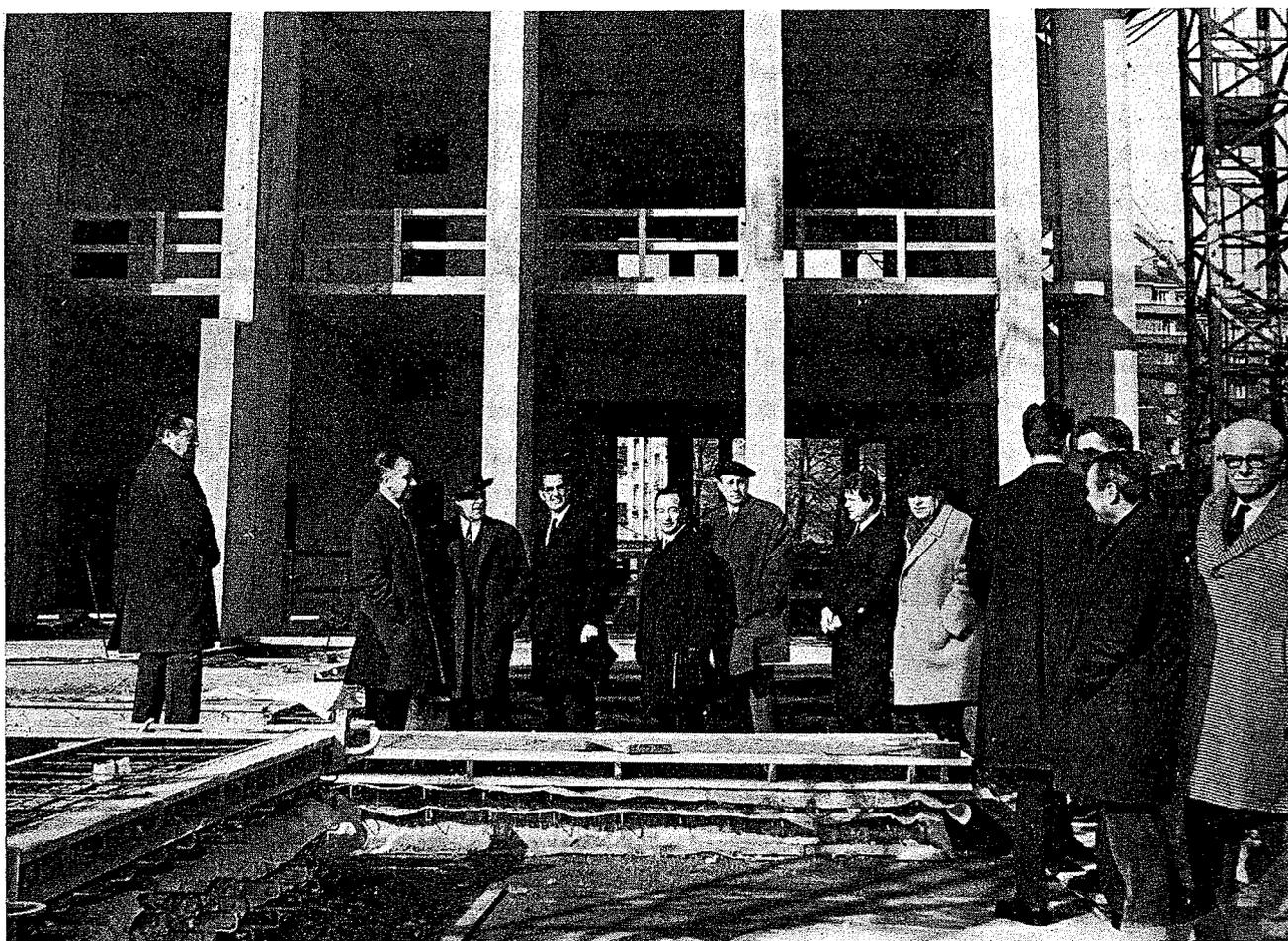


Fig. 7. Le D^r R. J. H. Kruisinga, Président du Conseil de Direction du CIRC (deuxième à partir de la gauche) visite le chantier du nouveau bâtiment du Centre à Lyon. A la gauche du D^r Kruisinga: M. L. Pradel, Maire de Lyon.

D'autre part, le noyau central de l'édifice a été renforcé et agrandi afin de satisfaire aux nouveaux règlements de défense contre l'incendie pour les bâtiments élevés.

Dans les laboratoires, les animaleries, la salle de conférences et la cafétéria, on a dû, en raison de la réduction des dimensions, modifier l'agencement des cloisons intérieures, de manière à permettre une utilisation plus efficace des surfaces disponibles.

Il est maintenant prévu que l'ensemble du bâtiment sera climatisé — les laboratoires, l'étage des animaux et le restaurant par un système à double gaine et les bureaux et autres locaux par éjecto-convecteurs.

Le Comité du Bâtiment du Conseil de Direction s'est réuni en mai et en octobre 1969 et a visité le chantier.

4. TÉLÉCONFÉRENCES

La première conférence par téléphone a été organisée avec succès entre Omaha, Lyon et Londres le 2 décembre 1969. L'expérience sera renouvelée entre Omaha, Bethesda, Londres et Lyon le 20 janvier 1970.

5. BIBLIOTHÈQUE

M. Cummins est entré en fonction en avril 1969. Depuis lors, une réorganisation complète de la Bibliothèque du CIRC a été entreprise.

De nouvelles procédures d'achat ont été négociées avec le Bibliothécaire du Siège de l'OMS; par l'intermédiaire d'agents à Amsterdam, les abonnements sont maintenant gérés par ordinateur; un nouveau système de circulation intérieure des périodiques est entré en vigueur et l'on a adopté une nouvelle réglementation des travaux de photocopie. Ces dispositions accélèrent considérablement l'acquisition des documents nécessaires pour les programmes de recherche du Centre.

Quelque 1750 volumes de périodiques reliés et 1500 ouvrages forment déjà le noyau d'une bibliothèque de recherche. On prévoit que le nombre des abonnements à des périodiques atteindra finalement 200 tandis que celui des ouvrages de référence achetés chaque année se maintiendra entre 250 et 330.

Le Centre a adopté le système de classification de la National Library of Medicine et un catalogue par auteurs, par titres et par matières est en préparation.

6. PERSONNEL

En 1969, le Centre a engagé trois fonctionnaires de la catégorie professionnelle et six autres ont été sélectionnés pour être engagés en janvier 1970. L'effectif de la catégorie des

services généraux a augmenté de 10 unités. Le Centre a également engagé un stagiaire, deux consultants (pour une période de trois mois chacun) et un grand nombre de conseillers temporaires.

Le Chef de l'ancien service de Biostatistique s'est démis de ses fonctions pour aller diriger une Chaire à l'Université de Bristol.

Cinq membres du personnel de la catégorie des services généraux ont quitté le Centre en 1969.

Il s'est révélé nécessaire de disposer d'un noyau de personnel temporaire auquel on puisse faire appel pendant les périodes de grande activité et les congés du personnel, et qui sera préparé à remplir des postes clés de secrétariat en cas de maladie des titulaires.

Neuf fonctionnaires de la catégorie des services généraux se sont présentés à l'examen de connaissances d'anglais des Nations Unies et huit l'ont subi avec succès. Sur ce groupe, l'une des secrétaires du Centre s'est classée première de toutes les candidates et une autre deuxième *ex aequo*. Les cinq membres du personnel qui se sont présentés en français ont tous subi l'examen avec succès.

7. MATÉRIEL DE BUREAU

Le matériel acheté pour l'installation du système de microfiches est maintenant livré et l'on a commencé à l'utiliser. On compte qu'il deviendra pleinement opérationnel en 1970 et que la presque totalité des documents sera alors archivée sur microfiches.

7. CENTRE RÉGIONAL DU CIRC, NAIROBI

D^r C. A. LINSELL (Directeur)

M. F. G. PEERS (Consultant, au titre
de l'accord de recherche RA/68/006
conclu avec le Tropical Products
Institute de Londres)

Autre personnel : 8

1. INTRODUCTION

Au moment de la création des centres régionaux du CIRC, il s'était posé la question fondamentale de savoir s'ils devraient s'occuper uniquement de problèmes locaux ou bien aussi de programmes intéressant plusieurs régions géographiques. Au cours de l'année écoulée, le Centre de Nairobi a opté pour la seconde formule et pris en charge une grande partie des recherches du CIRC sur le cancer du foie en étendant sa sphère d'activité au-delà de la région africaine. Par exemple, le projet relatif au cancer de l'œsophage chez les bovins, qui n'aurait certainement pas pu être entrepris si le Centre n'avait pas été installé au Kenya, pourra également, dans l'avenir, faire intervenir des chercheurs travaillant ailleurs qu'en Afrique.

Le programme immédiat du Centre nécessite un support considérable dans le domaine chimique. On peut donc se féliciter que le Département de Chimie du Nairobi University College, les organismes de recherche de l'East African Community, le Tropical Products Institute de Londres et les services spécialisés de l'OMS au Kenya aient la possibilité et le désir de collaborer étroitement avec le personnel du CIRC à Nairobi.

2. ENREGISTREMENT DU CANCER EN AFRIQUE ORIENTALE ET CENTRALE

Registres collaborateurs: Kenyatta Hospital (Kenya Cancer Research Fund
— RC. 4/0006/N.1): D^r M. Rogoff

Muhimbili Hospital (Ministère de la santé et du logement de Tanzanie — RA/68/005): D^r R. Mitchell

Queen Elizabeth Hospital (Ministère de la Santé du Malawi — RA/68/003): D^r J. A. A. Borgstein

Central Hospital, Kitwe, Zambie

Central Hospital, Lusaka, Zambie

Registre central du Soudan — (Ministère de la Santé du Soudan — RA/69/004): Professeur A. M. El Hassan et D^r E. H. Daoud

Une méthode de notification uniforme est appliquée par ces six registres du cancer, ainsi que par le Registre de l'Ouganda, qui bénéficie présentement du soutien de la British Empire Cancer Campaign. En outre, l'enquête du Medical Research Council of Great Britain sur le cancer dans les hôpitaux (dirigée par M. D. Burkitt, F.R.C.S.) fournit régulièrement au Centre régional et aux registres nationaux des données sur les cas diagnostiqués à l'examen clinique dans l'intérieur du pays. Des informations complètes seront ainsi mises à la disposition des registres nationaux pour des études de répartition géographique et tribale détaillées, et à celle du Centre régional pour une étude générale de la morbidité par cancer en Afrique orientale et centrale. Cette étude a été conçue de manière à fournir des informations fondées sur deux années d'enregistrement, après une période pilote d'environ six mois. Sur tous les cas de cancer connus — par quelque moyen qu'ils aient été diagnostiqués — des renseignements détaillés ont été recueillis (adresses du domicile et de l'hôpital, caractéristiques de la tribu notamment). L'étude doit prendre fin en 1970 au Kenya, en Tanzanie, au Malawi et en Zambie. Le Registre du Soudan vient seulement de commencer ses travaux mais, outre qu'il participe à l'étude générale sur la morbidité par cancer, il compte entreprendre une étude du taux d'incidence dans la ville d'Omdourman, qui dispose de bons services de diagnostic et de traitement du cancer. Grâce au Centre régional, le D^r E. H. Daoud, de Khartoum, a pu se rendre au Kenya, en Ouganda et en Tanzanie pour s'informer des activités des registres dans ces pays.

Le Centre a achevé l'évaluation préliminaire des données fournies par les principaux hôpitaux du Kenya, de Tanzanie, du Malawi et de Zambie. Jusqu'ici, les conclusions des cliniciens concernant le tableau de la morbidité par cancer s'appuyaient principalement sur les archives hospitalières; désormais, on peut les comparer avec les résultats de l'enregistrement à l'échelon national.

Si l'on range par ordre d'importance les cancers le plus fréquemment enregistrés au Kenyatta Central Hospital et par le Registre du Kenya, on aboutit à un classement analogue, ce qui atteste la valeur pratique des méthodes d'enregistrement élémentaires pour l'étude épidémiologique du cancer en Afrique. Toutefois, l'enregistrement plus précis réalisé grâce au projet en cours sera très utile, car il fournira sur les caractéristiques tribales et géographiques une documentation détaillée qui permettra des recherches étiologiques assez poussées. Les données recueillies indiquent que le cancer des bronches est plus fréquent à Kitwe, ville située dans une région minière. La fréquence du cancer de la vessie apparaît un peu plus élevée au Malawi, en Tanzanie et en Zambie, de même que celle de la schistosomiase. Au Malawi, en Tanzanie et en Zambie, on signale relativement peu de tumeurs de Burkitt, alors que ces néoplasmes sont fréquents au Kenya.

