

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ



CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE  
SUR LE CANCER

# RAPPORT ANNUEL

1982

CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER  
LYON

1983

**ISBN 92 832 2082 X**  
**IMPRIMÉ EN SUISSE**

**Centre international de Recherche sur le Cancer**  
**150, cours Albert-Thomas**  
**69372 Lyon Cedex 2 — France**

## TABLE DES MATIÈRES

Personnel du CIRC . . . . .	7
Introduction . . . . .	15
Etudes sur l'étiologie et les mécanismes . . . . .	21
1. Etudes sur l'incidence géographique et l'évolution dans le temps . . . . .	21
a) <i>Cancer Incidence in Five Continents</i> . . . . .	21
b) Cancer dans les pays en développement . . . . .	22
2. Détermination des risques environnementaux et professionnels . . . . .	24
a) Cancérogénicité des particules inhalables . . . . .	24
b) Etude internationale des personnes exposées aux substances contaminées par la dioxine . . . . .	26
c) Conséquences lointaines des pesticides sur la santé humaine en Colombie . . . . .	26
d) Surveillance des aspects de l'environnement liés au cancer humain (SEARCH) . . . . .	27
e) Analyse de cancérogènes de l'environnement et assurance de la qualité des analyses . . . . .	28
f) Caractérisation de substances biologiquement actives dans des mélanges complexes d'origine environnementale . . . . .	31
g) <i>Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques</i> . . . . .	36
h) Revue du cancer professionnel . . . . .	43
3. Etudes axées sur la localisation . . . . .	43
a) Anatomopathologie du gros intestin dans des séries nécropsiques . . . . .	43
b) Etude CIRC néerlandais-japonaise de cas et de témoins sur le cancer de la prostate . . . . .	43
c) Cancer de l'œsophage . . . . .	44
d) Etudes étiologiques sur le cancer du foie . . . . .	46
e) Nitrosation <i>in vivo</i> , lésions précancéreuses et cancers des voies digestives . . . . .	49
f) Cancer de l'estomac . . . . .	54
g) Etude internationale visant à évaluer les dangers de la radio-exposition chez les malades atteints de cancer du col utérin — segment européen . . . . .	56
h) Epidémiologie descriptive de certaines localisations du cancer . . . . .	61
4. Cancer des enfants . . . . .	64
5. Nutrition et cancer . . . . .	65
a) Etude cas-témoins des polypes adénomateux du gros intestin . . . . .	66
b) Etude internationale — rôle de l'alimentation et des facteurs connexes dans les cancers de certaines localisations . . . . .	66

<i>c)</i>	Etude de l'alimentation en épidémiologie du cancer . . . . .	67
<i>d)</i>	Alcool et cancer . . . . .	67
6.	Génétique et cancer — études familiales en Islande . . . . .	69
7.	Mécanismes de la cancérogenèse . . . . .	69
<i>a)</i>	Etudes sur la réparation de l'ADN et le métabolisme des cancérogènes . . . . .	69
<i>b)</i>	Cancérogenèse et mutagenèse chimiques dans des cellules en culture . . . . .	72
<i>c)</i>	Modes d'action des promoteurs tumoraux . . . . .	73
<i>d)</i>	Rôle des virus et des anomalies cytogénétiques dans l'étiologie du cancer humain . . . . .	76
8.	Sensibilité de l'hôte en cancérogenèse chimique . . . . .	82
<i>a)</i>	Paramètres biochimiques, métaboliques et cytogénétiques comme indicateurs de la sensibilité individuelle au cancer chimio-induit . . . . .	82
<i>b)</i>	Conséquences biologiques des produits d'addition cancérogène-ADN et détection de ces produits par des anticorps . . . . .	84
	Amélioration de la collecte des données et des méthodes de recherche . . . . .	87
1.	Amélioration de la collecte des données épidémiologiques . . . . .	87
<i>a)</i>	Registres du cancer . . . . .	87
<i>b)</i>	Ordinateurs et enregistrement du cancer . . . . .	88
<i>c)</i>	Normalisation des données sur le cancer . . . . .	89
<i>d)</i>	Cartographie du cancer . . . . .	90
<i>e)</i>	Monographies d'épidémiologie descriptive . . . . .	91
2.	Elaboration de méthodes statistiques . . . . .	92
<i>a)</i>	Elaboration et diffusion de méthodes statistiques pour la recherche sur le cancer . . . . .	92
<i>b)</i>	Estimation quantitative du risque de cancer . . . . .	93
<i>c)</i>	Evaluation des programmes de dépistage précoce et systématique des cancers du col utérin et du sein . . . . .	94
3.	Méthodes de détection des cancérogènes . . . . .	97
<i>a)</i>	Evaluation de systèmes d'épreuve . . . . .	97
<i>b)</i>	Tests de courte durée pour la détection des cancérogènes . . . . .	97
<i>c)</i>	Formation endogène et détection des cancérogènes . . . . .	103
<i>d)</i>	Conférence de travail du CIRC sur les composés <i>N</i> -nitrosés — présence et effets biologiques . . . . .	106
<i>e)</i>	Recueils de méthodes d'analyse des cancérogènes de l'environnement . . . . .	107
<i>f)</i>	Réseau international d'épreuves de cancérogénicité . . . . .	109
<i>g)</i>	Techniques immunologiques et biochimiques pour détecter l'exposition aux cancérogènes . . . . .	110
4.	Destruction des déchets cancérogènes de laboratoire, et sécurité de manipulation des cancérogènes . . . . .	112
	Soutien technique . . . . .	117
1.	Services de calcul et soutien biostatistique . . . . .	117
2.	Soutien bibliographique . . . . .	118
3.	Banques de matériel biologique humain . . . . .	118

4. Services communs de laboratoire . . . . .	118
Enseignement et formation . . . . .	119
1. Bourses d'études . . . . .	119
2. Cours . . . . .	120
3. Publications . . . . .	121
4. Enquêtes sur les travaux de recherche en cours . . . . .	125
a) Centre d'échanges d'informations sur les recherches en cours en épidémiologie du cancer . . . . .	125
b) Enquête sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogé- nicité . . . . .	126
5. Spécialistes scientifiques extérieurs . . . . .	127
Annexe 1. Etats participants et représentants à la vingt-troisième session du Conseil de Direction du CIRC, 29-30 avril 1982 . . . . .	131
Annexe 2. Membres du Conseil scientifique du CIRC à la dix-huitième session, 2-4 février 1982 . . . . .	133
Annexe 3. Accords de recherche conclus par le CIRC avec diverses institutions et en cours d'exécution, 1 <sup>er</sup> juillet 1981-30 juin 1982 . . . . .	135
Annexe 4. Spécialistes scientifiques collaborant avec le Centre . . . . .	142
Annexe 5. Réunions et conférences-ateliers organisées par le CIRC en 1981-1982 . . . . .	152
Annexe 6. Travailleurs scientifiques et personnalités venus en visite au CIRC (juillet 1981-juin 1982) . . . . .	154
Annexe 7. Conférenciers venus au CIRC (juillet 1981-juin 1982) . . . . .	168
Annexe 8. Rapports techniques internes, 1981-1982 . . . . .	170
Annexe 9. Travaux publiés ou soumis pour publication par le personnel et les boursiers du CIRC . . . . .	171

## PERSONNEL DU CIRC<sup>1</sup>

### Bureau du Directeur

Directeur	D <sup>r</sup> L. TOMATIS
Assistant d'administration	Mme E. RIVIÈRE

### *Unité de la Formation à la Recherche et des Liaisons extérieures*

Chef de l'unité	D <sup>r</sup> W. DAVIS
Bibliothécaire	Mme A. NAGY-TIBORCZ
Assistant d'administration	Mlle M. DELORME
Assistant de bibliothèque	Mme L. OSSETIAN
Commis technicien/Analyste de recherche	Mme M. COUDERT
Commis	Mlle J. SMITH
Secrétaires:	Mme C. DÉCHAUX
	Mlle E. WELTON
Assistant photographe	M. G. MOLLON
Dessinateur	M. J. DÉCHAUX

### Division de l'Epidémiologie et de la Biostatistique

Directeur	D <sup>r</sup> C. A. LINSELL (jusqu'au 30 juin 1982)
Assistant d'administration	Mme A. GESER
Secrétaire	Mlle A. SHANNON

<sup>1</sup> Au 30 juin 1982.

*Unité d'Epidémiologie analytique*

Chef de l'unité par intérim:	D <sup>r</sup> C. A. LINSELL (jusqu'au 30 juin 1982) D <sup>r</sup> R. SARACCI (depuis le 1 <sup>er</sup> juillet 1982)
Spécialistes scientifiques:	D <sup>r</sup> A. GESER (jusqu'en janvier 1982) D <sup>r</sup> N. MUÑOZ D <sup>r</sup> F. G. PEERS D <sup>r</sup> L. SIMONATO D <sup>r</sup> A. J. TUYNS D <sup>r</sup> D. ZARIDZE
Consultant	D <sup>r</sup> A. GESER (mars 1982–31 octobre 1982)
Spécialiste scientifique extérieur	D <sup>r</sup> P. HONCHAR (depuis mai 1982)
Secrétaires:	Mme W. FÈVRE-HLAHOLUK Mme J. LAVALLÉE-HAWKEN Mme K. MASTERS (depuis juillet 1982) Mme J. MILLS (juillet 1981–mars 1982) (à titre temporaire) Mlle K. PATRICK Mme S. STALLARD (depuis décembre 1981)

*Unité de Biostatistique*

Chef de l'unité	D <sup>r</sup> N. E. DAY
Statisticiens:	D <sup>r</sup> J. ESTÈVE D <sup>r</sup> J. WAHRENDORF
Analystes:	Mlle B. CHARNAY M. X. NGUYEN-DINH
Programmeurs:	M. P. DAMECKI (depuis septembre 1981) (à titre temporaire) Mme M. GONZALEZ (à titre temporaire)
Boursier de la CEE	D <sup>r</sup> G. A. T. MAHON (depuis avril 1982)
Boursiers ICRETT:	D <sup>r</sup> I. CHERNOZEMSKY (septembre 1981) Mme K. KATSOUYANNI (septembre 1981) D <sup>r</sup> A. TZONOU (septembre 1981) D <sup>r</sup> R. W. WANG (mars 1982)

Assistants statisticiens :	Mme A. ARSLAN-RESSICAUD Mlle D. MAGNIN
Secrétaires :	Mlle J. HAWKINS Mme J. MILLS (depuis mai 1982)
Commis statisticiens :	M. M. JABOULIN Mme B. KAJO-HUBNER
Stagiaire	M. G. BONASSI (mai-août 1982)

*Unité d'Epidémiologie descriptive*

Chef de l'unité	D <sup>r</sup> C. S. MUIR
Spécialistes scientifiques :	D <sup>r</sup> D. PARKIN (depuis septembre 1981) M. M. SMANS
Consultants :	Mlle A. HANAI (depuis octobre 1981) D <sup>r</sup> W. P. D. LOGAN (jusqu'en novembre 1981) D <sup>r</sup> E. SCHIFFLERS (depuis avril 1982) D <sup>r</sup> J. A. H. WATERHOUSE (jusqu'en octobre 1981 ; depuis mai 1982)
Boursiers de recherche du CIRC :	D <sup>r</sup> P. BOYLE (depuis novembre 1981) D <sup>r</sup> HU MENG-XUAN (jusqu'en septembre 1981)
Assistants techniques :	Mme J. NECTOUX Mlle S. WHELAN
Commis technicien	Mme E. DÉMARET
Secrétaires :	Mlle O. BOUVY (depuis septembre 1981) Mlle A.-M. CORRE Mme A. ROMANOFF

*Surveillance des Aspects de l'Environnement liés au Cancer humain*

Chef du programme	D <sup>r</sup> C. AGTHE (jusqu'en mars 1982)
Consultant	D <sup>r</sup> C. AGTHE (depuis mai 1982)

**Division des Cancérogènes de l'Environnement**

Secrétaire	Mlle J. MITCHELL
Commis	M. C. AUGROS
<i>Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte</i>	
Chef de l'unité	D <sup>r</sup> H. BARTSCH
Spécialistes scientifiques:	D <sup>r</sup> A. AITIO D <sup>r</sup> M. CASTEGNARO D <sup>r</sup> M. FRIESEN M. C. MALAVELLE D <sup>r</sup> I. O'NEILL M. H. OHSHIMA
Boursier de recherche du CIRC	D <sup>r</sup> R. J. LAIB
Boursiers de l'OMS:	D <sup>r</sup> LIU MING-CHANG D <sup>r</sup> NI YI-CHANG D <sup>r</sup> YIN MU-QUAN
Boursier de l'ADRC	Mme E. ROBERT
Boursier ICRET	Mlle VO THI KIM OAHN
Spécialistes scientifiques extérieurs:	Mlle R. CARTIER Mlle M.-H. PERRARD M. A. SELLA
Techniciens:	M. A. BARBIN M. J.-C. BÉRÉZIAT Mlle M.-C. BOURGADE Mme I. BROUET Mme G. BRUN Mlle A.-M. CAMUS Mme L. GARREN Mme A. HAUTEFEUILLE Mlle J. MICHELON D <sup>r</sup> B. PIGNATELLI
Secrétaires:	Mme M.-M. COURCIER Mlle Y. GRANJARD Mlle M. MCWILLIAMS Mme Z. SCHNEIDER

*Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse*

Chef de l'unité	D <sup>r</sup> R. MONTESANO
Spécialistes scientifiques	D <sup>r</sup> J. R. P. CABRAL Mlle C. DREVON D <sup>r</sup> G. LENOIR D <sup>r</sup> A. LIKHACHEV D <sup>r</sup> P. SIZARET D <sup>r</sup> H. YAMASAKI
Consultant	Professeur R. SOHIER
Boursiers de recherche du CIRC:	D <sup>r</sup> J. HALL D <sup>r</sup> A. LYUBIMOV D <sup>r</sup> D. UMBENHAUER
Spécialiste scientifique extérieur	Mme E. MARK-VENDEL (depuis avril 1982)
Etudiants diplômés:	Mlle E. HAMEL (depuis février 1982) Mme O. MARITAZ (depuis janvier 1981) Mme I. PHILIP (jusqu'en octobre 1982) M. M. PLUJMEN (d'octobre 1981 à avril 1982)
Techniciens:	Mme A.-M. AGUELON-PÉGOURIES Mlle H. BRÉSIL Mlle B. CHAPOT (depuis février 1982) Mlle M. COLLARD (depuis juillet 1981) (à titre temporaire) Mlle O. DEBLOCK Mme D. GALENDO Mlle M. LAVAL Mme M.-F. LAVOUÉ Mme N. LYANDRAT Mlle N. MARTEL Mme G. MARTEL-PLANCHE Mme S. PAULY Mme C. PICCOLI Mme M. VUILLAUME
Assistant technique	Mlle C. BONNARDEL
Secrétaires:	Mlle P. COLLARD Mme C. FUCHEZ

Aides de laboratoire:	M. J. CARDIA LIMA (depuis mars 1982) M. R. DRAY Mme M. ESSERTEL M. F. FARIA Mme J. FARINA M. J. GARCIA Mlle M. MARANHÃO M. J. NOGUEIRA (jusqu'en janvier 1982) (à titre temporaire) Mme S. VEYRE
-----------------------	---

*Unité d'Extraction et de Coordination des Données de Cancérogénicité*

Chef de l'unité	M. J. D. WILBOURN
Spécialiste scientifique	Mlle L. HAROUN
Recherches bibliographiques:	Mme C. PARTENSKY Mme I. PETERSCHMITT
Assistant technique	Mme M.-J. GHESS
Assistant de bibliographie	Mme D. MIETTON
Secrétaires:	Mlle S. REYNAUD Mlle J. SMITH (jusqu'en novembre 1981)

**Division de l'Administration et des Finances**

Directeur	M. K. SAITA
Administrateur (budget et finances)	M. R. M. SCOTT
Administrateur (finances et comptabilité)	M. G. W. DALSTON
Traducteur	M. Y. POLLET
Administrateur (services intérieurs)	M. B. BORGSTRØM
Assistant d'administration (personnel)	Mme A. ESCOFFIER
Assistant d'administration (fournitures)	Mme J. POPOFF

Assistants d'administration (finances):	Mme F. CAFFO Mlle M. ROMATIER
Assistant d'administration (documents)	Mme J. NIELSEN-KOLDING
Assistant d'administration (bâtiment)	M. E. CATHY
Assistant d'administration (enregistrement et archives)	Mme P. MALINDINE
Secrétaires:	M. J. BAILLY Mme M.-H. CHARRIER Mme J. MARTINEZ Mme R. SEXTIER
Commis (finances):	Mme F. FLORENTIN M. D. HORNEZ
Commis (enregistrement et archives)	Mme M. GREENLAND
Commis (fournitures)	Mme A. TROCHARD
Techniciens (entretien):	M. P. BARBIEUX M. J.-P. BONNEFOND M. G. THOLLY
Opérateurs de matériel (imprimerie):	M. D. GRAIZELY M. J.-M. AMALFITANO
Commis (service de sténo- dactylographie)	Mme E. BRUSSIEUX
Commis sténodactylographes: (service de sténodactylographie)	Mme D. MARCOU Mme A. RIVOIRE Mme A. ZITOUNI
Autres services:	M. K. AMIR M. G. BARBERO M. M. BAZIN Mme R. KIBRISLIYAN M. C. MAGNIARD

## INTRODUCTION

En présentant pour la première fois le *rapport annuel*, j'aimerais tout d'abord rendre hommage au D<sup>r</sup> John Higginson, mon prédécesseur, qui a dirigé le CIRC depuis sa création, en 1966, jusqu'à la fin de 1981.

### *Le programme scientifique*

Le Centre a pour principaux objectifs de générer et diffuser des informations utiles pour la prévention primaire du cancer, en conduisant des activités tant intérieures qu'extérieures. Le couplage de recherches sur le terrain et en laboratoire lui a permis d'élaborer des programmes qui constituent une approche intégrée pour identifier, d'une part, des facteurs étiologiques du cancer humain et, de l'autre, des individus ou groupes de population différemment exposés au risque de cancer.

Le présent *rapport annuel*, qui couvre la période s'étendant de juillet 1981 à juin 1982, est donc présenté sous une forme qui diffère de celle des années précédentes, afin de rendre compte plus exactement du degré réel de coordination des diverses activités. Ainsi, au lieu de décrire séparément les travaux des Divisions scientifiques du Centre, ce rapport expose conjointement les contributions des divers programmes de ces Divisions à l'accomplissement de tâches scientifiques particulières. Ce mode de présentation des activités devrait permettre de mieux apprécier l'ampleur réelle des interactions entre les deux principales composantes du Centre. La section du rapport intitulée «Etudes sur l'étiologie et les mécanismes» reflète cette intégration des activités épidémiologiques et expérimentales.

### *Nutrition et cancer*

On s'est particulièrement attaché, au cours de l'année écoulée, à l'élaboration d'un programme concernant la nutrition et le cancer. Le Centre s'intéresse à ce domaine d'investigation depuis toujours — comme le montrent ses travaux sur le cancer œsophagien en Bretagne et en Normandie, ses études sur le cancer du gros intestin au Danemark et en Finlande, ainsi qu'en Iran et, plus récemment, en Chine. Si certaines de ces études se poursuivent, d'autres projets ont fait l'objet d'examen et de discussions approfondis. Le plus important d'entre eux, de beaucoup, semble être une étude prospective, prévue à Malmö, sur le rôle de l'alimentation et des facteurs connexes dans l'étiologie du cancer. Cette étude nécessitera le recueil de données alimentaires et d'échantillons biologiques se rapportant aux membres de la cohorte. On a entrepris une étude pilote qui vise à optimiser les méthodes de collecte des données sur l'alimentation et les techniques de stockage et qui fournira le document de base indispensable pour évaluer la faisabilité de l'étude principale. Cette vaste enquête prospective pourrait, pense-t-on, s'avérer une source de données très précieuse sur les cancers de diverses localisations, mais peut-être aussi sur d'autres maladies.

Fig. A Nouveaux membres du Conseil scientifique



Professeur R. Flamant  
1982-1985



Professeur A. B. Miller  
1982-1985



Professeur N. N. Trapeznikov  
1982-1985

### *Utilisation d'échantillons biologiques*

Il est apparu, à l'occasion de l'étude prospective préparée à Malmö, comme de diverses autres études, que l'existence d'échantillons biologiques humains représentera un atout essentiel dans la conduite des études épidémiologiques. Aux fins d'enquêtes épidémiologiques particulières, les collections de matériel permettront des comparaisons précises au niveau de l'individu ou du groupe, et moyennant l'emploi des mesures biochimiques déjà disponibles ou qui sont présentement mises au point. Aussi le Centre a-t-il pris l'initiative de passer en revue les collections existantes dans le monde entier et de rechercher la possibilité de créer des collections spéciales pour des études déterminées.

Un excellent exemple de l'utile exploitation des échantillons biologiques recueillis et conservés au Centre nous est donné par les lignées cellulaires de lymphome de Burkitt (BL). Dans le cadre du programme concernant ce lymphome, on a prélevé des échantillons sur des malades de régions de forte ou de faible incidence, et plus de 45 lignées lymphomateuses nouvelles ont été établies au cours des trois dernières années. Maints laboratoires à travers le monde utilisent maintenant ces lignées cellulaires pour étudier le génotype et le phénotype de la cellule Burkitt. Au Centre, elles ont servi à des études qui indiquent qu'indépendamment de l'origine géographique du malade, de l'association avec le virus Epstein-Barr ou de l'aspect clinique, les cellules BL présentent toujours l'une de trois translocations cytogénétiques spécifiques. De nouveaux travaux conduisent à penser que la transformation maligne peut résulter de la transposition d'un segment d'un chromosome dans une région particulière d'un autre. Ces lignées cellulaires sont maintenant largement utilisées par d'autres chercheurs pour des études qui se fondent sur les mêmes observations et visent à élucider la base moléculaire de la transformation maligne.

Parmi les autres grandes activités du Centre, au cours de l'année écoulée, figurent les recherches sur la formation endogène de cancérigènes — composés *N*-nitrosés en particulier. On a élaboré une méthode simple et sensible qui permet d'estimer la formation potentielle *in vivo* de ces composés, et l'on s'emploie à la mettre à l'épreuve chez des individus présentant des lésions précancéreuses de l'œsophage et de l'estomac ainsi que chez des sujets asymptomatiques de régions à risque élevé ou faible de cancers de ces localisations.

### *Coopération internationale dans les études épidémiologiques*

Les premiers résultats de la vaste étude commencée en 1978, sur les dangers pour la santé de l'exposition aux fibres minérales artificielles, devront être confirmés. L'étude rétrospective de cohortes, dans 13 usines européennes, n'a pas révélé de tendances régulières quant à la mortalité ou à l'incidence; la prolongation de la période de surveillance, complétée par une analyse cas-témoins, aidera peut-être à discerner si de telles tendances existent. En Suède, l'enquête sur les travailleurs du bâtiment a montré la difficulté de distinguer les effets des expositions à l'amiante et aux fibres minérales artificielles. En Turquie, les recherches sur le mésothéliome endémique ont mis en évidence des relations entre la maladie et l'exposition aux fibres minérales naturelles (zéolites) existant dans la roche et le sol des villages affectés.

On s'emploie à coordonner une étude internationale visant à analyser des données sur des cohortes d'ouvriers d'usines qui ont été exposés à la dioxine ou à des substances chimiques contenant de la dioxine.

Dans le cadre du programme SEARCH, seront coordonnées des informations émanant de plusieurs centres épidémiologiques, de diverses régions du monde, qui ont accepté de collaborer à la

mise en œuvre simultanée d'études cas-témoins. Ces données serviront à vérifier des hypothèses sur l'étiologie de certaines formes de cancer, des voies digestives en particulier, et les relations entre les expositions professionnelles et le cancer.

#### *Evaluation des risques cancérigènes*

En février 1982, un Groupe de travail s'est réuni pour déterminer les substances chimiques, groupes de substances chimiques, procédés industriels et expositions professionnelles qui comportent pour l'homme un risque cancérigène. Seuls figuraient sur la liste ceux pour lesquels il existait des données humaines et qui avaient fait l'objet de l'une des *Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérigénicité pour l'homme des substances chimiques*. Les évaluations ont permis de classer les expositions en trois groupes: celles pour lesquelles il existait des *indices suffisants*, fournis par des études épidémiologiques, d'une association causale avec le cancer; celles pour lesquelles les indices variaient de «presque suffisants» à «insuffisants», mais étaient complétés par les résultats positifs d'études sur l'animal d'expérience et, dans certains cas, de tests de courte durée; et celles pour lesquelles les données étaient insuffisantes. Sur les 155 expositions examinées, sept procédés industriels et expositions professionnelles, ainsi que 23 substances chimiques ou groupes de substances chimiques, ont été classés dans le premier groupe, 61 expositions dans le deuxième groupe et les 64 autres dans le troisième. On a publié ces évaluations en tant que *Supplément N° 4 des Monographies*. Cette série de *Monographies* continue d'être considérée comme la meilleure source d'information sur la cancérigénicité des substances chimiques de l'environnement, et des scientifiques, organes de réglementation et gouvernements les utilisent aujourd'hui chaque fois que des décisions sont à prendre en matière de prévention primaire.

#### *Evolution dans le temps*

Au cours de l'année est également paru le quatrième volume de la série *Cancer Incidence in Five Continents*, où figurent les données de 79 registres de 32 pays. Outre les précieux renseignements contenus dans les listes de taux d'incidence par âge, et corrigés de la structure d'âge, pour chaque population, l'ouvrage présente des taux pour diverses sous-localisations du cancer; des tableaux d'indices de fiabilité des données; les résultats d'une étude complète sur les pratiques de codage; une étude sur la distribution par âge et par sexe de types cellulaires des cancers de la vessie et de la thyroïde, ainsi que de la maladie de Hodgkin; et une analyse comparative des taux d'incidence urbains et ruraux dans 15 régions d'enregistrement.

#### *Facteurs d'hôte*

En juin 1981, un symposium sur les facteurs d'hôte intervenant en cancérogénèse humaine a été organisé au Cap Sounion, Grèce, avec le concours des Ministères grecs des Services sociaux et de la Civilisation et de la Science, ainsi que de la Commission des Communautés européennes et de l'Association hellène contre le Cancer. Cette réunion a bien mis en évidence la collaboration pluridisciplinaire qui est nécessaire pour comprendre le rôle des nombreux aspects en cause: facteurs génétiques et familiaux, nutrition, facteurs endocriniens et immunologiques, virus, variations inhérentes à l'hôte du métabolisme des composés étrangers. Le compte rendu de ce symposium a paru dans la série des *Publications scientifiques du CIRC* — (N° 39).

#### *Application de la méthodologie statistique*

Le programme qui vise à améliorer la méthodologie statistique comporte l'élaboration et la diffusion de méthodes statistiques de pointe et une étude de la possibilité de procéder à des estimations quantitatives de risques de cancer humain. On a publié la première d'une série de

monographies sur certaines méthodes en statistique du cancer — *Statistical Methods in Cancer Research* par N. E. Breslow et N. E. Day, Vol. 1, *The Analysis of Case-control Studies*. L'utilité et l'excellence de cette publication sont démontrées par le fait qu'un an après sa parution elle a déjà fait l'objet d'une réimpression.

L'étude internationale sur les éventuels effets cancérigènes des rayonnements ionisants chez les malades atteints de cancer du col utérin — que le Centre conduit avec le concours de nombreux registres et cliniques du cancer à travers le monde et dont le financement est largement assuré par le National Cancer Institute des Etats-Unis — est la plus vaste étude du genre jamais entreprise. L'analyse préliminaire de l'ensemble des données des registres n'a révélé qu'une légère augmentation du risque de deuxième tumeur chez les femmes traitées par irradiation pour un cancer du col; mais des variations dans la localisation du cancer et dans le temps écoulé depuis le traitement peuvent suggérer des associations avec les rayonnements et nécessitent donc une analyse plus approfondie. On a entrepris, parallèlement, une étude cas-témoins qui a pour but d'estimer le risque de cancers de certaines localisations qui est associé à diverses doses.

Un projet distinct vise à évaluer l'efficacité des programmes de dépistage, du cancer du col utérin en particulier. Le Centre a mis au point un modèle stochastique de simulation informatisée qui peut prendre en compte les variables en cause, comme l'âge, la situation conjugale et la parité, et qui aidera à définir l'histoire naturelle de la maladie, l'évolution de sa prévalence et de son incidence ainsi que les effets de différents programmes de dépistage.

#### *Détection des cancérigènes*

Diverses activités ont trait à l'amélioration des méthodes de détection des cancérigènes — évaluations statistiques quantitatives de plusieurs systèmes d'épreuves de longue et de brève durée et mise au point de tests de courte durée, notamment. Outre l'élaboration de méthodes de surveillance des sujets humains pour détecter la formation endogène de cancérigènes, déjà mentionnée, un autre programme vise à choisir, pour l'analyse des cancérigènes dans l'environnement humain, les méthodes qui assurent le mieux une stricte comparabilité des résultats. Ces méthodes sont publiées sous la forme d'une série de recueils, dont quatre sont déjà parus. Le Centre s'emploie également à mettre en place un réseau de laboratoires collaborateurs nationaux pour tester la cancérigénicité des substances chimiques de l'environnement; réseau qui englobe maintenant 12 laboratoires de neuf pays. Ces centres collaborateurs, en outre, contrôlent et valident les améliorations apportées aux épreuves de cancérigénicité, indiquant par là même si elles sont universellement acceptables. Un autre programme comporte l'élaboration de techniques immunologiques et biochimiques pour détecter l'exposition humaine aux cancérigènes. Une épreuve de titrage radio-immunologique a été mise au point pour surveiller l'exposition à l'aflatoxine B<sub>1</sub>; on a, de plus, déterminé la cinétique de l'élimination des métabolites de l'aflatoxine B<sub>1</sub> dans l'urine et étudié la nature de ces métabolites. A la fin de 1981, une réunion a examiné l'opportunité de techniques d'immuno-analyse pour détecter et mesurer l'exposition aux cancérigènes, et étudié les caractéristiques des anticorps anticancérigènes récemment préparés dans plusieurs laboratoires.

Vu le manque de données sur les méthodes de destruction et d'élimination des déchets de laboratoire contaminés par des cancérigènes chimiques, un programme vise à tester les quelques techniques publiées pour la dégradation chimique des cancérigènes et, ce qui importe davantage, à élaborer de nouvelles techniques de décontamination des déchets et à définir des procédures d'urgence. C'est là une initiative d'une grande utilité, car ce problème intéresse tous les laboratoires du monde qui utilisent journellement des substances cancérigènes pour des recherches sur la cancérigénèse chimique.

*Enseignement et formation*

Enfin, un groupe important d'activités concernent l'enseignement et la formation en matière de recherche cancérologique. Les cours spécialisés de brève durée sont un élément majeur du programme de formation du Centre depuis 1976; en collaboration avec les Bureaux régionaux de l'OMS, des cours d'épidémiologie du cancer ont maintenant été organisés dans toutes les Régions ainsi qu'au Centre, à Lyon. On se propose de continuer à dispenser des cours sur tous les aspects de la recherche cancérologique. L'accroissement de la fréquence des cours a inévitablement entraîné une diminution du nombre des bourses de formation à la recherche attribuées.

Afin de tenir les scientifiques informés des études en cours, ce qui permet à la fois d'éviter une répétition inutile des travaux et de procéder à une évaluation générale des tendances actuelles de la recherche dans le monde, le Centre publie régulièrement deux séries d'ouvrages — *Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology* et *Survey of Chemicals Being Tested for Carcinogenicity*. Les ventes de ces deux répertoires indiquent qu'ils jouissent d'une faveur grandissante et qu'ils sont utilisés dans le monde entier.

*Financement*

En 1982, le budget ordinaire s'élevait à US\$ 8 362 000.

*Personnel*

En juin 1982, l'effectif du Centre, qui était de 150 personnes, comprenait 38 spécialistes scientifiques, 56 techniciens et 56 membres des services administratifs et de secrétariat.

L. TOMATIS

## ÉTUDES SUR L'ÉTIOLOGIE ET LES MÉCANISMES

### 1. ÉTUDES SUR L'INCIDENCE GÉOGRAPHIQUE ET L'ÉVOLUTION DANS LE TEMPS

- a) *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IV* (D<sup>r</sup> C. S. Muir et Mlle S. Whelan, avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> J. A. H. Waterhouse, Mlle J. Powell et M. D. Peacham, Birmingham and West Midlands Regional Cancer Registry, Royaume-Uni, RA/78/019; Professeur K. Shanmugaratnam, Registre du Cancer de Singapour, Singapour).

Les bandes informatiques contenant les tableaux et le texte du volume IV de *Cancer Incidence in Five Continents* ont été envoyées à l'imprimeur en avril 1982<sup>1</sup>. Cette documentation comprend les données de 79 registres couvrant 103 groupes ethniques de 32 pays. Outre les taux d'incidence par âge, et corrigés de la structure d'âge, habituellement indiqués pour chaque population, selon la localisation et le sexe, l'ouvrage présente des taux corrigés de la structure d'âge pour les diverses sous-localisations de la rubrique considérée.

La principale différence entre ce quatrième volume et les précédents réside peut-être dans l'importance accrue accordée à la fiabilité des données. Pour les larges tranches d'âge 0-34, 35-64, 65-74 ans et 75 ans et +, y sont donnés des tableaux pour des indices de fiabilité tels que la proportion des enregistrements qui s'accompagnent d'une vérification histologique du diagnostic, le pourcentage de ceux qui reposent sur le seul certificat de décès et la corrélation entre l'incidence et la mortalité dans une région d'enregistrement donnée au cours de la période envisagée.

Les résultats d'une enquête complète sur les techniques de codage sont ici présentés (tableau 1). Si beaucoup de dérogations à l'application stricte de la CIM pouvaient être considérées comme sans importance pour le calcul des taux d'incidence, elles n'en pouvaient pas moins avoir de sensibles répercussions sur les études de cohortes, celles notamment qui avaient le mésothéliome pour critère.

L'ouvrage met aussi davantage l'accent sur les dénominateurs démographiques et présente une pyramide d'âges pour chaque population. Plusieurs registres ont éprouvé de grandes difficultés à obtenir une population exposée au risque, les limites administratives à l'intérieur de leur pays ayant été modifiées. Ces modifications peuvent aussi compromettre la comparabilité des séries chronologiques.

La série *Cancer Incidence in Five Continents* se caractérise notamment par l'insertion d'une étude spéciale dans chaque volume. Le Professeur K. Shanmugaratnam (Registre du Cancer de Singapour), qui représentait au comité de rédaction l'Association internationale des Registres du Cancer, a assuré la coordination de l'étude sur la distribution par âge et par sexe de certains types

<sup>1</sup> Waterhouse, J. A. H., Muir, C. S., Powell, J. & Shanmugaratnam, K. (1982) *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. IV (CIRC, Publication scientifique N° 42), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

Tableau 1. Inclusion <sup>a</sup>, dans les données, de certains diagnostics relatifs aux tumeurs, par les registres contribuant au volume IV de *Cancer Incidence in Five Continents*

Terme (avec numéro de code CIM-8 exact <sup>a</sup> )	Nbre de registres incluant le terme	
	Oui	Non
<i>Tumeurs malignes<sup>a</sup></i>		
Chorio-adénome destruens (181)	50	28
Téatome du testicule (186)	58	20
Mésothéliome du péritoine (158.9)	69	9
Mésothéliome de la plèvre (163.0)	72	6
<i>Tumeurs bénignes<sup>a</sup></i>		
Tumeurs carcinoïdes de l'appendice (211.3)	20	58
Craniopharyngiome (226.2)	25	53
Mésothéliome (228)	29	49
Ostéoblastome (213)	11	66
Papillome de la vessie (223.3)	23	54
<i>Autres tumeurs<sup>a</sup></i>		
Tumeurs carcinoïdes malignes (258.9)	47	31
Tumeur de la granulosa (ovaire) (256.0)	25	52

<sup>a</sup> Ne doivent être inclus dans les données sur l'incidence du cancer que les numéros de code allant de 140 à 209.

histologiques des cancers de la vessie, de la glande thyroïde et de la maladie de Hodgkin, étude à laquelle 38 registres ont participé. On avait espéré que les registres mettraient ces diagnostics histologiques en tableaux, à la fois tels qu'ils figuraient dans le registre du cancer et après examen de la totalité ou d'un échantillon du matériel histologique; malheureusement, 13 registres seulement ont pu prendre part à cette dernière phase de l'étude.

L'ouvrage comprend également une analyse des taux d'incidence pour les populations urbaines et rurales couvertes par 15 des registres (le tableau 2 présente les données de 10 d'entre elles); Mlle E. Roginski, du Birmingham and West Midlands Regional Cancer Registry, a coordonné cette analyse. Les taux des populations urbaines s'avèrent pratiquement tous plus élevés.