3. PROGRAMME DE RECHERCHES SUR LE CANCER DU FOIE

3.1 *Etude sur l'exposition à l'aflatoxine au Kenya*

La collecte des échantillons a pris fin en décembre 1969. En tout, 2432 échantillons de nourriture et 304 échantillons de bière brassée sur place ont été préparés. Les travaux de laboratoire sont maintenant axés sur les objectifs suivants: contrôle des échantillons que l'analyse par chromatographie en couche mince a révélés positifs; préparation de dérivés d'échantillons positifs aux fins de confirmation; évaluation plus précise des taux d'aflatoxine dans ces échantillons. En général, les taux d'aflatoxine observés dans les aliments provenant du district de Murang'a sont analogues à ceux que mentionnait le rapport de 1968. L'analyse a montré que la fréquence des échantillons positifs et les taux de contamination corespondent aux prévisions qui avaient été faites à la suite de l'étude préliminaire sur les habitudes alimentaires, le type d'agriculture et les microclimats auxquels les céréales stockées peuvent être exposées, à savoir que la contamination par l'aflatoxine est plus forte et plus fréquente dans les zones chaudes, sèches et de basse altitude du district de Murang'a.

La collecte des échantillons a été conçue de manière qu'on puisse non seulement comparer entre eux les taux des trois zones — lesquelles diffèrent par le climat et les risques liés au stockage — mais aussi rapporter les résultats aux différents districts administratifs, ce qui fournira un autre moyen de vérifier des corrélations entre l'incidence du cancer du foie et l'exposition à l'aflatoxine dans la région de Murang'a, notamment si l'on arrive à obtenir des données plus fines sur l'incidence de cette tumeur.

On pensait jusqu'ici que le district devait être nécessairement envisagé comme un tout aux fins de comparaisons avec d'autres régions. Or l'analyse des données recueillies à Murang'a suggère l'existence d'une relation significative entre la répartition des échantillons positifs et celle des cancers du foie. Toutefois, les nombres en cause sont petits et l'on sait que l'enregistrement est incomplet. On se propose donc de poursuivre l'enregistrement du cancer pendant quelques années dans le district de Murang'a en créant à cet effet un poste pour une personne qui sera chargée sur place d'enregistrer et de suivre les cas dans les hôpitaux et dispensaires. Le Ministère de la Santé du Kenya a déjà accepté cette suggestion.

Par ailleurs, l'épreuve sérologique de l' α_1 -fœtoprotéine est maintenant applicable localement, ce qui permet d'établir des diagnostics positifs sans confirmation histologique — souvent bien difficile à réaliser dans les petits hôpitaux de l'intérieur du pays.

L'hypothèse selon laquelle la fréquence élevée du cancer du foie pourrait être due à l'ingestion d'aflatoxine reposait sur les résultats de prélèvements de denrées sur les marchés, ou de produits d'exportation, cacahuètes principalement. La fréquence généralement faible de la contamination par l'aflatoxine ne saurait surprendre dans le district de Murang'a car le régime alimentaire n'y comprend pas de cacahuètes, mais il convient néanmoins de faire une très nette distinction entre les échantillons prélevés sur les marchés, dans les réserves des ménages et dans les assiettes mêmes. Nombre de facteurs peuvent influencer sur les taux obtenus dans ce dernier cas, qui, de toute évidence, est le plus intéressant pour

l'étude en cours; le choix de céréales fait par la ménagère au moment de la cuisson joue certainement un rôle important dans le district de Murang'a. Dans la cuisine africaine, une perte d'aflatoxine semble improbable, le pH n'atteignant pas des valeurs suffisamment élevées. Quoi qu'il en soit, cet aspect fera l'objet de nouvelles investigations dans le district de Murang'a; il sera fait appel à cette fin aux services consultatifs d'un expert en conservation du Tropical Products Institute, de Londres, qui possède une connaissance approfondie de l'agriculture africaine. Présentement, des échantillons sont recueillis dans les régions d'Afrique orientale où les études sur le stockage et la conservation ont révélé une fréquente contamination par l'aflatoxine, ainsi que dans les régions où les gens consomment des cacahuètes. Si l'on détecte dans ces régions des teneurs élevées en aflatoxine, on envisagera la possibilité d'y organiser l'enregistrement du cancer.

3.2 *Futures enquêtes sur l'aflatoxine*

La recherche de l'aflatoxine dans des échantillons d'aliments a été grandement facilitée par la mise au point, au Centre régional, d'une méthode qui permet de dessécher et de transporter les échantillons sans perte d'aflatoxine. Le Centre régional peut donc envisager de participer à l'enquête sur le cancer du foie en Côte-d'Ivoire (p. 28) et des études préliminaires ont été effectuées à cette fin. D'autre part, des voyages ont été faits en Gambie, en Inde et au Brésil pour étudier les possibilités d'y entreprendre des études analogues.

3.3 *Epreuve de l' α_1 -fœtoprotéine*

A la suite de la réunion tenue à Lyon en juillet 1969 (p. 64), on a confié l'épreuve sérologique de l' α_1 -fœtoprotéine au Département de Physiologie du University College de Nairobi, qui collaborera avec le service des Cancérogènes chimiques. Faute de personnel, l'exécution du test n'est assurée que pour les médecins du district de Murang'a, le groupe d'étude sur les maladies du foie du Kenyatta National Hospital de Nairobi, et les équipes chargées des expériences sur les babouins (voir ci-après).

Un biochimiste de l'Université Makerere, Kampala, Ouganda, a reçu du CIRC une allocation spéciale pour un stage de trois semaines dans le laboratoire du Professeur G. Abelev, à l'Institut Gamaleya de Moscou, et de dix jours au Centre, à Lyon. Il étudiera l'application de la technique très sensible de l'immunofluorescence à la détection de l' α_1 -fœtoprotéine et pourra ensuite participer à l'enquête du Centre régional.

3.4 *L'aflatoxine et la truite au Kenya*

Des pêcheurs et établissements de pisciculture kenyans ont signalé en 1969 une flambée d'hépatomes chez la truite. Une enquête a montré que 5 % environ des poissons présentaient des tumeurs macroscopiques, observation intéressante car leur alimentation était déclarée exempte de farine d'arachide. Des comprimés alimentaires prélevés à l'usine et dans les réserves des établissements de pisciculture ont été analysés et l'on a trouvé de l'aflatoxine dans quelques produits stockés qui contenaient en fait des additifs de farine d'arachide.

Il a été conseillé au Ministère de l'Agriculture de rechercher une autre source de protéines et d'inspecter fréquemment les stocks afin d'éviter toute contamination secondaire par les moisissures.

3.5 *Rôle éventuel de l'aflatoxine dans la febra negra de l'Amazonie*

Une visite a été faite dans la région de Belem, Brésil, avec la participation d'un représentant du Tropical Products Institute, de Londres. Le Gouvernement brésilien et l'Armed Forces Institute of Pathology des Etats-Unis d'Amérique ont pris en charge l'étude de la *febra negra* et de ses rapports avec l'ingestion de mycotoxines, qui bénéficie d'une subvention de la Fondation Rockefeller.

3.6 *Etudes expérimentales sur des babouins et autres singes*

On a continué d'administrer de l'aflatoxine à des babouins et des vervets; plusieurs animaux qui ont reçu des doses voisines de la dose létale sont encore en observation. En collaboration avec le Wellcome Trust, les sérums de tous les babouins dont l'alimentation était déficiente en pyridoxine et en riboflavine ont été soumis à plusieurs épreuves de l' α_1 -fœtoprotéine, à Nairobi et au Centre, à Lyon. Pour quatre des huit babouins carencés en pyridoxine, l'épreuve s'est révélée positive, tandis que les animaux et témoins carencés en riboflavine avaient des résultats négatifs. La positivité du test était sans rapport avec la durée ou la gravité de la déficience. A l'autopsie, l'un des animaux pour lesquels l'épreuve était positive présentait une « tumeur » du foie.¹ L'analyse histologique de cet échantillon de foie a suscité diverses interprétations, mais si l'on peut se fier aux indices sérologiques — et tel a été le sentiment des participants à la réunion de Lyon en juillet 1969 — des tumeurs hépatiques ont effectivement été produites chez des babouins exposés à une carence alimentaire en pyridoxine. En revanche, si l'épreuve positive de l' α_1 -fœtoprotéine n'est pas inévitablement liée à un cancer, il doit y avoir quelque autre lésion biochimique qui explique le résultat positif. Des recherches plus poussées sur ce problème sont en cours à Nairobi. Le Centre régional a envoyé tous les sérums prélevés sur des babouins au Professeur G. Abelev (Institut Gamaleya, Moscou) aux fins d'examen par des techniques plus sensibles.

3.7 *Etude sur les maladies du foie — Kenyatta National Hospital, Nairobi*

Le personnel du University College de Nairobi a entrepris une étude longitudinale de longue durée sur tous les cas de maladie du foie vus au Département de Médecine et de Chirurgie du Kenyatta National Hospital. Plus de 500 malades sont compris dans cette étude qui sera limitée aux affections suivantes: hépatite, cirrhose confirmée à l'examen histologique, cancer du foie confirmé à l'examen histologique et hypertension portale.

¹ Foy, H., Kondi, A., Linsell, C. A., Parker, A. M. & Sizaret, P. *Nature (Lond.)* (sous presse).

On aura recours aux tests des antigènes australiens ou de l'antigène SH pour déterminer la distribution des antigènes de l'hépatite à Nairobi. On recherchera parmi les personnes atteintes d'hépatite ou de cirrhose — groupes dans lesquels le risque de cancer peut être élevé — celles dont l'épreuve de l' α_1 -fœtoprotéine est positive et l'on étudiera à Nairobi la proportion de cas de cancer du foie histologiquement confirmés pour lesquels l'épreuve de l' α_1 -fœtoprotéine est positive. Des différences ont été mises en évidence entre les États-Unis et le Royaume-Uni, d'une part, et l'Afrique, d'autre part, en ce qui concerne le pourcentage des cas de cancer du foie pour lesquels le test sérologique est positif; c'est là une constatation qui peut avoir une importance étiologique.

3.8 *Etude géographique sur la cirrhose*

Cinq centres participant à l'Etude internationale sur le Foie ont fourni cinquante échantillons consécutifs de cirrhose; d'autres spécimens seront recueillis en Afrique et en Extrême-Orient. Ce matériel sera examiné à Nairobi afin de déterminer si la morphologie de la cirrhose varie d'une région à l'autre selon que l'incidence du cancer du foie y est forte ou faible.

4. CANCER DE L'ŒSOPHAGE CHEZ LES BOVINS

Le Dr Plowright, de l'East African Veterinary Research Organization, a signalé, il y a plus de dix ans, une forte incidence du cancer de l'œsophage ou du cancer du rumen dans la vallée Enesempolai du district de Narok, au Kenya.

Les études préliminaires faites à la fin de 1968 ont montré que la situation n'avait pas beaucoup évolué dans cette vallée isolée de la région peuplée par la tribu Masaï et dont le nom en langue locale signifie « vallée où le bétail salive ». Les Masaïs, qui observent leur bétail avec beaucoup de soin, prétendent pouvoir déceler la maladie six mois environ avant la mort de l'animal. Elle est assez fréquente pour avoir un nom dans la langue du pays: *embonget*.

Les services topographiques du Kenya ont dressé des cartes à partir des photographies aériennes existantes et un observateur choisi dans la population locale a été posté dans la vallée. On comptait dans cette zone 961 bovins en février 1969 et 997 en novembre. Les lieux de pâturage de chaque troupeau ont été délimités sur les cartes et l'agent local a procédé à de fréquentes inspections de tous les troupeaux. Chaque fois que possible, il a assisté aux examens autopsiques des animaux morts ou abattus (ces examens sont couramment pratiqués chez les Masaïs). Le Centre régional a acheté certains des animaux chez lesquels la maladie avait fait l'objet d'un diagnostic clinique, afin de veiller à ce que le matériel nécropsique soit bien conservé. Jusqu'ici, le diagnostic clinique formulé sur place a toujours été confirmé par l'examen autopsique (voir Fig. 8).