#### b) *Cancer dans les pays en développement*

##### i) *Etude collective internationale sur la fréquence relative du cancer* (D<sup>r</sup> D. M. Parkin et Mme J. Nectoux)

Dans de vastes régions du monde, il n'existe pas de données d'incidence, et, pour la plupart de ces pays, les données de mortalité dignes de confiance font également défaut. L'étude de «fréquence relative» a pour but d'accumuler des données émanant du plus grand nombre possible de centres d'Afrique, d'Asie et d'Amérique du Sud qui ne possèdent pas encore de registres couvrant toute une population et contribuant à *Cancer Incidence in Five Continents*. Au nombre des centres collaborateurs, figurent des registres nouvellement créés, ceux qui manquent de données démographiques précises, ainsi que des hôpitaux, des centres de traitement du cancer et des départements d'anatomopathologie. Les données seront présentées de manière normalisée, afin de permettre des comparaisons entre les différents centres, sous forme soit de fréquence relative corrigée de la structure d'âge, soit, le plus souvent possible, de taux d'incidence estimatifs ou minimaux. Les renseignements sur la nature de chaque centre fournisseur de données sont recueillis à l'aide d'un question-

Tableau 2. Taux d'incidence (populations urbaines/populations rurales) pour certaines localisations du cancer, vers 1975<sup>a</sup>

	Estomac (151)		Célon (153)				Rectum (154)				Poumon (162)				Sein (174)/(Prostate (188))					
	Population urbaine		Population rurale		Population urbaine		Population rurale		Population urbaine		Population rurale		Population urbaine		Population rurale					
	h	f	h	f	h	f	h	f	h	f	h	f	h	f	h	f				
Japon: Fukuoka	75,0	38,2	73,2	37,4	8,7	6,8	6,7	6,5	8,7	5,4	8,5	5,9	25,4	7,9	24,3	6,0	15,8	4,1	12,1	3,8
Tchécoslovaquie:																				
Slovaquie																				
occidentale	31,6	15,7	27,0	12,6	16,7	10,5	7,1	6,0	16,9	9,8	12,5	7,9	44,1	6,9	44,1	3,9	47,2	9,1	26,7	8,0
Finlande	29,7	15,5	29,0	15,0	10,7	10,4	6,2	8,1	10,2	7,0	7,4	6,2	80,9	7,1	68,7	4,1	46,7	32,1	31,8	23,2
France: Bas-Rhin	18,4	8,4	16,1	7,6	20,6	17,0	19,7	12,2	22,4	9,8	19,9	7,3	59,2	4,7	50,6	4,1	55,5	25,7	54,0	20,9
Norvège	21,0	11,1	20,3	10,1	16,9	16,1	12,5	13,1	13,2	9,6	10,7	6,6	34,3	6,9	18,6	3,9	55,0	42,4	44,8	36,4
Pologne: Katowice	36,9	13,1	39,1	16,8	8,3	6,7	5,6	5,6	8,8	5,2	6,5	4,5	53,3	5,1	38,0	3,9	25,1	6,6	19,1	6,7
Espagne:																				
Saragosse	27,6	15,9	29,4	14,6	7,0	7,0	7,1	5,6	6,6	5,4	6,0	4,9	41,5	3,9	18,0	3,0	46,1	22,3	19,8	19,2
Suisse: Vaud	21,9	7,3	15,9	8,4	24,8	17,6	16,8	11,2	16,7	10,0	13,6	7,8	71,2	7,9	61,6	7,8	80,9	49,9	60,6	33,7
Angleterre: Région nord-ouest	26,3	12,5	11,7	5,9	19,0	17,1	12,0	10,7	14,7	8,2	8,4	5,1	91,2	17,2	38,4	6,8	54,2	20,8	37,1	12,8
Australie:																				
Nouvelle-Galles du Sud	14,2	7,1	11,9	5,3	22,6	18,6	17,9	15,6	13,5	8,7	10,6	7,5	54,8	9,5	42,0	5,9	55,0	28,2	46,4	27,2

<sup>a</sup> Les nombres entre parenthèses renvoient à la 8<sup>e</sup> Révision de la CIM.

naire et présentés de manière qu'on puisse interpréter les tableaux du cancer. L'étude doit être publiée sous la forme d'une monographie, et la collecte des données des centres collaborateurs est en cours; son achèvement est prévu pour la fin de 1982. A ce jour, six centres ont envoyé de la documentation.

ii) *Soutien aux registres du cancer* (D<sup>r</sup> D. M. Parkin)

L'unité d'Epidémiologie descriptive continue d'apporter ses conseils et son soutien aux activités d'enregistrement du cancer, dans des centres d'Afrique, d'Asie, d'Océanie et d'Amérique du Sud et centrale en particulier. Dans le cadre d'un accord de recherches collectives, une aide est présentement apportée aux activités d'enregistrement à Fidji (D<sup>r</sup> K. Singh, Pathology Department, CWM Hospital, Suva, RA/81/023), pays peuplé de Polynésiens/Mélanésiens et d'Indiens migrants.

Un voyage au Kenya a eu pour but de déterminer s'il était possible d'y renforcer l'enregistrement du cancer afin d'obtenir des données couvrant toute la population d'une ou plusieurs régions. Les propositions du Centre sont actuellement examinées par le personnel des services anticancéreux.

En décembre 1981, des représentants de l'OMS (unité du Cancer et Bureau régional pour la Méditerranée orientale) et du Soudan se sont réunis pour définir un programme commun de lutte anticancéreuse susceptible de convenir à ce pays. Le Centre a été prié de donner ses avis concernant les besoins en matière d'information sur le cancer. On s'est ultérieurement rendu dans le pays, et l'on a préparé un rapport détaillé qui décrit la situation de l'enregistrement du cancer au Soudan et suggère des prolongements aux plans actuels, ce qui constituerait une importante contribution au contrôle de tout programme de lutte anticancéreuse proposé.

## 2. DÉTERMINATION DES RISQUES ENVIRONNEMENTAUX ET PROFESSIONNELS

a) *Cancérogénicité des particules inhalables* (D<sup>r</sup> R. Saracci et D<sup>r</sup> L. Simonato)

- i) *Production de fibres minérales artificielles (MMMMF)* D<sup>r</sup> R. Saracci, D<sup>r</sup> L. Simonato, D<sup>r</sup> J. Estève et Mlle B. Charnay, avec le concours des chercheurs ci-après: Professeur E. D. Acheson et D<sup>r</sup> M. Gardner, MRC Environmental Epidemiology Unit, School of Medicine, Southampton, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> O. M. Jensen et D<sup>r</sup> J. Olsen, Registre danois du cancer, Copenhague; D<sup>r</sup> P. Westerholm, Conseil national suédois de la Sécurité et de l'Hygiène professionnelles, Stockholm; M. R. Maasing Kabi, AB Drug Co-operation, Stockholm; D<sup>r</sup> A. Andersen, Registre norvégien du Cancer, Oslo; D<sup>r</sup> P. A. Bertazzi et D<sup>r</sup> C. Zocchetti, Clinique de Médecine du Travail Luigi Devoto, Milan, Italie; D<sup>r</sup> R. R. Frentzel-Beyme et D<sup>r</sup> J. Claude, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne; D<sup>r</sup> L. Teppo, Registre finlandais du Cancer, Helsinki; projet financé au titre d'un contrat conclu avec le Joint European Medical Research Board)

L'étude rétrospective de cohortes dans 13 usines européennes fabriquant des fibres minérales artificielles a été menée à bonne fin, et l'on en a présenté les résultats lors d'une réunion internationale organisée par le Bureau régional pour l'Europe et le Centre à Copenhague, en avril 1982. Le nombre d'années-personne s'élève à 212 036 pour les hommes (avec 1297 décès au total) et à 41 475 pour les femmes (143 décès au total).

Pour l'analyse de l'incidence du cancer, le nombre d'années-personne s'établit à 154 247 pour les hommes (avec 267 cas au total) et à 46 540 pour les femmes (44 cas). On a analysé les données en fonction de la durée d'exposition, du temps écoulé depuis la première exposition et du niveau cumulé d'exposition. Aucune caractéristique ou tendance régulière ou significative ne peut être discernée tant pour la mortalité que pour l'incidence. Un excédent statistiquement significatif de cancer du poumon, calculé sur 18 décès, apparaît après 30 ans ou plus depuis la première exposition lorsqu'on considère ensemble toutes les usines. Cet excédent ne semble pas lié à la dose de fibres. Malgré la grande taille de la cohorte, 4344 travailleurs seulement ont été suivis pendant 20 ans ou plus et, sur ce nombre, 1037 pendant 30 ans ou plus.

Un Groupe de travail des participants à l'étude, réuni à Lyon en juin pour organiser les futures recherches, a décidé de prolonger le «suivi» jusqu'à la fin de 1982. La collecte des données aura lieu en 1983, et l'analyse sera effectuée en 1984. On étudiera la faisabilité d'une analyse cas-témoins éventuelle en fonction des résultats du «suivi» prolongé.

- ii) *Utilisateurs de fibres minérales artificielles* (D<sup>r</sup> R. Saracci, D<sup>r</sup> A. Geser, D<sup>r</sup> N. Day et D<sup>r</sup> L. Simonato, avec le concours du D<sup>r</sup> A. Englund et de M. G. Engholm, «Bygghälsan», Fondation suédoise pour la Sécurité et l'Hygiène professionnelles dans l'Industrie de la Construction, Stockholm)

Les résultats d'une analyse cas-témoins de 179 décès par cancer du poumon survenus jusqu'en 1976 dans une cohorte d'employés de l'industrie suédoise du bâtiment ont été présentés lors d'une réunion tenue à Copenhague en avril 1982. Le rapport soulignait la difficulté d'évaluer les expositions chez les travailleurs du bâtiment et de la construction, le problème essentiel résidant dans le caractère presque omniprésent de la double exposition à l'amiante et aux fibres minérales artificielles.

La possibilité d'élargir cette étude sera examinée en fonction de la probabilité de distinguer les effets de l'amiante de ceux des fibres minérales artificielles.

- iii) *Mésotéliome en Turquie centrale* (D<sup>r</sup> R. Saracci et D<sup>r</sup> L. Simonato, avec le concours du D<sup>r</sup> Y. I. Baris et du D<sup>r</sup> M. Artvinli, Département des Maladies pulmonaires, Université Hacettepe, Ankara, RA/82/014; et du D<sup>r</sup> J. Skidmore, MRC Pneumococcosis Unit, Llandough Hospital, Penarth, pays de Galles, Royaume-Uni)

On a analysé et publié<sup>2</sup> les relations entre l'âge et la mortalité pour les décès par mésotéliome pleural à Karain, petit village de Turquie centrale, au cours de la période 1970-1978. Les résultats obtenus confirment les caractéristiques d'autres séries de mésotéliomes de sources différentes<sup>3,4</sup>.

Vingt-trois cas de décès par mésotéliome et 23 témoins appariés selon l'âge et le sexe font l'objet de comparaisons qui visent à déterminer la présence de fibres minérales (zéolites en particulier) dans la roche et les poussières des lieux de résidence et des habitations où les sujets sont nés. Les analyses minéralogiques touchent à leur fin.

L'analyse d'une enquête effectuée dans un troisième village de la même région, Sahiridir, semble indiquer la présence d'un risque de mésotéliome analogue à celui qui existe à Karain; observation confirmée par la présence à Sahiridir de concentrations de fibres de zéolite véhiculées

<sup>2</sup> Saracci, R., Simonato, L., Baris, Y., Artvinli, M. & Skidmore, J. (1982). *Br. J. Cancer*, 45, 147-149.

<sup>3</sup> Peto, J., Seidman, H. & Selikoff, I. J. (1982) *Br. J. Cancer*, 45, 124.

<sup>4</sup> Peto, J., Henderson, B. E. & Pike, M. C. (1981) In: Peto, R. & Schneiderman, M., eds, *Quantitation of Occupational Cancer (Banbury Report No. 9)*, Cold Spring Harbour, NY, Cold Spring Harbor Laboratory, pp. 51-72.

par l'air semblables, sinon supérieures, à celles constatées à Karain. On a procédé, en 1982, à une mise à jour de la situation épidémiologique et environnementale dans les trois villages précédemment étudiés, Karain, Karlik et Sahiridir, et l'analyse est en cours.

- iv) *Silicose et cancer du poumon* (D<sup>r</sup> L. Simonato et D<sup>r</sup> R. Saracci, avec le concours du Centre pour l'Etude des Cancérogènes de l'Environnement, Université de Padoue, Italie)

Les poussières de silice sont l'un des principaux contaminants du milieu de travail et l'on connaît depuis longtemps leurs effets sur la santé, et sur l'appareil respiratoire en particulier. L'hypothèse selon laquelle elles pourraient aussi augmenter le risque de cancer du poumon a donné lieu à des études aux résultats contradictoires. L'usage de la cigarette, comme facteur de confusion, et les maladies respiratoires non cancéreuses, comme autres causes de décès, semblent constituer les principaux obstacles à une évaluation définitive de ce problème.

Sur une cohorte de quelque 1000 silicotiques, diagnostiqués entre 1959 et 1963 dans la Région de Vénétie (Italie), 781 avaient été retrouvés à la fin de 1980: 271 étaient encore en vie, 66 avaient été perdus de vue pour le «suivi» et l'on avait identifié 444 décès. Pour la plupart de ces malades on dispose d'informations sur les antécédents d'exposition à la silice et l'usage du tabac. L'analyse des données de mortalité dans la cohorte sera réalisée avec le concours du Centre.

- b) *Etude internationale des personnes exposées à des substances contaminées par la dioxine* (D<sup>r</sup> R. Saracci, D<sup>r</sup> J. Wahrendorf, M. J. Wilbourn et D<sup>r</sup> P. Honchar; projet financé par le National Institute of Environmental Health Sciences des Etats-Unis d'Amérique, au titre du contrat n° NO1-ES-1-5009)

Les données récemment recueillies sur l'homme et l'animal et qui suggèrent que les herbicides phénoxy, les chlorophénols et leurs contaminants (dioxine) seraient cancérogènes, soulignent la nécessité d'une étude épidémiologique plus approfondie des personnes exposées à ces herbicides et biocides largement utilisés. Afin de réunir une cohorte de taille suffisante pour une telle étude, le Centre a proposé de créer (hors des Etats-Unis d'Amérique) un registre international des personnes exposées aux herbicides phénoxy et aux chlorophénols. Avant d'établir ce registre, on a entrepris une étude de faisabilité sur des cohortes dans des usines qui effectuent la synthèse des herbicides phénoxy et des chlorophénols. Les buts de cette évaluation sont les suivants: 1) identifier les usines, 2) déterminer si des entreprises et collaborateurs potentiels s'intéressent généralement à cette question et sont prêts à coopérer à son étude, et 3) déterminer si les informations disponibles sur les cohortes d'usine autorisent la création d'un registre aux fins d'une étude épidémiologique ultérieure.

- c) *Conséquences lointaines des pesticides sur la santé humaine en Colombie* (D<sup>r</sup> N. Muñoz et D<sup>r</sup> N. Day, avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> E. Guerrero et D<sup>r</sup> M. Restrepo, Institut national de la Santé, Bogota; D<sup>r</sup> J. Davies et D<sup>r</sup> C. Pfaffenberger, Department of Epidemiology and Public Health, University of Miami, FL, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> J. Litvak, Bureau régional de l'OMS pour les Amériques, Washington, DC; étude financée par l'Environmental Protection Agency des Etats-Unis, par l'intermédiaire du Bureau régional de l'OMS à Washington, DC)

Une enquête sur la prévalence des avortements, accouchements d'enfants mort-nés et malformations congénitales a été réalisée auprès de 8650 personnes travaillant dans la floriculture. On comparera les taux de prévalence pour les grossesses survenues avant et pendant l'exposition aux

pesticides. Les indications données par les parents seront validées par un examen physique des enfants et par une analyse des archives médicales et industrielles.

Une étude cas-témoins sur 530 enfants signalés par les parents comme atteints de malformations prendra fin au début de 1983. Pour chaque enfant mal conformé, on a choisi deux témoins, appariés selon l'âge de la mère au moment de la grossesse et le rang de naissance. Dans les deux groupes, l'exposition aux pesticides sera déterminée par des interviews, l'étude des archives d'usine et le dosage de certains pesticides ou métabolites dans des échantillons de sang, d'urine et d'air. En fonction des résultats de la phase rétrospective, on envisagera la possibilité d'une étude prospective. Dès qu'une grossesse sera identifiée, on recueillera et on cryogénisera des échantillons de sang et d'urine, et il sera demandé à chaque femme de consigner tous les emplois qu'elle exercera au cours de sa grossesse. A l'issue d'une période d'observation de deux ans, les échantillons de sang et d'urine de toutes les mères ayant par la suite donné naissance à un enfant mal conformé et de toutes les mères témoins feront l'objet d'une analyse pour la recherche de certains pesticides ou de leurs métabolites.

Les analyses chimiques pour la détection des pesticides se limitent pour l'instant à une étude pilote sur l'exposition au Captan dans la floriculture, effectuée en juillet 1982. Deux entreprises, parmi celles utilisant le plus de Captan, ont été choisies et l'on a pris au hasard six travailleuses dans chacune d'elles et dans chacune des quatre catégories d'emploi différemment exposées au Captan (exposition forte à faible): 1) pépinière, 2) culture et coupe, 3) tri, 4) administration.

Chacune des 48 femmes participantes a été priée de fournir trois échantillons d'urine (prélevés avant le travail, après le travail et avant le coucher), et de porter un échantillonneur d'air individuel pendant une durée de huit heures. On a, en outre, prélevé des échantillons d'air dans chacun des lieux de travail. Les échantillons d'urine feront l'objet d'analyses pour la recherche du Captan et des substances organochlorées et l'on en connaîtra les résultats au début de 1983.

Afin de compléter cette étude pilote, une enquête sur l'utilisation des pesticides a été entreprise en juillet 1982. Pour recueillir les informations sur la nature, la quantité et le mode d'emploi des pesticides, on analyse présentement les archives de chacune des 58 entreprises qui ont participé à l'enquête sur la prévalence.

#### *d) Surveillance des aspects de l'environnement liés au cancer humain (SEARCH)*

Comme l'indiquait le rapport annuel précédent<sup>5</sup>, des négociations avaient été engagées avec les régions pouvant éventuellement participer au programme SEARCH. On les a poursuivies, et elles ont abouti à l'organisation d'une réunion où étaient représentés les pays intéressés et certaines régions susceptibles d'être retenues. A cette réunion, qui a eu lieu en janvier 1982, a été élaboré un programme plus restreint d'études cas-témoins, dans plusieurs centres, qui couvriraient toute la population, porteraient sur de multiples facteurs en fonction de multiples cancers, et se dérouleraient en cycles successifs. D'autres études intensives sur des sujets particuliers pourraient être entreprises, selon les besoins. Si l'ajournement des études de corrélation proposées dans le projet SEARCH initial a été recommandé, c'est en raison des difficultés méthodologiques apparues: l'utilité potentielle de ces études ne justifiait pas l'effort de normalisation des données qui serait nécessaire pour les rendre analytiquement sûres. Ces études pourraient cependant s'avérer utiles, au cas où l'on disposerait de données sur les groupes témoins dans les centres participants.

<sup>5</sup> Centre international de Recherche sur le Cancer (1981) *Rapport annuel 1981*, Lyon, p. 53.

L'ensemble du programme a fait l'objet d'une évaluation définitive par un groupe d'experts convoqué sur une recommandation du Conseil scientifique et qui s'est réuni à Lyon du 7 au 9 juillet 1982. Les membres du Groupe sont convenus que le programme SEARCH a pour principal objectif de rechercher et de vérifier, par des méthodes épidémiologiques et à l'échelon international, des hypothèses sur les dangers de l'environnement, le mode de vie et les facteurs d'hôte susceptibles d'être liés au cancer. Ils ont également approuvé la proposition de créer un groupe de centres collaborant avec le CIRC et qui pourraient conduire des études cas-témoins sur le cancer dans les populations.

De l'avis général du Groupe, le Centre devrait poursuivre la mise en œuvre du programme SEARCH selon l'approche suivante: des études cas-témoins constitueraient le principal mode d'investigation; ces études seraient entreprises dans de multiples centres et de manière étroitement coordonnée, mais tous les centres ne participeraient pas nécessairement à toutes les études; des cancers de plusieurs localisations seraient étudiés simultanément et chaque centre aurait la faculté de choisir les localisations qu'il étudierait. Toutes les études seraient coordonnées par un groupe composé de membres de personnel du CIRC, de chercheurs des centres participants et d'experts extérieurs.

Le Groupe a noté que le Centre avait la possibilité irremplaçable d'entreprendre ce genre de programme, pour répondre à un besoin d'études exploratoires qui n'est pas bien satisfait ailleurs, et que ce programme compléterait d'autres activités du CIRC, tant épidémiologiques que de laboratoire.

e) *Analyse de cancérogènes de l'environnement et assurance de la qualité des analyses*

- i) *Programme international de dosage des mycotoxines* (D<sup>r</sup> M. Friesen, Mme L. Garren et Mlle Y. Granjard; programme financé en partie par la Food and Drug Administration, Etats-Unis d'Amérique, au titre du contrat No NO1 CP 55630 conclu avec le National Cancer Institute, Etats-Unis d'Amérique, et, en partie, par le Programme conjoint FAO/OMS de Surveillance de la Contamination des Produits alimentaires et des Aliments du Bétail)

Comme la mesure de l'exposition humaine aux cancérogènes est une question d'intérêt général et de grande importance, un programme qui permet à chaque laboratoire d'évaluer et d'améliorer les résultats de ses analyses présente une utilité considérable. Un programme tendant à assurer la qualité des analyses est maintenant offert aux laboratoires qui participent à la détection des aflatoxines B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, et G<sub>2</sub><sup>6</sup>, de l'aflatoxine M<sub>1</sub><sup>7</sup> et de l'ochratoxine A<sup>8</sup>. Tout laboratoire désireux de comparer les résultats de ses analyses à ceux des nombreux laboratoires qui appliquent des méthodes identiques ou différentes peut participer gratuitement à ce programme. Les résultats individuels ne sont identifiés que par des numéros de code. Les analyses statistiques de l'ensemble des résultats aident à comparer les différentes techniques d'analyse.

Dans le cadre du projet actuel, 134 laboratoires de 41 pays ont participé à l'analyse d'échantillons de beurre de cacahuète raffiné et de farine de maïs pour la recherche des aflatoxines B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub> et G<sub>2</sub>, et 81 laboratoires de 28 pays ont analysé du lait lyophilisé pour la détection de l'aflatoxine M<sub>1</sub>.

<sup>6</sup> Friesen, M. D. & Garren, L. (1982) *J. Assoc. off. anal. Chem.*, **65**, N° 4 (sous presse).

<sup>7</sup> Friesen, M. D. & Garren, L. (1982) *J. Assoc. off. anal. Chem.*, **65**, N° 4 (sous presse).

<sup>8</sup> Friesen, M. D. & Garren, L. (1983) *J. Assoc. off. anal. Chem.* (sous presse).

Au titre du Programme conjoint FAO/OMS de Surveillance de la Contamination des Produits alimentaires et des Aliments du Bétail, un sous-groupe de 32 laboratoires a aidé, en outre, à assurer la qualité des résultats obtenus dans les centres qui collaborent à ce programme à travers le monde.

- ii) *Cancérogènes dans les échantillons environnementaux* (D<sup>r</sup> M. Castegnaro et Mlle M. C. Bourgade, avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> C. L. Walters, British Food Manufacturing Industries Research Association, Leatherhead, Royaume-Uni; Association des Chimistes analytiques officiels (AOAC); The American Society of Brewing Chemists (ASBC); M. L. Charpenet, Faculté des Sciences, St-Cyr-l'École, France; Professeur R. Truhaut, Faculté de Pharmacie, Paris)

#### *Etudes collectives*

- 1) *Composés N-nitrosés totaux* (avec le concours du D<sup>r</sup> C. L. Walters, BFMIRA, Leatherhead, Royaume-Uni et avec le soutien de l'UICPA)

On a entrepris la phase I d'une étude collective, sur les méthodes d'analyse des composés N-nitrosés totaux, conçue par l'équipe du D<sup>r</sup> Walters<sup>9,10,11</sup>. Cette étude comporte le dosage de divers composés N-nitrosés dissous dans l'acétate d'éthyle. Onze laboratoires y participent.

- 2) *Nitrosamines volatiles dans la bière* (avec le concours du comité spécial de l'AOAC pour l'analyse des nitrosamines volatiles)

Les résultats de l'étude organisée en 1981 ont été publiés, et l'AOAC a adopté la méthode en tant que première mesure officielle<sup>12</sup>.

- 3) *Nitrosamines volatiles dans le malt* (avec le concours de l'ASBC et du comité spécial de l'AOAC pour l'analyse des nitrosamines)

En sa qualité de membre du groupe de l'AOAC, le CIRC a été prié de prendre part à une étude comportant la mise à l'épreuve de trois méthodes: distillation dans le vide (huile minérale), extraction sur colonne de célite et extraction du moût. Les résultats en sont maintenant connus et l'on a adopté la recommandation suivante: la distillation dans le vide est admise comme méthode de référence, et l'extraction sur colonne de célite comme méthode de détection, parmi les méthodes d'analyse de l'ASBC.

- 4) *NDMA dans le lait sec maigre* (avec le concours du comité spécial de l'AOAC pour l'analyse des nitrosamines volatiles)

Une étude est en cours qui vise à évaluer la méthode d'extraction sur colonne de célite.

*Nitrosamines volatiles dans les gaz d'échappement de moteurs diesel* (avec le concours de M. L. Charpenet, Faculté des Sciences, St-Cyr-l'École, France)

Une étude pilote a eu pour objet d'analyser les effluents de moteurs diesel. On a constaté que, moyennant l'utilisation de cartouches de Thermosorb, la NDEA pouvait être détectée en tant

<sup>9</sup> Downes, M. J., Edwards, M. W., Eley, T. S. & Walters, C. L. (1976) *Analyst*, **101**, 742-748.

<sup>10</sup> Walters, C. L., Downes, M. J., Edwards, M. W. & Smith, P. L. R. (1978) *Analyst*, **103**, 1127-1133.

<sup>11</sup> Walters, C. L., Hart, R. J. & Fersc, S. (1978) *Z. Lebensmittel-Untersuch. Forsch.*, **167**, 315-319.

<sup>12</sup> Sen, N. P., Seaman, S. & Bickis, M. (1982) *J. Assoc. off. anal. Chem.*, **65**, 720-729.

qu'artefact du système d'échantillonnage. Le piégeage dans une solution de potasse n'a permis de déceler aucune nitrosamine volatile.

*Nitrosamines volatiles dans les condensats de fumée de tabac* (avec le concours du Professeur R. Truhaut, Faculté de Pharmacie, Paris)

Les conditions de prélèvement et d'analyse ont été normalisées et l'on a observé que la concentration des nitrosamines détectées variait de 20 % dans un lot d'échantillons. D'importantes variations ont été constatées entre les cigarettes de différents lots. Sept variétés de cigarettes ont fait l'objet d'investigations et l'on s'emploie à analyser les données obtenues.

iii) *Hydrocarbures aromatiques polycycliques dans les tissus humains* (D<sup>r</sup> I. K. O'Neill, D<sup>r</sup> M. Castegnaro et Mme L. Garren; avec le concours du D<sup>r</sup> P. L. Grover, Chester Beatty Research Institute, Londres)

Comme certains hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont puissamment cancérigènes pour la glande mammaire chez le rat, et se sont récemment révélés être activés en métabolites de liaison à l'ADN par des cellules épithéliales préparées à partir de tissu mammaire humain<sup>13</sup>, nous avons examiné si les HAP s'accumulent dans la graisse humaine. On a obtenu et extrait des échantillons de tissu mammaire de sept femmes en bonne santé soumises à un traitement cosmétique pour réduire la taille de leurs seins. L'analyse par HPLC avec détection ultraviolette et en fluorescence a révélé la présence de benzo[*a*]pyrène dans six des huit échantillons. En raison de la taille réduite des échantillons fournis et des faibles concentrations de HAP, une analyse de profil complète selon la méthode de Grimmer n'a pu être réalisée.

iv) *Nitrosamines, mycotoxines et autres mutagènes dans les urines: relations avec la néphropathie et le cancer de la vessie* (D<sup>r</sup> M. Castegnaro, Mlle M. C. Bourgade et Mme I. Brouet; avec le concours du D<sup>r</sup> I. N. Chernozemsky, Centre national d'Oncologie, Sofia, RA/81/024)

On a entrepris de rechercher la présence d'ochratoxine dans des échantillons de céréales provenant de régions de forte ou de faible incidence de cancer des voies urinaires, en examinant trois groupes de population<sup>14</sup>: malades atteints de néphropathie endémique balkanique et/ou de tumeur des voies urinaires, témoins en bonne santé pris dans la région d'endémicité du district de Vraca et témoins en bonne santé d'une région où la maladie n'est pas endémique. Ces travaux sont en cours.

Des échantillons d'urine humaine et de boissons alcooliques font également l'objet d'analyses pour déterminer leur teneur en nitrosamines volatiles. Dans douze échantillons d'urine de témoins, de malades atteints de néphropathie et de sujets présentant un cancer des voies urinaires, on a recherché la présence de mutagènes par la méthode de Yamasaki et Ames<sup>15</sup>. Aucun des échantillons testés ne s'est avéré mutagène. Mais, en raison de certaines difficultés rencontrées au cours du transport de ces échantillons, les résultats obtenus devront être confirmés sur d'autres spécimens.

<sup>13</sup> Grover, P. L. MacNicol, A. D., Sims, P., Easty, G. C. & Neville, A. M. (1980) *Int. J. Cancer*, **26**, 467-475.

<sup>14</sup> Centre international de Recherche sur le Cancer (1981) *Rapport annuel 1981*, Lyon, p. 118.

<sup>15</sup> Yamasaki, E. & Ames, B. N. (1977) *Proc. natl. Acad. Sci.*, **74**, 3555-3559.

- v) *Formation et effets génotoxiques des constituants nitrosés de la noix de bétel* (M. H. Ohshima, D<sup>r</sup> M. Friesen, M. C. Malaveille, D<sup>r</sup> B. Pignatelli, Mme A. Hautefeuille et Mlle J. Michelon; avec le concours du Professeur U. Mohr, Ecole de Médecine, Hanovre, RFA, et du D<sup>r</sup> A. Croisy, Faculté des Sciences, Institut Curie, Orsay, France)

En Inde, le cancer buccal est l'un des plus fréquents. Des études épidémiologiques y ont mis en évidence, comme dans d'autres pays orientaux<sup>16,17</sup>, une corrélation entre l'habitude de chiquer du bétel, surtout s'il contient du tabac, et une forte incidence de cancer des voies digestives supérieures. Notani et Sanghvi<sup>18</sup> ont cependant observé que les personnes qui suivent un régime végétarien sont plus sensibles au cancer buccal que celles qui complètent leur alimentation par diverses protéines. C'est là, semble-t-il, une observation importante, car les légumes consommés par la population indienne contiennent des concentrations relativement élevées de nitrate, lequel peut être converti en nitrite — précurseur des composés *N*-nitrosés — dans la cavité buccale.

C'est pourquoi on a entrepris d'étudier le rôle étiologique, dans le cancer buccal, de la nitrosation *in vivo* des composés azotés présents dans les constituants de la chique de bétel. Nous avons choisi de commencer nos recherches en étudiant la nitrosation de la noix de bétel, qu'on sait contenir de grandes quantités de son alcaloïde spécifique, l'arécoline, ainsi que des polyphénols, substances connues pour moduler la formation des nitrosamines.

Deux composés *N*-nitrosés, la *N*-nitrosoguvacoline (NGL) et la *N*-nitrosoguvacine (NGC), ont été identifiés comme principaux produits résultant de la nitrosation de la noix de bétel. Pour ce faire, on s'est appuyé sur l'identité des données de chromatographie et de spectrométrie de masse concernant la noix de bétel nitrosée et les composés authentiques de synthèse. Les effets génotoxiques de plusieurs alcaloïdes de la noix de bétel, ainsi que de leurs dérivés nitrosés, ont été examinés grâce à l'épreuve de mutation bactérienne *S. typhimurium*. On a également étudié le métabolisme de la NGL et de la NGC, et l'acide *N*-nitrosopipérotique a été fréquemment identifié comme un important métabolite urinaire après l'administration de NGL ou de NGC par voie buccale. En outre, les effets des fractions aqueuse et polyphénolique de la noix de bétel sur la nitrosation *in vivo* et *in vitro* ont fait l'objet d'investigations. Une étude de longue durée par ingestion chez le hamster est envisagée (administration simultanée de nitrite et de poudre de noix de bétel).

- f) *Caractérisation de substances biologiquement actives dans des mélanges complexes d'origine environnementale*
- i) *Les produits de pyrolyse de l'opium et leur rôle éventuel dans le cancer œsophagien en Iran* (D<sup>r</sup> M. Friesen, D<sup>r</sup> N. Day, D<sup>r</sup> H. Bartsch, Mme L. Garren, Mme A. Hautefeuille, M. C. Malaveille, D<sup>r</sup> J. Cabral et Mme A. Arslan; avec le concours des chercheurs ci-après : D<sup>r</sup> I. Chouroulinkov, Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer, Villejuif, France; D<sup>r</sup> H. J. Evans, Unit of Clinical and Population Cytogenetics, Medical Research Council, Edimbourg, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> G. Grimmer, Institut de Biochimie pour les Cancérogènes de l'Environnement, Ahrensburg, RFA; Professeur U. Mohr, Ecole de Médecine, Hanovre, RFA; Professeur M. Roberfroid, Laboratoire de Biotoxicologie, Université catholique de Louvain, Bruxelles; D<sup>r</sup> K. Szendrei, Département de Pharmacologie, Ecole de Médecine de l'Université, Szeged, Hongrie; D<sup>r</sup> V. Turusov, Centre de Recherches oncologiques, Moscou; D<sup>r</sup> C. Gorodetzky, National Institute on Drug Abuse, Lexington, Etats-Unis d'Amérique; projet partiellement financé au titre du contrat NCI n° N01-CP-55630)

<sup>16</sup> Khanolkar, V. R. (1950) *Acta Unio Int. Cancer*, 15, 881-890.

<sup>17</sup> Sanghvi, L. D., Jayant, K. & Parkhale, S. S. (1980) *World Smoking Health*, 5, 4-10.

<sup>18</sup> Notani, P. N. & Sanghvi, L. D. (1976) *Indian J. Cancer*, 13, 156.

Tableau 3. Mutagénicité à médiation de préparation microsomique de foie de rat, dans la souche TA98 de *S. typhimurium*, de diverses substances naturelles pyrolysées, comparativement à celle du benzo[*a*]pyrène et de la naphthylamine-2

Substance	Intervalle de mutagénicité dans <i>S. typhimurium</i> TA98 (révertants/mg)	Références <sup>d</sup>
Sukhteh (extrait au CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	70–1540	1
Pyrolysats d'opium (extrait au CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	5900–17 000	1
Pyrolysats de morphine (extrait au CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	87 500	1
Cigarette, cigare, pipe	50–2000 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup> , 3, 4, 5, 6
Fumée de marijuana	500–1600 <sup>a</sup>	4,5
Pyrolysats de D-tryptophane	22 000	7
Condensat de fumée de bâtonnet d'encens	90–200 <sup>a</sup>	8
Benzo[ <i>a</i> ]pyrène	206 000 <sup>c</sup>	1
Naphthylamine-2	1800 <sup>c</sup>	1

<sup>a</sup> Valeurs extrêmes notifiées dans la littérature.

<sup>b</sup> Mesuré dans *S. typhimurium* TA1538.

<sup>c</sup> Déterminé au moyen d'épreuves utilisant 3,4 mg de benzo[*a*]pyrène ou 5 à 40 mg de naphthylamine-2 (concentrations qui donnent des courbes dose-réponse linéaires).

<sup>d</sup> 1 Malaveille, C., Friesen, M., Camus, A.-M., Garren, L., Hautefeuille, A., Béréziat, J.-C., Ghadirian, P., Day, N. E. & Bartsch, H. (1982) *Carcinogenesis*, **3**, 577–585

2 Kier, L. D., Yamasaki, E. & Ames, B. N. (1974) *Proc. natl Acad. Sci. USA*, **71**, 4159–4163

3 Sato, S., Seino, Y., Ohka, T., Yahagi, T., Negao, M., Matsushima, T. & Sugimura, T. (1977) *Cancer Lett.*, **3**, 1–8

4 Busch, F. W., Seid, D. A. & Wei, E. T. (1979) *Cancer Lett.*, **6**, 319–324

5 Wehner, F. C., Van Hensburg, S. J. & Thiel, P. G. (1980) *Mutat. Res.*, **77**, 135–142

6 Bartsch, H., Malaveille, C., Camus, A.-M., Martel-Planche, G., Brun, G., Hautefeuille, A., Sabadie, N., Berbin, A., Kuroki, T., Drevon, C., Piccoli, C. & Montesano, R. (1980) *Mutat. Res.*, **76**, 1–50

7 Nagao, M., Hondo, M., Seino, Y., Yahagi, T., Kawachi, T. & Sugimura, T. (1977) *Cancer Lett.*, **2**, 355–360

8 Saito, S., Makino, H., Takahashi, Y., Sugimura, T. & Miyazaki, T. (1980) *Mutat. Res.*, **77**, 31–36

L'usage de l'opium est largement répandu dans une région du nord-est de l'Iran où le cancer de l'œsophage affecte très fréquemment les hommes et les femmes<sup>19</sup>. On a entrepris, dans cette région, une série d'études épidémiologiques et chimiques en vue de déterminer l'étiologie de la maladie<sup>20</sup>. Des recherches collectives en laboratoire visent à caractériser et à identifier les principaux composés mutagènes existant dans les condensats de fumée de l'opium pyrolysé et de ses alcaloïdes (ci-après désignés sous le nom de pyrolysats) — l'objectif final étant d'en déterminer le pouvoir cancérigène<sup>21</sup>.