L'enregistrement n'est complet que depuis mars 1969, mais dans la population de bovins de cette vallée, le taux brut minimal de mortalité par cancer du rumen ou de l'œsophage histologiquement confirmé est de 1500 pour 100 000. L'hypothèse ayant été émise que

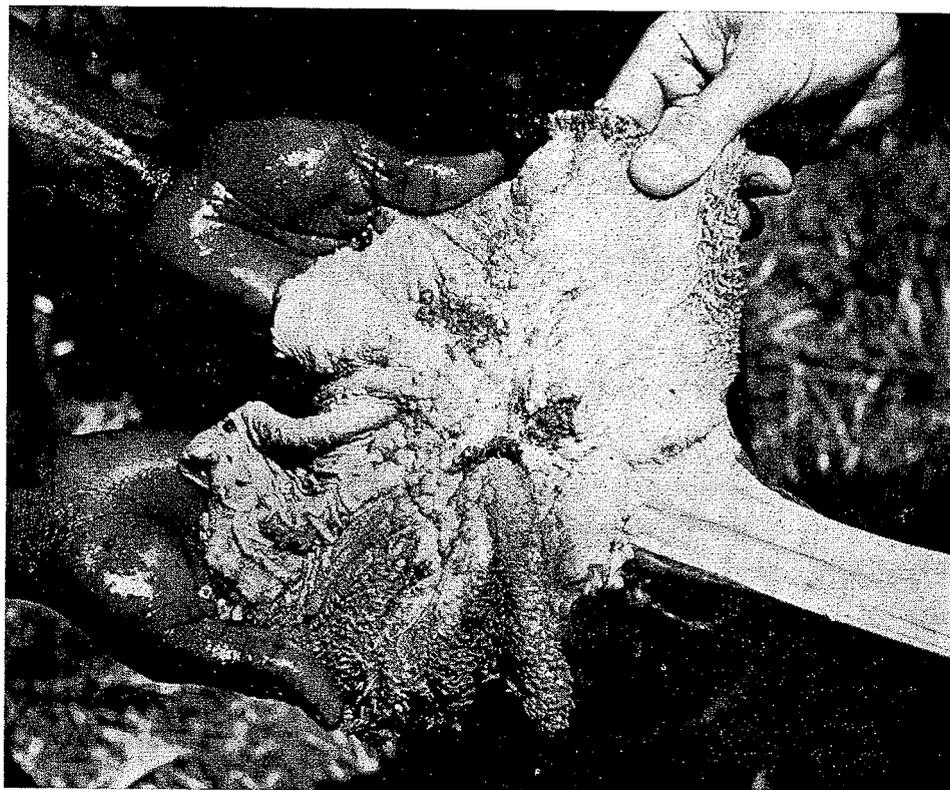


Fig. 8. Pièce d'autopsie illustrant un cancer de l'œsophage chez le bœuf.

cette maladie affecte également les animaux sauvages de la région, deux sangliers (*Hylchoerus meinertzhageni*, Thomas) capturés dans un état moribond ont été sacrifiés. Tous deux présentaient un cancer de l'œsophage. Il apparaît donc que la maladie peut affecter aussi les animaux monogastriques. L'étude des zones de pâturage et des emplacements de *bomas* — fermes appartenant à des unités familiales — où les pertes étaient les plus lourdes a conduit à mettre en cause les secteurs forestiers bordant la vallée. Comme les pâturages du fond de la vallée sont épuisés par les chèvres et que les agriculteurs ont seulement la jouissance de la vallée, ils sont contraints d'avoir recours aux pâturages de la bordure forestière. Après avoir consulté les agriculteurs de l'endroit et un botaniste de l'East African Agricultural and Forestry Research Organization, on a incriminé 25 plantes qui paraissent constituer l'essentiel de ce fourrage assez inhabituel. Ces plantes ont été identifiées par les noms qu'elles portent en botanique et dans la langue locale et l'on a cherché à déterminer les taux bruts de nitrosamine dans des échantillons de neuf d'entre elles. Des dispositions ont été prises pour approfondir les enquêtes sur le terrain et cinq vaches chez lesquelles on avait diagnostiqué la maladie ont été transportées aux laboratoires de l'East African Veterinary Research Organization, à Muguga, en vue d'une étude détaillée et d'un examen autopsique plus complet que celui qu'on peut effectuer sur place. Des bovins introduits dans la vallée par le Centre sont maintenant mis en pâture intensive dans les zones suspectes. Les Masaïs sont convaincus que la maladie est limitée à cette région particulière et affirment que le bétail amené d'autres zones la contracte de temps à autre.

Au Brésil, un cancer de la partie supérieure de l'intestin a été signalé chez des bovins atteints d'une hématurie enzootique peut-être due à un empoisonnement par des fougères arborescentes. On trouve effectivement ces fougères dans les forêts de la région Masaï, mais au dire des agriculteurs locaux, le bétail n'en consomme pas, et il n'est fait état d'aucune lésion de la vessie.

5. FUTURES ÉTUDES SUR LES CANCÉROGÈNES ALIMENTAIRES

Tous les échantillons de nourriture collectés dans le district de Murang'a pour l'étude sur l'aflatoxine, ainsi que ceux provenant de toute autre enquête pertinente, seront conservés afin qu'on puisse ultérieurement y rechercher d'autres cancérogènes chimiques. Ils seront entreposés dans la chambre froide du Centre régional à la température de -30°C . En collaboration avec le Département de Chimie de l'Université de Nairobi, on analysera par la suite ces échantillons ainsi que les plantes suspectes rassemblées à l'occasion de l'étude sur le cancer de l'œsophage chez les bovins. Leur teneur en nitrosamine fera l'objet d'une attention toute particulière.

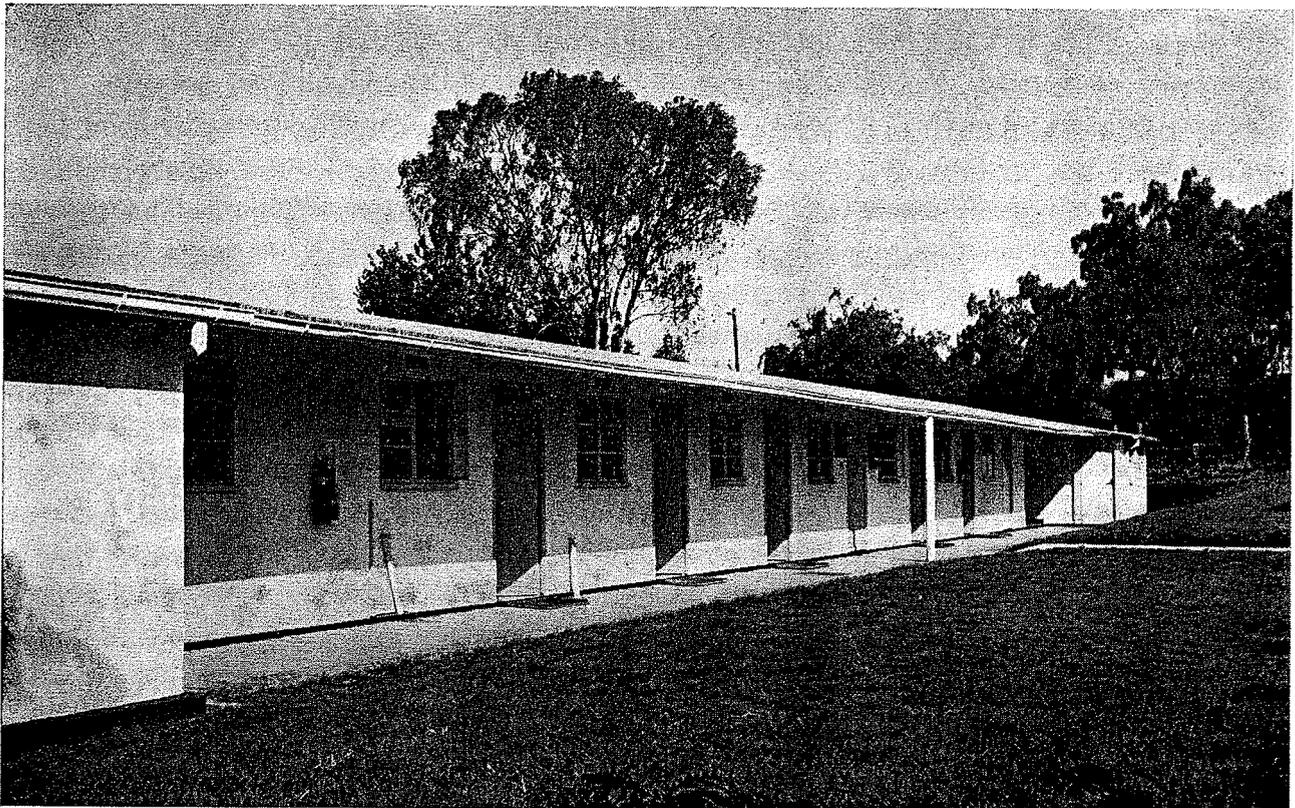


Fig. 9. Nouveau bâtiment du Centre Régional du CICR à Nairobi.

6. BÂTIMENT DU CENTRE RÉGIONAL

En juin 1969, le Dr J. Higginson, Directeur du CIRC, a inauguré le nouveau bâtiment du Centre régional (Fig. 9) en présence des représentants locaux des Etats participants.

Tous les services du Centre sont maintenant logés dans ce bâtiment, encore que les expériences sur les animaux continuent à se dérouler dans le laboratoire et l'animalerie de babouins du Wellcome Trust. Le Centre régional dispose d'un bureau et de quelques salles de laboratoire équipées pour des travaux de chimie et de virologie.

8. CENTRE RÉGIONAL DU CIRC, SINGAPOUR

Professeur K. SHANMUGARATNAM (Directeur)

1. REGISTRE DU CANCER DE SINGAPOUR (RA/67/009—RC4/0006/S1)

Directeur des recherches: Professeur K. Shanmugaratnam

Le Registre est géré par un comité (voir CIRC, *Rapport Annuel, 1968*, p. 76).

En 1969 il a été enregistré au total 2550 cas d'après les déclarations reçues de l'ensemble du corps médical de Singapour. Le Registre s'emploie à analyser tous les certificats de décès, dossiers hospitaliers et relevés anatomopathologiques de Singapour, afin d'obtenir que les déclarations soient aussi complètes que possible. Les données d'incidence et autres informations recueillies au cours des deux premières années d'activité (1968-69) seront publiées en 1970.

2. ÉTUDES VIROLOGIQUES SUR LE CANCER DU RHINOPHARYNX (RA/67/007—RC4/0006/S2)

Directeurs des recherches: D^r M. Y. Murphy

Professeur Lim Kok Ann (Département de Bactériologie, Université de Singapour)

Consultant:

Professeur N. F. Stanley (Université d'Australie-Occidentale)

Ces études ont été entreprises pour déterminer s'il existe des relations entre le cancer du rhinopharynx et les adénovirus ou d'autres virus oncogènes. De septembre 1967 à octobre 1969, le Centre a pratiqué des isollements de virus et des tests sérologiques sur des prélèvements provenant de 73 malades. Aucun adénovirus n'a été isolé à partir des échantillons examinés, encore que certains malades aient possédé des anticorps d'adénovirus au moment de la biopsie.

2.1 *Isolements de virus*

Des isollements de virus ont été tentés à partir de rinçages de gorge, d'écouvillonnages rectaux et de biopsies de cancers du rhinopharynx diagnostiqués à l'examen clinique, chaque spécimen étant inoculé à des primo-cultures tissulaires de rein de singe ou d'amnios humain et à des cultures de cellules HeLa.

Les isollements de virus tentés sur les cultures d'amnios humain et de cellules HeLa ont tous donné des résultats négatifs. L'inoculation de cultures de cellules de rein de singe a produit des effets cytopathogènes dans un certain nombre de cas (voir le tableau 20).

TABLEAU 20
RÉSULTATS DE L'INOCULATION DE CULTURES
DE CELLULES DE REIN DE SINGE

Origine du spécimen	Nombre de spécimens prélevés sur 73 malades	Nombre de cultures présentant des effets cytopathogènes
Rinçage de gorge	73	18
Ecouvillonnage rectal	36	16
Biopsie	45	23

Aucun virus hémadsorbant n'a été détecté.

Sur les 57 cultures présentant un effet cytopathogène, la présence de virus SV5 (MKI) a été constatée dans 16 cas. Les 41 autres isolats font l'objet d'investigations au Centre; des échantillons en ont été envoyés également au D^r M. F. Warburton, Commonwealth Serum Laboratories, Victoria, Australie, et au D^r S. S. Kalter, Southwest Foundation for Research and Education, San Antonio, Tex., Etats-Unis d'Amérique, aux fins d'études plus poussées.

2.2 Sérologie

On a recherché, par fixation du complément, des anticorps spécifiques d'adénovirus dans les sérums de 72 malades. Les antigènes fixant le complément ont été préparés à partir d'adénovirus des types 5 et 7 (MKI et MKII). On a également recherché, par neutralisation, les anticorps des adénovirus oncogènes des types 7 et 12. Les résultats de ces travaux sont donnés au tableau 21.

TABLEAU 21
RECHERCHE D'ANTICORPS SPÉCIFIQUES D'ADÉNOVIRUS
DANS LES SÉRUMS

Nombre de spécimens examinés (72 malades)	Résultats positifs (titre)	Résultats négatifs	Antigènes d'épreuve
72	13 (dilution 1/8-1/32)	59	Adénovirus
72	—	72	MKI et MKII
32	2 (dilution 1/10)	30	Adénovirus type 7
26	5 (dilution 1/5-1/20)	21	Adénovirus type 12

3. ÉTUDES SÉRO-ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR LE CANCER DU RHINOPHARYNX

Au total, 343 échantillons de sérum prélevés dans certains groupes d'âge des populations chinoise et indo-pakistanaise de Singapour ont été envoyés au CIRC pour être examinés par l'Unité de Virologie de l'Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, à Lyon. Il s'agissait de déterminer, par fixation du complément, les titres d'anticorps dirigés contre différents groupes d'adénovirus et contre le virus de type herpétique, en prévision des études séro-épidémiologiques sur les relations entre le virus de type herpétique et le cancer du rhinopharynx (voir page 42).

4. ÉTUDES IMMUNOLOGIQUES SUR LE CANCER DU RHINOPHARYNX (N3/2 Singapour)

Directeur des recherches: D^r D. S. Nelson (Directeur du Centre régional OMS de Recherche et de Formation en Immunologie, Singapour)

Ces études visent principalement à déterminer si les personnes atteintes de cancer du rhinopharynx présentent des réponses immunitaires à leurs propres tumeurs. De nombreux travaux sur les tumeurs chez l'animal d'expérience conduisent à penser qu'une réponse immunitaire à support cellulaire serait plus efficace qu'une réponse immunitaire humorale pour enrayer la croissance tumorale, ou prévenir une récidive. Afin de pouvoir déceler à coup sûr une réponse à support cellulaire, il est nécessaire de réaliser *in vitro* une culture de longue durée de cellules de cancer du rhinopharynx, ce qui jusqu'ici n'a pas été possible, les cellules étant rapidement submergées par des fibroblastes. Néanmoins, dans les sérums de certains malades, on a détecté par immunofluorescence des anticorps humoraux dirigés contre des antigènes de cellules tumorales épithéliales autologues. D'autres travaux seront nécessaires pour déterminer: a) la fréquence réelle de ces anticorps; b) s'ils sont dirigés contre des antigènes spécifiques de tumeurs particulières, des antigènes présents dans la totalité ou la plupart des cancers du rhinopharynx, ou des antigènes plus ou moins ubiquitaires (antigènes dus à un virus passager, par exemple).

4.1 *Immunoglobulines*

Les cancers du rhinopharynx prennent naissance et se développent dans une région de l'organisme riche en cellules lymphoïdes (plasmocytes notamment) dont on sait que certaines produisent les immunoglobulines IgD et IgE récemment découvertes. Comme le stroma des tumeurs contient souvent un grand nombre de plasmocytes, il a semblé intéressant de mesurer les taux d'IgD et d'IgE dans les sérums de malades atteints de cancer du rhinopharynx et de sujets témoins. Les taux moyens d'IgD étaient plus élevés chez les personnes

atteintes de cancer du rhinopharynx que chez les autres malades ou les témoins normaux, mais leur intervalle de variation était si large que cette différence n'a pas été jugée significative. Les taux moyens d'IgE étaient aussi, chez les malades ayant fait l'objet d'une biopsie (positive ou négative) parce qu'on soupçonnait chez eux un cancer du rhinopharynx, plus élevés que chez les autres malades ou les sujets normaux, mais là encore la signification statistique de cette différence a paru incertaine. Dans les sérums de nombreuses personnes atteintes de cancer du rhinopharynx ou d'autres maladies malignes ou inflammatoires, l'immuno-électrophorèse a mis en évidence diverses modifications non spécifiques: apparition de protéine C-réactive et de quantités accrues d' α_1 -globuline avec une mobilité légèrement modifiée.

4.2 Réaction d'hémadsorption

Il a été signalé que certaines espèces d'hématies sont hémadsorbées par des coupes congelées de diverses tumeurs de souris. Des coupes congelées de six cancers du rhinopharynx ont donc été mises en présence d'hématies d'homme, de mouton, de rat, de lapin, de cobaye et de souris, mais les résultats ont été uniformément négatifs.

4.3 Recherche de l'antigène T

Dans des coupes congelées de six tumeurs, on a tenté de déceler des antigènes T d'adénovirus oncogènes des types 7 et 12, par immunofluorescence avec des antisérums de hamster. Les résultats ont été uniformément négatifs.

4.4 Epreuve des hématies de mouton et de lapin

En raison de la relation présumée entre le cancer du rhinopharynx et le virus Epstein-Barr (qui provoque chez les caucasiens une mononucléose infectieuse accompagnée d'une réaction positive de Paul-Bunnell) on a mesuré les titres d'anticorps anti-hématies de mouton dans les sérums de personnes atteintes de cancer du rhinopharynx et de sujets témoins. Ces titres se sont tous révélés très faibles, généralement inférieurs à 1:16. En revanche, on a observé des titres élevés d'anticorps anti-hématies de lapin, de 1:80 à 1:640 en général, mais il n'y avait aucune différence entre les sérums des malades atteints de cancer du rhinopharynx et ceux des témoins.

4.5 Collecte de sérums

Le Centre régional a recueilli, pour les envoyer au CIRC, à Lyon, des échantillons de sérum sur des personnes atteintes de cancer du rhinopharynx (prise de sang effectuée au moment du prélèvement biopsique) — 55; sur des sujets ayant fait l'objet d'une biopsie et qui se sont révélés exempts de cancer du rhinopharynx — 30; sur des personnes atteintes

de cancer du rhinopharynx (deuxième prise de sang et prises de sang suivantes) — 24; sur des cas de rechute de cancer du rhinopharynx — 2; sur des cas de rechute soupçonnée (biopsie négative) — 2; sur des Chinois normaux — 20; sur des personnes atteintes d'autres maladies — 20; sur des cas à diagnostic non encore confirmé par biopsie — 13.

5. AUTRES ÉTUDES SUR LE CANCER DU RHINOPHARYNX (RC/4/0006/S3)

5.1 *Etudes en microscopie électronique — Centre régional de Singapour et Département d'Anatomopathologie de l'Université d'Australie-Occidentale*

Directeurs des recherches: D^r J. M. Papadimitriou

Professeur K. Shanmugaratnam

Du matériel biopsique prélevé sur 22 malades atteints de cancer du rhinopharynx a été examiné. Les cellules néoplasiques provenant de tous ces sujets présentaient des caractéristiques d'épithéliums squameux: agrégats cytologiques de tonofibrilles, corps ressemblant à des « vésicules de revêtement de membrane », desmosomes entre cellules adjacentes. Dans les tumeurs les moins différenciées, on a observé de minces saillies nucléaires analogues à celles qu'on trouve dans les cellules de lymphome de Burkitt et d'autres lymphomes humains. Une particularité frappante était la présence de « corps nucléaires » ou inclusions. Il y avait souvent plusieurs inclusions dans le même noyau et leur taille variait de 0,6 à 1,8 μ . La plupart étaient de forme grossièrement circulaire, tandis que d'autres se confondaient avec les inclusions adjacentes. Elles étaient, dans leur majorité, constituées de fin matériel fibrillaire mesurant de 45 à 55Å, mais certaines contenaient en outre des éléments granulaires d'une plus forte densité électronique mesurant de 150 à 250Å et répartis au hasard. On ne sait pas encore quel peut être le rôle de ces corps nucléaires.

5.2 *Etudes hormonales sur le cancer du rhinopharynx — Centre régional de Singapour et Imperial Cancer Research Fund, Londres*

Directeurs des recherches: Professeur K. Shanmugaratnam

D^r R. D. Bulbrook

D^r D. Y. Wang

Les études achevées en 1968 n'ont fait apparaître aucune différence significative dans les taux d'hormones et la liaison du cortisol plasmatique entre les divers groupes raciaux de Singapour.¹

¹ Wang, D. Y., Bulbrook, R. D. & Shanmugaratnam, K. (1969) *Singapore med. J.*, **10**, 18.

En 1969, on a étendu ces investigations et procédé à des comparaisons entre des personnes atteintes de cancer du rhinopharynx, des sujets présentant d'autres cancers ou d'autres maladies, et des témoins normaux en bonne santé. Les résultats préliminaires montrent que, chez les cancéreux, les taux d'androgènes plasmatiques sont plus faibles que chez les personnes atteintes d'autres maladies et que chez les témoins normaux.

6. ÉVALUATION DE L'ÉPREUVE DE L' α_1 -FŒTOPROTÉINE POUR LE DÉPISTAGE DU CANCER DU FOIE (RA/67/010)

Le Centre régional a participé à cette étude, qui est coordonnée par le Dr G.O'Connor, en fournissant des échantillons de sérum prélevés sur 120 malades hospitalisés à Singapour. Un rapport sur ces 120 cas a été publié dans une revue locale.¹

7. ÉVALUATION DU RÔLE DU DDT DANS LES MALADIES HUMAINES

Dans le cadre de sa collaboration avec le service des Cancérogènes chimiques, le Centre régional a adressé des échantillons de tissus prélevés lors de 188 autopsies de routine à M. William F. Barthel, US Public Health Service, Consumer Protection and Environmental Health Service, Atlanta, Ga., Etats-Unis d'Amérique. La collecte d'échantillons pour cette étude devrait prendre fin en 1970.

¹ Shanmugaratnam, K., Chua, K. L. & Seah, C. S. (1969) *Singapore med. J.*, **10**, 230.

9. CENTRE RÉGIONAL DU CIRC, JAMAÏQUE

Professeur G. BRAS (Directeur)

1. REGISTRE DU CANCER DE KINGSTON ET ST. ANDREW

Le Registre du cancer, dont le financement est assuré dans une large mesure par la British Empire Cancer Campaign et auquel le CIRC apporte également son soutien, a continué de fonctionner comme précédemment. La nouvelle fiche d'enregistrement qui est maintenant en usage permettra la perforation de cartes et une meilleure mobilisation des données. Grâce au Registre, il est possible de calculer les taux d'incidence pour chaque groupe d'âge. Les résultats de l'enregistrement dans les paroisses de Kingston et de St. Andrew sont disponibles pour la période 1958-69. Le tableau 22 indique, par sexe, le rang d'importance des tumeurs le plus fréquemment observées au cours de cette période.

TABLEAU 22

TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES DIAGNOSTIQUÉES, SELON LA LOCALISATION ET LE SEXE, PAR RANG D'IMPORTANCE, KINGSTON ET ST ANDREW, 1958-69

Hommes					Femmes				
Rang	N° CIM ^a	Localisation	Nom- bre	%	Rang	N° CIM ^a	Localisation	Nom- bre	%
1	151	Estomac	332	13,8	1	171	Col utérin	1032	27,8
2	162	Poumon	219	9,1	2	170	Sein	667	18,0
3	190-1	Mélanome et autres tumeurs de la peau	202	8,4	3	152-4	Intestin grêle côlon, rectum	273	7,4
4	177	Prostate	192	8,0	4	190-1	Mélanome et autres tumeurs de la peau	210	5,7
5	202	Réticulose	185	7,7	5	151	Estomac	195	5,3
6	152-4	Intestin grêle côlon, rectum	170	7,1	6	175	Ovaire	165	4,5
7	150	Œsophage	145	6,0	7	202	Réticulose	135	3,6
	140-205	Toutes localisations	2410	100,0		140-205	Toutes localisations	3712	100,0

^a Septième Révision de la Classification internationale des Maladies.

Au cours de la période octobre 1968-octobre 1969, il a été enregistré 1188 cas, dont 569 pour les régions rurales et 619 pour Kingston et St. Andrew. La proportion des cas confirmés par examen histologique a varié de 86,1 % (Hôpital universitaire) à 69,2 % (hôpitaux privés et omnipraticiens).

Les investigations en rapport avec l'étude collective sur le dépistage sérologique du cancer du foie ont été poursuivies et portent maintenant sur 120 spécimens. On s'est efforcé de soumettre à des prélèvements biopsiques de contrôle les sujets pour lesquels les résultats avaient été faussement négatifs ou faussement positifs.

Une étude rétrospective sur des cas de cancer de l'œsophage a été entreprise sous la direction du professeur Bras.

2. CURAÇAO

Les activités du Registre du cancer de Curaçao progressent normalement; le Professeur Bras s'est rendu dans l'île en avril. Les médecins de Curaçao prêtent leur concours au Registre. Le Dr Ulrike de Jong a fait un séjour à Curaçao pour y étudier le problème du cancer de l'œsophage et l'on espère organiser une enquête rétrospective sur cette tumeur.

3. ARUBA

Dans l'île d'Aruba, Mme G. Monsanto enregistre les cas de cancer depuis 1968 et, pour les années 1964-68 des chiffres précis ont été obtenus auprès du Dr O. Ten Thije. Au cours de cette période, il y a eu pour les deux sexes un total de 158 tumeurs malignes. La tumeur la plus fréquente, le cancer de la peau, n'a fait l'objet d'aucun enregistrement, l'analyse histologique n'étant pas généralement pratiquée. Le cancer du col utérin a été le néoplasme le plus souvent observé et l'on a relevé seulement 8 cancers de l'œsophage (6 chez les hommes et 2 chez les femmes) alors qu'à Curaçao cette tumeur est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Selon les estimations, on aurait dû dénombrer 36 cas de cancer de l'œsophage si l'incidence de cette tumeur était la même qu'à Curaçao.

4. BERMUDES

Le Professeur Bras s'est rendu aux Bermudes où le cancer est maintenant la cause de décès la plus importante. Un organisme bénévole local, initialement créé pour combattre la tuberculose, a fait savoir qu'il s'intéressait désormais aux recherches sur le cancer et le Professeur Bras a promis l'aide du Centre régional de la Jamaïque pour élaborer un programme qui tiendra compte des besoins prioritaires de la population en matière de soins médicaux.

5. GUYANE

M. Goolkahn s'est rendu en Guyane, le corps médical de Georgetown paraissant désireux de créer un registre du cancer. Le taux de mortalité par cancer indiqué pour 1967 était de 42 pour 100 000.