Si l'opium lui-même n'est pas mutagène, le *sukhteh* (résidu d'opium pyrolysé qui est extrait par grattage de l'intérieur des pipes à opium, puis mastiqué) manifeste effectivement une notable activité mutagène, après activation métabolique, dans les systèmes bactériens. Le tableau 3 compare

<sup>19</sup> Mahboubi, E., Kmet, J., Cook, P. J., Day, N. E., Ghadirian, P. & Salmasizadeh, S. (1973) *Br. J. Cancer*, **28**, 197–214.

<sup>20</sup> Groupe d'étude mixte Iran/Centre international de Recherche sur le Cancer (1977) *J. natl Cancer Inst.*, **54**, 1127–1138.

<sup>21</sup> Centre international de Recherche sur le Cancer (1981) *Rapport annuel 1981*, Lyon, pp. 107–108.

les mutagénicités bactériennes de condensats de fumée d'opium et de tabac pyrolysés, ainsi que d'autres substances pyrolysées naturelles auxquelles l'homme peut être exposé. L'activité mutagène des échantillons de *sukhteh*, recueillis dans une région iranienne de forte incidence du cancer œsophagien, était du même ordre que celle des divers condensats de fumée de tabac. L'opium pyrolysé en laboratoire manifestait une activité mutagène quelque dix fois plus forte, alors que la mutagénicité spécifique du pyrolysate de son principal constituant alcaloïde, la morphine, s'avérait encore décuplée. Ces composés ont de puissants effets mutagènes; aussi les pyrolysats d'opium doivent-ils être considérés comme des substances potentiellement cancérigènes.

Plusieurs substances fortement mutagènes ont été isolées par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) à partir d'extraits par solvant organique de solutions aqueuses basiques de pyrolysats de morphine. On s'emploie actuellement à les caractériser par chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse (GC/MS) et spectrométrie NMR (résonance magnétique nucléaire). La confirmation des résultats n'est pas achevée, mais on peut déjà en tirer plusieurs conclusions quant à la nature des composés intervenant dans la mutagénicité du *sukhteh* et des pyrolysats d'opium :

1) La puissante mutagénicité des pyrolysats de la morphine — thébaïne et codéine — (comparativement à celle des pyrolysats d'alcaloïdes comme la papavérine, la noscapine et la narcéine) indique qu'une structure tricyclique de type phénanthrène est nécessaire pour que la mutagénicité soit appréciable. La mutagénicité étonnamment plus faible de la codéine pyrolysée, par rapport à celle de la morphine, indique également que la présence de groupes hydroxylés libres est requise pour la formation de mutagènes pendant une (faible) pyrolyse.

2) Après activation métabolique, les composés produisent des mutagènes à trame décalée, ce qui suppose la présence d'hydrocarbures aromatiques polycycliques ou de dérivés hétérocycliques possédant une structure plane. Cette idée est confirmée par la constatation que la mutagénicité est aussi forte dans la souche TA1538 que dans la souche TA98 de *Salmonella typhimurium* et que des groupes nitrés sont aisément introduits dans la molécule par un traitement à l'acide nitreux, ce qui donne des composés nitro-aromatiques.

3) Les amines aromatiques primaires et/ou les composés aromatiques hétérocycliques (azotés) semblent être les principaux constituants mutagènes: la mutagénicité augmentait avec la teneur en azote des échantillons d'opium pyrolysé, et la déamination par un traitement à l'acide nitreux

Tableau 4. Etudes collectives sur la caractérisation des pyrolysats d'opium et leur rôle éventuel comme agents étiologiques du cancer humain

Chercheur(s) ville	Début/fin du projet	Description du projet	Analyse(s) finale(s) ou objectif(s)
<i>A. Tests de courte durée et études biochimiques</i>			
CIRC	1978/82	Tests dans <i>S. typhimurium</i>	Mutagénicité bactérienne
CIRC	1982	Altérations et réparation de l'ADN dans des hépatocytes de rat	Ruptures de brin d'ADN
Evans/ Edimbourg	1981	Altérations chromosomiques dans des cellules CHO et des lymphocytes <i>in vitro</i>	Echanges de chromatides sœurs, aberrations chromosomiques
Chouroulinkov/ Villejuif	1981	Tests d'initiation et de promotion	Transformation morphologique de cellules en culture

Tableau 4 (suite)

Chercheur(s) ville	Début/fin du projet	Description du projet	Analyse(s) finale(s) ou objectif(e)
Roberfroid/ Bruxelles	1982	Effets des enzymes métabolisant les médicaments sur le foie de rat	Benzo[ <i>a</i> ]pyrène et acétylamino-fluorène- <i>N</i> - hydroxylase
<i>B. Tests de cancérogénicité chez le rongeur</i>			
Cabral/ CIRC	1982	Administration à des souris par voie buccale	Tumeurs de toutes localisations
Turusov/ Moscou	1981	Injection à des souris par voie sous-cutanée	Tumeurs au point d'injection
Chouroulinkov/ Villejuif	1981	Expériences d'initiation/promotion sur la peau de souris	Tumeurs cutanées
Mohr/ Hanovre	1981	Instillations intratrachéales	Tumeurs pulmonaires
<i>C. Analyse chimique</i>			
CIRC	1980	Isolement et caractérisation de composés purs à partir d'opium pyrolysé et de produits de la morphine	Elucidation structurale de composés purs biologiquement actifs
Szendrei/ Szeged	1981	Isolement et caractérisation de composés purs à partir d'un échantillon de <i>sukhteh</i> recueilli en Iran	Elucidation structurale de composés purs biologiquement actifs
Grimmer/ Hambourg	1981	Caractérisation en tant que fractions acide, basique et neutre et tests de mutagénicité	Elucidation structurale de composés purs biologiquement actifs
Croisy/ Orsay	1982	Synthèse de produits intermédiaires isolés ou de composés types	Elucidation structurale de composés purs biologiquement actifs
<i>D. Etudes chez l'homme</i>			
CIRC	1979/1980	Détection des mutagènes excrétés dans l'urine d'habitants d'une région iranienne de forte incidence	Exposition aux composés biologiquement actifs
Roberfroid/ Bruxelles	1979/1981	Mesure du temps de demi-transformation de l'antipyrine dans la salive de 200 habitants de régions iraniennes de forte ou de faible incidence	Enzymes hépatiques métabolisant les médicaments
Gorodetzky/ Lexington	1979	Surveillance de 200 habitants de régions iraniennes de forte ou de faible incidence pour détecter l'excrétion de métabolites de la morphine dans l'urine	Consommation d'opium (pyrolysats)
CIRC (DEB)	1982	Analyse finale de toutes les données recueillies sur le terrain et en laboratoire	Facteurs étiologiques intervenant dans le cancer œsophagien sur le littoral iranien de la mer Caspienne

réduisait de 18 à 56% la mutagénicité des divers pyrolysats d'opium. Cette conclusion s'appuie en outre sur l'observation que la concentration, dans les pyrolysats d'opium, des mutagènes agissant directement est négligeable. On sait que les deux catégories de composés — amines aromatiques et hydrocarbures aromatiques — nécessitent une activation par des préparations hépatiques microsomiques (moyennant des processus d'oxydation).

Des investigations sont en cours dans plusieurs laboratoires (tableau 4) en vue de déterminer la génotoxicité de ces pyrolysats par d'autres tests de courte durée et des épreuves de cancérogénicité de longue durée chez le rongeur.

Les laboratoires du National Institute on Drug Abuse, Addiction Research Center, Lexington, Kentucky (D<sup>r</sup> C. Gorodetzky, D<sup>r</sup> E. Kane) ont maintenant testé la plupart des échantillons d'urine prélevés sur le terrain en 1978, pour y rechercher la présence de métabolites de la morphine. La prévalence de l'usage de la morphine diffèrait considérablement selon les régions de forte ou de faible incidence du cancer œsophagien (voir le tableau 5), particulièrement chez les sujets d'âge adulte économiquement actifs (20-49 ans). Ces différences s'a veraient maximales pour les concentrations de morphine urinaire supérieures à 10 µg/ml, lesquelles indiquaient probablement un usage régulier (quotidien) de l'opium. Les concentrations inférieures à 1 µg/ml correspondraient à une utilisation irrégulière. Ces résultats révèlent que, dans la région iranienne de la mer Caspienne, il existe un étroit parallélisme entre la prévalence de l'usage régulier de l'opium et l'incidence du cancer œsophagien. Des informations anecdotiques conduisent à penser que, dans cette région, l'usage des pyrolysats d'opium est fréquent partout où l'opium lui-même est fréquemment utilisé.

Selon les principales observations résultant de plusieurs études épidémiologiques et environnementales — que des troubles civils ont prématurément interrompues dans la région du nord-est de l'Iran accusant une forte incidence de cancer œsophagien — l'incidence de la maladie serait associée (encore que les liens de causalité n'aient pas été établis) à l'usage des pyrolysats d'opium, à la consommation excessive de thé brûlant et à une alimentation restreinte — déficit en riboflavine et faible apport de protéines en particulier. Nos recherches en laboratoire confirment le rôle des pyrolysats d'opium en tant qu'éventuel facteur de risque dans le cancer humain.

Tableau 5. Concentrations des métabolites de la morphine dans l'urine d'habitants, âgés de 20 à 49 ans, de régions accusant des incidences différentes de cancer œsophagien

	Incidence dans la région	Métabolites de la morphine (µg/ml)				Total
		Valeur négative ou < 0,3	Valeur positive			
			< 1,0	1,0-9,9	> 10,0	
Hommes	Très élevée	91	9	6	16	122
	Elevée	34	6	6	4	50
	Faible	85	8	1	0	94
Femmes	Très élevée	133	12	12	14	171
	Elevée	49	7	7	4	67
	Faible	110	11	5	0	126

- g) *Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques* (M. J. Wilbourn, Mlle L. Haroun, Mme C. Partensky et Mme I. Peterschmitt)

Ce projet nécessite la coopération de nombreux spécialistes scientifiques du Centre qui, en qualité de membres du Secrétariat, donnent leur avis pour la préparation des trois réunions de groupes internationaux d'experts en épidémiologie, cancérogénèse chimique et disciplines apparentées qui ont lieu à Lyon chaque année, et participent à ces réunions. Les délibérations de chaque Groupe de travail sont publiées sous la forme d'un volume de la série des *Monographies du CIRC*. Le National Cancer Institute des Etats-Unis d'Amérique apporte à ce programme un soutien scientifique et financier depuis 1972. Ces dernières années, comme dans les années antérieures, l'élément épidémiologique des monographies a bénéficié de la collaboration du D<sup>r</sup> R. Saracci, du D<sup>r</sup> L. Simonato, du D<sup>r</sup> N. Muñoz et du D<sup>r</sup> C. Agthe, des unités d'Epidémiologie analytique et de Surveillance des Aspects de l'Environnement liés au Cancer humain. Le D<sup>r</sup> R. Montesano, le D<sup>r</sup> J. R. P. Cabral, le D<sup>r</sup> A. Likhachev et le D<sup>r</sup> H. Yamasaki (unité des Mécanismes de la Cancérogénèse) ont mis au service de ce projet leur expérience en matière d'anatomopathologie et de mutagenèse expérimentales ainsi que d'épreuves apparentées de courte durée. Les compétences en chimie analytique, toxicologie, biochimie et mutagenèse sont apportées par le D<sup>r</sup> H. Bartsch, le D<sup>r</sup> A. Aitio, le D<sup>r</sup> M. Friesen et le D<sup>r</sup> I. K. O'Neill (unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte). Le D<sup>r</sup> N. E. Day, le D<sup>r</sup> J. Estève et le D<sup>r</sup> J. Wahrendorf (unité de Biostatistique) ont contribué aux activités statistiques d'évaluation des données. Depuis peu, les monographies sont produites au moyen de matériel de traitement de texte et de programmes informatiques pour la photocomposition. En liaison avec le D<sup>r</sup> J. Estève, le D<sup>r</sup> W. Davis (unité de la Formation à la Recherche et des Liaisons extérieures) a élaboré les procédures d'impression informatisée. La préparation des monographies a été assurée, du point de vue du style et de la cohérence, par un éditeur-rédacteur extérieur.

Ce projet a pour but d'identifier, à partir de toutes les données publiées — épidémiologiques, expérimentales et autres — qui concernent la cancérogénicité et l'exposition humaine, les substances chimiques, groupes de substances chimiques ou expositions à des mélanges complexes qui peuvent comporter pour l'homme un risque cancérogène. Les données sont évaluées par des groupes internationaux d'experts en cancérogénèse chimique et dans les disciplines connexes. Les gouvernements, organes de réglementation et scientifiques intéressés peuvent utiliser ces évaluations comme élément d'information pour déterminer les mesures préventives à prendre en priorité.

Les monographies sont imprimées en 4000 exemplaires aux fins de distribution aux gouvernements, organes de réglementation et scientifiques intéressés.

Trois Groupes de travail se sont réunis à Lyon au cours de l'année écoulée; les volumes 29 et 30 et le Supplément n<sup>o</sup> 4 des *Monographies du CIRC* <sup>22, 23, 24</sup> sont le fruit de leurs délibérations et conclusions.

Le volume 29, publié en juin 1982 et qui comprend dix-huit monographies sur certaines substances chimiques industrielles, dont le benzène et la benzidine, et certains colorants, à base de benzidine notamment, résulte de la réunion du Groupe de travail du CIRC tenue à Lyon du 13 au 20

<sup>22</sup> Centre international de Recherche sur le Cancer (1981) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, 29: *Some Industrial Chemicals and Dyestuffs*, Lyon.

<sup>23</sup> Centre international de Recherche sur le Cancer (1982) *Ibid.*, 30: *Miscellaneous Pesticides*, Lyon (sous presse).

<sup>24</sup> Centre international de Recherche sur le Cancer (1982) *Ibid.*, Supplément 4: *Chemicals, Industrial Processes and Industries Associated with Cancer in Humans (Volumes 1-29)*, Lyon (sous presse).

octobre 1981. Ce Groupe a réexaminé une monographie sur le formaldéhyde, préparée par un Groupe de travail antérieurement réuni en février 1981 et qui avait recommandé au Secrétariat d'en différer la publication jusqu'à la parution de nouvelles données (compte rendu de la conférence CIIT sur la toxicité du formaldéhyde, Caroline du Nord, novembre 1980, et réunion d'un groupe au New York University Medical Center).

Le Groupe de travail a estimé qu'il existe des *indices suffisants* de la cancérogénicité du benzène et de la benzidine pour l'homme; des *indices suffisants* de la cancérogénicité chez l'animal d'expérience des substances suivantes: benzotrichlorure, benzidine, diamino-4,4' diphényléther, dichloro-3,3' benzidine, di(éthylhexyl-2)phtalate, noir direct 38, bleu direct 6, formaldéhyde gazeux et nitro-2-propane; et des *indices limités* de la cancérogénicité chez l'animal d'expérience des substances ci-après: chlorure de benzyle, chlorure de benzal, benzène, *para*- benzoquinone dioxime, di(éthylhexyl-2) adipate et brun direct 95. Les données humaines et animales disponibles sur le chlorure de benzoyle, le butylbenzylphtalate, l'*ortho*- et le *para*-dichlorobenzène ne permettaient pas une évaluation. L'ouvrage comprend une annexe qui traite des méthodes existantes d'appréciation quantitative du risque et des limitations inhérentes à ces évaluations; des données épidémiologiques concernant le benzène et la benzidine sont utilisées comme exemples.

Le Supplément n° 4 des *Monographies du CIRC* résulte des conclusions d'un Groupe de travail qui s'est réuni à Lyon du 8 au 12 février 1982 pour mettre à jour le Supplément n° 1: Substances chimiques et procédés industriels associés au cancer humain. Les substances chimiques, groupes de substances chimiques, procédés industriels et expositions professionnelles précédemment examinés dans les volumes 1 à 29 des *Monographies*, et pour lesquels existaient certaines données de cancérogénicité chez l'homme, ont fait l'objet d'une réévaluation en fonction à la fois des études résumées dans les *Monographies du CIRC* antérieures et des nouvelles données publiées depuis leur parution. La cancérogénicité expérimentale et les études épidémiologiques sur lesquelles se fondent les évaluations sont brièvement décrites dans le document et les résultats des tests de courte durée y sont résumés. Après discussion, le Groupe de travail a approuvé les évaluations, et il a procédé à une estimation globale de la cancérogénicité pour l'homme, sur la base des indices obtenus tant chez l'homme que dans les systèmes expérimentaux. Voir le tableau 6.

Les substances chimiques, groupes de substances chimiques, procédés industriels et expositions professionnelles ont été répartis en trois groupes distincts. Le Groupe 1 comprend ceux qui ont été estimés cancérogènes pour l'homme. On n'a utilisé cette catégorie qu'en présence d'*indices suffisants*, fournis par des études épidémiologiques, d'une association causale entre l'exposition et le cancer. Ont été classés dans le Groupe 2 les substances, groupes de substances, procédés industriels et expositions considérés comme probablement cancérogènes pour l'homme, y compris les expositions pour lesquelles les indices de cancérogénicité chez l'homme variaient de «presque suffisants» à «insuffisants». Afin de rendre compte de ces variations, on a divisé la catégorie en indices de degré supérieur (*Groupe 2A*) ou inférieur (*Groupe 2B*). Les résultats des études sur l'animal d'expérience ont fortement contribué au classement des substances chimiques dans la catégorie 2, et dans le Groupe 2B en particulier. Dans certains cas, le Groupe de travail a également examiné les propriétés chimiques connues du composé et les résultats d'épreuves de courte durée. Le classement d'une exposition dans le Groupe 3 indique que les données ne permettaient pas d'évaluer sa cancérogénicité pour l'homme.

En raison de la masse des résultats d'épreuves de courte durée très diverses utilisées pour prévoir une cancérogénicité potentielle, on a résumé ces données sous la forme de tableaux. Ces tableaux indiquent le point de mesure du test utilisé (altérations de l'ADN, mutagénicité, anomalies chromosomiques, etc.), mais aussi la complexité biologique du système d'épreuve (procaryotes,

champignons et plantes vertes, insectes, cellules mammaliennes *in vitro*, mammifères *in vivo*, sujets humains *in vivo*). Comme pour les résultats des études sur l'animal ou épidémiologiques, on a différencié globalement les indices comme *suffisants*, *limités* ou *insuffisants*, bien qu'en fonction de critères différents.

Parmi les substances chimiques, groupes de substances chimiques, expositions professionnelles et procédés industriels évalués par le Groupe de travail, sept procédés industriels ou expositions professionnelles et 23 substances ou groupes de substances ont été identifiés comme présentant une association causale avec le cancer humain, et par conséquent classés dans le Groupe 1. Le Groupe de travail a conclu que 61 substances, groupes de substances ou procédés industriels sont *probablement* cancérogènes pour l'homme; 14 d'entre eux ont été rangés dans le Groupe 2A et 47 dans le Groupe 2B (degré inférieur de probabilité). Les 64 autres substances, groupes de substances, procédés industriels et expositions professionnelles n'ont pu être classés du point de vue de leur cancérogénicité pour l'homme (Groupe 3).

Tableau 6<sup>a</sup>. Evaluations récapitulatives de la cancérogénicité pour l'homme de substances chimiques, procédés industriels et industries<sup>b</sup>, d'après les indices de cancérogénicité chez l'homme et l'animal et l'activité manifestée dans les tests de courte durée

Substance chimique, procédé ou industrie	Evaluation récapitulative de la cancérogénicité pour l'homme <sup>c</sup>
Acide isonicotinique (hydrazide d')	3
Alcool isopropylique (fabrication d', par le procédé de l'acide fort)	1
Acrylonitrile	2A
Actinomycine D	2B
Adriamycine	2B
Aflatoxines	2A
Aldrine	3
Amiante	1
Amino-4 biphényle	1
Amitrole	2B
Anesthésiques, volatils	3
Aniline	3
Arsenic et certains dérivés de l'arsenic	1
Auramine (qualité technique)	2B
Auramine (fabrication d')	1
Azathioprine	1
Benzène	1
Benzidine	1
Béryllium et dérivés du béryllium	2A
Biphényles polychlorés	2B
<i>N,N</i> -Bis(chloro-2 éthyl)naphtylamine-2 (Chloronaphazine)	1
Bischloro-éthyl nitroso-urée (BCNU)	2B
Bis(chlorométhyl)éther et chlorométhylméthyléther (qualité technique)	1
Bléomycines	3
Butanediol-1.4 diméthanesulfonate (Myleran)	1
Cadmium et dérivés du cadmium	2B
Carbone (tétrachlorure de)	2B

Tableau 6 (suite)

Substance chimique, procédé ou industrie	Evaluation récapitulative de la cancérogénicité pour l'homme <sup>C</sup>
Certains traitements chimiques associés des lymphomes (MOPP compris)	1
Chlorambucil	1
Chloramphénicol	2B
Chlordane/Heptachlore	3
(Chloro-2 éthyl)-1 cyclohexyl-3 nitroso-1 urée (CCNU)	2B
Chloroforme	2B
Chlorophénols (exposition professionnelle aux)	2B
Chloroprène	3
Chrome et certains dérivés du chrome	1
Cisplatine	2B
Clofibrate	3
Clomiphène	3
Colorants à base de benzidine	
Noir direct 38 (qualité technique)	2B
Bleu direct 6 (qualité technique)	2B
Brun direct 95 (qualité technique)	2B
Cyclamates	3
Cyclophosphamide	1
2,4-D et ses esters (Voir également Herbicides à base d'acide phénoxyacétique, exposition professionnelle aux)	3
Dacarbazine	2B
Dapsone	3
DDT	2B
<i>ortho</i> -Dichlorobenzène et <i>para</i> -Dichlorobenzène	3
Dichloro-3,3' benzidine	2B
Dichlorométhane	3
Dieldrine	3
Diéthyle (sulfate de)	2A
Diméthoxy-3,3' benzidine ( <i>ortho</i> -Dianisidine)	2B
Diméthylcarbamoyle (chlorure de)	2B
Diméthyle (sulfate de)	2A
Dioxane-1,4	2B
Epichlorhydrine	2B
Ethylène (dibromure d')	2B
Ethylène (oxyde d')	2B
Ethylène thio-urée	2B
Fer dextrane (complexe)	3
Fluoro-5 uracile	3
Formaldéhyde (gaz)	2B
Gaz moutarde	1
Hématite	3
Hématite (extraction souterraine avec exposition au radon)	1
Herbicides à base d'acide phénoxyacétique (exposition professionnelle aux)	2B
Hexachlorocyclohexane	3
Huiles isopropyliques	3
Hydralazine	3
Hydrazine	2B
Industries	
Bois (bûcheronnage et sciage)	3
Caoutchouc (certaines professions)	1
Charpenterie et menuiserie (certaines expositions)	3

Tableau 6 (suite)

Substance chimique, procédé ou industrie	Évaluation récapitulative de la cancérogénicité pour l'homme <sup>c</sup>
Chaussure (fabrication et réparation) (certaines professions)	1
Cuir (fabrication d'objets en)	3
Cuir (tannage)	3
Meuble (fabrication)	1
Pâte à papier et papier (fabrication) (certaines expositions)	3
Magenta (fabrication de)	2A
Magenta (qualité technique)	3
Mélanges analgésiques contenant de la phénacétine	1
Phénacétine	2A
Melphalan	1
Mercapto-6 purine	3
Méthotrexate	3
Méthoxsalen avec traitement ultraviolet A (PUVA)	1
Métronidazole	2B
Moutarde azotée (Voir également certains traitements chimiques associés des lymphomes)	2A
Naphtylamine-1	3
Naphtylamine-2	1
Nickel (affinage)	1
Nickel et certains dérivés du nickel	2A
Œstrogènes et progestatifs	
Contraceptifs oraux associés	2A
Contraceptifs oraux séquentiels	2B
Autres associations œstrogènes-progestatifs	3
Œstrogènes conjugués	1
Œstrogènes :	
Dienœstrol	2B
Diéthylstilboestrol	1
Ethinylœstradiol	2B
Mestranol	2B
Œstradiol-17β	2B
Œstrone	2B
Progestatifs :	
Clormadinone (acétate de)	3
Diméthistérone	3
Ethinodiol (diacétate d')	3
Hydroxyprogestérone-17α (caproate d')	3
Lynœstrénol	3
Médroxyprogestérone (acétate de)	3
Mégestrol (acétate de)	3
Noréthistérone	2B
Noréthynodrel	3
Norgestrel	3
Progestérone	2B
Oxymétholone	2A
Pentachlorophénol (Voir également Chlorophénols, exposition professionnelle aux)	3
Phénazopyridine	2B
Phénelzine	3
Phénobarbital	3
Phénylbutazone	3
N-Phényl-naphtylamine-2	3

Tableau 6 (suite)

Substance chimique, procédé ou industrie	Évaluation récapitulative de la cancérogénicité pour l'homme <sup>c</sup>
Phénytoïne	2B
Plomb et dérivés du plomb	3
Prednisone (Voir également certains traitements chimiques associés des lymphomes)	3
Procarbazine (Voir également certains traitements chimiques associés des lymphomes)	2A
Propylthiouracile	2B
Résérpine	3
Saccharine	3
Spironolactone	3
Styrène	3
Styrène (oxyde de)	3
Suies, goudrons et huiles	1
Benzo[a]pyrène	2A
Sulfafurazole	3
Sulfaméthoxazole	3
2,4,5-T et ses esters (Voir également herbicides à base d'acide phénoxyacétique, exposition professionnelle aux)	3
Tétrachlorodibenzo- <i>para</i> -dioxine (TCDD)	2B
Tétrachloro-éthylène	3
Toluènes chlorés (production de):	
Benzyle (chlorure de)	3
Benzoyle (chlorure de)	3
Benzal (chlorure de)	3
Benzotrichlorure	2B
<i>ortho</i> -Toluidine	2A
Tréosulphan	1
Trichloro-éthylène	3
Trichloro-2,4,5 phénol (Voir également Chlorophénols, exposition professionnelle aux)	3
Trichloro-2,4,6 phénol (Voir également Chlorophénols, exposition professionnelle aux)	2B
Tris(aziridiny)- <i>para</i> -benzoquone (Triaziqone)	2B
Tris(aziridinyl-1)phosphine (sulfure de) (Thiotépa)	2B
Uracile (moutarde à l')	2B
Vinblastine	3
Vincristine (Voir également certains traitements chimiques associés des lymphomes)	3
Vinyle (chlorure de)	1
Vinylidène (chlorure de)	3

<sup>a</sup> Ne sont pas compris dans ce tableau la fumée de tabac, la chique de bétel, les boissons alcooliques, etc., agents dont on connaît la cancérogénicité pour l'homme mais qui n'ont pas encore été examinés dans les *Monographies du CIRC*.

<sup>b</sup> Examinés dans les *Monographies du CIRC* 1 à 29 et pour lesquels il existe des données chez l'homme.

<sup>c</sup> Groupe 1 : *Indices suffisants*, résultant d'études épidémiologiques, d'une association causale entre l'exposition et le cancer.

Groupe 2 : Cancérogénicité pour l'homme probable ; groupe divisé en indices de degré supérieur (Groupe 2A) et inférieur (Groupe 2B).

Groupe 3 : Données insuffisantes pour évaluer une cancérogénicité chez l'homme.

Le volume 30 comprend des monographies sur divers pesticides, dont certains insecticides, herbicides, fongicides et rodenticides. On a estimé que les données de cancérogénicité chez l'animal d'expérience fournissaient des *indices suffisants* pour trois composés — le nitrofen, le sulfallate et la *para*-chloro-*ortho*-toluidine, métabolite du chlordiméform — et des *indices limités* pour le captan, le chlorobenzilate, le chlorothalonil, le dicofol, le diallate, l'*ortho*-phénylphénate de sodium et le tétrachlorvinphos. Pour quatre composés — le malathion et son métabolite, le malaoxon, le méthylparathion et le butoxyde de pipéronyle, les données existantes ne fournissaient pas d'indices de cancérogénicité chez l'animal d'expérience. Pour les autres composés (chlorodiméform, fluomé-turon, MCPA, naphthyl-l thio-urée, parathion, *ortho*-phénylphénol et trichlorfon) les données sont apparues insuffisantes pour autoriser une évaluation.

En raison du petit nombre de données épidémiologiques sur des pesticides particuliers, on a adjoint au volume un appendice intitulé «Cancer Epidemiology of Pesticide Manufacturers, Formulators and Users», qui passe en revue les informations épidémiologiques pertinentes sur les expositions conjuguées aux pesticides. Il a été noté que, pour certains pesticides, la période de temps écoulée depuis leur mise en usage ne permettait pas à des études épidémiologiques de détecter des excédents de cancer humain. Le Groupe de travail a conclu à l'insuffisance des données actuelles pour évaluer la cancérogénicité des pesticides organiques, globalement ou isolément, mais il a estimé qu'il existait des *indices limités* de la cancérogénicité pour l'homme des herbicides phénoxyacides et des chlorophénols.

Plusieurs pesticides contiennent des groupes aminés qui peuvent être *N*-nitrosés durant la fabrication ou le stockage, et peut-être aussi *in vivo* après une exposition. On a encore adjoint au volume, sous forme d'appendice, un bref aperçu sur la formation éventuelle de composés *N*-nitrosés ainsi que des références aux études sur la cancérogénicité et/ou la mutagénicité de certains pesticides *N*-nitrosables, testés isolément ou en présence de nitrite de sodium, ou sur leurs produits *N*-nitrosés.

Plus de 550 substances chimiques ou groupes de substances chimiques ont été évalués individuellement dans les 26 premiers volumes des *Monographies du CIRC*. Le nombre des synonymes et noms commerciaux mentionnés s'est donc accru progressivement avec le temps, et les lecteurs des *Monographies du CIRC* éprouvent de plus en plus de difficultés à déterminer si une substance (qu'ils connaissent sous telle ou telle dénomination chimique ou commerciale) a été examinée par un Groupe de travail. Il n'a été établi d'index à références multiples de ces synonymes que pour les volumes 8 et 15, qui traitaient respectivement de certains colorants azoïques et des herbicides phénoxyacides 2,4-D et 2,4,5-T et de leurs esters. On a sollicité la collaboration du Programme international sur la Sécurité des Substances chimiques (IPCS), Division de l'Hygiène du Milieu, Organisation mondiale de la Santé, Genève, pour établir un index à références multiples des synonymes et noms commerciaux, ce qui permettrait de vérifier aisément si une substance chimique a été examinée dans les 26 premiers volumes des *Monographies du CIRC*.

Avec le soutien financier de l'IPCS, à Genève, a été créée une base de données informatisée qui contient tous les numéros et noms du Chemical Abstract Services Registry et tous les synonymes et noms commerciaux des substances évaluées dans les *Monographies*. On envisage une mise à jour permanente de cette base de données et des suppléments périodiques sont prévus. La base de données a été établie par MCP Industries, Saran, France, et les bandes magnétiques sont transférables sur le principal ordinateur du CIRC.

Dans cet index, qui constitue le Supplément n° 3 aux *Monographies du CIRC*<sup>25</sup>, sont indiqués les noms communs des substances chimiques, tels qu'ils figurent dans les titres des monographies,

<sup>25</sup> CIRC (1982) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Supplement 3: Cross Index of Synonyms and Trade Names in Volumes 1-26*, Lyon.

suivis du numéro du volume et de la page. Tous les synonymes et noms commerciaux renvoient donc à ce nom commun. L'index à références multiples comprend également des index des Chemical Abstract Services Registry Numbers, Colour Index Numbers et Colour Index Names.

Dans les 29 premiers volumes des *Monographies du CIRC*, ont été évalués ou réévalués 585 substances chimiques, groupes de substances chimiques, procédés industriels ou expositions professionnelles. Les Groupes de travail respectifs ont conclu que, pour 44 d'entre eux, il existait des indices positifs ou un soupçon d'une association avec le cancer humain. Pour les 541 autres substances, procédés industriels ou expositions professionnelles, les données épidémiologiques sont apparues insuffisantes, ou faisaient défaut, pour évaluer une cancérogénicité chez l'homme; ceci à l'exception des fluorures utilisés dans l'eau de boisson et les préparations dentaires, pour lesquels aucun indice d'effet cancérogène n'a été observé. Mais, on a estimé posséder des *indices suffisants* de la cancérogénicité de 147 de ces substances chez l'animal et des *indices limités* pour 157 autres substances. Concernant les 236 autres substances, procédés industriels ou expositions professionnelles, les données ne permettaient pas d'apprécier la présence ou l'absence d'un effet cancérogène.

*h) Revue du cancer professionnel* (D<sup>r</sup> L. Simonato, D<sup>r</sup> R. Saracci et Mme J. Lavallée-Hawken)

Le recueil systématique des études publiées sur les risques cancérogènes dans l'environnement professionnel a été poursuivi, et l'on s'emploie à mettre à jour le résumé initial.

### 3. ÉTUDES AXÉES SUR LA LOCALISATION

- a) Anatomopathologie du gros intestin dans des séries nécropsiques* (D<sup>r</sup> D. G. Zaridze et D<sup>r</sup> J. Estève, avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> N. M. Gibbs, St Luke's Hospital, Guildford, Surrey, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> J. Simpson, D<sup>r</sup> S. Ewen et D<sup>r</sup> J. Clark, Department of Pathology, University of Aberdeen, Ecosse; D<sup>r</sup> H. Staslberg et D<sup>r</sup> J. Eide, Institut de Biologie médicale, Université de Tromsø, Norvège; D<sup>r</sup> G. Koskela et D<sup>r</sup> Y. Collan, Département d'Anatomie pathologique, Université de Kuopio, Finlande; D<sup>r</sup> O. M. Jensen, Registre danois du Cancer, Copenhague)

Cette étude a déjà été décrite en détail<sup>26</sup>. Au cours de l'année écoulée, on a poursuivi la distribution des coupes histologiques aléatoires à trois centres participants et à un anatomopathologiste consultant, aux fins d'évaluation «à l'aveugle» du diagnostic histologique. Le Centre assure l'analyse statistique des données.

- b) Etude néerlandaise-japonaise de cas et de témoins sur le cancer prostatique* (D<sup>r</sup> D. G. Zaridze, avec le concours des chercheurs ci-après: Professeur F. H. Schröder, D<sup>r</sup> F. J. W. ten Kate et D<sup>r</sup> F. H. de Jong, Université Erasme, Rotterdam, Pays-Bas, RA/81/042; D<sup>r</sup> R. Hayes, Centre d'Etude d'Oncologie sociale, Fondation anticancéreuse néerlandaise, Rotterdam, Pays-Bas; Professeur O. Yoshida, Professeur K. Okada, D<sup>r</sup> K. Oishi et D<sup>r</sup> H. Yamabe, Université de Kyoto, Kyoto, Japon; D<sup>r</sup> Y. Ohno, Université de Nagoya, Nagoya, Japon)

Cette étude a pour objet de déterminer des facteurs soupçonnés de contribuer à l'apparition du cancer prostatique ou de protéger contre cette maladie. Elle vise particulièrement à identifier ceux qui sont associés aux stades précoces et tardif de la cancérogenèse dans la prostate.

<sup>26</sup> Centre international de Recherche sur le Cancer (1981) *Rapport annuel 1981*, Lyon, p. 47.

L'étude cas-témoins englobe quatre groupes: 1) malades présentant un cancer prostatique clinique; 2) malades présentant un cancer prostatique (focal) latent, diagnostiqué à l'examen histologique après ablation de la glande pour hyperplasie prostatique bénigne; 3) malades présentant une hyperplasie prostatique bénigne mais sans indice de cancer; 4) témoins hospitaliers. Les sujets du groupe 1 sont appariés individuellement avec ceux des groupes 3 et 4. En raison de la difficulté d'identifier les membres du groupe 2, tous les sujets susceptibles d'être pris en considération ont été acceptés. Pour ce groupe, l'appariement sera réalisé après coup, par fréquences et par grandes catégories.

L'alimentation, la sexualité, les antécédents professionnels, les taux de certaines hormones stéroïdes, de rétinol et de bêta-carotène dans le sang sont examinés et l'on s'efforce en particulier d'évaluer les différences d'exposition aux facteurs de risque entre malades présentant un cancer prostatique latent ou clinique — à savoir aux facteurs associés aux derniers stades de la cancérogenèse.

La collecte du matériel, entreprise en 1982, se poursuivra jusqu'en 1985.

c) *Cancer de l'œsophage* (D<sup>r</sup> N. Muñoz)

*Lésions précancéreuses de l'œsophage dans la République populaire de Chine* (avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> Li Ping Wu, D<sup>r</sup> Chang Yu Hui, D<sup>r</sup> Wang Kao Ching, D<sup>r</sup> Su Fang Zheng, D<sup>r</sup> Lu Shin Hsin et D<sup>r</sup> Liu Fu Sheng, Institut du Cancer de Beijing, Beijing; D<sup>r</sup> Yang Wen Hsien, Professeur Shen Chiun, D<sup>r</sup> Si Je Quiao et D<sup>r</sup> Yang Kwan Re, Ecole de Médecine et Institut du Cancer du Ho-Nan, Ho-Nan, République populaire de Chine; Professeur M. Crespi et D<sup>r</sup> A. Grassi, Institut Regina Elena, Rome)

1) *Région à haut risque*: en mai 1980, 527 habitants du Linxian ont été interrogés et soumis à un examen œsophagoscopique avec cytologie et biopsies. Chez 84% d'entre eux, on a observé une œsophagite chronique présentant des caractéristiques endoscopiques et histologiques analogues à celles précédemment signalées en Iran. En mai 1981, le réexamen de 20 sujets a révélé que l'œsophagite avait évolué en atrophie et dysplasie chez quatre d'entre eux et en cancer chez quatre autres. Les résultats de ces enquêtes ont été récemment publiés<sup>27</sup>.

Sur les 527 sujets ayant subi l'examen endoscopique, 61% ont indiqué avoir au moins un proche parent atteint de cancer œsophagien; 83% ont déclaré ne pas boire d'alcool, et les autres ne le faire qu'en certaines circonstances particulières; 55% ne fumaient pas et la plupart des fumeurs consommaient moins de 20 cigarettes par jour. La leucoplasie buccale a été observée chez 20%, la stomatite angulaire chez 6% et la cécité nocturne chez 1% des individus. Sur les 105 sujets dont on a mesuré les taux de vitamines sériques, 96% accusaient des valeurs anormalement faibles de riboflavine, 43% de rétinol, 25% de zinc et 5% de bêta-carotène.

2) *Région à risque faible*: en mai 1981, un échantillon aléatoire de 251 sujets a fait l'objet d'interviews et d'examen endoscopiques dans le Jiaoxian, région à risque faible de cancer œsophagien. On a utilisé le même protocole que dans le Linxian. Le tableau 7 résume les observations histopathologiques effectuées: on a diagnostiqué une œsophagite chez 36,6% des hommes et 18,4% des femmes, et pratiquement tous les cas ont été classés comme bénins. L'atrophie épithéliale s'observait chez 2% des hommes et des femmes et l'on n'a constaté aucun cas de dysplasie ou de cancer. Une acanthose à cellules claires a été décelée chez 71% des hommes et 62,2% des femmes.

<sup>27</sup> Muñoz, N., Crespi, M., Grassi, A., Qinq, W. G., Qiong, S. & Cai, L. Z. (1982) *Lancet*, i, 876-879.



L'agression thermique résultant de la consommation de boissons brûlantes, le traumatisme physique provoqué par l'ingestion d'aliments particulièrement grossiers, et les déficits en riboflavine, vitamine A et zinc sont présumés être certains des facteurs de risque associés à ces lésions précancéreuses. Les cancérrogènes, en agissant sur ces lésions, provoquent le cancer. De même qu'en Iran, le tabac et l'alcool semblent en Chine ne jouer qu'un rôle minimal dans l'apparition du cancer œsophagien.

En vue de vérifier l'association de ces lésions précancéreuses avec les déficits en riboflavine, bêta-carotène et rétinol, une étude d'intervention est en préparation dans une région à haut risque de Chine.

d) *Etudes étiologiques sur le cancer du foie*

i) *Etudes sur l'aflatoxine et l'hépatite B au Swaziland (D<sup>r</sup> F. G. Peers et D<sup>r</sup> N. Muñoz, contrat PNUE/CIRC FP/0107.78-03 (1391)*

Cette étude a pour objectif primordial d'évaluer les effets des mesures tendant à réduire la contamination des aliments par l'aflatoxine sur l'incidence du cancer du foie au Swaziland et, parallèlement, d'élucider l'histoire naturelle de l'hépatite B dans la même population.

Les principales activités jusqu'ici mises en œuvre peuvent se résumer comme suit:

1) *L'enregistrement du cancer*, qui a un caractère essentiellement hospitalier, a commencé en juillet 1979. Au 31 mars 1982, 356 cas avaient été enregistrés, soit un taux brut minimal de 26,2 pour 100 000. Les trois tumeurs malignes les plus fréquentes s'avéraient être le cancer du col utérin (98 cas), le cancer du foie (49 cas) et le cancer œsophagien (39 cas). Sur les 49 cas de cancer hépatique, 26 ont été histologiquement confirmés et 23 n'ont fait l'objet que d'un diagnostic clinique. L'épreuve de l'alpha-fetoprotéine s'est révélée positive pour 46 % des cas histologiquement confirmés et 44 % des cas diagnostiqués à l'examen clinique.

Alors que l'incidence du cancer du foie semble être du même ordre que celle enregistrée en 1964-1968, et que l'augmentation du risque associée à la zone du bas Veld demeure apparente, l'incidence du cancer œsophagien s'est accrue nettement depuis cette époque surtout chez les hommes, et la zone du haut Veld semble être associée à un risque accru de cette tumeur.

On espère que la récente nomination d'un anatomopathologiste officiel et l'organisation d'un service local d'histopathologie renforceront le registre du cancer.

2) *L'analyse des récoltes pour la recherche de l'aflatoxine* a porté sur 3042 échantillons résultant de diverses enquêtes agricoles réalisées par le Bureau central de Statistiques, la section de stockage des céréales et le projet FAO de prévention des pertes alimentaires. Sur ces 3042 échantillons, 178 se sont révélés contenir de l'aflatoxine. Le tableau 9 rend compte de la distribution de ces échantillons positifs par régions topographiques et administratives. La constatation d'une surfréquence de contamination des récoltes par l'aflatoxine dans la zone du bas Veld recoupe les résultats des études alimentaires effectuées en 1972-1973. L'enquête alimentaire sur la contamination par l'aflatoxine, commencée en juillet 1982, s'étendra sur 11 régions pendant cinq saisons, et elle fournira au total 3080 échantillons. Cette enquête est menée avec le concours d'un spécialiste de l'analyse des mycotoxines, nommé en juin 1982 par le Gouvernement des Pays-Bas comme expert associé auprès de la FAO.

La collecte d'échantillons d'urine d'enfants âgés de 6 à 16 ans a débuté en juillet 1982, dans le cadre d'un projet USAID d'études des maladies d'origine hydrique. On recherchera la présence de métabolites de l'aflatoxine dans ces échantillons, grâce à une technique très sensible de titrage radio-immunologique présentement élaborée au Centre par le D<sup>r</sup> P. Sizaret.

Tableau 9. Fréquences des échantillons de récolte positifs pour l'aflatoxine<sup>a</sup>

Zone administrative		Hhohho	Manzini	Shiselwini	Lubombo	Total
Zone topographique						
Haut Veld	Maïs	5/271	8/351	1/42		14/664
	Arachide	0/4	0/4	0/3		0/11
	Autre	0/7	4/37	1/22		5/66
	Total	5/282	12/392	2/67		19/741
Veld moyen	Maïs	2/109	50/635	1/412		53/1156
	Arachide	0/5	8/93	0/4		8/102
	Autre	1/15	5/41	2/18		8/74
	Total	3/129	63/769	3/434		69/1332
Bas Veld	Maïs	0/23	8/234	3/12	29/294	40/563
	Arachide	—	—	1/5	24/121	25/126
	Autre	1/9	0/1	0/13	5/43	6/66
	Total	1/32	8/235	4/30	58/458	71/755
Lubombo	Maïs				11/115	11/115
	Arachide				4/20	4/20
	Autre				4/79	4/79
	Total				19/214	19/214
TOTAL	Maïs	7/403	66/1220	5/466	40/409	118/2498
	Arachide	0/9	8/97	1/12	28/141	37/259
	Autre	2/31	9/79	3/53	9/122	23/285
	Total	9/443	83/1396	9/531	77/672	178/3042

<sup>a</sup> Seuil de détection,  $\geq 1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ; nombre d'échantillons positifs/nombre total d'échantillons analysés.

Tableau 10. Distribution et fréquence des échantillons de sérum positifs pour l'antigène de surface du virus de l'hépatite B

Zone administrative		Hhohho	Manzini	Shiselwini	Lubombo	Zone inconnue	Total
Zone topographique							
Haut Veld	Hommes	31/127	23/81	16/70			70/278
	Femmes	14/95	7/34	13/42			34/171
Veld moyen	Hommes	7/46	49/197	9/45	0/1		65/289
	Femmes	0/17	19/94	8/34	0/0		27/145
Bas Veld	Hommes	3/10	4/8	2/2	20/39		29/59
	Femmes	1/4	0/4	0/1	6/22		7/31
Lubombo	Hommes				5/20		5/20
	Femmes				1/8		1/8
Total	Hommes	41/183	76/286	27/117	25/60	1/3	170/649
	Femmes	15/116	26/132	21/77	7/30	0/2	69/357

On observe assez régulièrement une plus forte proportion d'échantillons positifs chez les hommes, sauf dans le district de Shiselwini. La distribution de la positivité masculine diffère significativement de celle prévisible dans une population, la proportion des sujets masculins positifs étant plus élevée dans les régions de basse altitude:  $\Sigma^2$  (zones topo.) = 18,33,  $p_1 < 0,001$ . La distribution de la positivité féminine ne diffère pas significativement de celle prévisible dans une population:  $\Sigma^2$  (zones topo.) = 0,28,  $0,9 p > 0,8$ .

3) *Les études sur le virus de l'hépatite B* portent sur 1006 échantillons de sérum fournis par la banque du sang. Ces échantillons ont fait l'objet de tests, par titrage radio-immunologique, pour la détection de l'antigène de surface (HBsAg) (tableau 10) et de l'anticorps correspondant (HBsAb), de l'anticorps central (HBcAb) et de l'antigène «e» (HBeAg) et de l'anticorps correspondant (HBeAb). La forte prévalence de sujets hébergeant l'antigène HBsAg, chez les hommes en particulier, est frappante dans le bas Veld. On se propose de recueillir au total 3000 échantillons, émanant pour la plupart de la banque du sang et donc surtout de sujets âgés de 16 à 45 ans. Afin d'englober dans l'étude des groupes d'âge plus jeune, on examine présentement la possibilité de prélever des échantillons de sang par piqûre digitale sur des écoliers de 6 à 16 ans, et dans le cadre du projet USAID d'étude des maladies d'origine hydrique.

Afin de compenser les retards initialement enregistrés dans l'organisation de ce projet, on s'est entendu avec le Programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUE), qui lui apporte un soutien partiel, pour en prolonger la durée jusqu'en juin 1983.

- ii) *Etude de cohorte sur l'hépatite et le cancer du foie* (D<sup>r</sup> N. Muñoz, avec le concours des chercheurs ci-après : Professeur Phoon Wai-On et Mlle Hii Hoi-Chin, Département de Médecine sociale et de Santé publique, Université de Singapour, RA/79/021; D<sup>r</sup> Ong Yong-Wan, Directeur de la Banque du Sang, Singapour; D<sup>r</sup> Oon Chong-Jin et Professeur Chan Soh-Ha, Université de Singapour, Singapour)

Ont été admis dans cette cohorte 2582 individus, dont 2170 ont fait l'objet de tests pour la recherche des divers marqueurs du virus de l'hépatite B. Le tableau 11 indique, sous forme résumée, le nombre des sujets jusqu'ici testés et le pourcentage de ceux qui se sont avérés positifs pour l'HBsAg, selon leur origine.

Tableau 11. Etude de cohorte sur le virus de l'hépatite B et le cancer du foie

Origine	Nombre de sujets testés	Sujets positifs pour l'antigène	
		Nbre	%
Hôpitaux	1095	156	14,2
Service de transfusion sanguine	594	18	3,0
Association antituberculeuse de Singapour	214	21	9,8
Praticiens privés	205	18	8,8
Groupe d'action pour les personnes âgées de Singapour	47	10	21,3
Autres	62	4	6,5
TOTAL	2217	227	10,2

- iii) *Virus de l'hépatite B, aflatoxine et cancer du foie aux Philippines* (D<sup>r</sup> N. Muñoz, avec le concours du D<sup>r</sup> E. Domingo et du D<sup>r</sup> A. Linago, Département de Médecine interne, Hôpital général des Philippines, Manille, du D<sup>r</sup> J. Bulatao-Jayme, Institut de Recherche sur l'Alimentation et la Nutrition, Manille, et du Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental, Manille, RA/81/011)

1) *Transmission périnatale du virus de l'hépatite B*: on a recueilli 61 paires d'échantillons de sang sur les mères et les cordons ombilicaux, et trois échantillons au moins ont été prélevés ultérieurement sur les nourrissons au cours de leur première année de vie. Sur ce nombre, 10 échantillons provenaient de mères positives pour l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg+) lors de l'accouchement: sur les sept cas jusqu'ici analysés, six des nourrissons sont devenus HBsAg+ dans la première année. Cinquante paires ont été prélevées sur des mères HBsAg- lors de l'accouchement: aucun des 50 nourrissons n'est devenu positif au cours de la première année. Une mère qui était HBsAg- lors de l'accouchement est devenue HBsAg+ sept mois plus tard: son enfant est devenu positif à l'âge de 12 mois.

2) *Etude des parents de malades présentant un cancer du foie et de malades témoins*: on a recueilli des échantillons de sang des parents et des frères ou sœurs de huit malades présentant un cancer du foie et des parents et des frères ou sœurs de huit témoins. Sur les huit malades, sept étaient HBsAg+. Sur ces sept, deux seulement avaient une mère également positive et un avait aussi un père positif. Dans deux cas les parents n'avaient probablement pas été exposés au virus de l'hépatite B. Trois mères étaient porteuses de l'anti-HBsAg.

L'admission des sujets dans cette étude s'effectue lentement, car il est difficile de trouver des malades présentant un cancer du foie et dont les deux parents soient vivants et accessibles. L'étude sera poursuivie jusqu'à ce qu'on ait collecté des échantillons de sang des deux parents et des frères ou sœurs de 50 malades atteints de cancer hépatocellulaire et de 50 témoins.

3) *Etude cas-témoins sur les maladies hépatiques chroniques et l'exposition au virus de l'hépatite B et à l'aflatoxine*: on a entrepris une étude cas-témoins sur l'hépatite chronique, la cirrhose et le cancer primitif du foie, qui comporte l'estimation de l'exposition à l'aflatoxine et des tests sériques pour la recherche de tous les marqueurs viraux de l'hépatite B. La charge journalière d'aflatoxine est estimée d'après la fréquence et la quantité des denrées alimentaires consommées et au moyen d'une table philippine de valeurs d'aflatoxine pour chaque aliment. On s'emploie à recueillir des échantillons d'urine et à les cryogéniser, en vue de mesurer les métabolites de l'aflatoxine au moyen d'une technique sensible de titrage radio-immunologique présentement élaborée au Centre par le D<sup>r</sup> Sizaret.

- e) *Nitrosation in vivo, lésions précancéreuses et cancers des voies digestives* (D<sup>r</sup> N. Muñoz, M. H. Ohshima, D<sup>r</sup> A. Aitio, Mlle J. Michelon, Mlle M.-C. Bourgade et D<sup>r</sup> H. Bartsch, avec le concours des chercheurs ci-après: Professeur M. Crespi, Institut Regina Elena, Rome, RA/81/019; D<sup>r</sup> A. Lehtonen et D<sup>r</sup> M. Inberg, Université de Turku, Finlande, RA/81/006; D<sup>r</sup> H. Tulinius et D<sup>r</sup> G. Arnthorsson, Registre islandais du Cancer et Hôpital Fjordungs, Reykjavik, RA/81/020; D<sup>r</sup> Li Ping et D<sup>r</sup> Lu Shi Hsin, Institut du Cancer, Beijing, RA/81/001; Professeur R. Lambert et D<sup>r</sup> Y. Minaire, Hôpital Edouard-Herriot, Lyon, France, RA/82/010; et D<sup>r</sup> C. Walters, British Food Manufacturing Industries Research Association, Leatherhead, Royaume-Uni, RA/81/004)

L'existence d'une association entre les composés *N*-nitrosés et les cancers de l'œsophage, de l'estomac et de la vessie est depuis longtemps soupçonnée, mais les indices épidémiologiques probants font défaut. L'un des problèmes rencontrés, lorsqu'on cherche à établir cette association, est l'insuffisance des données sur l'exposition individuelle totale aux composés nitrosés (exogènes et endogènes): si l'exposition aux composés nitrosés exogènes ou aux nitrosamines est bien étudiée, il n'existe pas d'informations fiables sur l'exposition aux composés nitrosés endogènes. La plupart des efforts déployés pour mesurer cette dernière exposition ont nécessité le dosage des nitrosamines

volatiles dans des liquides organiques comme le sang, l'urine et le suc gastrique, et dans les selles. Dernièrement, il a cependant été suggéré que ces mesures seraient inexactes, car éviter les artefacts dans les analyses est difficile et, même si l'on y parvient, mesurer les nitrosamines volatiles peut induire en erreur du fait que ces substances sont rapidement métabolisées. On a, en outre, fait observer que la plupart des composés nitrosés endogènes existant dans le suc gastrique ne sont pas volatils et qu'ils jouent probablement un rôle plus important que les composés volatils dans l'induction du cancer de l'estomac.

Compte tenu de ces limitations, nous avons élaboré une méthode simple et sensible d'estimation de la formation potentielle de composés nitrosés *in vivo*, qui consiste à mesurer les concentrations de *N*-nitrosoproline (NPRO) dans l'urine de sujets qui ont ingéré un repas normal comprenant un jus de légumes comme source de nitrate et un acide aminé, la L-proline<sup>28</sup>.

Deux faits justifient l'emploi de cette méthode chez l'homme: i) la NPRO est un composé qui ne manifeste d'indice ni de cancérogénicité ni de mutagénicité et qui est excrété presque totalement inchangé dans l'urine en l'espace de 24 heures; ii) les précurseurs de la NPRO existent naturellement dans nombre de denrées courantes. On utilise cette méthode pour estimer la nitrosation potentielle *in vivo* chez des individus présentant des lésions précancéreuses de l'œsophage et de l'estomac et chez des sujets asymptomatiques de régions fortement ou faiblement exposées au risque de cancers œsophagien et gastrique. Avant de se lancer dans de vastes études sur le terrain, on a entrepris les études pilotes résumées au tableau 12.

#### i) *Lésions précancéreuses de l'estomac*

Sont présentement inclus dans les études pilotes (voir le tableau 12) les sujets présentant les lésions ou affections précancéreuses de l'estomac ci-après: gastrite atrophique chronique, accompagnée ou non de métaplasie intestinale (1), anémie pernicieuse (2), gastrectomie partielle (Billroth type II) (3), et malades traités à la cimétidine (4). Pour tous ces sujets, le dénominateur commun est l'estomac achlorhydrique, qui peut constituer un milieu favorable à la formation intragastrique de composés nitrosés, en raison de la présence d'un grand nombre de bactéries qui peuvent intervenir dans la conversion du nitrate en nitrite et la nitrosation ultérieure dans l'estomac. Pour compléter ces études, on mesurera la fonction de sécrétion gastrique dans un groupe de malades (5).

Au cours des études 1, 2 et 5, les résultats des tests de la NPRO chez les sujets présentant diverses lésions précancéreuses seront comparés aux résultats obtenus avec des sujets dont l'estomac est histologiquement normal mais chez lesquels l'examen endoscopique a révélé une autre affection de l'œsophage ou de l'estomac.

Au cours des études 1, 3, 4 et 5, les résultats seront également corrélés avec la mesure des composés nitrosés totaux, ainsi qu'avec le pH, la numération bactérienne et la fonction de sécrétion gastrique.

Les résultats obtenus à Rome pour les 29 premiers malades ont montré qu'il faut augmenter la dose de proline de 100 à 500 mg. Dans la figure 1, les concentrations de NPRO excrétée dans l'urine sont rapportées au pH du suc gastrique chez les sujets présentant une gastrite atrophique chronique et chez ceux dont l'estomac est normal. Comme le groupe témoin ne comprenait que cinq malades, nous ne pouvons, à ce stade, rien conclure de ces observations. Les analyses des autres études sont en cours.

---

<sup>28</sup> Ohshima, H. & Bartsch, H. (1981) *Cancer Res.*, 41, 3658-3662.

Tableau 12. Etudes pilotes collectives sur la nitrosation *in vivo*, les lésions précancéreuses et les cancers des voies digestives chez l'homme

N° de l'étude	Lieu (chercheur extérieur)	Début/fin du projet	Nbre de sujets étudiés	Diagnostic et traitement des malades	Echantillons recueillis	Analyse(s) finale(s) <sup>a</sup>
1	Rome (Crespi)	1981/83	50 ♂ 50 ♂	gastrite atrophique chronique normal	a) biopsies b) suc gastrique c) urine	gastroscopie, histologie a), pH, numération bactérienne, composés <i>N</i> -nitrosés totaux b), NPRO c)
2	Turku, Finlande (Inberg)	1981/83	20 ♂ 20 ♂ 20 ♂	anémie pernicieuse ulcère duodénal ulcère gastrique opéré (gastrectomie partielle) normal	a) biopsies b) suc gastrique c) urine	gastroscopie, histologie a), test de sécrétion à la pentagastrine b), NPRO c)
3	Akureyri, Islande (Tulinus)	1981/83	200 ♂	gastrectomie (Billroth type II) en 1950-52	a) biopsies b) suc gastrique c) urine	gastroscopie, gastrophotographie, histologie a), pH, composés <i>N</i> -nitrosés totaux b), NPRO c)
4	Lyon, France (Lambert)	1982/83	20 ♂	ulcère duodénal, avant et après traitement à la cimétidine	a) biopsies gastriques b) suc gastrique c) urine	gastroscopie, histologie a), pH, test de sécrétion b), NPRO c)
5	Lyon, France (Lambert)	1982/83	3 × 20 ♂	gastrite atrophique chronique ou normal	a) biopsies gastriques b) suc gastrique c) urine	gastroscopie, histologie a), pH, test de sécrétion, numération bactérienne b), NPRO c)
6	Linxian,	1981/83	50 ♂ ♀	région à haut risque de cancer œsophagien (œsophagite)	urine	NPRO (inhibition par la vitamine C), nitrate
	Fanxian,		50 ♂ ♀	région à risque faible	urine	NPRO (inhibition par la vitamine C), nitrate
	Jiaoxian,		50 ♂ ♀	région à risque faible	urine	NPRO (inhibition par la vitamine C), nitrate
	République populaire de Chine (Lu)					

<sup>a</sup> NPRO - *N*-nitrosoproline

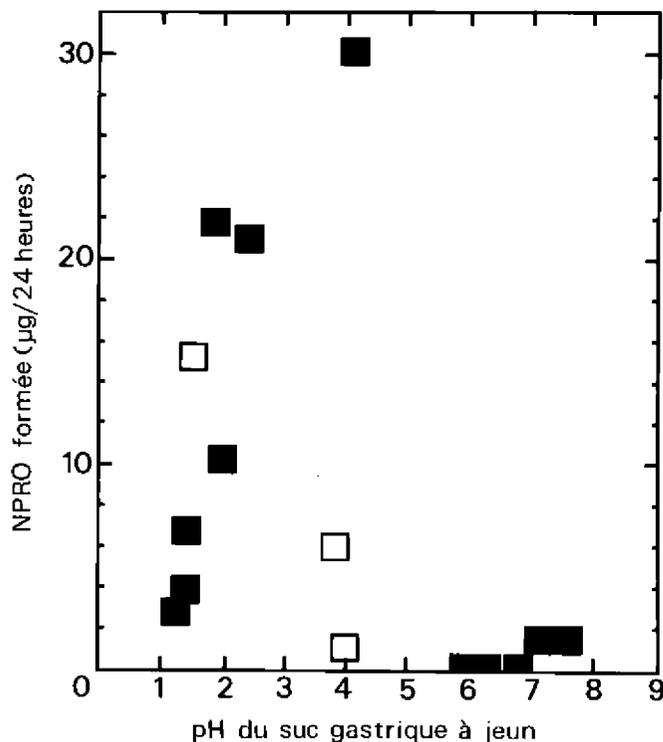


Fig. 1 Concentrations de *N*-nitrosoproline (NPRO) excrétée dans l'urine de malades présentant une gastrite atrophique chronique (■) et de témoins (□), en fonction du pH du suc gastrique à jeun.

### ii) *Lésions précancéreuses de l'œsophage*

On s'emploie à inclure dans cette étude pilote des sujets présentant ou non des lésions précancéreuses de l'œsophage et identifiés lors des enquêtes endoscopiques réalisées par le Centre dans la République populaire de Chine.

Afin de déterminer les concentrations de base de *N*-nitrosoproline et de *N*-nitrososarcosine chez les habitants de régions à risque élevé ou faible de cancer œsophagien, on a recueilli les urines de 24 heures de 43 sujets au Linxian (haut risque) et de 56 sujets au Jiaoxian (risque faible) — régions de la République populaire de Chine. Les figures 2 et 3 indiquent les résultats obtenus. Les quantités de nitrate et de NPRO excrétées dans l'urine ne différaient pas sensiblement selon les régions. On a cependant détecté plus souvent dans le Linxian, que dans le Jiaoxian, de fortes concentrations de *N*-nitrososarcosine — substance faiblement cancérigène pour l'œsophage chez l'animal d'expérience — mais la différence n'était pas statistiquement significative.

Pour amplifier ces études, 250 échantillons d'urine ont été prélevés dans le Linxian (région à haut risque) et le Fanxian (région à risque faible) sur: a) des sujets non traités, b) des sujets qui avaient ingéré 100 mg de L-proline trois fois par jour après chaque repas, et c) des sujets qui avaient ingéré 100 mg de proline trois fois par jour avec 100 mg de vitamine C. Des analyses sont en cours pour la recherche du nitrate, du nitrite et des composés nitrosés.

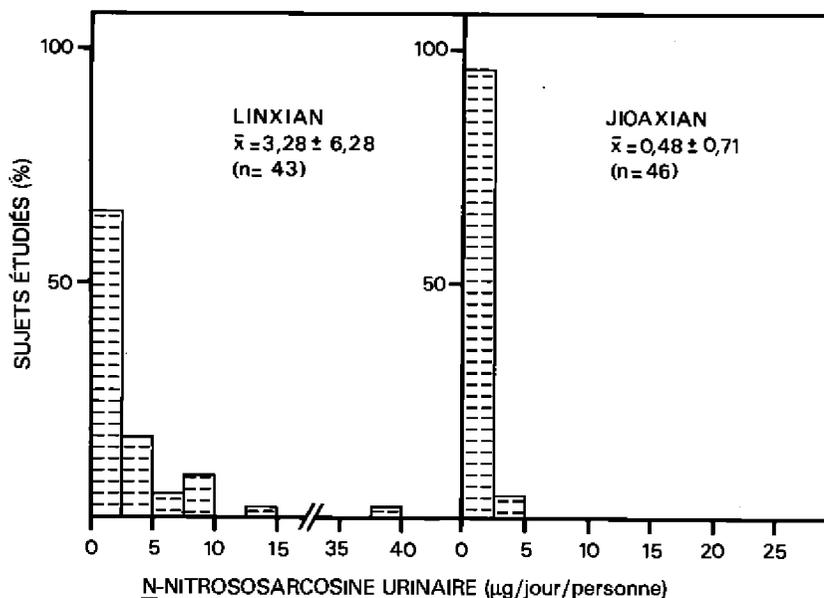


Fig. 2 *N*-Nitrososarcosine dans l'urine d'habitants du Linxian (région à haut risque de cancer œsophagien) et du Jiaoxian (région à risque faible) – République populaire de Chine.

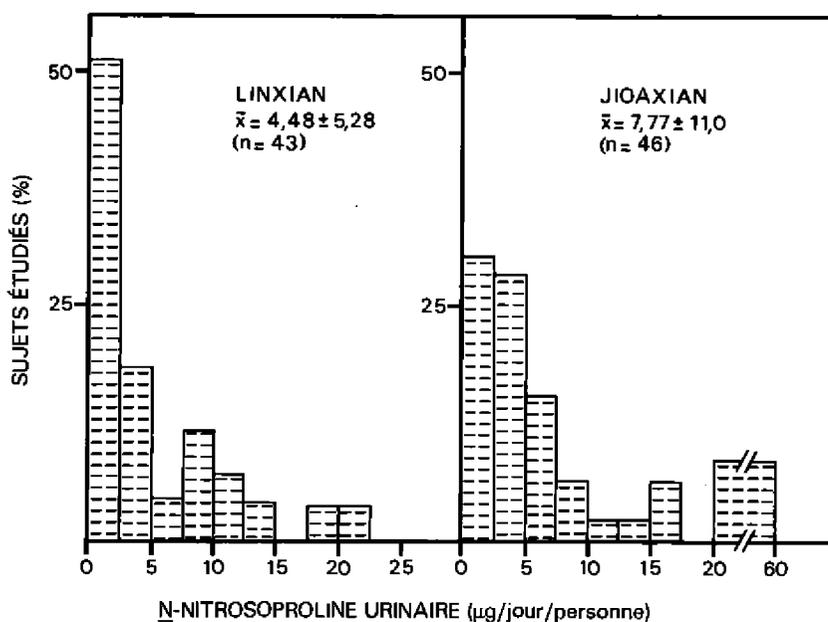


Fig. 3 *N*-Nitrosoproline dans l'urine d'habitants du Linxian (région à haut risque de cancer œsophagien) et du Jiaoxian (région à risque faible) – République populaire de Chine.

f) *Cancer de l'estomac* (D<sup>r</sup> N. Muñoz)

- i) *Etude de cohorte sur la gastrite atrophique chronique et la métaplasie intestinale en Slovénie, Yougoslavie* (avec le concours du D<sup>r</sup> I. Matko et du D<sup>r</sup> J. Kmet, Clinique gastro-entérologique du Centre clinique universitaire, Ljubljana, Yougoslavie)

Des biopsies «à l'aveugle» ou par aspiration, pratiquées sur 2334 sujets entre 1962 et 1970, et des biopsies orientées, prélevées sur 437 personnes entre 1966 et 1970 à la Clinique gastro-entérologique du Centre clinique universitaire de Ljubljana, ont été passées en revue et classées comme positives ou négatives pour la métaplasie intestinale. On a choisi, dans la même cohorte, 279 sujets dont les biopsies gastriques étaient positives et 279 témoins, appariés selon le sexe et l'âge, dont les biopsies gastriques étaient négatives, pour une étude prospective visant à déterminer le risque de cancer gastrique. La surveillance a comporté une recherche annuelle au Registre du Cancer de Slovénie, jusqu'en décembre 1978, et un «suivi» direct de certains sujets à la Clinique gastro-entérologique de Ljubljana, jusqu'en décembre 1980. Douze malades du groupe de métaplasies intestinales et un seulement du groupe témoin se sont révélés atteints de cancer gastrique. Un compte rendu préliminaire de ces résultats a été publié<sup>29</sup>, et une analyse détaillée, qui tient compte de l'âge, de la durée du «suivi» et du type histologique du cancer gastrique, est en cours.

- ii) *Prévalence des lésions précancéreuses de l'estomac dans le Jiaoxian, République populaire de Chine* (avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> Li Ping Wu, D<sup>r</sup> Chang Yu Hui, D<sup>r</sup> Wang Kao Ching et D<sup>r</sup> Lu Shin Hsin, Institut du Cancer de Beijing, Beijing; D<sup>r</sup> Chou Hui-min, Ecole de Médecine de Qingdao, Shandong; D<sup>r</sup> Yang Min-Lu, Ecole de Médecine de Chang-Wei, Shandong; D<sup>r</sup> Cao Shou-Wei, Institut de Recherche médicale du Shandong, République populaire de Chine)

Une enquête endoscopique, effectuée en mai 1981 sur 251 habitants du Jiaoxian, visait à déterminer la prévalence des lésions précurseurs de l'œsophage; parallèlement, on a procédé à un examen endoscopique de l'estomac accompagné d'au moins trois biopsies gastriques. Le Jiaoxian est une région qui accuse de faibles taux de cancer œsophagien (mortalité masculine, corrigée de la structure d'âge: 8 pour 100 000) et des taux intermédiaires de cancer gastrique (20 pour 100 000). Le tableau 13 résume les observations histologiques effectuées. La forte prévalence de la gastrite atrophique chronique dans cette population — 63,4% chez les hommes et 89,0% chez les femmes — est une particularité frappante qui a tendance à s'accroître encore avec l'âge. La métaplasie intestinale s'observait chez 24,2% des hommes et 39,0% des femmes. Seulement 7% des hommes et 3% des femmes présentaient un estomac histologiquement normal. L'éventualité d'une association entre ces lésions et des déficits vitaminiques sera recherchée.

- iii) *Classification histologique de la dysplasie gastrique* (avec le concours du D<sup>r</sup> S. Ming, Temple University Medical School, Philadelphie, Etats-Unis d'Amérique, du Professeur M. Crespi, Institut Regina Elena, Rome et du Professeur G. Zampi, Université de Florence, Italie)

Un comité d'anatomopathologistes a été constitué, sous la présidence du D<sup>r</sup> S. Ming, au sein du Groupe international d'Etude du Cancer gastrique, présidé par le Professeur M. Crespi.

<sup>29</sup> Matko, I., Muñoz, N. & Kmet, J. (1982) Intestinal metaplasia: a high risk for gastric cancer? Preliminary communication. *Acta endoscopica*, 12, 157-161.

Tableau 13. Lésions histologiques de l'estomac au Jiaoxian, République populaire de Chine, 1981

Groupe d'âge	Nbre de sujets examinés	Normaux (%)	Gastrite superficielle (%)	Gastrite atrophique chronique (%)				Métaplasie intestinale (%)			
				Bénigne	Modérée	Grave	Total	Bénigne	Modérée	Grave	Total
<b>HOMMES</b>											
20-34	35	11,4	31,4	37,1	14,3	0	51,4	14,3	2,9	0,0	17,2
35-44	50	6,0	26,0	40,0	22,0	6,0	68,0	12,0	8,0	0,0	20,0
45-54	43	4,6	14,0	25,6	37,2	11,6	74,4	23,3	14,0	0,0	37,3
≥ 55	17	5,9	23,5	29,4	35,3	5,9	70,6	11,8	5,9	0,0	17,7
<b>TOTAL</b>	<b>145</b>	<b>6,9</b>	<b>22,1</b>	<b>31,7</b>	<b>25,5</b>	<b>6,2</b>	<b>63,4</b>	<b>15,9</b>	<b>8,3</b>	<b>0,0</b>	<b>24,2</b>
<b>FEMMES</b>											
20-34	13	7,7	30,8	30,8	30,8	0	61,6	23,1	7,7	0,0	30,8
35-44	35	0	8,6	57,1	28,6	8,6	94,3	17,1	2,9	2,9	22,9
45-54	33	6,1	0	30,3	60,6	6,1	97,0	21,2	21,2	9,1	51,5
≥ 55	19	0	10,5	21,1	47,4	15,8	84,3	10,5	31,6	10,5	52,6
<b>TOTAL</b>	<b>100</b>	<b>3,0</b>	<b>9,0</b>	<b>38,0</b>	<b>43,0</b>	<b>8,0</b>	<b>89,0</b>	<b>18,0</b>	<b>15,0</b>	<b>6,0</b>	<b>39,0</b>

Des anatomopathologistes du Japon, d'Hawaii, de République fédérale d'Allemagne, de Colombie, de Hongrie et de Finlande ont envoyé au D<sup>r</sup> Ming 93 lames représentant diverses lésions précurseurs de l'estomac. Ces lames ont été ensuite distribuées aux anatomopathologistes du comité et classées selon différents systèmes d'évaluation de la dysplasie gastrique. Une conférence-atelier s'est tenue en mai 1982 à Florence pour discuter des résultats de l'enquête et soumettre les divergences à une analyse microscopique.

Les participants sont convenus de classer les lésions précurseurs de l'estomac en deux groupes principaux: hyperplasie et dysplasie, l'une ou l'autre pouvant être simple ou grave. L'hyperplasie simple est également dénommée «inflammatoire», ou «régénérative», et «dysplasie de degré 1» dans d'autres classifications. L'hyperplasie grave correspond à «l'hyperplasie atypique» ou «dysplasie de degré 2». La dysplasie simple correspond à la «dysplasie de degré 3» dans d'autres classifications, et la dysplasie grave à la «dysplasie de degré 4» ou «lésions limites».

La répartition des lésions précurseurs du cancer gastrique entre ces deux groupes principaux présente un intérêt particulier pour le traitement clinique des malades, le terme «hyperplasie» impliquant un pouvoir malin très faible et le terme «dysplasie» une plus forte malignité. Toutefois, seules des études longitudinales permettraient de déterminer la malignité réelle de ces lésions.

g) *Etude radiologique internationale des malades atteintes de cancer du col utérin* (D<sup>r</sup> J. Estève, Mlle D. Magnin, Mme M. Gonzalez et M. X. Nguyen-Dinh)

La raison d'être et la méthodologie de cette étude ont été exposées dans les rapports annuels antérieurs<sup>30,31</sup>. Son objectif général est d'obtenir davantage d'informations sur les effets cancérogènes de différentes doses de rayonnements ionisants. L'étude comporte deux phases:

i) *Etude de cohorte dans les registres du cancer* (D<sup>r</sup> N. E. Day)

On a comparé le nombre de deuxièmes cancers primitifs, de toutes localisations, apparaissant chez des malades atteintes de cancer du col utérin et ayant fait l'objet d'une radiothérapie, au nombre observé dans la population féminine générale d'âge analogue. Afin d'obtenir une quantité suffisante d'observations de deuxièmes tumeurs primitives, même pour les localisations les plus rares, on a réuni en une seule analyse les données émanant de 15 registres du cancer d'Europe, du Canada et des Etats-Unis d'Amérique<sup>31</sup>. L'étude est maintenant achevée et une monographie qui en présente les conclusions devrait paraître au début de 1983. Le tableau 14 résume les résultats obtenus.