6. BARBADE

La possibilité d'établir un registre du cancer à la Barbade continue d'être étudiée.

10. RÉUNIONS

1. RÉUNION OFFICIEUSE DE DIRECTEURS DE RECHERCHES CANCÉROLOGIQUES

Afin d'étudier les problèmes que pose la direction scientifique des recherches sur le cancer à la lumière des progrès récemment accomplis, le Directeur du CIRC a invité un petit groupe de chercheurs responsables de l'administration d'instituts à se réunir à Nice le 10 octobre 1969. Voici la liste des participants:

Professeur G. J. V. Nossal, Australie
Dr L. Siminovitch, Canada
Professeur A. Lwoff, France
Professeur M. Feldman, Israël
Professeur A. Caputo, Italie
Professeur D. W. van Bekkum, Pays-Bas
Professeur C. G. Schmidt, République fédérale d'Allemagne
Professeur M. G. P. Stoker, Royaume-Uni
Dr N. P. Napalkov, URSS

Le Dr F. L. Horsfall, jr., des Etats-Unis d'Amérique, empêché par la maladie, n'a pu assister à la réunion.

Chaque participant a donné un bref aperçu des besoins et problèmes dans son propre institut et le groupe a passé en revue diverses questions d'administration scientifique relatives à la recherche cancérologique en général.

Tous les participants sont convenus que la recherche sur le cancer ne doit pas faire abstraction du malade. Ils ont également souligné que les instituts nationaux du cancer devraient collaborer activement à la formation du personnel chargé du traitement des cancéreux dans les hôpitaux de chaque pays.

Les difficultés auxquelles on se heurte pour amener de jeunes chercheurs de talent à la recherche cancérologique ont été examinées sous l'angle des perspectives à long terme et du vieillissement.

Les membres du groupe ont aussi examiné tout particulièrement le problème de l'utilité relative des recherches de longue et de courte durée, soulignant la nécessité d'une planification soigneuse du travail d'évaluation dans le cas des recherches de courte durée.

Plusieurs domaines où une intensification des recherches apparaît nécessaire ont été passés en revue, mais aucun de ces domaines n'a pu être désigné en particulier pour une concentration des efforts.

Les membres du groupe ont reconnu que, dans certains cas — usage de la cigarette et cancer du poumon, par exemple — des solutions peuvent être déjà envisagées. En outre, ils ont estimé que, vu les ressources disponibles, il se fait de l'excellent travail sur les rapports entre virus et cancer.

En conclusion, le groupe a souligné que la direction des recherches cancérologiques pose des problèmes très particuliers de gestion et d'organisation des instituts, qui devraient être constamment réexaminés.

2. CONFÉRENCE DE TRAVAIL SUR LE CANCER DU FOIE — ÉTUDES HUMAINES ET EXPÉRIMENTALES

Vers le milieu de 1968, le Dr G. P. Warwick, du Chester Beatty Research Institute, Londres, avait émis l'opinion qu'il conviendrait d'évaluer les études de laboratoire sur le cancer expérimental du foie en fonction des récents travaux sur cette tumeur chez l'homme. Cette proposition étant recevable au stade de développement atteint par le programme du Centre concernant le cancer primitif du foie, il a été décidé de créer un groupe de travail chargé de définir les bases d'une future collaboration entre chercheurs en laboratoire et travailleurs sur le terrain.

Les études de laboratoire sur le cancer du foie se sont développées selon deux directions principales: a) acquisition de connaissances fondamentales sur le processus cancérogène à la faveur de recherches sur l'hépatome du rongeur; b) recours à des modèles de laboratoire pour l'identification des problèmes posés par le cancer du foie chez l'homme.

La conférence de travail s'est tenue à Londres en juillet 1969, au Chester Beatty Research Institute, qui a mis à la disposition des participants les services nécessaires. Dix cliniciens et chercheurs avaient été invités à préparer, sur des sujets déterminés de leur compétence, des documents de travail qui ont été distribués un mois avant la réunion. Pendant deux jours et demi, les participants ont examiné chacune de ces communications. Les problèmes relatifs à l'aflatoxine et à l' α_1 -fœtoprotéine ont fait l'objet d'une attention toute particulière. Après quoi, pendant un jour et demi, le groupe s'est divisé en sous-comités afin de formuler des propositions de recherches dans les domaines suivants: études de cancérogénicité chez l'homme; études biochimiques et métaboliques; morphologie, épidémiologie et pathologie comparée. Le Centre prépare actuellement la publication des documents de travail et rapports de ces sous-comités. Un résumé en a été publié en bonne place dans le *British Medical Journal*.¹

¹ *Brit. med. J.*, 1970, **1**, 381.

Annexe 1

ÉTATS PARTICIPANTS ET REPRÉSENTANTS
À LA SEPTIÈME SESSION
DU CONSEIL DE DIRECTION DU CIRC,
28-29 OCTOBRE 1969

Australie

D^r R. WELLS
First Assistant Director General
Commonwealth Department of Health
Canberra

M. A. BROWN
First Secretary
Australian Permanent Mission to the United
Nations
Genève

M. B. F. HURLEY
Director
Commonwealth Internal Treasury
Genève

Etats-Unis d'Amérique

D^r C. G. BAKER
Scientific Director of Etiology
National Cancer Institute
National Institutes of Health
Bethesda, Md.

France

Professeur E. J. AUJALEU
Directeur général honoraire de l'Institut
national de la Santé et de la Recherche
médicale
Conseiller d'Etat
Paris

D^r J. C. MEILLON
Médecin-Inspecteur principal
Division des Relations internationales
Ministère de la Santé publique et de la
Sécurité sociale
Paris

Israël

D^r R. GJEBIN
Directeur général
Ministère de la Santé
Jérusalem

Italie

Professeur R. VANNUGLI
Directeur du Bureau des Relations inter-
nationales
Ministère de la Santé
Rome

Pays-Bas

D^r R. J. H. KRUISINGA (Président)
Secrétaire d'Etat aux Affaires sociales et
à la Santé publique
Ministère des Affaires sociales et de la
Santé publique
La Haye

Mlle J. SCHALIJ
 Directeur par intérim
 Division des Affaires sanitaires internationales
 Ministère des Affaires sociales et de la Santé publique
 La Haye

D^r G. NOVGORODCEV
 Conseiller
 Délégation permanente de l'URSS
 Genève

Professeur A. W. CHAKLIN
 Oncologue principal
 Ministère de la Santé publique
 Moscou

République fédérale d'Allemagne

D^r B. E. ZOLLER
 Directeur
 Section des Relations internationales
 Ministère fédéral de la Santé
 Bonn

D^r H. KAISER
 Ministère fédéral des Finances
 Bonn

D^r H. B. A. VOSSHENRICH
 Ministère fédéral de la Jeunesse, de la Famille et de la Santé
 Bonn

Royaume-Uni

D^r J. A. B. GRAY
 Secretary
 Medical Research Council
 Londres

M. J. I. JONES
 Department of Education and Science
 Londres

Union des Républiques socialistes soviétiques

D^r V. V. KOVANOV
 Vice-Président
 Académie des Sciences médicales
 Moscou

Organisation mondiale de la Santé

D^r M. G. CANDAU
 Directeur général

M. F. GUTTERIDGE
 Chef du Service juridique

D^r L. VERHOESTRAETE
 Directeur de la Division de la Protection et de la Promotion de la Santé

Observateurs

Professeur N. N. BLOKHIN
 Prochain Président du Conseil scientifique du CIRC

D^r J. F. DELAFRESNAYE
 Directeur exécutif
 UICC

Professeur P. F. DENOIX
 Président sortant du Conseil scientifique du CIRC

D^r S. HALTER
 Secrétaire général
 Ministère de la Santé publique
 Belgique

Professeur J. H. F. MAISIN
 Président du Conseil supérieur du Cancer
 Belgique

Annexe 2

MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE
À LA CINQUIÈME SÉSSION, 11-13 JUIN 1969

Professeur N. N. BLOKHIN
Directeur de l'Institut d'Oncologie expérimentale et clinique
Académie des Sciences médicales
Moscou

Professeur P. F. DENOIX
Directeur de l'Institut Gustave-Roussy
Villejuif, France

D^r W. R. S. DOLL
Head, Statistical Research Unit
Medical Research Council
Londres

Professeur H. ISLIKER
Institut de Biochimie
Université de Lausanne
Lausanne, Suisse

Professeur G. KLEIN
Institut de Biologie des Tumeurs
Karolinska Institutet
Stockholm

Professeur B. MACMAHON
Department of Epidemiology
Harvard University School of Public Health
Boston, Mass., Etats-Unis d'Amérique

D^r D. METCALF
Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research
Melbourne, Australie

Professeur O. MÜHLBOCK
Institut du Cancer des Pays-Bas
Amsterdam, Pays-Bas

Professeur L. SACHS
Directeur de la Section de Génétique
Institut Weizmann
Rehovoth, Israël

Professeur C. G. SCHMIDT
Deutscher Zentrallausschuss für Krebsbekämpfung und Krebsforschung e.V.
Essen-Holsterhausen, République fédérale d'Allemagne

Professeur L. SEVERI
Directeur de l'Institut d'Anatomie pathologique et d'Histologie
Pérouse, Italie

Professeur P. N. WAHI
Head, Department of Pathology
Sarojini Naidu Medical College
Agra, Inde

MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE
ÉLUS POUR ENTRER EN FONCTION EN 1970

Professeur J. H. F. MAISIN
Président du Conseil supérieur du Cancer
Belgique

D^r G. J. V. NOSSAL
Director
Walter and Eliza Hall Institute of Medical
Research
Melbourne, Australie

D^r E. PEDERSEN
Directeur du Registre du Cancer de Norvège
Hôpital radiologique norvégien
Oslo

D^r T. SUGIMURA
Chef de la Division de Biochimie
Institut de Recherche du Centre national du
Cancer
Tokyo

Annexe 3

PERSONNEL DU CIRC

Directeur

D^r J. HIGGINSON

Secrétaires:

Mlle S. BLUNDELL

Mlle S. HUCKLE

Service d'Epidémiologie et de Biostatistique

Chef du service

D^r C. S. MUIR

D^r A. J. TUYNS

D^r J. KMET

D^r H. TULINIUS

D^r N. E. DAY

D^r ULRIKE DE JONG

M. D. K. JAIN

D^r S. C. BESUSCHIO (Janvier-juillet 1969)

D^r L. LEBLANC

Commis technicien

Mme J. NECTOUX

Secrétaires:

Mme J. NIELSEN-KOLDING

Mlle D. MAGNIN

Mme S. GARSIDE

Mlle S. GRANDY

Mlle A. BROU

Mlle C. DERIOL

Mme G. DAHANNE

Mlle W. KIRWIN

Mlle A. RESSICAUD

Mlle C. BONNARDEL

Service des Cancérogènes du Milieu

Chef du service

D^r P. BOGOVSKI

Secrétaire:

Mme M. MAINAUD

Service des Cancérogènes biologiques

Chef du service	D ^r G. BLAUDIN DE THÉ
	D ^r A. GESER
	D ^r Nubia MUÑOZ
	D ^r R. SCHMAUZ
	M. J. C. AMBROSIONI
	M. T. B. GREENLAND
Administrateur technique	Mme E. GALATIUS
Secrétaires:	Mlle C. BARDON
	Mme A. ROMANOFF

Service des Cancérogènes chimiques

Chef du service	D ^r L. TOMATIS
	D ^r V. TURUSOV
	D ^r P. SIZARET
Technicien (histologie)	Mlle B. WITTHOFF
Assistant de recherche (expérimentation animale)	M. R. CHARLES
Chargé de recherches bibliographiques	Mme C. PARTENSKY
Secrétaires:	Mlle E. EVANS
	Mme L. OSSETIAN

Service de la Formation à la Recherche et des Liaisons extérieures

Chef du service	D ^r W. DAVIS
Administrateur	Mme S. RUBIN
Secrétaires:	Mlle M. DELORME
	Mlle D. BIZOUERNE

Service administratif et financier

Chef du service	M. A. G. B. SUTHERLAND
Traducteur	M. Y. POLLET
Administrateur des services intérieurs	M. B. BORGSTRØM
Comptable	M. G. DALSTON
Assistant chargé de l'enregistrement et des archives	Mlle M. LYCETT
Assistant pour les fournitures	Mlle S. BOWDICH

Secrétaires: Mme P. MALANDINE
Mme A. ESCOFFIER
Mlle M. RIBORDY
Mlle M. COMTE
Mlle M. COGOLEGHNE

Autres services: Mlle M. BELOT
Mme N. SANTONI
M. C. MAGNIARD
M. S. MARTIN
M. G. BARBERO

Bibliothèque

Bibliothécaire M. N. P. CUMMINS
Mme D. MIETTON
Mlle V. SUTTER

Centre régional du CIRC, Nairobi

Directeur D^r C. A. LINSELL
M. F. G. PEERS
Assistant technique Mme S. GRAHAM
Secrétaire Mme E. WYER