L'analyse indique que, pour l'ensemble des localisations, le risque d'un deuxième cancer, chez les femmes traitées pour un cancer du col utérin, et ayant subi ou non une radiothérapie, n'est que légèrement supérieur au risque prévisible par comparaison avec la population générale. Les fortes doses de rayonnements délivrées aux malades atteintes de cancer du col ne modifient pas considérablement leur risque d'un deuxième cancer. On note, cependant, d'intéressantes variations, selon la localisation et le temps écoulé depuis le traitement, qui suggèrent des associations avec les rayonnements et de futurs domaines d'étude. Les brèves indications ci-après sont à interpréter avec prudence.

<sup>30</sup> Centre international de Recherche sur le Cancer (1980) *Rapport annuel 1980*, Lyon, p. 52.

<sup>31</sup> Centre international de Recherche sur le Cancer (1981) *Rapport annuel 1981*, Lyon, p. 53.

Tableau 14. Nombres observés et théoriques de deuxième cancers primitifs, en fonction du stade du cancer du col utérin et du traitement subi par les malades ayant survécu dix ans

Deuxième cancer primitif (CIM7)	Cancer invasif du col utérin						Cancer <i>in situ</i>		
	Radiothérapie			Pas de radiothérapie			OBS	THE	O/T
	OBS	THE	O/T	OBS	THE	O/T			
Cavité buccale et rhino- pharynx (140-148)	30	18	1,7*	4	2,2	1,8	7	3,7	1,9
Œsophage (150)	13	11	1,2	0	1,3	0,0	3	1,4	2,1
Estomac (151)	86	86	1,0	7	11	0,6	12	11	1,1
Intestin grêle (152)	9	3,8	2,4*	2	0,4	4,5	0	0,7	0,0
Côlon (153)	146	133	1,1	23	17	1,3	21	22	0,9
Rectum (154)	118	69	1,7***	14	9,8	1,4	11	11	1,0
Foie (155.0)	10	10	1,0	1	1,1	0,9	1	1,5	0,6
Vésicule biliaire (155.1)	19	24	0,8	5	3,4	1,5	0	2,7	0,0
Pancréas (157)	51	43	1,2	6	5,4	1,1	11	6,8	1,6
Poumon (162-163)	136	58	2,4***	21	9,5	2,2**	30	12	2,5***
Sein (170)	203	305	0,7***	42	48	0,9	81	84	1,0
Corps utérin (172)	78	83	0,9	3	14	0,2**	10	22	0,4*
Ovaire (175)	70	76	0,9	6	12	0,5	14	19	0,7
Autres organes génitaux (176)	47	18	2,6***	7	2,5	2,8*	16	2,9	5,5***
Rein (180)	23	29	0,8	8	3,8	2,1	7	5,4	1,3
Vessie (181)	112	33	3,4***	5	4,3	1,2	11	5,0	2,2*
Mélanome (190)	14	18	0,8	3	2,9	1,0	8	5,8	1,4
Autres tumeurs malignes de la peau (191)	88	100	0,9	14	15	0,9	10	13	0,8
Cerveau (193)	15	25	0,6*	8	4,0	2,0	3	5,9	0,5
Thyroïde (194)	16	12	1,4	1	1,6	0,3	4	3,5	1,1
Os (196)	4	2,1	1,9	0	0,2	0,0	1	0,4	2,3
Tissu conjonctif (197)	12	5,3	2,3*	2	0,6	3,2	1	1,4	0,7
Lymphome (200, 202)	28	23	1,2	1	3,0	0,3	7	4,3	1,6
Maladie de Hodgkin (201)	6	6,2	1,0	1	0,9	1,1	2	1,7	1,2
Myélome multiple (203)	22	15	1,5	1	1,8	0,5	3	2,8	1,1
Leucémie (toutes formes) (204)	22	27	0,8	2	3,6	0,6	6	5,0	1,2
Leucémie chronique et lym- phoïde non spécifiée (204.0)	9	9,8	0,9	0	1,2	0,0	1	1,5	0,8
Leucémie aiguë et non lymphoïde (204.1-4)	13	17	0,8	2	2,2	0,9	5	3,4	1,5
Localisations proximales et intermédiaires <sup>1</sup>	794	621	1,3***	89	87	1,0	117	113	1,0
Localisations proximales et intermédiaires, à l'exception des cancers génitaux (172-176)	590	438	1,3***	73	58	1,3	78	69	1,1
Total (toutes localisations sauf le col utérin)	1407	1252	1,1***	191	182	1,0	289	260	1,1

<sup>1</sup> Estomac (151), intestin grêle (152), côlon (153), rectum (154), foie (155), vésicule biliaire (155.1), pancréas (157), corps utérin (172), autres tumeurs de l'utérus (173-174), ovaire (175), autres organes génitaux (176), rein (180), vessie (181), os (196), et tissu conjonctif (197).

\* 0,01 &lt; p &lt; 0,005

\*\* 0,001 &lt; p &lt; 0,01

\*\*\* p &lt; 0,001

Les données obtenues conduisent à penser ce qui suit: 1) considérées ensemble, les localisations fortement et modérément irradiées (en d'autres termes, celles susceptibles d'avoir reçu plus de 100 rads) accusent une augmentation du risque, avec le temps écoulé depuis l'exposition, qui est probablement liée aux rayonnements; 2) en particulier, peuvent être associés aux rayonnements, dans cette étude, les cancers de la vessie, du rectum, des os, du tissu conjonctif, du corps utérin, de l'ovaire, de l'intestin grêle, du rein et le myélome multiple; 3) les doses substantielles d'irradiation de l'estomac, du côlon et du pancréas ne semblent pas accroître le risque de cancers de ces localisations au-delà des prévisions normales; 4) les protocoles utilisés pour traiter le cancer du col utérin n'induisent pas autant de leucémies que d'autres irradiations étudiées; mais un léger risque pourrait être associé aux rayonnements reçus par la moelle osseuse non pelvienne; 5) les effets des rayonnements sur l'ovaire peuvent diminuer le risque de cancer du sein à tous les âges d'exposition; 6) le net excédent de cancer du poumon observé chez les malades atteints de cancer du col n'est probablement pas lié aux rayonnements, car la dose reçue par cet organe est faible; des erreurs de classification de métastases de cancers du col et l'effet de «confusion» qu'exerce l'usage de la cigarette sont des explications plus plausibles; 7) un léger excédent de cancer de la thyroïde pourrait être associé à une exposition à une dose relativement faible; et 8) l'incidence des deuxièmes cancers d'autres localisations ayant reçu des doses relativement faibles n'est pas accrue plus que prévu ou bien, si elle est élevée, c'est probablement en raison d'expositions à d'autres puissants facteurs de risque comme la cigarette ou l'alcool.

De nouvelles études approfondies de malades présentant un cancer du col utérin devraient permettre de déterminer dans quelle mesure le risque de deuxièmes cancers peut être influencé par la dose de rayonnements, l'usage du tabac, les antécédents de procréation, la classe sociale et autres facteurs importants qu'on n'a pu évaluer dans cette analyse.

ii) *Etude cas-témoins sur la leucémie*

Les dossiers de radiothérapie des cas et des témoins ont été analysés et l'on a passé en revue la documentation sur laquelle reposait le diagnostic initial. Les recherches se poursuivent concernant la distribution, sur la moelle osseuse active, de la dose d'irradiation associée à différentes formes de radiothérapie (D<sup>r</sup> Marilyn Stovall). L'excédent de leucémie observé lors de l'étude de cohorte dans les registres du cancer est bien inférieur à celui que les estimations BEIR laissaient prévoir. Dans le cadre de l'étude cas-témoins, on examinera s'il est possible que cette absence relative d'effets résulte d'un blocage de la division cellulaire aux fortes doses. A l'heure actuelle, tous les types cellulaires de leucémie accusent un certain excédent, hormis la leucémie lymphoïde chronique.

iii) *Etude cas-témoins de deuxièmes tumeurs primitives dans différents organes* (D<sup>r</sup> A. Linsell, D<sup>r</sup> A. Geser et D<sup>r</sup> J. Estève, avec le concours de nombreux registres et cliniques du cancer; étude financée par le National Cancer Institute des Etats-Unis, au titre du contrat No ICP-11017. Le Centre a conclu 16 accords de recherches collectives — voir l'annexe 3)

L'étude de cohorte initiale, décrite ci-dessus, se contente de comparer le risque de deuxièmes tumeurs primitives chez les femmes irradiées et non irradiées; elle ne renseigne pas sur la dose-réponse. Afin d'estimer le risque de cancer associé à diverses doses, on a entrepris une étude cas-témoins dans laquelle des informations sur la dose de rayonnements seront obtenues pour chaque malade présentant un cancer invasif du col utérin et qui a été atteint d'un deuxième cancer primitif, ainsi que pour des malades présentant aussi un cancer du col, mais qui ne l'ont pas été (témoins).

Tableau 15. Deuxièmes cancers à inclure dans l'étude cas-témoins sur les rayonnements, et durée minimale à respecter pour cette inclusion

Années	Localisations (CIM 7)
Un an	Rectum (154) Pancréas (157) Corps utérin (172) Ovaire (175) Rein (180) Os (196) Tissu conjonctif (197) Myélome multiple (203)
Cinq ans	Estomac (151) Intestin grêle (152) Sein (170) Thyroïde (194) Lymphome (200, 202) Maladie de Hodgkin (201)
Dix ans	Côlon (153) Autres organes génitaux (176) Vessie (181)

Tableau 16. Registres du cancer participant à l'étude radiologique internationale des malades atteints de cancer du col utérin

Pays	Registre du Cancer	Coordinateur
Canada	Alberta Colombie britannique Nouveau-Brunswick Nouvelle-Ecosse Saskatchewan Manitoba Ontario	D <sup>r</sup> A. B. Miller  Professeur N. W. Choi D <sup>r</sup> E. Aileen Clarke
Danemark	Registre danois du Cancer	D <sup>r</sup> O. Møller-Jensen
Finlande	Registre finlandais du Cancer	D <sup>r</sup> M. Hakama
Norvège	Registre norvégien du Cancer	D <sup>r</sup> K. Magnus et D <sup>r</sup> K. E. Kjørstad
Royaume-Uni	South Thames Cancer Registry Birmingham Cancer Registry Manchester Cancer Registry	D <sup>r</sup> P. Fraser et D <sup>r</sup> M. Coleman
Suède	Registre suédois du Cancer	D <sup>r</sup> F. Pettersson
Yougoslavie	Registre slovène du Cancer	D <sup>r</sup> Vera Pompe-Kirn

Cette étude envisagera divers organes, tant dans le bassin que loin du col utérin irradié, en sorte que les doses d'irradiation constitueront un large éventail; on pourra donc estimer le risque de cancer que comportent les faibles doses reçues par des organes comme la thyroïde ou le sein, ainsi que les fortes doses délivrées aux organes du bassin.

Cette enquête donne suite à une étude internationale des rayonnements et de la leucémie chez les malades atteintes de cancer du col utérin, qui avait été réalisée entre 1960 et 1970 sous le patronage de l'OMS<sup>32</sup>. On s'emploie maintenant à l'élargir à des cancers autres que la leucémie et, afin d'obtenir un nombre de deuxièmes tumeurs primitives permettant une interprétation utile des résultats, les données de 14 registres du cancer d'Europe et du Canada seront ajoutées à celles des cliniques qui ont participé à l'étude initiale sur la leucémie.

Une réunion, tenue à Lyon en janvier 1982, visait à préparer définitivement le lancement de l'étude cas-témoins. Compte tenu des observations faites au cours de l'étude de cohorte initiale, le groupe a décidé d'exclure certaines localisations, vu l'absence de renseignements sur l'usage du tabac et des boissons chez les personnes incluses dans l'étude cas-témoins actuelle. Afin de réduire au minimum le risque de considérer à tort comme nouvelles tumeurs primitives des métastases de cancer du col utérin, il a en outre été décidé d'exclure de l'étude les tumeurs observées au cours des premières années après le diagnostic de cancer du col. Le tableau 15 indique les localisations choisies aux fins d'inclusion dans l'étude actuelle, ainsi que les critères de temps retenus.

Au cours de l'année écoulée, les 15 registres participants (voir le tableau 16) ont entrepris de dresser la liste des malades atteintes de cancer du col utérin à inclure dans l'étude cas-témoins et de rechercher les deuxièmes tumeurs primitives dans ces cohortes. En Norvège et au Royaume-Uni (South Thames), les registres ont même commencé l'analyse des données pour les cas et les témoins.

Tableau 17. Cliniques européennes participant à l'étude radiologique internationale des malades atteintes de cancer du col utérin

Pays	Clinique	Coordinateur local
Allemagne, République fédérale d'	Chaire et Division de Radiologie gynécologique, Clinique universitaire des Femmes, Centre universitaire de Göttingen pour la Gynécologie et l'Obstétrique, Heidelberg	Prof. R. Frischkorn Prof. V. Fournier
	Division des Rayonnements, Clinique universitaire des Femmes, Munich	Prof. A. Lochmuller
Autriche	Division des Rayonnements Clinique des Femmes Universités I et II, Vienne	D <sup>r</sup> H. Kucera
France	Institut Gustave-Roussy Centre clinique et thérapeutique, Villejuif	D <sup>r</sup> J. Wolff
Italie	Institut national pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Milan	D <sup>r</sup> F. Berrino
Royaume-Uni	Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester	D <sup>r</sup> M. Palmer
	Weston Park Hospital, Sheffield	D <sup>r</sup> F. E. Neal
Tchécoslovaquie	Centre de Radiothérapie, Institut d'Oncologie, Prague	D <sup>r</sup> Z. Hlasivec

<sup>32</sup> Boice, J. D. & Hutchinson, G. B. (1980) *J. natl Cancer Inst.*, 65, 115-129.

A la réunion de Lyon, on a décidé que l'étude cas-témoins dans les cliniques se déroulerait en deux phases. La phase I consiste à surveiller les malades atteintes de cancer du col utérin incluses dans l'étude initiale axée sur la leucémie, afin de déterminer leur situation actuelle quant à l'état civil et de retrouver celles qui ont été atteintes d'un deuxième cancer. Au cours de la phase II, les données concernant les cas de deuxième tumeurs primitives et leurs témoins feront l'objet d'une analyse détaillée. Le tableau 17 énumère les cliniques qui participent à la phase I de l'étude cas-témoins. On a fourni aux participants une liste de toutes les malades incluses dans l'étude sur la leucémie dans chaque clinique, accompagnée d'instructions concernant les données de surveillance nécessaires. Cinq cliniques (Prague, Göttingen, Paris, Milan et Manchester) ont commencé le travail de surveillance, et une (Paris) a même achevé de dresser sa liste au cours de la période considérée. Quatre autres cliniques (Vienne, Heidelberg, Munich et Sheffield) ont manifesté la ferme intention de participer à cette étude, et le démarrage de la phase I est actuellement préparé dans ces centres.

#### *h) Epidémiologie descriptive de certaines localisations du cancer*

Cette partie du programme d'épidémiologie descriptive vise à rassembler des informations sur diverses localisations du cancer et à découvrir de nouveaux aspects de leur fréquence et de leur distribution, en vue de donner des indications sur une étiologie éventuelle.

##### *i) Evolution dans le temps et projections (M. M. Smans)*

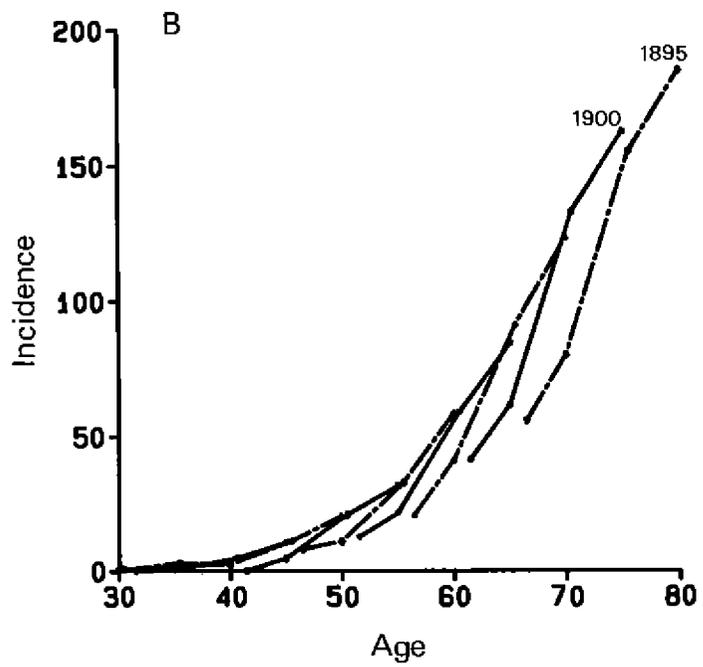
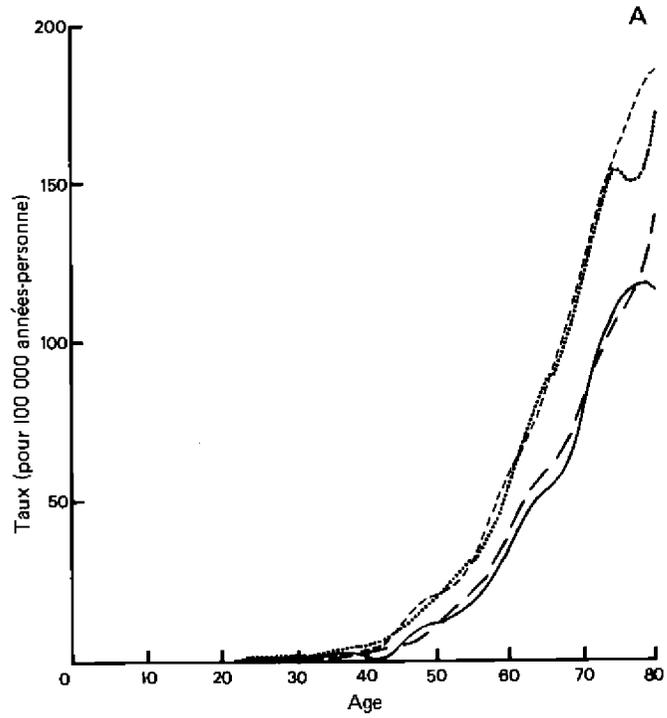
Le Dr J. A. H. Waterhouse (Birmingham and West Midlands Regional Cancer Registry, Royaume-Uni) poursuit, en qualité de consultant du Centre, la préparation d'une monographie qui décrit les tendances observées, évalue la réalité des modifications enregistrées et s'efforce de prendre en compte les effets de l'évolution dans la structure de la population et celle des autres causes décès. Cette analyse est complétée par les travaux du Professeur E. Schiffers, (Université de Namur, Belgique), qui examine l'influence de l'année de naissance, de l'âge et des facteurs liés au temps (modification des méthodes de diagnostic, par exemple) sur les courbes d'incidence par âge afférentes à une cohorte déterminée (figure 4). En principe, pour entreprendre une telle étude, on devrait disposer d'informations sur l'incidence et la mortalité par année d'âge et par année civile, les modifications de la CIM prenant normalement effet dans les années qui se terminent par 8 (et plus récemment par 9), alors que les données sur le cancer sont présentées par groupe d'âge de cinq ans et par quinquennat se terminant par 4 ou par 9. De telles informations étant rares, on a élaboré des programmes informatiques pour convertir les données transversales, par âge, d'incidence et de mortalité en données par âge et par année de naissance (Professeur E. Schiffers et M. M. Smans).

On entreprend maintenant d'estimer le fardeau que le cancer peut représenter dans les pays en développement.

##### *ii) Mélanome malin (Dr C. S. Muir et Mme J. Nectoux)*

L'incidence du mélanome malin cutané et la mortalité par cette maladie augmentent au rythme de quelque 5% par an dans nombre de populations<sup>33</sup>. Il y a lieu de croire que cette augmentation, observée à partir de cohortes, affecte différemment les diverses régions de la surface du corps et

<sup>33</sup> Muir, C. S. & Nectoux, J. (1982) In: Magnus, K., ed., *Trends in Cancer Incidence*, New York, Hemisphere, pp. 345-385.



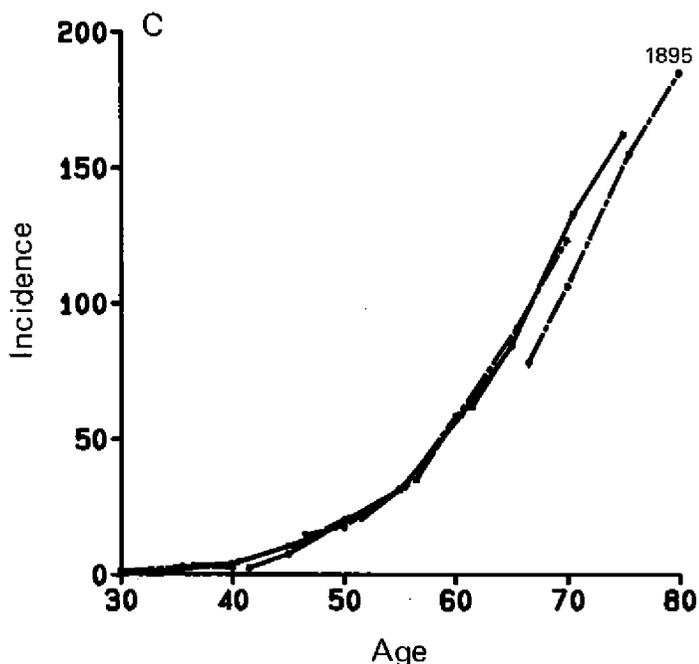


Fig. 4 (A) Données transversales par âge sur le cancer masculin de la vessie à Birmingham (Royaume-Uni), pour quatre périodes de temps entre 1960 et 1976; ----, 1973–1976; ....., 1968–1972; ———, 1963–1966; ———, 1960–1962. (B) Une présentation sous forme de cohortes (naissance) donne l'impression d'un effet de cohorte. Mais cette différence résulte totalement de l'inclusion du papillome de la vessie dans les données au cours des deux dernières périodes de temps. Les nombres 1895 et 1900 se rapportent aux personnes nées autour de ces dates. Pour plus de clarté, les autres cohortes ne sont pas étiquetées. (C) Lorsqu'on élimine les papillomes de la vessie, les courbes transversales (non indiquées) et de cohortes se recouvrent pratiquement.

qu'elle est plus forte au niveau du tronc chez l'homme et des membres chez la femme. Cette distribution a été jugée compatible avec un accroissement de l'exposition de la surface du corps aux rayonnements solaires.

Des registres du cancer collaborent à une étude qui vise à mieux définir la distribution topographique de la maladie, et ainsi à déterminer si elle correspond régulièrement à des zones exposées à la lumière solaire (D<sup>r</sup> I. Katz, Registre du Cancer d'Israël, Centre israélien d'Enregistrement du Cancer et des Maladies apparentées, Jérusalem, Israël, RA/81/016; D<sup>r</sup> R. Philipp, Department of Community Medicine, University of Bristol, Bristol, Royaume-Uni. RA/81/015); D<sup>r</sup> F. Foster, Department of Health, Wellington, Nouvelle-Zélande, RA/81/013). A ce jour, 10 registres du cancer ont envoyé des données. Malheureusement, ces informations sont déjà codées selon les grandes divisions topographiques de la CIM, qui ne sont pas les meilleures possibles pour examiner la distribution anatomique de ces tumeurs; une enquête prospective pourra être nécessaire. Parallèlement, une étude est en cours sur le mélanome viscéral et oculaire.

Il se peut que l'augmentation d'incidence du mélanome malin cutané résulte en partie de modifications des critères de diagnostic pour les lésions pigmentées de la peau. Afin de vérifier cette hypothèse, il est demandé à certains centres de fournir du matériel histologique pour les périodes situées autour de 1930, 1955 et 1980, ce qui permettra de déterminer si les critères ont réellement changé, et pour quelle catégorie de lésion. Le D<sup>r</sup> E. Van der Esch (Institut du Cancer des Pays-Bas), qui s'est occupé des essais cliniques du traitement de ce cancer à l'Organisation européenne de Recherche sur le Traitement du Cancer (OERTC), fait office de consultant.

### iii) *Cancer du poumon chez les Japonaises* (Mlle A. Hanai)

Le Centre a déjà étudié les fortes fréquences de cancer du poumon observées chez les Cantonnaises à Singapour et à Hong Kong<sup>34</sup>. Au Japon, la fréquence du cancer pulmonaire chez la femme s'est accrue de 50% au cours de 15 dernières années, et cette tumeur vient maintenant au sixième rang des causes de mortalité féminine par cancer. En 1973-1978, quelque 40% des 658 femmes d'Osaka ayant fait l'objet d'un diagnostic histologique de cancer pulmonaire présentaient un épithélioma glandulaire; soit une proportion double de celle observée chez 2260 hommes. Si 10% des hommes atteints d'épithélioma glandulaire ne fumaient pas, chez les femmes cette proportion atteignait presque 80%. Mlle Hanai, du Registre du Cancer d'Osaka, et présentement consultante du CIRC, a conçu une étude cas-témoins qui vise à examiner notamment l'influence de la tabagie passive et de la vitamine A alimentaire sur les taux de cancer à Osaka. Aux fins de comparaison, sont utilisées des informations sur la distribution histologique du cancer du poumon à Manchester, ville industrielle (M. T. Benn, Department of Epidemiology and Social Research, Christie Hospital & Holt Radium Institute, Manchester, Royaume-Uni) et en Angleterre et au pays de Galles (D<sup>r</sup> R. Balarajan, Office of Population Censuses and Surveys, Londres).

## 4. CANCER DES ENFANTS (D<sup>r</sup> C. S. Muir)

L'incidence du cancer des enfants est à peu près constante à travers le monde et elle ne varie, pour la plupart des localisations, que du simple au double environ, contrairement aux cancers qui apparaissent à un âge plus avancé. Les indices étiologiques sont peu nombreux (bien qu'on se soit récemment intéressé aux habitudes tabagiques et à la profession du père au moment de la conception). Interpréter les données publiées sur l'incidence du cancer des enfants est difficile, car la CIM est axée sur les localisations et la plupart des tumeurs de l'enfance naissent dans les tissus. C'est pourquoi on se propose de recueillir des données internationales sur le cancer des enfants selon un système de classement plus approprié et par année d'âge<sup>35</sup>. Un Groupe de travail se réunira vers la fin de 1982 pour donner ses avis sur la collecte de ces données, qui seraient publiées sous forme de volume supplémentaire dans la série *Cancer Incidence in Five Continents*.

<sup>34</sup> MacLennan, R., DaCosta, J., Day, N. E., Law, C. H., Ng, Y. K. & Shanmugaratnam, K. (1977) Risk factors for lung cancer in Singapore Chinese, a population with high incidence rates. *Int. J. Cancer*, 20, 854-860.

<sup>35</sup> Draper, G. J., Birch, J. M., Bithell, J. F., Kimmier Wilson, L. M., Leck, I., Marsden, H. B., Morris Jones, P. H., Stiller, C. A. & Swindell, R. (1982) *Childhood Cancer in Britain. Incidence, Survival and Mortality (Studies on Medical and Population Subjects No. 37)* Londres, HMSO.

## 5. NUTRITION ET CANCER (D<sup>r</sup> D. G. Zaridze)

Les investigations du Centre sur le rôle de l'alimentation et des facteurs connexes dans le cancer du gros intestin ont jusqu'ici été menées, pour l'essentiel, au travers de l'étude internationale de corrélation visant à déterminer la ration alimentaire réelle et d'études métaboliques des selles et des urines. Des techniques normalisées de mesure ont été élaborées pour l'évaluation de différents aliments et nutriments.

La première étude<sup>36</sup>, qui compare les habitudes alimentaires et la physiologie intestinale d'hommes d'âge mûr, d'une région urbaine du Danemark et d'une région rurale de Finlande entre lesquelles le risque de cancer du gros intestin varie dans le rapport de un à quatre, a révélé l'existence d'une relation inverse entre l'apport d'aliments riches en fibres et l'incidence du cancer du gros intestin. Contrairement aux premières observations, aucune corrélation positive n'est apparue entre l'apport de graisses et de protéines et cette incidence.

Les résultats de la deuxième étude<sup>37</sup>, qui portait sur des échantillons de populations de régions urbaines et rurales du Danemark et de Finlande, ont en général confirmé ceux de la première. En ce qui concerne l'apport de graisses et de protéines, on n'a pas observé de tendance parallèle à l'incidence du cancer du gros intestin. Pour la consommation de céréales et l'apport total de fibres alimentaires, une tendance inverse significative a été constatée. La concentration des acides biliaires dans les selles s'est révélée plus forte dans la région d'incidence élevée que dans celle de faible incidence, les deux autres régions accusant des valeurs intermédiaires. La masse fécale était inversement associée à l'incidence du cancer du gros intestin.

Une fois terminés ces travaux en Scandinavie, trois orientations ont été envisagées pour de futures recherches.

*Approche de corrélation transversale.* Afin de mieux vérifier l'hypothèse de la protection assurée par les fibres ou quelque autre facteur, on s'est proposé de renouveler l'étude scandinave, en opérant les modifications nécessaires, dans d'autres régions du monde où les apports de graisses et de protéines sont présumés élevés, et où un groupe de population accuse une incidence plus faible qu'un autre de cancer du gros intestin (par exemple, les Maoris et les non-Maoris en Nouvelle-Zélande, ou les autochtones et les Caucasiens à Hawaï).

*Approche cas-témoins.* Une étude cas-témoins des polypes adénomateux du gros intestin semble être la méthode la plus indiquée pour déterminer le risque individuel de ce cancer en fonction de la ration alimentaire et des caractéristiques fécales. L'examen de malades présentant des polypes adénomateux, plutôt que de cancéreux, a l'avantage de porter sur des personnes dont la maladie n'a probablement modifié elle-même ni l'alimentation ni les caractéristiques métaboliques connexes.

*Approche prospective.* Une vaste étude prospective sera sans doute nécessaire pour résoudre un grand nombre des problèmes qui n'ont pu trouver de solution dans le cadre d'autres approches, à savoir, notamment, celui du lien entre, d'une part, l'alimentation individuelle et les caractéristiques métaboliques connexes des personnes apparemment en bonne santé et, d'autre part, leur risque d'être ultérieurement atteintes de cancer.

Des groupes de travail réunis à Cambridge, Royaume-Uni, du 11 au 13 décembre 1979, et à Melbourne, Australie, du 28 au 30 octobre 1981, ont examiné les résultats des études du CIRC sur la nutrition et le cancer ainsi que l'orientation des futures recherches.

<sup>36</sup> IARC International Microecology Group (1977) *Lancet*, ii, 207-211.

<sup>37</sup> Jensen, O. M., MacLennan, R. & Wahrendorf, J. (1982) *Nutrit. Cancer*, 4, 5-19.

- a) *Etude cas-témoins sur les polypes adénomateux du gros intestin* (D<sup>r</sup> D. G. Zaridze, avec le concours du Professeur M. Crespi, Institut Regina Elena, Rome, RA/81/040, et du D<sup>r</sup> M. Hill, Public Health Laboratory Services, Centre for Applied Microbiology and Research, Salisbury, Royaume-Uni, RA/81/041)

Cette étude de cas et de témoins vise à élucider des facteurs de risque présumés (alimentation riche en graisses/viandes, forte concentration fécale de stéroïdes acides et neutres) ainsi que des facteurs protecteurs (alimentation riche en fibres, rétinol, acide ascorbique) pour le cancer du gros intestin chez les sujets qui présentent des lésions précurseurs, telles que polypes adénomateux du gros intestin et prolifération atypique de la muqueuse intestinale.

La collecte du matériel, commencée en 1982, se poursuivra en 1983-1985. Chaque groupe de cas comprendra quelque 150 malades, soit: 1) sujets présentant des adénomes avec dysplasie prononcée et cancer invasif au début; 2) sujets présentant des adénomes avec dysplasie de moindre degré; 3) sujets présentant une prolifération atypique *in situ* de la muqueuse intestinale. Le groupe témoin (sujets exempts d'adénome et de prolifération atypique *in situ* de la muqueuse intestinale) sera constitué de 450 personnes appariées séparément par sexe et par âge avec les cas dans chaque groupe.

- b) *Etude prospective sur le rôle de l'alimentation et des facteurs connexes dans les cancers de certaines localisations* (D<sup>r</sup> D. G. Zaridze, avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> E. Trell, Département de Médecine préventive, Université de Lund, Malmö, Suède; Professeur N. Sternby, Département de Pathologie, Hôpital général de Malmö, Suède; D<sup>r</sup> J. Cummings, Medical Research Council, Dunn Clinical Nutrition Centre, Cambridge, Royaume-Uni, RA/81/038; D<sup>r</sup> M. Hill, Public Health Laboratory Service, Centre for Applied Microbiology and Research, Royaume-Uni, RA/81/037; D<sup>r</sup> D. Thurnham, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres)

On envisage d'entreprendre à Malmö, Suède, une étude prospective sur le rôle de l'alimentation et des facteurs connexes dans le développement de cancers de certaines localisations. Cette étude a pour but de déterminer quels aspects particuliers de l'alimentation ou de la biochimie sanguine, fécale et urinaire peuvent éventuellement permettre de prévoir, chez des sujets apparemment en bonne santé, ceux qui sont susceptibles d'être atteints d'un cancer ou d'une forme particulière de cancer.

Quelque 23 000 hommes et 27 000 femmes, résidant à Malmö et âgés de 50 à 74 ans, seront inclus dans l'étude de cohorte, soumis à l'enquête et ultérieurement suivis. De chaque participant à l'étude on obtiendra les informations suivantes: caractéristiques socio-démographiques, antécédents de procréation, antécédents médicaux, antécédents familiaux de cancer, usage du tabac, consommation d'alcool et alimentation. En outre, des échantillons de sang, d'urine, de selles, de salive, de cheveux et d'ongles seront recueillis et conservés dans des conditions qui permettront d'entreprendre, 10 à 15 ans plus tard, des analyses chimiques ou autres des paramètres intéressants.

On a mis au point un programme initial, et diverses consultations concernant le plan de l'étude, la collecte des informations sur l'alimentation et le recueil et le stockage du matériel biologique ont eu lieu en 1982. L'étude pilote — dont l'étude de faisabilité et différentes études de validation, à commencer par la validation de la méthode de collecte des renseignements sur l'alimentation — débutera à la fin de 1982 et se poursuivra en 1983.

L'enquête initiale sur la cohorte et la collecte de matériel biologique sont provisoirement programmées pour 1984-1985; elles seront intégrées aux programmes de dépistage exécutés à Malmö par le Département de Médecine préventive.

- c) *Etude de l'alimentation en épidémiologie du cancer* (D<sup>r</sup> A. Geser et D<sup>r</sup> J. Wahrendorf, avec le concours du D<sup>r</sup> O. M. Jensen, Registre danois du Cancer, Copenhague, RA/81/012)

Dans les études épidémiologiques sur le cancer et l'alimentation, il est généralement intéressant de connaître la ration alimentaire consommée plusieurs années avant l'enquête, car une longue période de latence est très probable. Aussi est-il essentiel de déterminer avec quelle précision les interviews réalisées aujourd'hui reflètent les habitudes alimentaires antérieures de la personne interrogée.

Des renseignements irremplaçables sur la ration alimentaire consommée dans le passé existent au Danemark, où diverses organisations agricoles mènent depuis 1927 des enquêtes alimentaires sur des échantillons de ménages d'agriculteurs. L'étude actuelle a pour but fondamental de retrouver les sujets dont la ration alimentaire a été enregistrée il y a de nombreuses années (15 à 25 ans), et de les interroger aujourd'hui afin de déterminer avec quelle exactitude ils peuvent s'en souvenir. Les personnes interrogées sont également questionnées sur ce qu'elles mangent actuellement, afin qu'on puisse évaluer dans quelle mesure la consommation alimentaire indique les habitudes antérieures chez un individu.

Une étude par interrogatoire sur 80 personnes, qui avaient participé aux enquêtes alimentaires danoises en 1955 ou 1965, a été entreprise par «Jydske Landboforeninger», en coopération avec le Registre danois du Cancer et le Centre, en janvier 1982. Les interviews ont été réalisées par des diététiciens qualifiés qui ont utilisé un questionnaire modifié, analogue à celui qu'ils emploient normalement dans leurs enquêtes alimentaires. On a établi une excellente collaboration avec les personnes choisies, qui se sont volontiers soumises à des interrogatoires dont la durée pouvait atteindre une heure et demie. Une analyse sur ordinateur est en cours au Danemark afin de calculer la ration, passée et actuelle, de chaque individu pour 38 denrées différentes. Le Centre effectuera ensuite une autre analyse pour déterminer avec quelle précision les interviews actuelles rendent compte de la quantité d'aliments consommés dans le passé.