Annexe 4

ACCORDS DE RECHERCHE CONCLUS PAR LE CIRC
AVEC DIVERSES INSTITUTIONS
ET EN COURS D'EXÉCUTION EN 1969

- RA/67/001 Kenya Cancer Research Fund, Nairobi
(Registre du Cancer de Nairobi)
- RA/67/002 Medical Research Council Pneumoconiosis Research Unit, Cardiff, Royaume-Uni
(Programme de recherches sur l'amiante)
- RA/67/003 Département de Biologie des Tumeurs, Karolinska Institutet, Stockholm
(Fourniture de souches congelées de tumeurs transplantables)
- RA/67/004 Institut des Sciences Weizmann, Rehovoth, Israël
(Etude du métabolisme des cancérogènes en vue d'élaborer des méthodes pratiques d'identification de l'exposition aux cancérogènes chez l'homme)
- RA/67/005 University of Western Australia Medical School, Perth
(Etude différentielle de la mortalité par cancer chez les migrants dans la population australienne)
- RA/67/009 Centre régional du CIRC, Université de Singapour
(Registre du Cancer de Singapour)
- RA/67/011 Institut Gamaleya d'Epidémiologie et de Microbiologie, Moscou
(Etude collective en vue de l'évaluation d'une épreuve sérologique pour le dépistage du cancer du foie)
- RA/67/019 Institut du Cancer des Pays-Bas, Amsterdam
(Centre international OMS de référence pour la fourniture d'animaux porteurs de tumeurs)
- RA/67/020 Centre Léon Bérard, Lyon, France
(Laboratoires mis à la disposition du CIRC à Lyon)
- RA/67/021 Groupement d'études Cellule-Cancer-Virus (CCV), Lyon, France
(Laboratoires mis à la disposition du CIRC à Lyon)
- RA/67/022 Registre du Cancer d'Israël, Ministère de la Santé, Jérusalem
(Etude de la valeur épidémiologique des données détaillées sur l'incidence du cancer)
- RA/68/001 University of the West Indies, Mona, Kingston
(Contribution aux activités d'un centre régional du CIRC à l'Université des Indes occidentales)

- RA/68/002 Université de Singapour
(Contribution aux activités d'un Centre régional du CIRC à l'Université de Singapour)
- RA/68/003 Ministère de la Santé, Malawi
(Registre du Cancer du Malawi)
- RA/68/004 Registre du Cancer de Curaçao et Aruba
(Etude visant à recueillir des données sur l'incidence du cancer)
- RA/68/005 Ministère de la Santé et du Logement, Tanzanie
(Registre du Cancer de Tanzanie)
- RA/68/006 Tropical Products Institute, Ministry of Overseas Development, Londres
(Contribution à l'entretien d'un chercheur biochimiste — D^r F. G. Peers, Nairobi — chargé de contrôler et d'exécuter les travaux techniques et d'analyse entrant dans le cadre des études pratiques sur les mycotoxines au Kenya)
- RA/68/007 Hong Kong Anti-Cancer Society, Hong Kong
(Etudes sur le cancer du rhinopharynx)
- RA/68/008 Institut de Recherches en Santé publique, Téhéran
(Etude pilote sur le cancer dans la province de Mazandéran, en particulier sur le cancer de l'œsophage)
- RA/68/009 Ecole de Médecine de l'Université de Chiangmai, Thaïlande
(Etude de la morbidité par cancer à Chiangmai)
- RA/68/011 Institut national des Sciences appliquées, Villeurbanne, France
(Etude du passage transplacentaire d'hydrocarbures polycycliques chez les rongeurs et étude de l'induction enzymatique chez le fœtus et le nouveau-né par le passage transplacentaire de substances inductrices d'enzymes)
- RA/68/013 Faculté de Médecine, Université de Dakar
(Etude collective en vue de l'évaluation d'une épreuve sérologique pour le dépistage du cancer du foie)
- RA/68/014 Institut Gamaleya d'Epidémiologie et de Microbiologie, Moscou
(Etude collective sur l'emploi de l'épreuve de la fétuine dans les études épidémiologiques sur le cancer du foie)
- RA/68/015 Faculté de Médecine, Université de Dakar
(Etude collective sur la fréquence relative des cancers à Dakar et au Sénégal)
- RA/68/016 Forschergruppe für Präventivmedizin, Max-Planck-Institut für Immunbiologie, Fribourg-en-Brisgau, République fédérale d'Allemagne
(Méthodes d'analyse pour l'identification et la quantification des composés N-nitroso)
- RA/68/017 Faculté de Médecine, Université d'Abidjan
(Etude collective sur la distribution géographique des cancers à Abidjan et en Côte-d'Ivoire)
- RA/69/001 Rijks Instituut voor de Volkgezondheid, Utrecht, Pays-Bas
(Recherches expérimentales sur la cancérogénicité potentielle de diverses substances inorganiques)
- RA/69/002 Makerere University College, Kampala, Ouganda
(Etudes sur les cancers du rhinopharynx et du pénis)
- RA/69/003 Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima
(Registre du Cancer de Lima)

- RA/69/004 Stack Medical Research Laboratories, Khartoum
(Registre du Cancer du Soudan)
- RA/69/005 Département de Médecine du Travail, Université hébraïque, Ecole de Médecine
Hadassah, Jérusalem
(Recherche d'hydrocarbures chlorés dans des tissus adipeux et autres tissus)
- RA/69/006 Laboratoire de Biochimie, Hambourg, République fédérale d'Allemagne
(Etude sur la récupération des hydrocarbures aromatiques polycycliques dans
les viandes)
- RA/69/007 Institut d'Oncologie, Gliwice, Pologne
(Analyse critique de la mortalité par cancer en Pologne)
- RA/69/008 Université de Téhéran
(Etude des facteurs étiologiques du cancer de l'œsophage dans la région littorale
iranienne de la mer Caspienne)
- RA/69/009 Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer, Villejuif, France
(Etude collective sur l'utilisation de cultures d'hépatocytes humains et simiens
pour la production d' α -fœtoprotéine)
- RA/69/010 Institut national des Sciences appliquées, Villeurbanne, France
(Etude sur les cibles infra-cellulaires et le métabolisme des hydrocarbures
cancérogènes chez le fœtus et le nouveau-né)
- RA/69/011 Ministère de la Santé publique, Abidjan
(Enquête sérologique sur la prévalence du cancer du foie en Côte-d'Ivoire)
- RA/69/012 Centre régional OMS de Recherche et de Formation en Immunologie Univer-
sité de Singapour
(Etude sur l'immunité à support cellulaire dans le cancer du rhinopharynx)
- RA/69/013 Université de Lyon, France
(Etude des modifications ultrastructurales des cellules hépatiques chez le ron-
geur après administration de DDT)
- RA/69/014 Eppley Institute for Research in Cancer, University of Nebraska College of
Medicine, Omaha, Nebr., Etats-Unis d'Amérique
(Recherche d'indices révélateurs d'une exposition antérieure aux nitrosamines
dans le milieu et *in vivo*)
- RA/69/015 Ecole nationale de la Santé publique, Rennes, France
(Epidémiologie du cancer de l'œsophage en Bretagne et en Normandie)
- RA/69/016 Institut de Recherche du Centre anticancéreux d'Aichi, Nagoya, Japon
(Collecte et expédition de 300 échantillons de tissus humains pour analyse de
leur teneur en DDT)
- RA/69/017 Institut de Médecine expérimentale et clinique, Tallin, URSS
(Etude comparée de l'action cancérogène des poussières de schiste et de chryso-
tyle chez le rat)
-

Annexe 5

TRAVAILLEURS SCIENTIFIQUES ET PERSONNALITÉS VENUS EN VISITE AU CIRC EN 1969

Professeur G. ABELEV	Institut Gamaleya d'Epidémiologie et de Microbiologie, Moscou
D ^r R. M. ACHESON	Yale University, New Haven, Conn., Etats-Unis d'Amérique
D ^r G. ANDERSON	National Institute for Medical Research, Londres
D ^r E. ANGLÉSIO	Registre des Tumeurs du Piémont, Turin, Italie
Professeur E. BERTRAND	Hôpital de Treichville, Abidjan
D ^r C. BIANCIFIORI	Institut d'Anatomie pathologique et d'Histologie, Pérouse, Italie
D ^r J. BIELECKI	Ecole nationale de la Santé publique, Rennes, France
Professeur E. BOYLAND	Chester Beatty Research Institute, Londres
Professeur G. BRAS	University of the West Indies, Jamaïque
Mlle A. BRUNET	Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, Paris
D ^r G. BYLENGA	FSNU/FAO, Mexique
D ^r D. A. CAMPOLO	Reggio Calabria, Italie
Professeur D. CLAYSON	University of Leeds, Royaume-Uni
D ^r K. R. COX	University of Melbourne, Parkville, Australie
D ^r J. F. DELAFRESNAYE	UICC, Genève, Suisse
Professeur G. M. EDINGTON	Département de Pathologie, Université d'Ibadan, Nigéria
D ^r E. ENGELHARDT	Institut Gamaleya d'Epidémiologie et de Microbiologie, Moscou
M. A. ESTÉVEZ	Directeur du Département de Recherches expérimentales, La Havane
D ^r F. FAGNANI	Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, Paris
D ^r S. FIALA	Veterans Administration Hospital, San Fernando, Calif., Etats-Unis d'Amérique
Mme L. FORTI	President, National Secretaries Association, Etats-Unis d'Amérique
D ^r A. FRAPPIER	Directeur de l'Institut de Microbiologie et d'Hygiène de l'Université de Montréal, Canada

Professeur W. U. GARDNER	Yale University, New Haven, Conn., Etats-Unis d'Amérique
D ^r J. GAVILONDO	Département de Protection radiologique, La Havane
D ^r J. C. GILSON	Medical Research Council Pneumoconiosis Research Unit, Penarth, Glamorgan, Royaume-Uni
D ^r G. A. GLOBER	Department of the Regius Professor of Medicine, University of Oxford, Royaume-Uni
D ^r H. C. GOODMAN	Service de l'Immunologie, OMS, Genève, Suisse
D ^r R. W. GREVILLE	Australian National Health and Medical Research Council, Canberra
D ^r P. M. GULLINO	National Cancer Institute, Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amé- rique
D ^r G. GUSEV	Institut Gamaleya d'Epidémiologie et de Microbiologie, Moscou
M. W. HAENSZEL	National Cancer Institute, Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amé- rique
Mme V. HAVEN SMITH	President, American Farm Bureau Women's Committee, Etats-Unis d'Amérique
D ^r J. H. C. Ho	Institute of Radiology, Hong Kong
D ^r C. F. HOLLANDER	Unité expérimentale de Gérontologie, Organisation pour la Recherche médicale TNO, Rijswijk, Pays-Bas
D ^r E. HULL	National Cancer Institute, Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amé- rique
Professeur M. HUTT	Makarere University College, Kampala, Ouganda
D ^r J. R. M. INNES	Biogenetics Research Laboratories, Bethesda, Md., Etats- Unis d'Amérique
D ^r M. ISHIDA	Statisticien de l'OMS, Karachi
D ^r Y. ITO	Institut de Recherche du Centre anticancéreux d'Aichi, Nagoya, Japon
M. I. KESSLER	Johns Hopkins School of Hygiene and Public Health, Balti- more, Md., Etats-Unis d'Amérique
Mme E. KOONTZ	President, National Education Association, Etats-Unis d'Amé- rique
D ^r H. KOPROWSKI	The Wistar Institute, Philadelphie, Pa., Etats-Unis d'Amérique
D ^r Z. KULCAR	Ecole de Santé publique, Zagreb, Yougoslavie
D ^r J. A. H. LEE	Department of Preventive Medicine, University of Washing- ton, Seattle, Wash., Etats-Unis d'Amérique
D ^r J. LENIHAN	Western Regional Hospital Board, Glasgow, Royaume-Uni
Mme C. C. LONG	President, Women's Auxiliary to the American Medical Association, Etats-Unis d'Amérique
Professeur A. LWOFF	Centre de Recherches sur la Cellule normale et cancéreuse, Villejuif, France
Mme W. V. MAGEE	President, General Federation of Women's Clubs, Etats-Unis d'Amérique
D ^r Z. MARINELLO	Institut d'Oncologie et de Radiologie, La Havane

D ^r E. MASCÍAS	Association espagnole contre le Cancer, Madrid
Professeur R. MASSEYEFF	Faculté de Médecine, Université de Dakar
D ^r S. MIRVISH	Institut des Sciences Weizmann, Rehovoth, Israël
D ^r U. MOHR	Ecole supérieure de Médecine, Institut de Pathologie, Hanovre, République fédérale d'Allemagne
D ^r J. B. MOLONEY	National Cancer Institute, Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique
D ^r R. MOUTON	Département de Biologie, Centre nucléaire de Saclay, Gif-sur-Yvette, France
Professeur K. MUNK	Institut de Recherche sur les Virus, Centre de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
D ^r N. MCGLASHAN	Université de Zambie
D ^r N. P. NAPALKOV	Institut Petrov de Recherches oncologiques, Leningrad, URSS
Mlle B. DE NECHAUD	Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer, Villejuif, France
D ^r G. NEWELL	National Cancer Institute, Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique
D ^r K. NEWELL	Division de la Recherche en Epidémiologie et en Informatique, OMS, Genève, Suisse
D ^r K. NISHIOKA	Centre national du Cancer, Institut de Recherche, Tokyo
D ^r T. E. O'CONNOR	National Cancer Institute, Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique
D ^r G. T. O'CONOR	National Cancer Institute, Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique
D ^r W. OSBORN	Medical College of Virginia, Richmond, Va., Etats-Unis d'Amérique
D ^r K. M. PATWAY	OPS/OMS, Washington, D.C.
D ^r E. PEDERSEN	Registre du Cancer de Norvège, Hôpital radiologique norvégien, Oslo
D ^r A. M. PRINCE	New York Blood Centre, New York, N.Y., Etats-Unis d'Amérique
Professeur C. QUENUM	Faculté de Médecine, Université de Dakar
D ^r F. J. RAUSCHER	National Cancer Institute, Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique
D ^r N. RETANA	Association espagnole contre le Cancer, Madrid
Mlle A. RHODES	Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, Paris
D ^r V. RILEY	Pacific North West Research Foundation, Seattle, Wash., Etats-Unis d'Amérique
D ^r J. RIVE	Organisation de Coopération et de Coordination pour la Lutte contre les Grandes Endémies, Abidjan
D ^r M. RUSTJA	Eppley Institute for Research on Cancer, Omaha, Nebr., Etats-Unis d'Amérique
Professeur K. SHANMUGARATNAM	Département de Pathologie, Université de Singapour

D ^r P. SHUBIK	Eppley Institute for Research on Cancer, Omaha, Nebr., Etats-Unis d'Amérique
M. N. SMITH	Consul général des Etats-Unis, Lyon, France
D ^r H. SPECHT	Regional Representative, National Institutes of Health, Ambassade des Etats-Unis, Paris
Professeur N. F. STANLEY	University of Western Australia School of Medicine, Perth
D ^r N. STENHOUSE	University of Western Australia, Perth
D ^r J. S. TATARINOV	Institut médical, Astrakhan, URSS
D ^r M. TERRIS	Department of Preventive Medicine, New York Medical College, New York, N.Y., Etats-Unis d'Amérique
D ^r C. THONY	Cluses, France
M. F. TOMICHE	Division de l'Information, OMS, Genève, Suisse
D ^r J. URIEL	Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer, Villejuif, France
Professeur U. VERONESI	Institut national pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Milan, Italie
D ^r C. WAGNER	Medical Research Council Pneumoconiosis Research Unit, Penarth, Glamorgan, Royaume-Uni
D ^r C. L. WALTERS	British Food Manufacturing Industries Research Association, Leatherhead, Royaume-Uni
D ^r A. WEBER	Service de l'Epidémiologie et des Statistiques sanitaires, Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, Copenhague
Professeur F. WIDY-WIRSKI	Directeur du Centre scientifique de l'Académie polonaise des Sciences, Paris
Mme M. YALICH	Président, Junior Leagues of America, Etats-Unis d'Amérique
D ^r S. YUASA	Institut de Santé publique, Tokyo, Japon
D ^r L. YUDIN	Institut médical, Moscou
D ^r C. ZIPPIN	University of California, San Francisco, Calif., Etats-Unis d'Amérique
D ^r A. ZUBIRI	Centre régional d'Oncologie, Saragosse, Espagne

RAPPORTS TECHNIQUES INTERNES (JUSQU'À JANVIER 1970)

*Rapport
technique
interne
du CIRC
N°*

- 68/004 Compte rendu d'une conférence préparatoire aux études épidémiologiques sur le lymphome de Burkitt et la mononucléose infectieuse (Nairobi, 16-18 décembre 1968)
- 68/005 Notes sur une réunion des directeurs des centres régionaux du CIRC (Kingston, 23 novembre 1968)
- 68/006 Réunion conjointe du Comité de la Carcinogénèse quantitative de l'UICC et du Comité du CIRC sur les possibilités de déterminer des priorités en matière de cancérogénèse chimique (Kingston, 18-22 novembre 1968)
- 69/001 Rapport d'une réunion pour la coordination des recherches sur le cancer dû à l'amiante (Lyon, 25 février 1969)
- 69/002 Rapport d'une réunion sur la normalisation des méthodes d'échantillonnage et d'analyse des hydrocarbures aromatiques polynucléaires dans le milieu: Groupe de travail sur les aliments (Lyon, 6 mars 1969)
- 69/003 Etude internationale sur l'évaluation quantitative des cancérogènes du milieu dans certaines régions géographiques. Document de travail du D^r P. Bogovski, Chef du Service des Cancérogènes du Milieu, CIRC
- 69/004 Rapport du D^r D. B. Clayson, de l'Université de Leeds, Royaume-Uni, sur sa visite au CIRC (Lyon, 13-16 avril 1969)
- 69/005 Manuel sur la pathologie et la classification histologique des tumeurs chez l'animal de laboratoire. Document de travail du D^r V. Turusov Service des Cancérogènes chimiques, CIRC
- 69/006 Evaluation d'une épreuve sérologique pour le diagnostic du cancer du foie (Lyon, 7-9 juillet 1969)
- 69/007 Les cancéreux hospitalisés en Thaïlande. Document de travail du D^r A. J. Tuyns, Service d'Epidémiologie et de Biostatistique, CIRC
- 69/008 Réunion du CIRC sur les problèmes d'analyse posés par l'évaluation de traces de nitrosamines dans les aliments et autres milieux, et plus spécialement sur les méthodes de séparation fine (Londres, 23-24 octobre 1969)
- 70/001 Etudes épidémiologiques sur la relation entre l'infection par le virus de type herpétique et l'incidence du cancer du rhinopharynx (Saint-Gervais, France, 11-13 janvier 1970)
- 70/002 Etudes sur le lymphome de Burkitt (Saint-Gervais, France, 15-18 janvier 1970)

TRAVAUX PUBLIÉS OU SOUMIS POUR PUBLICATION
PAR LE PERSONNEL ET LES BOURSIERS
DU CIRC, 1968-69

Personnel du Centre

- Agthe, C., García, H., Shubik, P., Tomatis, L. & Wenyon, C. E. M. (1970) Study on the potential carcinogenicity of DDT in the Syrian golden hamster. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* (sous presse)
- Andrianov, L. & Turusov, V. (1969) Induction of tumours and resorption of DMBA after its single application in various doses. *Vop. Onkol.*, **12**, 64-69.
- Belpomme, D., Le Borgne de Daouel, Ch., Paintrand, M., Granjon, D., de Nava, C., Thoyer, C., Grouchy, J. & de Thé, G. (1969) Aspects morphologiques de plusieurs lignées permanentes ICI établies à partir de sang leucémique humain. Etude ultra-structurale et chromosomique des cellules avant et après lignée continue. *Rev. franç. Étud. clin. biol.*, **14**, 848
- Billewicz, W. Z., Chapman, R. S., Crooks, J., Day, N. E., Gossage, J., Wayne, E. & Young, J. A. (1969) Statistical methods applied to the diagnosis of hyperthyroidism. *Quart. J. Med.*, **38**, 255-267
- Boesen, E. A. M. & Davis, W. (1969) *Cytotoxic drugs in the treatment of cancer*. Londres, Arnold
- Bogovski, P. (1970) *Modifying factors for carcinogenesis in the human environment*, In: *Abstracts, XVIth International Congress on Occupational Health, Tokyo*, 37.
- Bogovski, P. (1970) *Carcinogenic substances in Estonian oil-shale industry*, In: *Abstracts, XVIth International Congress on Occupational Health, Tokyo*, 111
- Day, N. E. (1969) Two stage design for clinical trials. *Biometrics*, **25**, 111-119
- Day, N. E. (1969) Linear and quadratic dissemination in pattern recognition. *IEE Trans. Inf. Theory*, **IT-15**, 419-420
- Day, N. E. (1969) Sequential designs for clinical trials. *Biometrika*, **56**, 301-315
- Day, N. E. (1969) Estimating the components of a mixture of normal distribution. *Biometrika*, **56**, 463-475
- Day, N. E. (1970) *Divisive cluster analysis and a test for multivariate normality*. In: *Proceedings of the 37th Session of the International Statistical Institute, La Haye* (sous presse)
- Day, N. E. (1970) A comparison of some sequential designs. *Aust. J. Statist.* (sous presse)
- de Schryver, A., Friberg, G. S. jr., Klein, G., Henle, W., Henle, G., de Thé, G., Clifford, P. & Ho, H. C. (1969) Epstein-Barr virus-associated antibody patterns in carcinoma of the post-nasal space. *Clin. exp. Immunol.*, **5**, 443-459

- de Schryver, A., Klein, G. & de Thé, G. (1970) Surface antigens on lymphoblastoid cells derived from nasopharyngeal carcinoma. *Clin. exp. Immunol.* (sous presse)
- de Thé, G. (1970) *Relationship between herpes-type virus, African lymphoma and Chinese nasopharyngeal carcinoma.* In: *Proceedings of the IVth Symposium on Comparative Leukaemia Research, Cherry Hill, Etats-Unis d'Amérique* (sous presse)
- de Thé, G. (1970) Viruses in human tumours: is there a causal association? *Advanc. Virus Res.* (sous presse)
- de Thé, G. et al (1970) Studies on nasopharyngeal carcinoma (NPC) in Chinese. I. *In vitro* cultures and « blastoid » transformation (soumis pour publication)
- de Thé, G., Ambrosioni, J.-C., Ho, H. C. & Kwan, H. C. (1969) Presence of herpes-type virions in Chinese nasopharyngeal tumour cultured *in vitro*. *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.*, **10**, 19
- de Thé, G., Ho, H. C., Kwan, H. C., Desgranges, C. & Favre, M. C. (1970) Carcinoma of the nasopharynx. I. Types of cultures derived from tumour biopsies and non-tumorous tissues of Chinese patients with special reference to lymphoblastoid transformation. *Int. J. Cancer* (sous presse)
- Foy, H., Kondi, A., Linsell, C. A., Parker, A. M. & Sizaret, P. (1970) Alpha-1-fetoprotein test in pyridoxin and riboflavin deficient baboons. *Nature* (sous presse)
- Foy, H., Kondi, A., Linsell, C. A., Parker, A. M. & Sizaret, P. (1970) Alpha-1-fetoprotein test in hepatocellular carcinoma. *Lancet* (sous presse)
- Gazzolo, L., de Thé, G., Vigier, P. & Sarma, P. S. (1969) Présence de particules à l'aspect de nucléocapsides associées aux mitochondries dans des cellules de hamster transformées par le virus de Rous. *C.R. Acad. Sci. (Paris), Série D.*, **268**, 1668-1670
- Goodall, C. M., Lijinsky, W., Tomatis, L. & Wenyon, C. E. M. (1970) Toxicity and oncogenicity of nitrosomethylaniline and nitrosomethylcyclohexylamine (soumis pour publication)
- Geser, A., Christenson, S. & Thorup, I. (1970) A multipurpose serological survey in Kenya. I. Survey methods and progress of field work. *Bull. Org. mond. Santé* (sous presse)
- Geser, A., Henderson, B. & Christensen, S. (1970) A multipurpose serological survey in Kenya. II. Results of arbovirus serological tests. *Bull. Org. mond. Santé* (sous presse)
- Henle, W., Henle, G., Burtin, P., Cachin, Y., Clifford, P., de Schryver, A., de Thé, G., Diehl, V., Ho, H. C. & Klein, G. (1970) Antibodies to EB virus in nasopharyngeal carcinoma, other head and neck neoplasms and control groups. *Clin. exp. Immunol.* (sous presse)
- Higginson, J. (1969) Geographical pathology of liver disease in man. *Gastroenterology*, **57**, 587-598
- Higginson, J. (1970) *The environmental biology of cancer of the stomach and large intestine.* In: Pettavel, J., éd. *Surgical oncology*, Berne, Hans Huber (sous presse)
- Higginson, J. (1970) Progress in cancer research. *Sci. Reporter*, **7**, 279-283, 302
- Higginson, J. & Svoboda, D. S. (1970) *Primary carcinoma of the liver as a pathologist's problem.* In: Somers, S., éd., *Pathology annual*, New York, Appleton-Century-Crofts (sous presse)
- Higginson, J. & Tomatis, L. (1970) *Industrialization, cancer incidence and possible prevention.* In: *Proceedings of the XVIth International Congress on Occupational Health, Tokyo*, (sous presse)
- Karnaukhova, E. & Turusov, V. (1970) Effects of the irradiation on the skin previously treated with DMBA. *Med. Radiol. (Mosk.)*. (sous presse)
- Kmet, J. (1970) Migrant studies in selected cancer sites: a Review. *J. Chron. Dis.* (sous presse)