- d) *Etudes sur l'alcool et le cancer* (D<sup>r</sup> A. J. Tuyns et D<sup>r</sup> J. Estève)

- i) *Cancers œsophagien et autres en Normandie* (D<sup>r</sup> A. J. Tuyns)

L'analyse de la documentation recueillie au cours de l'étude cas-témoins dans le Calvados s'est poursuivie. Après la description détaillée des habitudes tabagiques dans l'échantillon de population, qui a maintenant été publiée<sup>38</sup>, on a procédé à des analyses semblables concernant l'usage de l'alcool. Si, dans tous les groupes d'âge, la consommation journalière moyenne d'alcool est de 37 g (hommes) et 10 g (femmes), les personnes âgées de plus de 55 ans absorbent souvent plus de cidre et de digestifs; les sujets d'âge moyen (35-54 ans) consomment davantage de vin; et les jeunes gens plus de bière et d'apéritifs. L'évolution des attitudes envers les boissons peut entraîner une évolution de la pathologie correspondante, cancer de l'œsophage compris<sup>39</sup>.

<sup>38</sup> Tuyns, A. J. & Hu, M. X. (1982) *Br. J. Addict.* (sous presse).

<sup>39</sup> Tuyns, A. J., Hu, M. X. & Péquignot, G. (1982) *Rev. Epidemiol. Santé publ.* (soumis pour publication).

On s'est efforcé de mesurer les risques relatifs bruts pour les cancers de l'œsophage, de l'estomac, du côlon, du rectum, du foie et du pancréas en fonction de la consommation de tabac et d'alcool. Ces risques ne différaient sensiblement de 1 pour aucun des cancers des voies digestives, à l'exception de celui de l'œsophage<sup>40</sup>.

Des analyses préliminaires de certaines denrées alimentaires ont été réalisées. Le goût pour les aliments salés s'avère être un important facteur de risque pour le cancer de l'œsophage, et il est également élevé pour les cancers de l'estomac et du côlon. Mais l'effet peut être indirect, car ce facteur est lié à d'autres facteurs comme la consommation d'alcool<sup>41</sup>.

- ii) *Etudes sur le cancer du larynx en Europe méridionale* (D<sup>r</sup> A. J. Tuyns et D<sup>r</sup> J. Estève, avec le concours des chercheurs ci-après : D<sup>r</sup> A. Zubiri, Registre du Cancer de Saragosse, Espagne; D<sup>r</sup> A. del Moral, Département de la Santé de Navarre, Pampelune, Espagne; D<sup>r</sup> B. Terracini, Institut de Pathologie, Université de Turin, Italie; D<sup>r</sup> F. Berrino, Institut national du Cancer, Milan, Italie; M. L. Raymond, Registre genevois des Tumeurs, Suisse; D<sup>r</sup> H. Sancho-Garnier et D<sup>r</sup> E. Benhamou, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France)

Sept centres de quatre pays participent à cette étude, qui vise à démêler les effets respectifs du tabac, de l'alcool et des facteurs professionnels sur l'incidence du cancer laryngé de diverses sous-localisations. En 1981-1982, les directeurs de recherches se sont réunis à trois reprises — deux fois à Lyon et une fois à Genève. L'étude progresse de manière satisfaisante et la collecte des données devrait prendre fin en 1983. On a procédé à une première analyse des informations cliniques, et une étude de l'évolution du cancer du larynx dans le temps a maintenant été publiée<sup>42</sup>.

Une analyse préliminaire du rôle du tabac et de l'alcool a été entreprise à partir de la documentation recueillie dans le Calvados. Ces deux facteurs déterminent une augmentation significative du risque des cancers du larynx, de l'oropharynx et de l'hypopharynx, ainsi que de l'œsophage, contrairement aux observations faites pour d'autres cancers des voies digestives.

- iii) *Cancer des voies digestives en Belgique* (D<sup>r</sup> A. J. Tuyns, avec le concours de Mme L. Ravet-Ramioul, Laboratoire d'Epidémiologie, Ecole de Santé publique, Bruxelles, RA/78/014, et d'un groupe de cardiologues; étude financée par le Fonds belge pour la Recherche scientifique)

On continue de collecter les cas nouveaux de cancer œsophagien dans les deux provinces intéressées, et de cancer gastrique dans une province (Liège). Le recrutement de tous les autres cas nouveaux a pris fin.

Le tableau 18 indique le nombre de personnes interrogées au 31 décembre 1981. La distribution des cas est identique à celle de la mortalité sur laquelle l'étude est fondée.

Une communication sur l'épidémiologie des cancers du côlon et du rectum a été présentée en Belgique, à la Société royale de Gastro-entérologie<sup>43</sup>.

<sup>40</sup> Tuyns, A. J., Péquignot, G., Guignoux, M. & Valla, A. (1982) *Int. J. Cancer* (sous presse).

<sup>41</sup> Tuyns, A. J. (1982) *Nutrit. Cancer* (soumis pour publication).

<sup>42</sup> Tuyns, A. J. (1982) In: Magnus, K., ed., *Trends in Cancer Incidence, Causes and Practical Implications*, Washington DC, Hemisphere, pp. 199-214.

<sup>43</sup> Tuyns, A. J. (1982) *Acta gastro-enterol. belg.* (sous presse).

Tableau 18. Cas de cancer des voies digestives dans deux provinces belges

Localisation	Flandres orientales	Liège
Œsophage	46	24
Estomac	287	107
Côlon	378	265
Rectum	295	190
TOTAL	1006	1592

## 6. GÉNÉTIQUE ET CANCER — ÉTUDES FAMILIALES EN ISLANDE (avec le concours du D<sup>r</sup> H. Tulinius, Registre islandais du Cancer, Reykjavik)

L'analyse complète du risque familial de cancer du sein dans les 477 généalogies initiales a été publiée<sup>44</sup>. On a achevé d'établir 200 autres généalogies dont les données sont en cours de traitement. Le degré de risque pour d'autres formes de cancer fait l'objet d'une évaluation dans les familles choisies, au moyen d'un probant de cancer du sein. On s'emploie à établir les généalogies des premiers cas de cancer du sein enregistrés en Islande, soit chez les femmes nées entre 1834 et 1875. A ce jour, ont été établies 15 généalogies pour un total de quelque 6000 membres familiaux.

Les informations concernant les cancers autres que celui du sein dans les familles reposent, pour l'instant, sur les données du registre du cancer depuis 1955. On les complètera par les renseignements contenus dans les certificats de décès depuis 1930. A l'avenir, l'attention se portera sur d'autres cancers comme probants.

## 7. MÉCANISMES DE LA CANCÉROGENÈSE

### a) *Études sur la réparation de l'ADN et le métabolisme des cancérrogènes*

L'intérêt biologique des altérations et des processus de réparation spécifiques de l'ADN induits par les composés *N*-nitrosés alcoylants a continué de faire l'objet d'investigations. Ces études ont pour but d'examiner la base cellulaire et moléculaire des puissants effets cancérrogènes, spécifiques d'organe et d'espèce, qu'exerce ce groupe de cancérrogènes, car de telles informations permettraient peut-être d'appuyer sur des fondements scientifiques plus solides l'extrapolation à l'homme des données expérimentales.

- i) *Modulation de la réparation de l'ADN dans des cellules mammaliennes exposées à des doses multiples d'agents alcoylants* (D<sup>r</sup> R. Montesano, D<sup>r</sup> A. Likhachev, Mlle H. Brésil, Mme G. Planche-Martel, Mlle C. Drevon et Mme C. Piccoli, avec le concours du D<sup>r</sup> G. P. Margison, Paterson Laboratories, Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester, Royaume-Uni, et du D<sup>r</sup> A. E. Pegg, The Milton S. Hershey Medical Center, Pennsylvania State University, Hershey, PA, Etats-Unis d'Amérique)

<sup>44</sup> Tulinius, H., Day, N. E., Bjarnason, O., Geirsson, G., Johannesson, G., Liceaga de Gonzalez, M. A., Sigvaldason, H., Bjarnadottir, G. & Grimsdottir, K. (1982) *Int. J. Cancer*, 29, 365-371.

Dans le foie de rats soumis à l'administration répétée de faibles doses de *N*-nitrosodiméthylamine, la méthyl-O<sup>6</sup>guanine est éliminée en plus forte quantité que les autres bases alcoylées de l'ADN. Cet effet a été observé dans l'ADN du foie entier, et, au cours de l'année, on s'est attaché à l'examiner dans les diverses populations cellulaires hépatiques (parenchymateuse et non parenchymateuse).

On s'est également efforcé d'observer dans des cellules en culture le phénomène «d'adaptation» décrit dans *Escherichia coli*. Les cellules de la lignée épithéliale hépatique IAR-27, qui avaient été prétraitées par une dose subtoxique de *N*-méthyl-*N*-nitro-*N*-nitrosoguanine, ont manifesté une capacité de survie notablement accrue lors d'une exposition ultérieure à la *N*-nitrosométhylurée<sup>45</sup>.

- ii) *Elimination de la méthyl-O<sup>6</sup>guanine de l'ADN par des cellules hépatiques humaines* (D<sup>r</sup> R. Montenaso, D<sup>r</sup> J. Hall, D<sup>r</sup> G. Lenoir, Mlle H. Brésil et Mlle O. Deblock, avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> M. Roberfroid, Unité de Toxicologie biochimique et de Cancérologie, Université catholique de Louvain, Bruxelles; D<sup>r</sup> C. von Bahr, Institut Karolinska, Laboratoire de Pharmacologie clinique, Huddinge, Suède, RA/81/025; D<sup>r</sup> A. E. Pegg, The Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, PA, Etats-Unis d'Amérique)

Lors d'épreuves *in vitro* utilisant l'ADN méthylé comme substrat, des fractions de foie humain se sont avérées catalyser l'élimination de la méthyl-O<sup>6</sup>guanine. La quantité éliminée était proportionnelle à la quantité de protéine ajoutée (figure 5), et la déperdition de méthyl-O<sup>6</sup>guanine s'accompagnait d'une formation stœchiométrique de guanine dans l'ADN et de *S*-méthylcystéine dans la protéine (tableau 19); ce qui indique que le foie humain contient une protéine semblable à celle déjà observée dans les bactéries exposées aux agents alcoylants. La protéine agit comme une

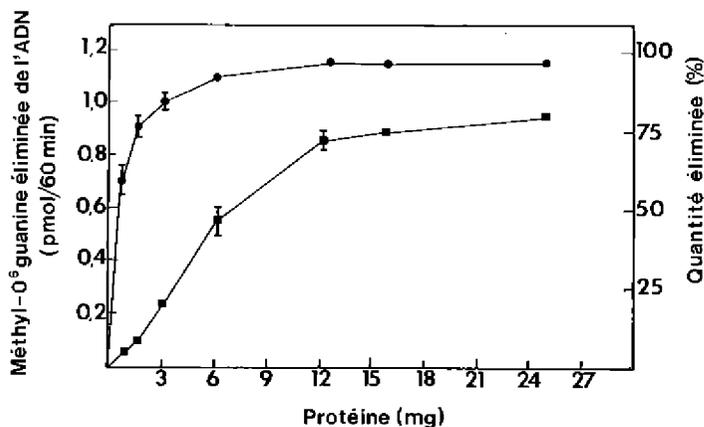


Fig. 5 Elimination de la méthyl-O<sup>6</sup>guanine de l'ADN par des échantillons de foie murin (■) ou humain (●). La quantité de méthyl-O<sup>6</sup>guanine éliminée en 60 minutes d'incubation avec la protéine est indiquée  $\pm$  écart type. Le substrat d'ADN contenait 1,2 pmol de méthyl-O<sup>6</sup>guanine; l'ordonnée de droite indique le pourcentage de la quantité totale éliminée.

<sup>45</sup> Montenaso, R., Brésil, H., Drevon, C. & Piccoli, C. (1982) *Biochimie*, **64**, 591-594.

Tableau 19. Caractérisation des produits de l'incubation de l'ADN contenant de la MeGua avec des extraits de foie humain ou murin

Extrait	Substrat	Produits, pmol/mg protéine		
		MeGua éliminée de l'ADN	S-Méthylcystéine <sup>2</sup> formée dans la protéine	Guanine produite dans l'ADN
Foie humain 1	ADN de thymus de veau méthylé	0,64	0,54	ND
	Poly (dG,dC,m <sup>6</sup> dG)	0,68	ND	0,66
Foie humain 2	ADN de thymus de veau méthylé	0,74	0,66	ND
	Poly(dG,dC,m <sup>6</sup> dG)	0,72	ND	0,74
Foie de rat	ADN de thymus de veau méthylé	0,081	0,076	ND
	Poly(dG,dC,m <sup>6</sup> dG)	0,077	ND	0,073

Les résultats sont indiqués pour 2 échantillons différents de foie humain avec une enzyme de foie de rat partiellement purifiée. Aux fins de comparaison, ils sont exprimés en pmol éliminée par mg de protéine surnageante, mais les dosages ont été effectués avec 1 à 2 mg des extraits humains et l'équivalent de 15 mg de protéine surnageante de foie de rat.

ND – non déterminée.

<sup>2</sup> Après oxydation par le peroxyde d'hydrogène, quelque 65 % de la radioactivité identifiée comme S-méthylcystéine ont été convertis en produit avec une position d'éluion analogue à celle de la S-méthylcystéine sulfone.

transméthylase, transférant le groupe méthylé intact, de la méthyl-O<sup>6</sup>guanine de l'ADN à un résidu de cystéine sur cette protéine. Une activité semblable s'observe dans le foie de rongeur, mais dans le foie humain la réactivité s'est avérée quelque 10 fois plus forte. En revanche, on n'a pas constaté de différence entre les extraits de foie humain et de rat quant à la catalysation de la déperdition d'un autre produit de méthylation, la méthyl-7guanine, à partir de l'ADN alcoylé<sup>46, 47</sup>. Le foie est l'organe le plus susceptible d'être alcoylé après une exposition à d'éventuels agents alcoylants exogènes, comme la N-nitrosodiméthylamine. Ces résultats indiquent que le foie humain possède une importante aptitude à réparer la méthyl-O<sup>6</sup>guanine, substance mise en cause comme produit essentiel de l'ADN dans la cancérogenèse et la mutagenèse.

L'aptitude de diverses lignées cellulaires lymphoblastoïdes de malades atteints d'ataxie-télangiectasie (homo- et hétérozygotes) à réparer diverses bases alcoylées de l'ADN fait également l'objet d'investigations.

- iii) *Effets de l'administration de certains composés N-nitrosés à des femelles gravides sur la cancérogenèse, la méthylation et la réparation de l'ADN dans les tissus fœtal et maternel* (D<sup>r</sup> A. Likhachev, Mlle O. Deblock et D<sup>r</sup> H. Ohshima, avec le concours du D<sup>r</sup> V. Alexandrov, du D<sup>r</sup> V. Anisimov, du D<sup>r</sup> A. Ovsyannikov et du D<sup>r</sup> M. Korsakov, Institut d'Oncologie N. N. Petrov, Leningrad, URSS)

Un dérivé relativement stable de la N-nitrosodiméthylamine, la N-méthyl-N-acétoxyméthyl-nitrosamine (DMN-OAc), est puissamment cancérogène chez le rat adulte. Mais l'administration d'une dose unique de DMN-OAc, par voie intraveineuse, à des rattes en fin de gestation, ne s'est pas

<sup>46</sup> Pegg, A. E., Roberfroid, M., von Bahr, C., Foote, R. S., Mitra, S., Brésil, H., Likhachev, A. & Montesano, R. (1982) *Proc. natl Acad. Sci. USA*, **79**, 5162-5165.

<sup>47</sup> Montesano, R., Brésil, H. & Pegg, A. E. (1982) In: Magee, P. N., ed., *Banbury Center Report*, **12** (sous presse).

révélée cancérigène pour les descendants. Parallèlement, des études ont montré que le niveau des purines méthylées était faible dans l'ADN de divers tissus fœtaux, et la méthyl-O<sup>6</sup>guanine n'a été détectée que dans l'ADN du foie et du cerveau. Afin de déterminer pour quelle raison la DMN-OAc n'a pas d'effet cancérigène transplacentaire, on a examiné sa concentration dans le fœtus, par chromatographie gaz-liquide utilisant un analyseur d'énergie thermique. Dans le sang maternel, le cancérigène était métabolisé en 1 minute, et la concentration de DMN-OAc dans les tissus fœtaux n'atteignait que 1/200 d'une valeur théorique. L'activité d'estérase métabolisant les cancérigènes, qui catalyse la formation d'espèces alcoylantes appropriées, était maximale dans le rein et le foie maternels; elle était aussi relativement élevée dans les tissus fœtaux, où elle s'avérait en moyenne inférieure de la moitié à celle observée dans les tissus maternels correspondants. Aussi les facteurs déterminants de l'inefficacité de la DMN-OAc comme cancérigène transplacentaire étaient-ils sa rapide décomposition dans la circulation maternelle et son lent franchissement du placenta.

On s'est aussi livré à des études comparatives sur la méthylation de l'ADN dans les tissus fœtal et maternel de rattees traitées à la *N*-nitroso-*N*-méthylurée (NMU) à la fin de la période de gestation. On sait que la NMU est un puissant cancérigène transplacentaire chez le rat. Le taux maximal de purines méthylées a été observé dans l'ADN des tissus maternel et fœtal 2 heures après le traitement, les concentrations dans les tissus fœtaux étant égales à la moitié ou aux 3/4 des valeurs correspondantes dans les tissus maternels. Par ailleurs, la méthyl-O<sup>6</sup>guanine persistait à des concentrations maximales dans l'ADN du cerveau et du rein fœtaux, organes cibles de l'effet transplacentaire de la NMU. Ces données conduisent à penser que les tissus fœtaux doivent être très perméables à la NMU. Une étude est en cours sur l'aptitude de la NMU à franchir le placenta murin.

- iv) *Effets de l'âge sur la méthylation et la réparation de l'ADN chez des rats exposés à la NMU* (D<sup>r</sup> A. Likhachev et Mlle O. Deblock, avec le concours du D<sup>r</sup> V. Anisimov, du D<sup>r</sup> A. Ovsyannikov et du D<sup>r</sup> M. Korsakov, Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS)

Des rats d'âges différents se sont révélés répondre de manière non uniforme aux effets cancérigènes de la NMU<sup>48</sup>. Afin d'examiner le rôle éventuel de la méthylation et de la réparation de l'ADN dans ces différences de sensibilité, on a entrepris une expérience qui comporte l'étude de la formation et de la déperdition des purines méthylées dans l'ADN de groupes de rats appropriés.

b) *Cancérogenèse et mutagenèse chimiques dans des cellules en culture*

- i) *Marqueurs cellulaires et biochimiques de la transformation néoplasique des cellules épithéliales en culture* (D<sup>r</sup> Y. M. Vasiliev, Centre de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou, RA/79/010)

Des recherches antérieures ont montré que l'évolution néoplasique des cellules épithéliales hépatiques IAR s'accompagne de modifications morphologiques qui traduisent la réduction progressive de leur aptitude à former des contacts intercellulaires et avec le substrat. Les modifications morphologiques accompagnant également la transformation apparaissent corrélées avec celles de la distribution des fibres de fibronectine et des faisceaux de microfilaments. Pour obtenir ces résultats, on a eu recours à la microscopie électronique à balayage et à un examen immunomorphologique

<sup>48</sup> Anisimov, V. (1981) *Exp. Pathol.*, **19**, 81-90.

utilisant des anticorps contre l'actine et la fibronectine<sup>49</sup>. De nouveaux marqueurs potentiels de la transformation associée aux altérations du cytosquelette et des contacts cellulaires ont été étudiés dans la même grande série de lignées cellulaires IAR tumorigènes et non tumorigènes, par immunofluorescence et au moyen d'anticorps contre la tubuline; pour examiner les contacts cellule-substrat, on a eu recours à la microscopie interférentielle et l'on a accru la sécrétion du procollagène (types I et III) et de la fibronectine dans le milieu.

ii) *Activité d'aryl hydrocarbure hydroxylase (AHH) dans des cellules de peau humaine en culture* (D<sup>r</sup> T. Kuroki, Université de Tokyo, Japon)

L'activité d'AHH (de base et induite par le benz[a]anthracène) a été mesurée dans des cellules épidermiques et dermiques isolées de peau humaine et cultivées *in vitro*. Les résultats indiquent que les cellules épidermiques manifestent une plus forte activité d'AHH, de base ou induite, que les cellules dermiques; ils confirment les observations antérieures selon lesquelles ces cellules métaboliseront différemment le benz[a]pyrène<sup>50</sup>.

c) *Modes d'action des promoteurs tumoraux* (D<sup>r</sup> H. Yamasaki, Mlle N. Martel, D<sup>r</sup> A. Lyubimov et Mlle E. Hamel)

De récentes études sur le mode d'action des esters de phorbol promoteurs tumoraux indiquent qu'il diffère de celui des cancérigènes classiques<sup>51</sup>. Notre approche du problème repose sur l'hypothèse que l'action primaire des esters de phorbol promoteurs tumoraux s'exerce sur la membrane cellulaire, et ne module qu'ensuite l'expression génique<sup>52</sup>.

Grâce aux méthodes mises au point par l'équipe de Blumberg<sup>53</sup>, nous avons mis en évidence un type de liaison saturable et de forte affinité des esters de phorbol avec les cellules de l'érythroleucémie de Friend<sup>54</sup>, les lignées cellulaires hépatiques de rat, les cellules Balb 3T3 transformables et les cellules de membrane amniotique humaine en culture. Nos études phylogénétiques ont pu révéler des sites de liaison analogues chez un nématode (avec le concours du D<sup>r</sup> Ouazana<sup>55</sup>), chez l'hydre (avec le concours du D<sup>r</sup> Y. Shiba<sup>56</sup>) et chez l'éponge d'eau douce (avec le concours du D<sup>r</sup> G. Garrone). Ces résultats suggèrent l'existence d'une forte conservation des sites de liaison des esters de phorbol chez les organismes multicellulaires.

L'hypothèse a été émise que les esters de phorbol se lieraient aux récepteurs cellulaires qui ont normalement pour fonction de fixer certains coordonnés physiologiques. En vue d'identifier ces coordonnés, nous recherchons un facteur inhibant la liaison des esters de phorbol aux récepteurs cellulaires. Nos résultats préliminaires conduisent à penser que le placenta humain contient un tel facteur (avec le concours du D<sup>r</sup> J. L. Tayot) et nous l'avons purifié une cinquantaine de fois. Ce facteur est extrêmement thermostable mais sensible à la digestion par la pepsine; les études ciné-

<sup>49</sup> Bannikov, G. A., Guelstein, V. I., Montesano, R., Tint, I. S., Tomatis, L., Troyanovsky, S. M. & Vasiliev, J. M. (1982) *J. Cell Sci.*, **54**, 47-67.

<sup>50</sup> Kuroki, T., Hosomi, J. & Nemoto, N. (1981) *Gann Monogr. Cancer Res.*, **27**, 59-71.

<sup>51</sup> Weinstein, I. B., Yamasaki, H., Wigler, M., Lee, L. S., Fisher, P. B., Jeffrey, A. M. & Grunberger, D. (1979) In: Griffin, A. C. & Shaw, C. R., eds. *Carcinogens: Identification and Mechanisms of Action*, New York, Raven Press, pp. 399-418.

<sup>52</sup> Yamasaki, H., Drevon, C. & Martel, N. (1982) In: Hecker, E., ed., *Cocarcinogenesis and Biological Effects of Tumor Promoters*, New York, Raven Press, pp. 359-377.

<sup>53</sup> Driedger, P. E. & Blumberg, P. M. (1980) *Proc. natl. Acad. Sci. USA*, **77**, 567-571.

<sup>54</sup> Yamasaki, H., Drevon, C. & Martel, N. (1982) *Carcinogenesis*, **3**, 905-910.

<sup>55</sup> Ouazana, R., Mounier, N., Brun, J., Drevon, C., & Yamasaki, H. (1981) In: *Cold Spring Harbor Symposium on C. elegans*, Cold Spring Harbor, New York, Cold Spring Harbor Laboratory (résumé).

<sup>56</sup> Shiba, Y., Kanno, Y. & Yamasaki, H. (soumis pour publication).

tiques indiquent, cependant, qu'il inhibe de manière non compétitive la liaison des esters de phorbol. Son rôle dans le processus de cancérogenèse n'apparaît pas encore clairement.

Avec le concours du D<sup>r</sup> Kanno et du D<sup>r</sup> Enomoto, de l'Université d'Hiroshima, nous avons montré, par une méthode électrophysiologique, que les esters de phorbol promoteurs tumoraux inhibent de manière réversible la formation et le maintien de la communication de raccordement entre les cellules épithéliales de la membrane amniotique humaine<sup>57</sup>. Selon nos résultats récents,

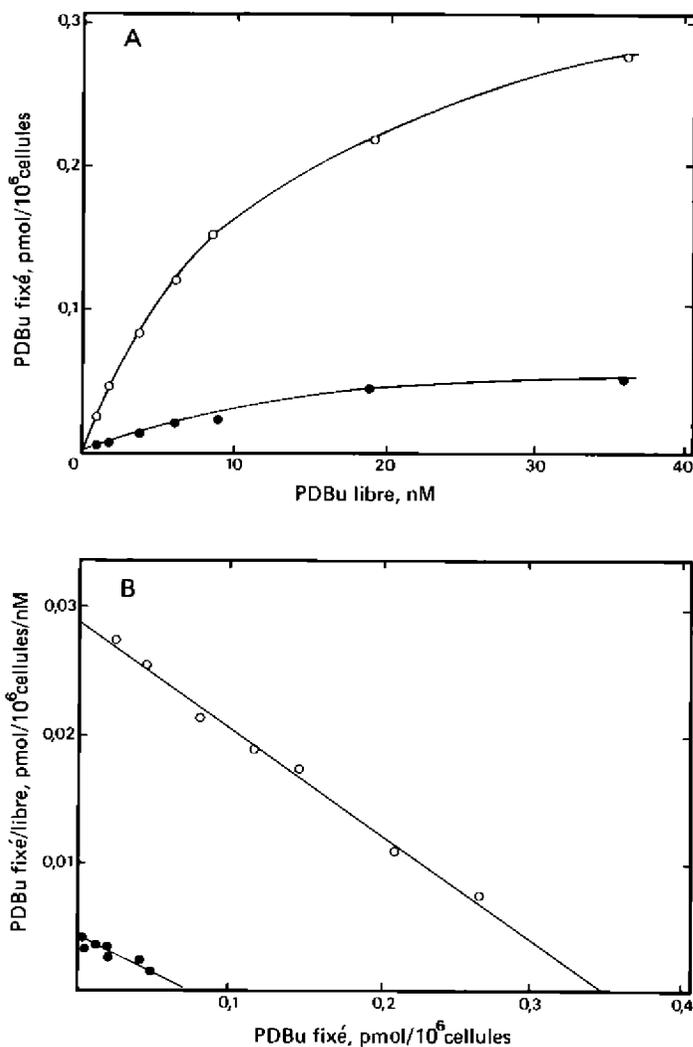


Fig. 6 Liaison spécifique du (<sup>3</sup>H)-phorboldibutyrate (PDBu) aux cellules intactes de l'érythroleucémie de Friend (FELC), avant et après une culture de longue durée en présence de TPA (*O*-tétradécanoyl-12 phorbol-acétate-13). (A) Courbe de saturation avec des concentrations croissantes de (<sup>3</sup>H)-PDBu. (B) Analyse Scatchard de la liaison spécifique du (<sup>3</sup>H)-PDBu: ●, clone FELC témoin TS 19-101; ○, clone FELC TS 19-101 cultivé en présence d'hexaméthylène bisacétamide et de TPA (232-235 passages en série).

<sup>57</sup> Enomoto, T., Sasaki, Y., Shiba, Y., Kanno, Y. & Yamasaki, H. (1981) *Proc. natl Acad. Sci. USA*, **78**, 5628-5632.

l'inhibition réversible par le TPA de la communication intercellulaire serait médiée par la liaison spécifique du TPA aux récepteurs cellulaires et une synthèse macromoléculaire ne serait pas nécessaire. Comme une synthèse de la protéine n'est pas requise à nouveau pour rétablir la communication après l'élimination du TPA, il semble que le TPA ne détruise pas la structure de raccordement mais réprime plutôt sa fonction.

Nous avons provoqué une répression de longue durée de la différenciation induite des cellules de l'érythroleucémie de Friend<sup>58</sup>. Mais l'inhibition par le TPA de la différenciation cellulaire est réversible: si l'on ôte le TPA du milieu de culture, les cellules subissent une différenciation érythroïde normale. Après une culture de longue durée des cellules de Friend avec le TPA, on a cependant observé une perte sensible des récepteurs d'esters de phorbol — le nombre initial de sites de liaison était réduit de 80 % après deux années en culture (figure 6). Une réduction analogue des récepteurs a été observée dans d'autres cellules.

Lorsque des cellules de Friend sont induites à se différencier, l'ARNm spécifique de globine s'accumule dans le cytoplasme. Mais aussi longtemps que le milieu de culture contient du TPA, aucune accumulation d'ARNm globinique n'est observée (avec le concours du Dr Ostertag). Si l'on ôte le TPA du milieu de culture, on constate une rapide accumulation de l'ARNm, suivie d'une différenciation cellulaire terminale (figure 7); ce qui permet de conclure que le TPA est un puissant modulateur des expressions géniques spécifiques<sup>59</sup>.

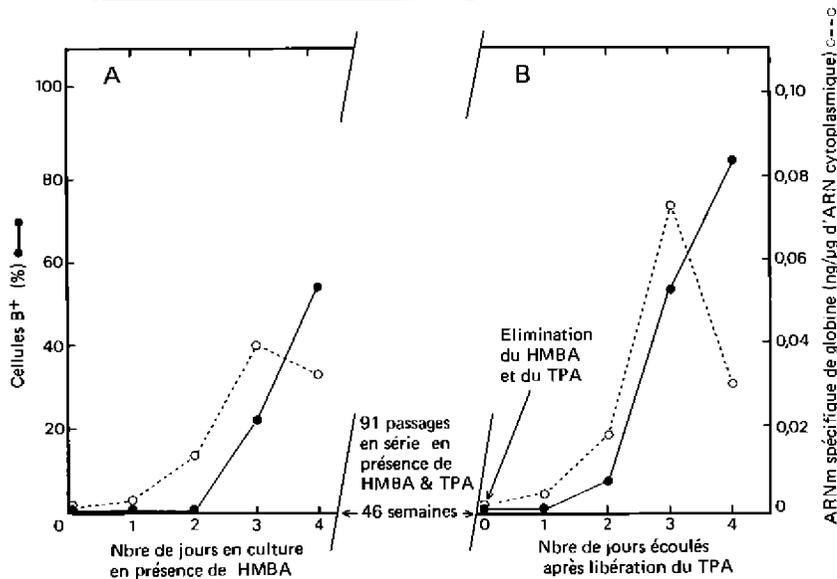


Fig. 7 Effets du HMBA (hexaméthylène bisacétamide) et du TPA (*O*-tétradécanoyl-12 phorbol-acétate-13) sur l'accumulation d'ARNm de globine cytoplasmique et sur la différenciation des cellules de l'érythroleucémie de Friend (FELC). (A) Clonage FELC TS 19-101 cultivé en présence de 4 mM de HMBA; (B) clonage FELC TS 19-101 cultivé pendant 46 semaines (91 passages en série) en présence de 100 ng/ml de TPA et de 4 mM de HMBA.

<sup>58</sup> Yamasaki, H., Saint-Vincent, L. & Martel, N. (1980) *Cancer Res.*, **40**, 3780-3785.

<sup>59</sup> Yamasaki, H., Martel, N., Fusco, A. & Ostertag, W. (soumis pour publication).

d) *Rôle des virus et des anomalies cytogénétiques dans l'étiologie du cancer humain*

Ce programme a pour principal objectif d'évaluer le rôle étiologique des virus et des modifications cytogénétiques non aléatoires dans l'étiologie du cancer humain. A cette fin, le Centre se livre à des recherches en laboratoire liées aux études épidémiologiques. Dans le passé, on a choisi comme prototypes, pour ces investigations, le virus d'Epstein-Barr (EBV), les lymphomes malins de type Burkitt (BL) et les cancers du rhinopharynx (NPC). Plus récemment, on s'est surtout attaché à caractériser le lymphome de type Burkitt en dehors des régions de forte incidence, et principalement en Europe. Une fois la maladie mieux caractérisée du double point de vue épidémiologique et clinique, un grand nombre de lignées continues de lymphome, établies dans le cadre de ce programme, ont fait l'objet de recherches en laboratoire qui ont apporté des éclaircissements sur les rôles respectifs de l'EBV et des translocations chromosomiques dans le développement du BL.

L'association avec l'EBV et le composant immunogénétique du NPC ont été étudiés au Maroc. Parallèlement, on a consacré des efforts considérables à la collecte, au stockage et à la redistribution, aux laboratoires collaborateurs, de matériel biologique.

i) *Etudes sur l'étiologie du lymphome de Burkitt (D<sup>r</sup> A. Geser)*

1) *Etude prospective du lymphome de Burkitt dans le district de West Nile, Ouganda.* Comme le rapport annuel précédent l'indiquait<sup>60</sup>, ce projet a pris fin en janvier 1981; ses résultats définitifs ont été publiés en 1982<sup>61</sup>.

2) *Essai de prophylaxie antipaludique et incidence du lymphome de Burkitt, région de Mara, Tanzanie* (avec le concours du D<sup>r</sup> G. Brubaker, Shirati Mission Hospital, Musoma, Tanzanie, RA/71/007 et du D<sup>r</sup> C. Draper, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, RA/82/018; projet partiellement financé par le National Cancer Institute des Etats-Unis d'Amérique, au titre du contrat No 1-CP-91009).

Un seul cas nouveau de lymphome de Burkitt (BL) a été constaté dans le North Mara en 1981, ce qui confirme la faible incidence de la maladie dans le district. Comme l'indiquait le rapport annuel précédent<sup>61</sup>, dans le North Mara, l'essai de prophylaxie antipaludique n'a pas eu pour effet de réduire la parasitémie paludéenne dans la population d'enfants; il apparaît donc que la régression observée de l'incidence du BL ne résulte pas de nos efforts de lutte antipaludique. La surveillance des anticorps antipaludiques chez les enfants, au cours de l'essai de prophylaxie, ainsi que les résultats connus en mai 1982 indiquent que les titres d'anticorps auraient sensiblement diminué de 1979 à 1980 dans le North Mara. Aussi demeure-t-il possible que la prophylaxie antipaludique mise en œuvre par le projet de recherche dans le North Mara explique, en partie du moins, la tendance à décroître de l'incidence du BL.

Des dispositions sont actuellement prises pour poursuivre le dépistage actif des cas de BL dans la région de Mara (sud et nord) pendant quelques années encore (jusqu'en 1985) et confirmer la tendance observée. On a également décidé de procéder à une analyse plus complète des nombreuses données sur le paludisme recueillies dans le district de West Nile comme dans la région de Mara, afin de décrire de manière plus précise l'association entre l'infection paludéenne et l'incidence du BL, et d'obtenir une solide base de référence paludologique à laquelle l'évolution future de l'incidence du BL pourra être comparée. L'analyse des données actuelles sera réalisée avec le concours du D<sup>r</sup> C. Draper, London School of Hygiene and Tropical Medicine, et du D<sup>r</sup> G. Brubaker, Shirati Hospital.

<sup>60</sup> Centre international de Recherche sur le Cancer (1981) *Rapport annuel 1981*, Lyon, pp. 44-45.

<sup>61</sup> Geser, A., de Thé, G., Lenoir, G., Day, N. E. & Williams, E. H. (1982) *Int. J. Cancer*, 29, 397-400.

ii) *Activités de laboratoire liées à l'exécution de programmes sur le terrain* (D<sup>r</sup> G. Lenoir, Mlle C. Bonnardel, Mme M. F. Lavoué et Mme S. Pauly)

1) *Etudes sur le lymphome de Burkitt africain* (avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> G. Bornkamm, Institut de Virologie, Centre de Santé, Fribourg, RFA; D<sup>r</sup> G. Klein, Institut Karolinska, Stockholm; D<sup>r</sup> D. Wright, University of Southampton, Royaume-Uni)

Sur les trois projets visant à étudier l'association entre l'EBV et le BL africain, deux ont maintenant pris fin et le troisième est en cours d'achèvement.

— Un rapport final de l'étude prospective conduite dans le district ougandais de West Nile<sup>62</sup> a indiqué que les titres élevés d'anticorps anti-antigène de la capsid virale EBV s'observent jusqu'à six ans avant le développement des tumeurs, ce qui corrobore l'hypothèse selon laquelle le déclenchement du BL peut survenir à un âge très précoce, et renforce les indices épidémiologiques du rôle étiologique du virus dans le BL. La figure 8 résume les résultats obtenus.

— Les études des marqueurs de l'EBV dans un important groupe de cas de BL d'Afrique orientale ont révélé qu'une faible proportion (4 %) des cas de BL apparaissant dans des régions de forte incidence — Afrique centrale, par exemple — ne sont pas associés au virus et peuvent donc être étroitement comparés au lymphome de type BL survenant dans des régions de faible incidence comme l'Europe et l'Amérique du Nord<sup>63</sup>.

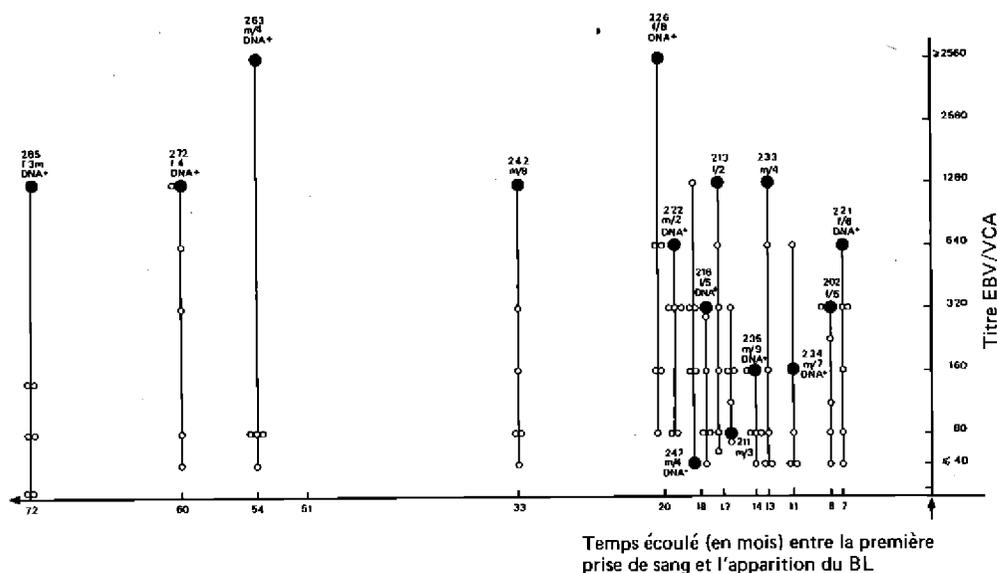


Fig. 8 Titres d'anticorps anti-antigène de la capsid virale du virus d'Epstein-Barr (EBV/VCA), dans des sérums recueillis, avant l'apparition de la tumeur, sur des malades atteints de lymphome de Burkitt (BL) (●) et sur des témoins (○). Sexe et âge exprimés en années ou mois (m) au moment de la prise de sang préalable.

<sup>62</sup> Geser, A., de Thé, G., Lenoir, G., Day, N. E. & Williams, E. H., (1982) *Int. J. Cancer*, **29**, 397-400.

<sup>63</sup> Geser A., Lenoir, G. M., Anderson-Anvret, M., Bornkamm, G., Klein, G., Williams, E. H., Wright, D. H., & de Thé, G. (soumis pour publication).

— Afin de déterminer si la régression de l'incidence du BL observée en Tanzanie peut être liée à des modifications du tableau de l'infection par l'EBV dans ce pays, on a entrepris un enquête sérologique avec le concours du D<sup>r</sup> G. Brubaker (voir la section ci-dessus).

2) *Etudes sur le lymphome de type BL en France* (avec le concours du D<sup>r</sup> T. Philip, Centre Léon-Bérard, Lyon)

L'apparition sporadique de lymphomes présentant des caractéristiques histopathologiques analogues à celles du BL a été signalée hors d'Afrique. Une enquête est en cours en Europe, et en France en particulier, pour caractériser la fréquence de ces lymphomes, leur association avec l'EBV et leurs particularités cytogénétiques. Les résultats préliminaires<sup>64</sup> de l'étude des cas recueillis dans la région de Lyon indiquent ce qui suit: 1) les lymphomes de type Burkitt peuvent constituer jusqu'à 20 à 50% des lymphomes non hodkiniens chez les enfants; 2) 10 à 20% seulement des cas se révèlent être associés à l'EBV; 3) sur le plan clinique, ces lymphomes apparaissent très semblables à ceux décrits chez les Africains, quant à leur sensibilité à la chimiothérapie en particulier, encore que la plupart revêtent une forme essentiellement abdominale; et 4) la distribution par âge est analogue à celle observée en Afrique.

3) *Etudes sur le cancer du rhinopharynx au Maroc* (Professeur R. Sohier, consultant, avec le concours du Professeur S. Nejmi, Chef du Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Mohamed V, Rabat, Maroc)

Afin de mieux définir les caractéristiques du NPC au Maroc, 103 malades présentant une tumeur maligne du rhinopharynx ont fait l'objet d'une analyse. Les résultats indiquent que 30 % des cas étaient des cancers indifférenciés, que tous étaient associés à l'EBV et que la distribution par âge était bimodale, avec deux pics entre 15 et 20 ans et 45 et 50 ans, comme on l'a signalé dans d'autres pays d'Afrique du Nord (voir la figure 9). En vue de déterminer si le NPC est associé, dans cette

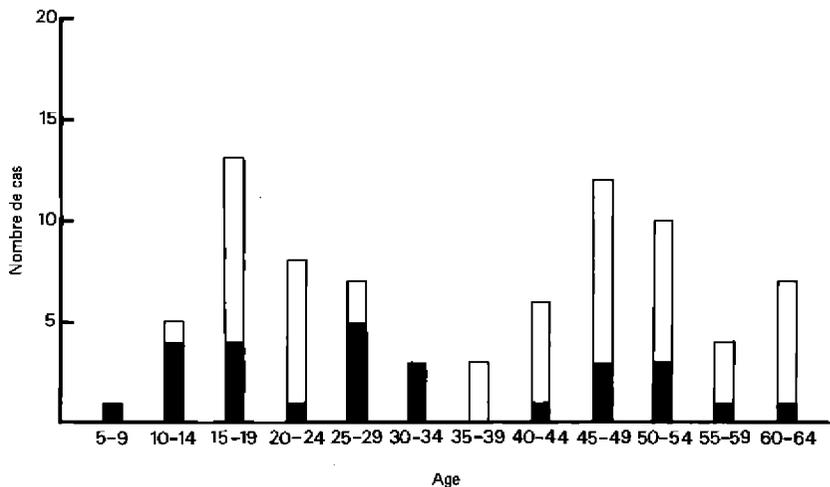


Fig. 9 Distribution par âge du cancer indifférencié du rhinopharynx au Maroc. □, hommes; ■, femmes.

<sup>64</sup> Philip, T., Lenoir, G. M., Bryon, P. A., Gerard-Marchant, R. Souillet, G., Philippe, N., Freycon, F. & Brunat-Mentigny, M. (1982) *Br. J. Cancer*, 45, 670-678.

région intermédiaire, à un profil HLA particulier, comme il le serait dans les populations chinoises, le typage HLA de malades et de témoins est en cours.

### iii) Recherches en laboratoire

#### 1) Sérologie EBV (D<sup>r</sup> G. Lenoir, Mme M. F. Lavoué et Mme S. Pauly)

Les investigations sérologiques visant à soutenir les programmes de recherches sur le BL et le NPC ont été poursuivies. Des études d'évaluation de la réponse immunitaire aux cellules infectées par l'EBV chez des sujets présentant diverses maladies — mononucléose infectieuse, déficits immunitaires primaires ou secondaires et leucémie, notamment — ont eu pour objet d'identifier les facteurs biologiques intervenant dans la défense contre les infections par l'EBV.

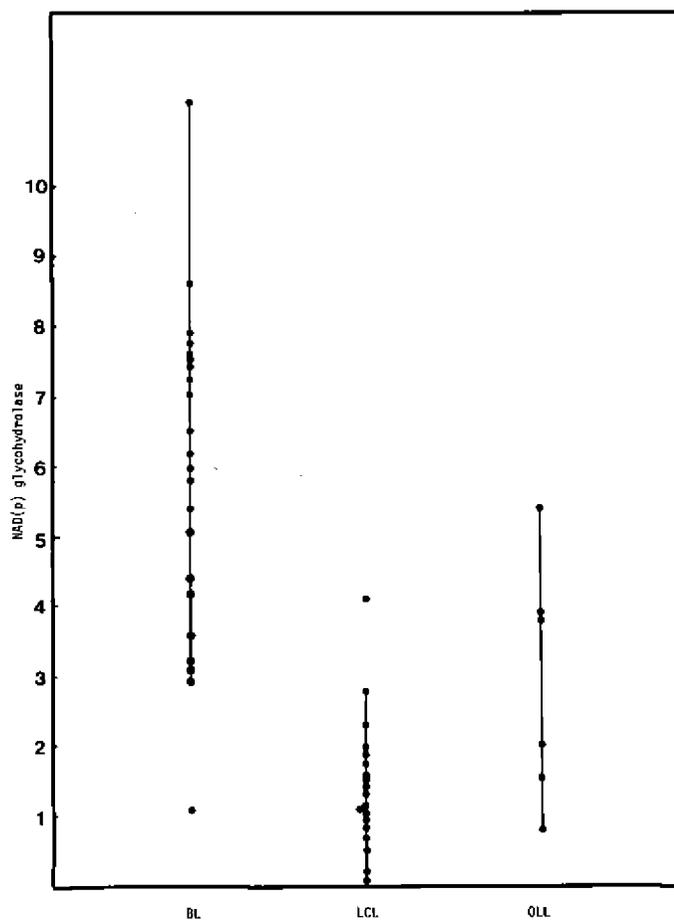


Fig. 10 Activité de NAD(P) glycohydrolase selon l'origine des lignées cellulaires : BL, lignées de lymphome de type Burkitt; LCL, lignées cellulaires lymphoblastoïdes; OLL, lignées non-Burkitt d'origine maligne.

2) *Cultures cellulaires* (D<sup>r</sup> G. Lenoir, Mme M. Vuillaume, Mme S. Pauly et Mme I. Philip)

La plupart des lymphomes de type Burkitt peuvent être cultivés *in vitro* sous forme de lignées cellulaires lymphomateuses continues, indépendamment de la présence du génome de l'EBV. En outre, on peut également cultiver *in vitro*, de manière continue, des lymphocytes B humains «non malins», une fois qu'ils ont été «immortalisés» par l'EBV. On s'emploie à étudier la transformation des lymphocytes humains en mettant à profit ces deux particularités. Plus de 45 nouvelles lignées lymphomateuses, issues de lymphomes de type Burkitt non endémiques, ont été constituées, dont 7 à partir de lymphomes exempts d'EBV.

Ces lignées cellulaires servent à des études collectives sur le phénotype de la cellule Burkitt, et sur ses caractéristiques cytogénétiques en particulier (voir ci-après).

On a, par ailleurs, utilisé ces lignées pour caractériser un anticorps monoclonal de spécificité anti-BL<sup>65</sup>. Avec le concours de l'équipe de J. C. Dreyfus, nous avons montré qu'une activité élevée de glycohydrolase peut être un éventuel marqueur enzymatique de la malignité dans les cellules BL<sup>66</sup> (voir la figure 10).

3) *Recherches cytogénétiques* (Mme O. Maritaz et Mme E. Mark-Vendel, avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> R. Berger, Institut de Recherches sur les Maladies du Sang, Paris; D<sup>r</sup> J. Fraisse, Centre de Transfusion sanguine, St-Etienne, France; D<sup>r</sup> G. Manolov, Institut d'Oncologie, Sofia)

Au cours de l'année, ces études ont constitué l'une des principales activités du groupe. Elles ont indiqué qu'indépendamment de l'origine géographique du malade, de l'association avec l'EBV et de l'aspect clinique, les cellules BL présentent toujours l'une des translocations suivantes: t(8;14), t(2;8) ou t(8;22). Nos recherches, menées sur des cas africains et nord-africains, ont mis en évidence que les translocations variantes t(2;8) et t(8;22) ne se limitent pas aux cas de BL non endémique européens ou japonais<sup>67, 68</sup>.

Récemment, on a montré que les chromosomes 14, 2 et 22 sont porteurs de gènes pour les chaînes lourdes d'immunoglobuline, et pour les chaînes légères kappa et lambda, respectivement.

Tableau 20. Types de chaîne légère d'immunoglobuline dans les cellules de lymphome de Burkitt

Type de translocation	Nombre de cas	Type de chaîne légère		
		κ	λ	Non détectable
t(8; 14)	18	9	8	1
t(2; 8)	5	3	0	2
t(8; 22)	6	0	5	1
	2	0	2	—

<sup>65</sup> Wiels, J., Lenoir, G. M., Fellous, M., Lipinski, M., Salomon, J. C., Tetaud, C. & Tursz, T. (1982) *Int. J. Cancer*, 29, 653-658.

<sup>66</sup> Skala, H., Lenoir, G. M., Pichard, A. L., Vuillaume, M. & Dreyfus, J. C. (1982) *Blood*, 60, 912-917.

<sup>67</sup> Bernheim, A., Berger, R. & Lenoir, G. (1981) *Cancer Genet. Cytogenet.*, 3, 307-315.

<sup>68</sup> Philip, T., Lenoir, G. M., Fraisse, J., Philip, I., Bertoglio, J., Ladjaj, S., Bertrand, S. & Brunat-Mentigny, M. (1981) *Int. J. Cancer*, 28, 417-420.

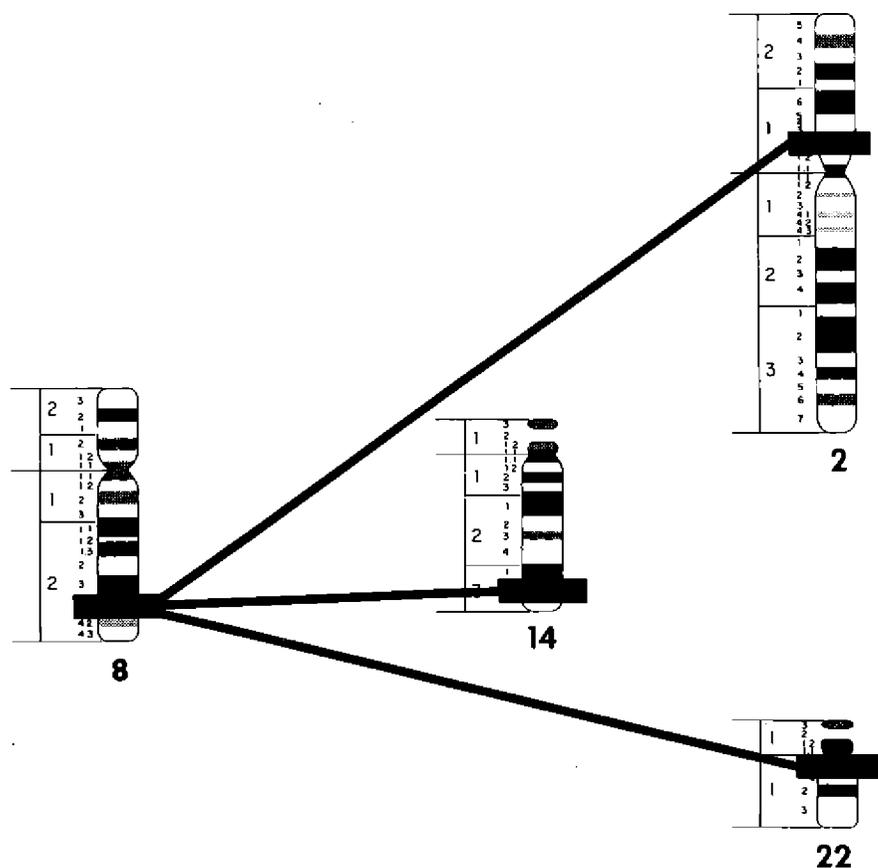


Fig. 11 Représentation schématique des translocations observées dans le lymphome de Burkitt et localisation des gènes de l'immunoglobuline. H, chaînes lourdes ; K, chaînes légères kappa ; L, chaînes légères lambda.

Notre étude sur la corrélation entre expression des chaînes légères Ig et translocation variante dans le BL<sup>69</sup> apporte de bonnes raisons de croire que la transformation maligne peut résulter de la transposition d'un segment du chromosome 8 (8q24) dans une région active d'un chromosome porteur d'un locus Ig. Cette situation, qui est très analogue à celle observée dans les plasmacytomes de l'animal, suggère que l'on peut utiliser le BL comme modèle humain pour étudier le rôle de la transposition génétique en cancérogénèse<sup>70</sup> (voir le tableau 20 et la figure 11).

4) *Etudes biochimiques sur l'EBV* (avec le concours du Professeur J. Daillie, Université Claude-Bernard, Lyon, France)

On a poursuivi l'étude des produits géniques précoces de l'EBV, qui jouent peut-être un rôle dans la transformation cellulaire, de la fonction de l'antigène nucléaire de l'EBV et de la caracté-

<sup>69</sup> Lenoir, G. M., Preud'homme, J. L., Bernheim, A. & Berger, R. (1982) *Nature*, 298, 474-476.

<sup>70</sup> Klein, G. & Lenoir, G. (1982) *Advances Cancer Res.*, 37, 381-387.

risation de l'EBV-ADN polymérase et de la désoxythymidine kinase. De nouvelles techniques d'analyse des acides nucléiques sont présentement mises au point pour étudier le contrôle de la transcription de l'ADN viral EBV.

## 8. SENSIBILITÉ DE L'HÔTE EN CANCÉROGÈNE CHIMIQUE

a) *Les paramètres biochimiques, métaboliques et cytogénétiques comme indicateurs de la sensibilité individuelle au cancer chimio-induit*

i) *Marqueurs biochimiques et cytogénétiques de la sensibilité individuelle au cancer induit par les composés N-nitrosés chez le rongeur (D<sup>r</sup> A. Aitio, D<sup>r</sup> M.-L. Aitio, Mlle A.-M. Camus, Mme E. Robert, D<sup>r</sup> M. Friesen, D<sup>r</sup> J. R. P. Cabral et Mme D. Galendo, avec le concours du D<sup>r</sup> M. Sorsa et du D<sup>r</sup> K. Hemminki, Institut de Médecine du Travail, Helsinki, RA/81/031)*

Les paramètres métaboliques susceptibles de déterminer, chez le rongeur, des différences de sensibilité individuelle au cancer chimio-induit font l'objet d'investigations. Parallèlement, on examine les marqueurs précoces des altérations génétiques afin de déterminer s'ils peuvent servir d'indicateurs du risque individuel de cancer. Les activités des enzymes métabolisant les médicaments et les cancérogènes ont été mesurées *in vitro*, au moyen d'échantillons de foie obtenus par hépatectomie partielle, et *in vivo* par l'étude du métabolisme de médicaments prédictifs comme l'antipyrine et le disopyramide. On a ensuite administré à des rats exogames — pour mieux simuler la situation humaine de dispersion génétique — de la *N*-nitrosodiéthylamine, hépatocancérogène qui nécessite une activation métabolique par les mono-oxygénases hépatiques. Pendant l'administration du cancérogène, on a contrôlé certains produits de sa réaction avec l'ADN et les protéines: alcoylation de l'hémoglobine et excrétion urinaire des thio-éthers, de l'éthyl-7 guanine, de l'éthylcystéine et de l'éthylacétylcystéine. La sensibilité individuelle au cancérogène (absence ou présence de tumeurs et durée de la période de latence) sera corrélée avec les marqueurs biochimiques mesurés. On déterminera l'utilité des études cytogénétiques pour prévoir la sensibilité tumorale en correlant les taux d'échanges de chromatides sœurs avec la présence ou l'absence de tumeurs et la période de latence chez des rats ayant reçu de l'éthylnitroso-urée.

ii) *L'excrétion urinaire des métabolites mutagènes du benzofa]pyrène et le temps de demi-transformation de l'antipyrine comme indicateurs de la sensibilité aux tumeurs chimio-induites chez la souris (M. C. Malaveille, D<sup>r</sup> A. Aitio, Mlle A.-M. Camus, D<sup>r</sup> N. Sabadie, Mme A. Hautefeuille et Mme G. Brun, avec le concours du Professeur M. Roberfroid et de Mlle M. Voh, Laboratoire de Biotoxicologie, Université de Louvain, Bruxelles, RA/78/002)*

Pour déterminer les variations individuelles du métabolisme des médicaments (cancérogènes) chez l'homme, il faut disposer de tests aisément applicables aux sujets humains. En utilisant des rongeurs comme modèles, nous nous sommes particulièrement intéressés à deux méthodes qui pourraient être utiles pour les investigations chez l'homme: 1) étude de l'excrétion des métabolites mutagènes dans l'urine, et 2) étude du métabolisme *in vivo*, en utilisant des médicaments prédictifs («probe»), comme l'antipyrine (AP), qui sont, par définition, métabolisés par les mêmes systèmes

enzymatiques que les cancérigènes<sup>71</sup>. Nos études ont porté sur des souches de souris réactives (C57B1/6) et non réactives (DBA/2) qui présentent des sensibilités différentes à la cancérogenèse induite par les hydrocarbures aromatiques polycycliques.

Après l'administration d'une dose unique de benzo[*a*]pyrène (BP), par voie intra-péritonéale, on a analysé la mutagénicité et le profil des métabolites du BP excrétés dans l'urine; l'excrétion fécale du BP total marqué au <sup>14</sup>C a aussi fait l'objet d'un contrôle. Les groupes de souris ont été également traités par plusieurs inducteurs et inhibiteurs d'enzymes; le temps de demi-transformation de l'antipyrine (AP) (médicament prédictif) dans le sérum a été mesuré et comparé à l'activité *in vitro* des BP-hydroxylase, aldricine-époxydase et acétylaminofluorène (AAF)-N-oxydase microsomiques hépatiques. On a aussi mesuré la mutagénicité à médiation de microsome hépatique de l'aflatoxine B<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub>), du BP-dihydro-7,8 diol, de la *N*-nitrosomorpholine et de l'AAF dans l'épreuve d'incubation en milieu liquide *Salmonella*. La valeur des paramètres métaboliques précités pour prévoir la sensibilité à la cancérogenèse chimio-induite (HAP) dans ces souches de souris a fait l'objet d'une analyse: chez les souris réactives C57B1/6, l'élimination du BP et de ses métabolites dans les fèces s'est avérée plus rapide. Bien que, dans cette souche, l'excrétion urinaire du BP-7,8 diol ait été légèrement moindre, celle des mutagènes et des métabolites du BP totaux était doublée, comparativement à la souche DBA/2. Le rapport diol: métabolites totaux du BP dans l'urine était de 0,7 dans cette dernière souche mais de 0,3 dans la souche C57B1/6. Que les souris aient été traitées ou non par des inducteurs d'enzymes, c'est ce rapport qui caractérisait le mieux les animaux non réactifs et réactifs.

Le temps de demi-transformation de l'AP dans le sérum des deux souches murines (traitées par une série d'inducteurs et d'inhibiteurs d'oxydases monofonctionnelles) s'est avéré être corrélé avec l'activité de BP-hydroxylase microsomique hépatique ( $r = 0,76$ ;  $p < 001$ ), mais non avec la mutagénicité à médiation de microsome hépatique de l'AFB<sub>1</sub>, du BP-7,8-diol, de la *N*-nitrosomorpholine ou de l'AAF, dans l'épreuve d'incubation en milieu liquide *Salmonella*.

Etant donné l'absence de corrélation entre le temps de demi-transformation de l'AP et la mutagénicité à médiation microsomique des cancérigènes précités, nous avons étudié le métabolisme de l'AP dû aux enzymes microsomiques de souris. Pour mesurer le taux de conversion métabolique de l'AP en 3-OH-AP, nor-AP et 4-OH-AP, nous avons eu recours à une méthode de chromatographie liquide à haute performance adaptée de celle décrite par Danhof *et al.*<sup>72</sup> Les résultats obtenus indiquent une absence de corrélation entre le métabolisme microsomique de l'AP et la mutagénicité à médiation microsomique des cancérigènes testés.

On a conclu de ces données que le temps de demi-transformation de l'AP était le meilleur indicateur pour distinguer les souris réactives des non réactives dans diverses conditions de pré-traitement médicamenteux. Mais, en raison des limitations de cet indice (voir ci-dessus), d'autres médicaments prédictifs peuvent être plus utiles pour déterminer l'aptitude des sujets humains à «manipuler» les cancérigènes *in vivo*, et donc prévoir le risque individuel de cancer dû aux pro-cancérigènes — comme on l'a récemment montré<sup>73</sup>.

<sup>71</sup> Centre international de Recherche sur le Cancer (1981) *Rapport annuel 1981*, Lyon, p. 101.

<sup>72</sup> Danhof, M., de Groot-van der Vis, E. & Breimer, D. D. (1979) *Pharmacology*, 18, 210-223.

<sup>73</sup> Ritchie, J. C. & Idle, J. R. (1982) In: Bartsch, H. & Armstrong, B., eds, *Host Factors in Human Carcinogenesis (CIRC, Publication scientifique No 39)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 391-394.

- iii) *Etudes sur le métabolisme du benzo[a]pyrène dans des échantillons chirurgicaux de tissu et de muqueuse pulmonaires de sujets atteints ou non de cancer du poumon.* (D<sup>r</sup> A. Aitio, Mlle A.-M. Camus et D<sup>r</sup> R. Saracci, avec le concours du Professeur C. Giuntini, Conseil national de la Recherche, Université de Pise, Italie)

Les activités d'enzymes métabolisant les médicaments et les cancérigènes (hydroxylation du benzo[a]pyrène, dééthylation de l'éthoxycoumarine, hydratation d'époxyde, conjugaison avec le glutathion, glucuro-conjugaison) sont déterminées dans des pièces opératoires de malades présentant un cancer du poumon ou d'autres maladies pulmonaires. On identifie et on mesure les mono-oxygénases spécifiques dépendant du cytochrome P-450 au moyen d'anticorps monoclonaux.

Les données recueillies seront reliées aux informations anamnestiques, aux tests de la fonction pulmonaire et à l'état pathologique des poumons.

Cette étude se poursuit.

- iv) *Symposium sur les facteurs d'hôte en cancérogenèse humaine* (D<sup>r</sup> H. Bartsch et D<sup>r</sup> W. Davis, avec le concours du Professeur D. Trichopoulos, Département d'Hygiène et d'Epidémiologie, Université d'Athènes, Athènes; symposium patronné conjointement par les Ministères grecs des Services sociaux et de la Civilisation et de la Science, la Direction générale de la Recherche, de la Science et de l'Education, Commission des Communautés européennes, et l'Association hellène contre le Cancer)

Ce symposium, qui s'est tenu au Cap Sounion, Grèce, du 8 au 11 juin 1981, a réuni plus de 100 scientifiques de 19 pays pour examiner les facteurs d'hôte intervenant en cancérogenèse humaine<sup>74</sup>. Son compte rendu<sup>75</sup> comporte des sections sur les facteurs génétiques et familiaux, sur les substances qui modifient ou favorisent l'action des cancérigènes — dans le domaine nutritionnel, par exemple — et sur les facteurs endocriniens et immunologiques; d'autres sections sont consacrées au rôle des virus et à leurs interactions avec les substances chimiques dans l'étiologie du cancer, aux variations inhérentes à l'hôte dans le métabolisme des cancérigènes et autres composés étrangers, et enfin, aux méthodes de détermination des individus à haut risque, avec une discussion de leurs possibilités et de leurs limites. Les conclusions du symposium ont nettement souligné qu'une collaboration pluridisciplinaire, en d'autres termes une coopération plus étroite entre cliniciens, épidémiologistes et chercheurs en laboratoire, sera nécessaire pour mieux comprendre le rôle des facteurs d'hôte en cancérogenèse humaine.

- b) *Conséquences biologiques des produits d'addition cancérogène-ADN et détection de ces produits par des anticorps* (M. A. Barbin, D<sup>r</sup> R. J. Laib et M. J. C. Béréziat, avec le concours des chercheurs ci-après: Professeur M. F. Rajewsky, Institut de Biologie cellulaire, Université d'Essen, RFA; Professeur G. Michel, Université Claude-Bernard, Lyon, France; D<sup>r</sup> M. Radman, Département de Biologie moléculaire, Université libre de Bruxelles, Rhode St-Genèse, Belgique)

<sup>74</sup> Mulvihill, J. (1982) *J. natl Cancer Inst.*, **68**, 173.

<sup>75</sup> Bartsch, H. & Armstrong, B., eds (1982) *Host Factors in Human Carcinogenesis (CIRC, Publication scientifique No 39)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

La relation entre l'inhalation de chlorure de vinyle (VC) et l'induction d'angiosarcomes du foie a été bien établie chez l'homme et l'animal<sup>76</sup>. Par ailleurs, le VC induit des cancers hépatocellulaires chez le rat jeune, mais non chez l'adulte. Des études sur les foyers hépatocellulaires ATPase-déficients<sup>77</sup>, ont révélé que la sensibilité des animaux à l'action cancérigène du VC est maximale entre une et deux semaines après la naissance, soit pendant la phase active de prolifération hépatocellulaire.

Les mono-oxygénases microsomiques transforment le VC en produits intermédiaires réactifs capables d'avoir des interactions, par covalence, avec les macromolécules biologiques. On n'a pas encore élucidé catégoriquement la nature des lésions primaires de l'ADN qui pourraient être responsables de la cancérigénicité du VC. Green et Hathway<sup>78</sup> ont conclu, après avoir exposé des rats au VC pendant deux ans, que la N<sup>4</sup>-éthéno-3 cytosine et la N<sup>6</sup>-éthéno-1 adénine étaient les produits d'alcoylation des bases dans l'ADN hépatique murin. Par la suite, le laboratoire du CIRC a montré que ces deux produits d'addition codent par erreur pour l'ADN polymérase I d'*Escherichia coli* lorsqu'ils sont introduits dans des modèles synthétiques<sup>79</sup>. En revanche, plusieurs études<sup>80, 81</sup> font état de la N-(oxo-2 éthyl)-7 guanine comme le seul produit d'addition aux bases d'ADN dans le foie de rat après une exposition unique au VC.

Le problème des produits d'addition VC-ADN a été réétudié chez des rats Wistar exposés pendant des durées de 6 heures au [1,2-<sup>14</sup>C]VC. On a étudié les échantillons suivants: i) 3 mâles adultes exposés une fois; ii) 3 femelles adultes exposées deux fois à des intervalles de 20 heures; iii) 30 nouveau-nés (âgés de 11 jours) exposés deux fois. L'ADN a été isolé et hydrolysé, et l'on a analysé les nucléosides et les bases par HPLC sur Aminex A-7. Les résultats obtenus confirment ceux d'Osterman-Golkar *et al.*<sup>80</sup> et de Laib *et al.*<sup>81</sup>. On a détecté la N-(oxo-2 éthyl)-7 guanine mais non la N<sup>6</sup>-éthéno-1 adénine ni la N<sup>4</sup>-éthéno-3 cytosine. La quantité de N-(oxo-2 éthyl)-7 guanine formée dans le foie du rat jeune était quelque six fois supérieure à celle formée chez l'adulte — résultat qui s'accorde bien avec la sensibilité selon l'âge de ces animaux aux effets oncogènes du VC. Une deuxième exposition des rats adultes au VC n'augmentait que légèrement la quantité de N-(oxo-2 éthyl)-7 guanine dans l'ADN hépatique, peut-être en raison d'un mécanisme actif de réparation entre la première et la deuxième expositions. Une prolifération active dans le foie des rats âgés de 11 jours a été confirmée par la radio-activité incorporée aux nucléosides naturels et aux bases. Ces données suggèrent à nouveau l'existence d'un mécanisme d'initiation tumorale par le VC: par analogie avec la méthyl- et l'éthyl-O<sup>6</sup> guanines, la N-(oxo-2 éthyl)-7 guanine pourrait être une lésion génératrice d'erreur de codage en raison de la formation d'un héli-acétal intramoléculaire entre les positions N-7 et O<sup>6</sup><sup>82</sup>. On s'emploie à examiner cette hypothèse au moyen de modèles synthétiques modifiés par les métabolites du VC et l'ADN polymérase I d'*E. coli*.

Comme la détection radiochimique des produits d'addition [<sup>14</sup>C]VC-ADN *in vivo* n'a qu'une sensibilité limitée, des dosages radio-immunologiques sont présentement mis au point avec la préparation d'anticorps monoclonaux dirigés contre ces produits. Les nucléosides modifiés N<sup>6</sup>-éthéno-1 adénosine, N<sup>4</sup>-éthéno-3 cytidine et N-(oxo-2 éthyl)-7 guanosine ont été couplés à l'hémocyanine de lepas Keyhole. L'immunisation de rats contre ces conjugués est en cours.

<sup>76</sup> Centre international de Recherche sur le Cancer (1979) *IARC Monographs on the evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, 19: *Some Monomers, Plastics and Synthetic Elastomers, and Acrolein*, Lyon, pp. 377-438.

<sup>77</sup> Laib, R. J. & Bolt, H. M. (1982) *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 23, 59.

<sup>78</sup> Green, T. & Hathway, D. E. (1978) *Chem.-biol. Interactions*, 22, 211-224.

<sup>79</sup> Barbin, A., Bartsch, H., Leconte, P. & Radman, M. (1981) *Nucleic Acids Res.*, 9, 375-387.

<sup>80</sup> Osterman-Golkar, S., Hultmark, D., Segerbäck, D., Calleman, C. J., Göthe, R., Ehrenberg, L. & Wachtmeister, C. A. (1977) *Biochem. biophys. Res. Commun.*, 76, 259-266.

<sup>81</sup> Laib, R. J., Gwinner, L. M. & Bolt, H. M. (1981) *Chem.-biol. Interactions*, 37, 219-231.

<sup>82</sup> Scherer, E., Van der Laken, G. J., Gwinner, L. M., Laib, R. J. & Emmelot, P. (1981) *Carcinogenesis*, 2, 671-677.

Le VC métaboliquement activé et ses deux métabolites alcoylants, l'oxyde de chloréthylène (CEO) et le chloracétaldéhyde, se sont avérés induire spécifiquement des substitutions de paires de bases dans *S. typhimarium*<sup>83</sup>. On a étudié le mécanisme de la mutagenicité du CEO, qu'on pense être le cancérigène final, dans des souches mutantes d'*E. coli* auxotrophes pour le tryptophane (isolées par Yanofsky<sup>84</sup>). Les divers processus de réversion sont faciles à caractériser, par des tests biochimiques et génétiques simples; on peut associer chaque processus à une ou plusieurs substitutions possibles de paires de bases. A ce jour, quatre souches ont été traitées, chacune avec quatre doses différentes de CEO. On a obtenu les courbes dose-réponse, et les colonies révertantes ont été classées en révertants totaux ou partiels, en fonction de deux tests biochimiques (accumulation de phosphate d'indole-glycérol et sensibilité au méthyl-5 tryptophane). De ces données préliminaires, on peut déduire que les transversions CG ↔ GC et les transitions AT → GC ont peut-être été induites par le CEO. D'autres mutants sont à l'étude. Certaines des substitutions de paires de bases observées feront l'objet d'une confirmation ultérieure par analyse des α-protéines révertantes (l'une des deux sous-unités de la tryptophane A synthétase). Les substitutions CG ↔ GC et AT → GC n'ont pas été prévues par les études sur les propriétés génératrices d'erreurs de codage de la N<sup>6</sup>-éthèno-1 adénine et de la N<sup>4</sup>-éthèno-3 cytosine<sup>85</sup>, et elles ne semblent pas probables au cas où la N-(oxo-2 éthyl)-7 guanine serait la lésion biologiquement pertinente.

Le mécanisme de la mutagenèse par la CEO a encore été étudié dans le système d'épreuve de Toman, Dambly et Radman<sup>86</sup>. Ce système permet de différencier la mutagenicité directe (due à des erreurs de codage pendant la replication de l'ADN), la mutagenicité indirecte (due à l'induction d'une réparation SOS sujette à erreur) et la recombinaison. Le CEO ne s'est pas avéré recombino-gène dans ce système car il est principalement un mutagène direct. La faible induction de réparation SOS par le CEO pourrait être responsable des deux substitutions inattendues de paires de bases observées avec les souches de Yanofsky; ce qu'on pourrait déterminer en transduisant les allèles du gène A dans des souches recA- d'*E. coli*.

<sup>83</sup> Malaveille, C., Bartsch, H., Barbin, A., Camus, A. M., Montesano, R., Croisy, A. & Jacquignon, P. (1975) *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **63**, 363-370.

<sup>84</sup> Yanofsky, C., Ito, J. & Horn, V. (1966) *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **31**, 151-162.

<sup>85</sup> Barbin, A., Bartsch, H., Leconte, P. & Radman, M. (1981) *Nucleic Acids Res.*, **9**, 375-387.

<sup>86</sup> Toman, Z., Dambly, C. & Radman, M. (1980) In: Montesano, R., Bartsch, H. & Tomatis, L. eds, *Molecular and Cellular Aspects of Carcinogen Screening (CIIRC, Publication scientifique No 27)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 243-255.

## AMÉLIORATION DE LA COLLECTE DES DONNÉES ET DES MÉTHODES DE RECHERCHE

### 1. AMÉLIORATION DE LA COLLECTE DES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

#### a) *Registres du cancer* (D<sup>r</sup> C. S. Muir)

Après avoir dirigé le Registre danois du Cancer pendant 40 ans et l'avoir porté au plus haut niveau de qualité, le Professeur J. Clemmesen a pris sa retraite; nous notons avec un plaisir tout particulier que le D<sup>r</sup> Ole Møller Jensen, son successeur, a été boursier de recherche, puis membre du personnel, du CIRC. Cette année, par ailleurs, est décédé le Professeur Mitsuo Segi, dont la série de publications sur la mortalité par cancer dans le monde, qui utilise une population type conçue par lui-même — la population dite «mondiale» — est largement employée et citée. Le Professeur Segi était l'un des fondateurs de l'Association internationale des Registres du Cancer et il en était membre honoraire depuis 1980.