- Lijinsky, W., Tomatis, L. & Wenyon, C. E. M. (1969) Lung tumours in rats treated with *N*-nitrosoheptamethyleneimine and *N*-nitroso-octamethyleneimine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, **130**, 945-949
- Linsell, C. A. (1969) Cancer patterns in Kenya and radiotherapy. *E. Afr. med. J.*, **46**, 590-592
- Morélis, P., Ambrosioni, J. C., Got, R. & Fontanges, R. (1969) Observation au microscope électronique du complexe formé par l' α_1 -macroglobuline du sérum de lapin avec la trypsine. *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, **269**, 1453-1454
- Muir, C. S. (1970) Epidemiology and etiology of nasopharyngeal cancer. *J. Amer. med. Ass.* (sous presse)
- Muir, C. S., Shanmugaratnam, K. & Tan, K. K. (1970) Incidence rates for microscopically diagnosed cancers in the Singapore population, 1960-1964. *Singapore med. J.* (sous presse)
- Muñoz, N. & Correa, P. (1970) Pathology of the arteritis of the aorta and its main branches. *Amer. Heart. J.* (sous presse)
- Muñoz, N., Rabson, A., Bedoya, V. & Tyrrell, S. (1969) Infection of hamster spleen and thymus with herpes simplex virus *in vitro* and *in vivo*. *J. nat. Cancer Inst.*, **42**, 167-174
- Schmauz, R. (1970) The geographical distribution of carcinoma of the penis in Uganda. *Brit. J. Cancer* (sous presse)
- Schmauz, R. & Höfler, W. (1969) Pulsfrequenz, Kerntemperatur Wasser-und Elektrolytstoffwechsel bei 10-monatigem Aufenthalt in natürlichem tropischem Klima. *Z. Tropenmed. Parasit.*, **20**, 365-373
- Simkovic, D. & Adamcova, B. (1969) *Some problems of detection of genome of Rous sarcoma virus in heterologous cells.* In: *Proceedings of the 10th International Congress of the Permanent Section for Microbiological Standardisation of the International Association of Microbiological Societies, Prague, 1967.* *Progr. immunobiol. Standard.*, **3**, 49-52
- Simkovic, D., Popovic, M., Svec, J., Grofova, M. & Valentova, N. (1969) Continuous production of avian sarcoma virus B77 by rat tumour cells in tissue culture. *Int. J. Cancer*, **4**, 80-85
- Southam, C. M., Tanaka, S., Arata, T., Simkovic, D., Miura, M. & Petropulos, S. F. (1969) Enhancement of responses to chemical carcinogenesis by non-oncogenic viruses and anti-metabolites. *Progr. exp. Tumour Res. (Basel)*, **2**, 194-212
- Staszewski, J., Muir, C. S., Slomska, J. & Jain, D. K. (1970) Sources of demographic data on migrant groups for epidemiological studies of chronic diseases. *J. chron. Dis.* (sous presse)
- Svec, J. & Simkovic, D. (1969) Changes in ploidy and tumorigenesis of RSV-transformed rat fibroblasts exposed to thymine alkylamine. *Neoplasma (Bratisl.)*, **16**, 367-375
- Svyatoukhin, M. & Turusov, V. (1969) *Combined action of radiation and chemical carcinogens.* In: *Tumours in men and animals induced by external irradiation*, Moscou, Medicina, pp. 138-160
- Thurzo, V., Simkovicova, M. & Simkovic, D. (1969) Studies in group specific antigens in tumours induced with avian tumour viruses in rats. *Int. J. Cancer*, **4**, 852-858
- Tomatis, L. (1970) *The exposure of humans to the total environmental carcinogenic load.* In: *Proceedings of the XVIth International Congress on Occupational Health, Tokyo*, (sous presse)
- Tomatis, L. (1970) *Studies on the potential carcinogenic hazard represented by DDT.* In: *Proceedings of the IVth International Congress of Rural Medicine, Nagano, Japan*, (sous presse)
- Tomatis, L. & Goodall, C. M. (1969) The occurrence of tumours in F1, F2 and F3 descendants from pregnant mice injected with 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Int. J. Cancer*, **4**, 219-225

- Turusov, V. (1969) Fluorescence of DMBA in the pre-irradiated skin. *Vop. Onkol.*, **9**, 67-71
- Turusov, V. (1969) Problems of carcinogenesis (review). *Vop. Onkol.*, **6**, 92-99
- Turusov, V. (1969) *Radiation tumours of the skin*. In: *Tumours in man and animals induced by external irradiation*, Moscou, Medicina, pp. 82-137
- Tuyns, A. J. (1970) Cancer of the oesophagus — further evidence of the relation to drinking habits in France. *Int. J. Cancer*, **5**, 152-156
- Tuyns, A. J. (1969) Le Centre international de Recherche sur le Cancer. *Cah. méd. lyonnais*, **45**, 3171-3183
- Tuyns, A. J. & Massé, L. (1969) Le cancer de l'œsophage et l'espace sanitaire en Ille-et-Vilaine. Observations initiales. *Bull. Ec. nat. Santé publ.*, **2**, 347-364
- Tuyns, A. J. & Ravisse, P. (1970) Cancer in Congo (Brazzaville). *J. Nat. Cancer Inst.* (sous presse)

*Boursiers du CIRC*¹

- Agarwal, S. S. et al (1970) DNA polymerase activity as an index of lymphocyte stimulation: studies in Down's syndrome. *J. clin. Invest.*, **49**, 161
- Ahluwalia, H. S. & Doll, R. (1968) Mortality from cancer of the cervix uteri in British Columbia and other parts of Canada. *Brit. J. prev. soc. Med.*, **22**, 161-164
- Björk, G. R. & Isaksson, L. A. (1970) Isolation of mutants of *Escherichia coli* lacking 5-methyluracil in transfer RNA and 1-methylguanine in ribosomal RNA. *J. molec. Biol.* (sous presse)
- Börzsönyi, M., Connors, T. A. & Lapis, K. (1969) Enhancement of immune response by 1,6-dibromo-1,6-dideoxydulcitol. *Neoplasma (Bratisl.)*, **16**, 393-396
- Braun, R. & Evans, T. E. (1969) Replication of nuclear satellite and mitochondrial DNA in the mitotic cycle of *Physarum*. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, **182**, 511-522
- Cheng, W. C. & Talmage, D. W. (1969) The reaction of immunoglobulin-coated bentonite and radioiodinated antigen as a basis for antibody detection and antigen binding. *J. Immunol.*, **103**, 1385
- Chou, S. T. & Herdson, P. B. (1969) Histological and fine structural abnormalities in the livers of NZB/NZW F1 hybrid mice. *Brit. J. exp. Path.*, **50**, 250-256
- Clifford, P., Gripenberg, U., Klein, G., Fenyö, E. M. & Manolov, G. (1968) Treatment of Burkitt's lymphoma. *Lancet*, **2**, 517-518
- Dzhioev, F. K. et al (1969) Further investigations on the proliferative response of mouse bladder epithelium to 4-ethylsulphonylnaphtalene-1-sulphonamide. *Brit. J. Cancer*, **23**, 772
- Frindel, E., Baserga, R. & Brigham, P. (1970) Protein synthesis in Ehrlich ascites cells. *Cell Tiss. Kinet.* (sous presse)
- Fujioka, S. & Silber, R. (1969) Ribonucleotide reductase in human bone marrow: lack of stimulation by 5'-deoxyadenosyl B₁₂. *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **35**, 759
- Gumaa, K. A., McLeod, R. M. & McLean, P. (1969) The pentose phosphate pathway of glucose metabolism; influence of a growth-hormone-secreting pituitary tumour on the oxidative and non-oxidative reactions of the cycle in liver. *Biochem. J.*, **113**, 215-220
- Hadjiolov, D. & Hodenberg, A. (1968) Influence of adrenalectomy and deoxicorticosterone acetate on the demethylation of 4-dimethylaminoazobenzene by liver microsomes. *C. R. Acad. bulg. Sci.*, **21**, 601

¹ Les noms des boursiers sont imprimés en caractères gras.

- Hadjiolov, D.** (1969) Glucose-6-phosphatase activity in primary rat liver tumors induced by high doses of 4-dimethylaminoazobenzene. *Z. Krebsforsch.*, **72**, 43-46
- Harris, H., Miller, O. J., Klein, G., Worst, P. & Tachibana, T. (1969) Suppression of malignancy by cell fusion. *Nature (Lond.)*, **223**, 363-368
- Hildebrand, J. & Hauser, G.** (1969) Biosynthesis of lactosylceramide and triglycosylceramide by galactosyltransferases from rat spleen. *J. biol. Chem.*, **244**, 5170-5180
- Jacquemin-Sablon, A. & Richardson, C. C.** (1968) Analysis of the interruptions in phage T5 DNA. *Fed. Proc.*, **27**, 396
- Johnston, F. E., Blumberg, B. S., Agarwal, S. S., Melartin, L. & Burch, T. A. (1969) Alloalbuminemia in southwestern US Indians: polymorphism of albumin Naskapi and albumin Mexico. *Hum. Biol.*, **41**, 263
- Kavetsky, R. E., Chudakov, V. G., Sidorik, E. P., Gamaleya, N. F. & Kogut, T. S. (1969) *Lasers in biology and medicine*. Kiev, Zdorovya
- Keast, D. & Birnie, G. D.** (1969) Incorporation of [³H] uridine and [³H] thymidine by murine peritoneal macrophages in vitro. In: *Proceedings of the Biochemical Society*. *Biochem. J.*, **114**, 42 p.
- Kondo, M. et al.** (1968) Ribosome formation from subunits: dependance on formylmethionyl-transfer RNA in extracts from *E. coli*. *Nature (Lond.)*, **220**, 368-371
- Levan, A., Manolov, G. & Clifford, P. (1968) Chromosomes of a human neuroblastoma: a new case with accessory minute chromosomes. *J. nat. Cancer Inst.*, **41**, 1377-1387
- Loeb, L. A., Agarwal, S. S. & Woodside, A. M. (1968) Induction of DNA polymerase in human lymphocytes by phytohemagglutinin. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, **61**, 827-834
- Montesano, R.** (1970) Metabolism of dimethylnitrosamine by human liver slices *in vitro*. *Nature (Lond.)* (sous presse)
- Muñoz, N. et al.** (1969) Infection of hamster spleen and thymus with herpes simplex virus *in vitro* and *in vivo*. *J. nat. Cancer Inst.*, **42**, 165-174
- Nadkarni, J. S., Nadkarni, J. J., Clifford, P., Manolov, G., Fenyő, E. M. & Klein, E. (1969) Characteristics of new cell lines derived from Burkitt lymphomas. *Cancer*, **23**, 64-79
- Nagasawa, H., Chen, C. L. & Meites, J.** (1969) Effects of estrogen implant in median eminence on serum and pituitary prolactin levels in the rat (34323) *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, **132**, 859-861
- Nishioka, K. et al.** (1969) Immunological studies on mouse mammary tumours. I. Induction of resistance to tumor isograft in C3H/He mice. *Int. J. Cancer*, **4**, 121-129
- Nishioka, K. et al.** (1969) Immunological studies on mouse mammary tumors. II. Characterization of tumor-specific antibodies against mouse mammary tumors. *Int. J. Cancer*, **4**, 130-138
- Nishioka, K. et al.** (1969) Immunological studies on mouse mammary tumors. III. Surface antigens reacting with tumor-specific antibodies in immune adherence. *Int. J. Cancer*, **4**, 139-149
- Nishioka, K. et al.** (1969) Immunological studies on mouse mammary tumors. IV. Extractions and solubilization of transplantation antigen of mouse mammary tumor. *Int. J. Cancer*, **4**, 150-158
- Richardson, C. C., Masamune, Y., Live, T. R., Jacquemin-Sablon, A., Weisse, B. & Fareed, G. C. (1968) Studies on the joining of DNA by polynucleotide ligase of phage T4. *Cold. Spr. Harb. Symp. quant. Biol.*, **33**, 151
- Spahr, P. F., Farber, M. & Gesteland, R. F.** (1969) Binding site on R17 RNA for coat protein. *Nature (Lond.)*, **222**, 455-458

- Sunderman, F. W., jr, Agarwal, S. S., Sutnick, A. I. & Blumberg, B. S. (1969) Genetics of albumin Gainesville, a new variant of human serum albumin. *Nature (Lond.)*, **221**, 66-68
- Szymendera, J. (1970) *Bone mineral metabolism in cancer*. In: Rentchnik, P., éd., *Recent results in cancer research*, 27, Berlin, Heidelberg et New York, Springer
- Tsyrlina, E. et al. (1970) Excrétion des stéroïdes urinaires avant et après B-1-24 corticotrophinie chez des patientes atteintes de cancer du sein (soumis pour publication)
- Weiss, B., Jacquemin-Sablon, A., Live, T., Fareed, G. C. & Richardson, C. C. (1968) Enzymatic breakage and joining of deoxyribonucleic acid. VI. Further purification and properties of polynucleotide ligase from *Escherichia Coli* infected with bacteriophage T4. *J. biol. Chem.*, **243**, 4543-4555
- Yata, J. & Klein, G. (1969) Some factors affecting membrane immunofluorescence reactivity of Burkitt lymphoma tissue culture cell lines. *Int. J. Cancer*, **4**, 767-775
-