Une collaboration permanente avec les registres du cancer est indispensable au succès du programme d'épidémiologie descriptive. Les principaux projets impliquant cette collaboration ont été la préparation du volume IV de *Cancer Incidence in Five Continents* (voir p. 21) et l'enquête sur le mélanome malin (voir p. 61). Les membres de l'Association ont participé à des groupes de travail sur les tumeurs multiples (voir p. 90) ainsi que sur l'emploi de l'ordinateur au registre du cancer (voir p. 88) et ils ont aussi contribué à diverses enquêtes (voir ci-après).

#### i) *Association internationale des Registres du Cancer* (D<sup>r</sup> C. S. Muir, Mme A. Romanoff et Mlle S. Whelan)

Le Centre continue d'assurer un secrétariat pour l'Association (Président: Professeur Pelayo Correa, Louisiana Tumor Registry, New Orleans, Etats-Unis d'Amérique, RA/73/016) et il a établi le programme scientifique d'une réunion qu'elle tiendra à Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique, du 6 au 8 septembre 1982. Le comité du programme, composé du D<sup>r</sup> P. Correa, du D<sup>r</sup> J. A. H. Waterhouse, du D<sup>r</sup> N. Breslow, du D<sup>r</sup> D. Thomas et du D<sup>r</sup> C. S. Muir, a choisi comme principal sujet de discussion «les systèmes de collecte des données». Sur place, les dispositions nécessaires ont été prises par le Registre du Cancer de l'Etat de Washington (D<sup>r</sup> D. Thomas et D<sup>r</sup> N. Breslow).

Trois bulletins d'information ont été envoyés aux membres de l'Association au cours de l'année.

#### ii) *Groupe d'étude sur l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine* (D<sup>r</sup> A. J. Tuyns et Mme J. Nectoux)

La réunion annuelle du Groupe, traditionnellement organisée le jour de l'Ascension, s'est tenue à Lausanne, à l'invitation du Registre vaudois des Tumeurs (D<sup>r</sup> B. Junod, D<sup>r</sup> F. Levi et D<sup>r</sup> S. Chappalaz). Quelque 30 communications ont été présentées au cours des deux journées de travaux (20-21 mai 1982). Les deux jours précédents avaient été consacrés à un séminaire sur les techniques statistiques dans l'enregistrement du cancer, organisé par M. L. Raymond (Registre genevois des

Tumeurs), le D<sup>r</sup> J. Estève (CIRC) et le D<sup>r</sup> E. Benhamou (Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France) et présidé par le D<sup>r</sup> A. J. Tuyns.

iii) *Fondements juridiques de l'enregistrement du cancer* (D<sup>r</sup> C. S. Muir et Mme E. Démaret)

Les fondements juridiques de l'enregistrement du cancer, l'identification des malades dans les registres et les problèmes de confidentialité ont fait l'objet d'une enquête: enquête suscitée par la prise de conscience du fait que, dans maintes régions du monde, une législation est jugée nécessaire, moins pour imposer la notification des cas que pour protéger la personne ou l'institut qui les notifie au registre du cancer contre une action en justice pour violation de secret.

L'existence d'un cancer présumé est de plus en plus souvent confirmée par diverses investigations, en laboratoire ou autres, menées à la demande des médecins traitants. Dans bien des cas, on ne sait pas exactement à qui «appartiennent» les rapports histologiques, biochimiques ou radiologiques indiquant la présence d'un cancer; c'est pourquoi l'anatomopathologiste, le cytologiste, le biochimiste et le radiologue, tout comme le médecin traitant, souhaitent être couverts par une législation adéquate.

Quelque 77 registres (sur 117) ont participé à cette enquête (3 en Afrique, 5 en Amérique du Sud, 9 au Canada, 15 aux Etats-Unis d'Amérique, 30 en Europe, 10 en Asie et 5 en Océanie). Le rapport technique interne n° 82/003 rend compte complètement d'une situation assez complexe. En résumé, la notification du cancer est volontaire dans la moitié environ des 77 registres; dans 35 % d'entre eux, elle est soit volontaire, soit rendue obligatoire (par une loi ou une instruction administrative ou les deux), selon l'origine de la notification; 18 % seulement des régions d'enregistrement recourent à la seule déclaration obligatoire. En Amérique du Sud, aux Etats-Unis d'Amérique, en Europe et en Océanie, les formules de notification émanent normalement d'un hôpital; en Afrique et au Canada, des anatomopathologistes ou des radiologues; en Asie, du médecin traitant ou auteur du diagnostic. Dans la plupart des régions où la notification est volontaire, la loi ne protège pas les médecins contre les poursuites judiciaires pour violation de secret.

Bien que peu de personnes sachent «lire» une fiche informatique (alors que n'importe qui peut lire des notes relatives à un malade particulier), et que les études utilisant les données des registres du cancer ne publient jamais de noms, la mise en mémoire de noms dans un ordinateur et le couplage de ces archives médicales avec d'autres fichiers informatiques, suscitent de grandes inquiétudes. Normalement, les personnes qui ne sont pas membres du registre n'ont que très peu de possibilités d'accès à ses archives, et certains registres exigent de leurs employés qu'ils signent une formule par laquelle ils s'engagent à ne pas dévoiler les données enregistrées. Dans la plupart des registres, le fichier nominatif n'est pas tenu séparément des autres informations, mais cette pratique est plus courante en Europe (50 % environ) que dans les autres régions.

b) *Ordinateurs et enregistrement du cancer*

- i) *Monographie sur l'ordinateur au registre du cancer* (D<sup>r</sup> D. M. Parkin, D<sup>r</sup> C. S. Muir, D<sup>r</sup> J. Estève, M. M. Smans et Mme E. Démaret, avec le concours des chercheurs ci-après: Mlle Lynn Glöckler-Rics, National Cancer Institute, Bethesda, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> C. Zippin, University of San Francisco, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> P. Crosignani, Institut national pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Milan, Italie; D<sup>r</sup> E. Schiffers, Université de Namur, Belgique; D<sup>r</sup> J. A. H. Waterhouse, Birmingham and West Midlands Regional Cancer Registry, Royaume-Uni)

Les origines de ce projet ont été exposées dans le rapport annuel de l'an dernier<sup>1</sup>. A la suite de la réunion tenue en 1980, on a examiné, en décembre 1981, des projets de contributions et un schéma de la monographie proposée. Les réponses au questionnaire envoyé aux registres, hospitaliers ou généraux, sur l'utilisation actuelle des ordinateurs et les modifications récentes ont été également analysées.

Les participants ont reconnu que les objectifs envisagés pour la monographie — description de méthodes comme dans la publication *Cancer Registration and Its Techniques*<sup>2</sup> (à laquelle la monographie pourrait faire pendant) — ne convenaient pas, car on ne pouvait pas codifier les solutions très diverses susceptibles d'être adoptées par les différents registres. On a conçu une autre approche qui se fonde sur les résultats de l'enquête (voir ci-après) : cinq systèmes en usage seront décrits de manière uniforme, en sorte qu'on puisse comparer les méthodes employées pour résoudre les problèmes d'enregistrement (interconnexion des données, tumeurs multiples, par exemple). L'ouvrage comprendra des chapitres introductifs et un commentaire.

- ii) *Enquête sur l'utilisation de l'ordinateur* (D<sup>r</sup> D. M. Parkin et Mme E. Démaret, avec le concours du D<sup>r</sup> P. Crosignani, Institut national pour l'Étude et le Traitement des Tumeurs, Milan, Italie)

De nouvelles investigations ont permis de mettre à jour l'enquête sur l'état d'informatisation des registres du cancer (dont tous les membres de l'AIRC). Quelque 94 registres (soit 80% de ceux auxquels on s'était adressé) ont envoyé des précisions sur leur mode d'opération; 70 d'entre eux utilisaient quelque type d'ordinateur. On a préparé un compte rendu de l'enquête dans la monographie envisagée (voir ci-dessus).

- iii) *Système micro-informatique pour les registres du cancer* (D<sup>r</sup> D. M. Parkin, avec le concours du D<sup>r</sup> E. Schiffers, de M. P. Delfosse et de Mlle R. Goossens, Université de Namur, Belgique)

L'enquête sur l'utilisation de l'ordinateur et les contacts pris avec les registres du cancer des pays en développement ont montré la nécessité d'améliorer les moyens de stockage et d'analyse des données. Comme l'expérience en a été faite aux Etats-Unis (D<sup>r</sup> C. Smart, American College of Surgeons, Chicago, Etats-Unis d'Amérique), on peut concevoir pour les micro-ordinateurs des systèmes simples adaptés aux registres hospitaliers. Ces systèmes améliorent le contrôle de la qualité et ils libèrent la tenue du registre de maintes tâches ingrates. Le coût d'un petit ordinateur est aujourd'hui modique, comparativement aux frais d'élaboration du logiciel approprié. On s'emploie à mettre au point un système qui convienne à un registre d'un pays en développement et puisse fonctionner sur une gamme limitée de micro-ordinateurs. Deux étudiants de l'Institut d'Informatique de l'Université de Namur, Belgique, travailleront à ce projet jusqu'à la moitié de 1983.

#### c) *Normalisation des données sur le cancer*

Les classifications et nomenclatures doivent nécessairement évoluer pour admettre les concepts nouveaux; faute de quoi elles cessent d'être utilisées. Lorsqu'on établit des classifications aux fins d'application internationale, la prudence s'impose néanmoins, car maints schémas proposés ne

<sup>1</sup> Centre international de Recherche sur le Cancer (1981) *Rapport annuel 1981*, Lyon, p. 25.

<sup>2</sup> MacLennan, R., Muir, C. S., Steinitz, R. & Winkler, A., eds (1978) *Cancer Registration and its Techniques* (CIRC, Publication Scientifique No 21), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

résistent pas à l'épreuve du temps. La section de la CIM-0 sur les tumeurs lymphatiques et hématopoïétiques devant être révisée, les méthodes à employer pour ce faire ont fait l'objet d'entretiens préliminaires.

i) *Dixième révision de la CIM* (D<sup>r</sup> C. S. Muir et D<sup>r</sup> D. M. Parkin)

La préparation de la dixième révision de la *Classification internationale des Maladies* est commencée, et l'unité d'Epidémiologie descriptive a accepté d'aider l'unité de la CIM de l'OMS, à Genève, (D<sup>r</sup> K. Kupka) en la conseillant sur la structure, la présentation et la numérotation de la section relative aux tumeurs. A titre préliminaire, on a interrogé les personnes que la classification des maladies néoplasiques intéresse le plus directement sur la nécessité d'y apporter des changements et sur le type de modification qui pourrait être utile. Leurs réponses serviront à l'élaboration d'un questionnaire structuré pour examiner en détail les suggestions formulées.

ii) *Tumeurs multiples* (D<sup>r</sup> C. S. Muir)

Plusieurs tumeurs malignes primitives peuvent apparaître chez un individu au même moment ou à des moments différents. Elles peuvent aussi avoir la même localisation ou des localisations différentes, et les types histologiques de telles associations peuvent ou non différer. Mais il n'existe pas de net consensus sur les principes de désignation de ces cancers, dont la fréquence augmente — tumeurs uniques ou primitives distinctes. La confusion actuelle résulte en partie du désir de traiter des aspects séparés de la question en appliquant un ensemble de règles couvrant toutes les situations, qu'il s'agisse de calculs d'incidence ou de survie, de soins aux malades ou de recherches étiologiques.

Dans leur questionnaire sur les pratiques de codage, les éditeurs du volume IV de *Cancer Incidence in Five Continents* (voir p. 21) ont noté que 90% des registres compteraient des tumeurs primitives indépendantes séparément si elles apparaissaient dans des organes différents; mais 60% considéreraient des tumeurs primitives indépendantes affectant le même organe (côlon, par exemple) comme des tumeurs distinctes; la même proportion considéreraient comme indépendantes des tumeurs observées sur chacun des organes d'une paire (sein, par exemple). Un groupe de travail s'est penché sur la question — D<sup>r</sup> F. Levi (Registre vaudois des Tumeurs, Suisse), D<sup>r</sup> P. Schaffer (Registre des Tumeurs du Bas-Rhin, France), D<sup>r</sup> P. Prior (Birmingham and West Midlands Regional Cancer Registry, Royaume-Uni) et D<sup>r</sup> C. R. Key, (Cancer Registry of New Mexico, Albuquerque, NM, Etats-Unis d'Amérique). Après avoir étudié les systèmes actuels de classement des tumeurs multiples, il a examiné les méthodes permettant de présenter les données sur ces tumeurs et de détecter une éventuelle augmentation des cancers d'une localisation lorsqu'un cancer d'une autre localisation existe déjà.

Il a été décidé de demander de nouvelles informations aux registres avant d'élaborer un ensemble de règles de codage qui serait soumises aux observations des registres préalablement à leur promulgation.

d) *Cartographie du cancer* (D<sup>r</sup> C. S. Muir et M. M. Smans)

Ces dernières années, ont été publiés nombre d'atlas excellents et instructifs montrant la distribution du cancer dans les diverses régions d'un même pays. Si utiles qu'ils soient, ces atlas sont souvent difficiles à comparer parce qu'ils couvrent des périodes de temps différentes mais aussi parce qu'ils utilisent des méthodes différentes pour présenter et évaluer des variations. Les dimensions des régions couvertes varient énormément: l'atlas de la République fédérale d'Allemagne, par

exemple, englobe neuf grandes régions<sup>3</sup>, dont une seule est aussi vaste que les Pays-Bas, lesquels sont représentés par 40 régions dans leur atlas de mortalité par cancer<sup>4</sup>.

Un groupe de travail s'est donc réuni en décembre 1981 (CIRC, Rapport technique interne n° 82/002) pour examiner les atlas existants et déterminer les problèmes qui se posent. Le Groupe a conseillé au Centre d'entreprendre l'élaboration d'une série d'atlas internationaux de mortalité et d'incidence, et M. M. Smans et le Dr P. Boyle (West of Scotland Cancer Intelligence Unit, Glasgow, Royaume-Uni) ont rendu visite à des bureaux nationaux de statistiques démographiques pour évaluer la faisabilité du projet. D'une manière générale, ils ont reçu un accueil très favorable et des promesses de collaboration. Les techniques informatiques de cartographie ont été mises au point, et l'on attend maintenant l'envoi des données.

e) *Monographies d'épidémiologie descriptive*

Cet élément du programme d'épidémiologie descriptive a pour but la publication de données jugées utiles pour la formulation d'hypothèses et qui sont soit largement dispersées dans la littérature, soit non immédiatement disponibles.

- i) *Incidence du cancer en URSS* (Dr D. M. Parkin, Dr C. S. Muir et M. M. Smans, avec le concours des chercheurs ci-après: Dr N. P. Napalkov et Dr V. M. Merabishvili, Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS; Dr G. F. Tserkovny, Département de Statistiques médicales, Ministère de la Santé de l'URSS, Moscou)

Les données sur l'incidence du cancer émanant des centres d'oncologie de toute l'URSS sont notifiées à l'Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, à Leningrad. Les informations concernant l'URSS et ses quinze républiques constitutives pour les années 1969-1971 ont fait l'objet d'une analyse. Dans une monographie, qui contient un bref commentaire<sup>5</sup>, on a publié des tableaux, pour le nombre plutôt restreint de localisations et de groupes d'âge disponibles, présentés de la même manière que dans le volume III de *Cancer Incidence in Five Continents*.

- ii) *Incidence du cancer chez les migrants en Israël* (Dr D. M. Parkin, avec le concours du Dr R. Steinitz et du Dr L. Katz, Registre du Cancer d'Israël, Centre israélien pour l'Enregistrement du Cancer et des Maladies apparentées, Jérusalem)

Le Registre du Cancer d'Israël a recueilli des informations sur le lieu de naissance de tous les malades enregistrés depuis 1960, et des estimations démographiques annuelles peuvent être obtenues auprès du Bureau de Statistique. Aussi peut-on calculer les taux d'incidence de divers cancers chez les personnes ayant immigré de plusieurs pays ou régions en Israël. Comme sont accumulées les données de 16 à 20 années, on dispose de taux fiables même pour de petits groupes de migrants. Il est prévu de publier ces données sous la forme d'une monographie, qui comparera les taux d'incidence de différents groupes de migrants, des personnes ayant immigré en Israël et de celles qui résident dans leur pays d'origine, et étudiera ces taux en fonction de la durée de résidence en Israël. On s'est

<sup>3</sup> Frentzel-Beyme, R., Leutner, R., Wagner, G. & Wieboll, H. (1979) *Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland*, Berlin (Ouest), Springer Verlag.

<sup>4</sup> Central Bureau of Statistics (1980) *Atlas for Cancer Mortality in the Netherlands 1969-1978*, La Haye.

<sup>5</sup> Napalkov, N. P., Tserkovny, G. F., Merabishvili, V. M., Parkin, D. M., Smans, M. & Muir, C. S., (1982) *Cancer Incidence in the USSR (CIRC, Publication scientifique No 48)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

déjà livré à des études préliminaires pour déterminer les analyses qu'il sera possible d'entreprendre.

## 2. ÉLABORATION DE MÉTHODES STATISTIQUES

### a) *Elaboration et diffusion de méthodes statistiques pour la recherche sur le cancer*

#### i) *Méthodes statistiques pour les études épidémiologiques* (D<sup>r</sup> N. E. Day, avec le concours de M. P. Smith, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres)

On a continué d'examiner la valeur de l'appariement dans les études cas-témoins, ainsi que les effets des erreurs de mesure sur l'interprétation de leurs résultats. Des travaux antérieurs<sup>6</sup> ont montré que l'appariement n'a une utilité appréciable que si la variable est étroitement liée à la maladie en question. Les recherches actuelles indiquent qu'il n'a pas d'intérêt pour l'estimation des effets interactifs. On a évalué les effets des erreurs de mesure dans les variables «de confusion», et il apparaît nettement que, sauf dans le cas d'erreurs mineures, la «confusion» ne peut être suffisamment réduite.

L'étiologie du cancer étant multifactorielle, des méthodes particulières sont nécessaires pour évaluer les effets conjoints de deux expositions ou davantage dans diverses catégories d'études épidémiologiques. Les discussions, en la matière, ont porté essentiellement sur la question de savoir si des modèles additifs ou multiplicatifs sont préférables pour rendre compte de risques relatifs ou absolus. Des recherches sont entreprises pour élaborer des méthodes qui évitent une polarisation aussi stricte, mais s'efforcent plutôt de décrire les effets conjoints dans des modèles biologiquement justifiés. Les méthodes mises au point pour les études expérimentales<sup>7</sup> seront aussi appliquées dans les études cas-témoins.

#### ii) *Méthodes statistiques pour les études de cancérogénicité* (D<sup>r</sup> J. Wahrendorf)

L'analyse statistique des études de cancérogénicité de longue durée doit prendre en considération plusieurs aspects particuliers comme la mortalité intercurrente et l'existence d'informations sur la cause de décès. En outre, le plan d'étude peut comporter des sacrifices en série ou des posologies particulières afin d'examiner les aspects mécanistes de la cancérogénicité. Les comparaisons simples de proportions d'animaux porteurs de tumeurs ne permettent pas de résoudre ces problèmes, et des méthodes plus affinées sont donc à mettre au point.

Afin que les expérimentateurs disposent aisément de telles méthodes, on a décrit une technique simple qui tient compte de la mortalité intercurrente et utilise les informations sur la cause de décès; un programme informatique correspondant est disponible sur demande.

Pour les cas où la cause du décès est inconnue, on a étudié et élaboré d'autres méthodes qu'on a appliquées à des séries particulières de données. L'analyse des résultats d'une expérience avec le DDT sur des souris CF-1, qui comportait le sacrifice d'une forte proportion d'animaux, visait avant tout à déterminer conjointement l'évolution de tumeurs différentes. Une association négative entre lymphomes et tumeurs hépatiques a pu être confirmée.

<sup>6</sup> Smith, P. G. & Day, N. E. (1982) In: Bithell, J. & Coppi, R., eds *Perspectives in Medical Statistics*, Londres, Academic Press, pp. 36-94.

<sup>7</sup> Wahrendorf, J. & Brown, C. C. (1980) *Biometrics*, 36, 653-657.

On se propose de consacrer un volume de la série *Statistical Methods in Cancer Research* à une revue complète des méthodes statistiques nécessaires pour analyser les expériences de longue durée. Un groupe international d'experts a été convoqué; le plan de l'ouvrage a été établi et sa rédaction est en cours.

iii) *Aspects statistiques des expériences de mutagenicité* (D<sup>r</sup> J. Wahrendorf et D<sup>r</sup> G. A. T. Mahon)

Afin d'inclure les résultats des tests de courte durée dans les essais d'estimation quantitative du risque de cancer, on a analysé la méthodologie statistique de certains d'entre eux. Le pouvoir descriptif de ces méthodes et leur sensibilité pour détecter les effets dose-réponse ont particulièrement retenu l'attention. Deux méthodes sont en cours de perfectionnement: l'une comportant une régression du nombre de colonies révertantes sur une fonction de dose, et l'autre non paramétrique. Cette dernière approche est particulièrement utile pour combattre la tendance naissante à une spécialisation excessive des méthodes statistiques pour les tests de courte durée. On s'emploie à évaluer ces méthodes en analysant de nombreuses séries de données concernant des substances chimiques faiblement, ou non mutagènes. Les conclusions de ces travaux permettront également d'établir des protocoles statistiquement efficaces pour les expériences de mutagenicité.

L'élaboration d'instruments statistiques satisfaisants est utile pour comparer les tests de courte durée avec d'autres systèmes biologiques, mais aussi pour assurer la comparabilité de ces tests entre eux et déterminer les plus aptes à prédire la cancérogénicité.

iv) *Diffusion* (D<sup>r</sup> N. E. Day)

On poursuit la préparation de la deuxième monographie, d'une série sur les méthodes statistiques en recherche cancérologique, qui est consacrée aux expériences de longue durée sur l'animal. Les avant-projets de la plupart des chapitres ont été reçus et une réunion des auteurs est prévue pour le début de 1983. Un texte presque définitif devrait être prêt pour le milieu de 1983.

La préparation d'un ouvrage sur l'analyse des études de cohorte a commencé. Le Professeur N. E. Breslow doit passer la prochaine année à Heidelberg, au titre de boursier Humboldt, et l'avant-projet de la monographie devrait être élaboré durant son séjour.

Un cours sur les méthodes statistiques en épidémiologie du cancer a été donné pour la deuxième fois au Centre en juillet 1982. Sa particularité essentielle est d'exposer les principales méthodes épidémiologiques à partir d'un concept de base unifié. Cette approche permet de décrire de manière cohérente les diverses techniques jusqu'ici disponibles, mais elle conduit aussi directement aux puissantes méthodes de régression récemment élaborées.

b) *Estimation quantitative du risque de cancer* (D<sup>r</sup> J. Wahrendorf, D<sup>r</sup> N. E. Day et D<sup>r</sup> G. A. T. Mahon)

Ce projet a pour but initial d'exprimer, en termes quantitatifs comparables, les effets cancérogènes observés dans les études épidémiologiques des agents pour lesquels une augmentation du risque chez l'homme a été mise en évidence. La mesure proposée, dans un premier temps, est le risque cumulé associé à une exposition continue, en tant que fonction du degré et de la durée de l'exposition. On s'est livré à un exercice préliminaire, en liaison avec la série de monographies *Evaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques*<sup>8</sup>, qui portait sur le benzène

<sup>8</sup> CIRC (1982) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 29, *Some Industrial Chemicals and Dyestuffs*, Lyon, pp. 391-398.

et la benzidine. L'intention est d'examiner les données épidémiologiques qui existent pour tous les agents dont les indices de cancérrogénicité chez l'homme sont classés comme suffisants dans la série des monographies, et de déterminer jusqu'à quel point on peut élaborer quantitativement les résultats des études publiées.

Par ailleurs, les comparaisons quantitatives entre tests de cancérrogénicité de longue durée et épreuves de courte durée retiennent de plus en plus l'attention. Ces travaux s'insèrent dans un effort plus général qui vise à déterminer la manière d'utiliser les données expérimentales aux fins d'estimation quantitative du risque humain.

- c) *Evaluation des programmes de dépistage précoce et systématique des cancers du col utérin et du sein* (D<sup>r</sup> N. E. Day, D<sup>r</sup> D. M. Parkin et Mme A. Arslan)
- i) *Estimation de paramètres — sensibilité et histoire naturelle* (avec le concours des chercheurs ci-après: Professeur N. W. Choi, Oncology Centre University of Manitoba, Canada; D<sup>r</sup> E. A. Clarke, Ontario Cancer Treatment and Research Foundation, Toronto, Canada; D<sup>r</sup> J. D. F. Habbema, Département de Santé publique et de Médecine sociale, Université Erasme, Rotterdam, Pays-Bas; D<sup>r</sup> M. Hakama, Registre finlandais du Cancer, Helsinki; D<sup>r</sup> J. E. Macgregor, Department of Pathology, University of Aberdeen, Ecosse; D<sup>r</sup> K. Magnus, Registre norvégien du Cancer, Oslo; D<sup>r</sup> B. Malaker, Registre suédois du Cancer, Conseil national de la Santé et de la Prévoyance sociale, Stockholm; D<sup>r</sup> O. Møller-Jensen, Registre danois du Cancer, Copenhague; D<sup>r</sup> F. Pettersson, Département de Pathologie, Radium-hemmet, Stockholm; D<sup>r</sup> P. Poll, Département de Pathologie, Hôpital central, Nykøbing Fl., Danemark; D<sup>r</sup> P. Prorok, Biometry Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> H. Tulinius, Registre islandais du Cancer, Reykjavik)

La phase actuelle du programme touche à sa fin, et les résultats de la plupart des centres participants revêtent une forme presque définitive. Comme l'expliquaient les rapports annuels précédents, l'objectif est d'estimer la sensibilité du test de Papanicolaou et la distribution des durées pendant lesquelles il permet de déceler des lésions précliniques.

L'Association norvégienne contre le Cancer a procuré les crédits nécessaires pour une réunion des chercheurs, qui s'est tenue à Oslo en mars 1982. Les résultats préliminaires y ont été présentés et l'on a établi les plans d'achèvement de l'étude. Les tableaux 1 et 2 rendent compte, à titre préalable, des données émanant d'Aberdeen. Les dénominateurs y couvrent plus de dix années car le dépistage peut devoir être modifié pour prendre en compte plus complètement les migrations, mais l'aspect global met en évidence un risque très faible pour les femmes qui ont eu plus de deux frottis négatifs pendant les cinq premières années au moins après le dernier frottis négatif.

- ii) *Modèle de simulation informatique du dépistage par cytologie du col utérin* (D<sup>r</sup> N. E. Day et D<sup>r</sup> D. M. Parkin)

Un grand nombre des variables associées aux programmes de dépistage sont susceptibles de modifications — groupes à examiner (définis par l'âge, la situation conjugale, la parité, etc.), fréquence des campagnes ou technique même du test, par exemple. Les modèles de simulation se sont avérés être un moyen commode pour examiner les résultats éventuels de politiques de dépistage différentes, qu'il serait logistiquement impossible d'évaluer par des essais prospectifs. Mais les

Tableau 1. Années-femme d'exposition au risque de cancer du col utérin, en fonction du nombre de frottis négatifs (test de Papanicolaou) et du temps écoulé depuis le dernier frottis. Aberdeen, femmes âgées de 36 à 64 ans

Nombre de frottis négatifs	Nombre d'années écoulées depuis le dernier frottis négatif										
	< 1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10+
1	73 050	68 210	64 490	59 910	44 690	40 250	37 230	35 190	33 030	178 110	
2	44 800	40 890	37 050	32 500	24 980	18 660	15 500	13 420	11 470	9 620	34 810
3	30 290	26 820	23 240	18 310	11 920	8 130	6 170	5 260	4 120	3 080	8 410
4	19 450	16 630	13 540	9 620	5 750	2 900	2 700	2 140	1 750	1 370	3 500
5+	24 370	19 740	13 730	9 380	5 200	3 300	2 400	1 760	1 380	970	1 970

Tableau 2. Taux annuels d'incidence de tumeurs malpighiennes du col utérin, pour 10<sup>5</sup> femmes, en fonction des antécédents de dépistage et du stade de la maladie (nombre de cas entre parenthèses). Aberdeen, femmes âgées de 35 à 64 ans

Nombre de frottis négatifs	Stade	Nombre de mois écoulés depuis le dernier frottis négatif			
		12-47	48-83	84-119	120+
1	IA	1,56 (3)	0,72 (1)	1,90 (2)	0,57 (1)
	IB	1,04 (2)	3,61 (5)	0,95 (1)	1,72 (3)
	II+	0,52 (1)	1,45 (2)	4,74 (5)	3,45 (6)
2	IA	—	3,38 (2)	—	—
	IB	1,81 (2)	1,69 (1)	5,80 (2)	—
	II+	1,81 (2)	6,76 (4)	—	5,75 (2)
3+	IA	*	*	*	—
	IB	*	*	*	6,92 (1)
	II+	*	*	*	—

\* Nombre de cas. Nombre total d'années-femme d'exposition au risque : 221 960.

modèles jusqu'ici utilisés présentent deux inconvénients: 1) leur validation par rapport aux données réelles n'est pas facile car ils simulent des événements dans des cohortes uniques de femmes; 2) les informations sur l'histoire naturelle de la maladie sont insuffisantes et, étant donné le large éventail d'hypothèses susceptibles d'être utilisées, les résultats des programmes de dépistage s'avèrent imprécis.

On a mis au point un modèle stochastique qui est capable de simuler des événements démographiques dans une population analogue à celle de l'Angleterre et du pays de Galles. Les effets des hypothèses concernant différentes histoires naturelles de la maladie, sur les modifications observées dans sa prévalence et son incidence, peuvent ainsi être étudiés, ainsi que les conséquences de diverses politiques de dépistage.

Les résultats des études en cours en Scandinavie et en Ecosse, et coordonnées par le Centre, aideront à définir les paramètres d'histoire naturelle avec plus de précision, aux fins d'utilisation dans ces modèles de simulation.

iii) *Elaboration de modèles du processus de dépistage* (avec le concours du Dr S. D. Walter et du Professeur F. de Waard)

Les modèles élaborés pour décrire les effets du dépistage précoce sur l'incidence ultérieure du cancer ont été appliqués à la documentation publiée sur le dépistage du cancer du sein après une étude menée par le Health Insurance Plan de New York. Ces modèles servent à estimer la sensibilité et la spécificité des tests de détection, la distribution du temps passé dans la phase préclinique détectable et celle du délai préalable pour les femmes détectées lors du dépistage. Deux articles ont

été soumis pour publication<sup>9, 10</sup>. On applique maintenant ces méthodes aux résultats des programmes plus récents de dépistage précoce entrepris aux Pays-Bas et en Suède. Les conclusions préliminaires indiquent que les modalités nouvelles de dépistage sont plus sensibles et détectent plus tôt les lésions. Il reste à évaluer les effets de ces améliorations sur la mortalité. L'emploi de modèles de ce type apparaît prometteur pour les premières mesures d'évaluation des nouvelles modalités de détection.

### 3. MÉTHODES DE DÉTECTION DES CANCÉROGÈNES

#### a) *Evaluation de systèmes d'épreuve*

- i) *Relations quantitatives entre la cancérrogénicité des substances chimiques et leur activité dans les tests de courte durée* (D<sup>r</sup> G. Mahon, Department of Zoology, University College, Galway, Irlande; D<sup>r</sup> J. Wahrendorf, D<sup>r</sup> N. Day, M. C. Malaveille et D<sup>r</sup> H. Bartsch)

Nombreuses sont les substances chimiques qui ont fait l'objet d'expériences de cancérrogénicité chez l'animal, et pour certaines d'entre elles on dispose également de données épidémiologiques. Les statistiques récapitulatives qui décrivent le pouvoir cancérigène de ces substances sont présentement passées en revue et développées. Nombre de substances ont également été examinées dans divers tests de courte durée, et l'on entreprendra de résumer les statistiques de ces tests. Les statistiques devront donner une description biologiquement raisonnable de l'activité pour le système considéré. La comparabilité quantitative des statistiques de cancérrogénicité et d'activité dans les tests de courte durée sera évaluée pour différents groupes de substances choisies. On déterminera ceux de ces tests qui fournissent la meilleure indication de cancérrogénicité.

- ii) *Méthodes statistiques et test d'Ames* (D<sup>r</sup> G. Mahon, Department of Zoology, University College, Galway, Irlande; D<sup>r</sup> J. Wahrendorf, D<sup>r</sup> N. Day, M. C. Malaveille et D<sup>r</sup> H. Bartsch)

On a passé en revue les méthodes statistiques employées pour l'analyse des résultats du test d'Ames. Deux méthodes font l'objet d'un perfectionnement, l'une comportant une régression du nombre de colonies révertantes sur une fonction de dose, et l'autre non paramétrique. Ces méthodes sont étudiées sous l'angle de leur pouvoir descriptif et de leur sensibilité de détection des effets dose-réponse. A partir des conclusions obtenues, on formulera des recommandations pour l'élaboration d'expériences de mutagénicité efficaces et rationnelles.

- b) *Tests de courte durée pour la détection des cancérigènes* (projet financé au titre du contrat CCE n° 190-77-1 ENV F)
  - i) *Expérimentation systématique de substances chimiques nouvelles par l'épreuve Salmonella/microsome en phase gélose et de fluctuation* (M. C. Malaveille et Mme A. Hautefeuille)

Le tableau 3 résume les données de mutagénicité relatives aux composés testés en 1982.

<sup>9</sup> Day, N. E. & Walter, S. D. (1982) (soumis pour publication).

<sup>10</sup> Walter, S. D. & Day, N. E. (1982) (soumis pour publication).

Tableau 3. Résultats des épreuves de mutagénicité des composés testés en 1982

Composé/mélange	Localisation/ utilisation	Type d'épreuve <sup>a</sup>	Réponse mutagène dans la souche		
			TA98	TA100	TA1535
Cyperméthrine	insecticide	FT	—	—	
Perméthrine	insecticide	FT	—	—	
Décaméthrine	insecticide	FT	—	—	
Cisméthrine	insecticide	FT	—	—	
Fenvalérate	insecticide	FT	—	—	
Resméthrine	insecticide	FT	—	—	
Bile <sup>b</sup> (4 échantillons)	homme	P	—	—	
Extrait organique de tissu mammaire (11 échantillons)	homme	P	—	—	
Extrait aqueux de noix de bétel avant et après nitrosation		PI	—	—	
Acide nipécotique	noix de bétel	PI		—	—
Arécoline	noix de bétel	PI		—	—
Guvacoline	noix de bétel	PI		—	—
Guvacine	noix de bétel	PI		—	—
Acide <i>N</i> -nitroso nipécotique		PI		—	—
<i>N</i> -nitroso guvacoline		PI		+	+
<i>N</i> -nitroso guvacine		PI		—	—
<i>N</i> -nitroso-tétrahydro- 1,2,3,6 pyridine		PI		+	+

<sup>a</sup> Épreuves de mutagénicité effectuées avec ou sans préparation microsomique de foie de rat traité à l'Aroclor et système générateur de NADPH. P = épreuve en phase gélose ; PI = épreuve de préincubation ; FT = test de fluctuation.

<sup>b</sup> Échantillons de bile préincubés pendant 15 heures à 37°C sous azote, avec ou sans  $\beta$ -glucuronidase (1000 unités/ml), avant les épreuves de mutagénicité.

- ii) *Expérimentation de certaines substances chimiques à l'aide de multiples épreuves de courte durée pour la détection des cancérigènes/mutagènes* (M. C. Malaveille et D<sup>r</sup> H. Bartsch, avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> A. Davis, OMS, Genève; D<sup>r</sup> E. Vogel, Laboratoire de Radiogénétique et de Mutagenèse chimique, Université de Leyde, Pays-Bas; D<sup>r</sup> T. Kuroki, Institut des Sciences médicales, Université de Tokyo; D<sup>r</sup> C. A. van der Heidjen, Laboratoire de Cancérogenèse et de Mutagenèse, Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas; Professeur N. Loprieno, Laboratoire de Génétique, Institut d'Anthropologie et de Paléontologie humaine, Université de Pise, Italie; D<sup>r</sup> M. Umeda, Laboratoire de Culture tissulaire, Ecole de Médecine, Université de la Ville de Yokohama, Japon)

Afin d'évaluer les éventuels effets toxiques d'un molluscicide déjà en usage, le bis(tri-*n*-butyltin) oxyde (TBTO), on a entrepris un essai dans plusieurs centres (avec le concours financier du Programme OMS des Maladies parasitaires) sur le pouvoir mutagène/génotoxique de cette substance. Le laboratoire du Centre a étudié l'activité mutagène éventuelle du TBTO dans des souches de *S. typhimurium*, en présence ou non d'un surnageant post-mitochondrial de foie de rat traité à l'Aroclor. Le TBTO s'est avéré non mutagène, mais toxique dans les souches TA100, TA 98, TA1535 et TA1538 lors d'épreuves en phase gélose et de préincubation.

Les épreuves de mutagénicité du TBTO dans les cellules V79 de hamster de Chine ont été réalisées par le D<sup>r</sup> T. Kuroki. Le TBTO n'était pas mutagène pour les cellules V79 dans deux loci — le locus de l'hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase (résistance à l'aza 8-guanine) et celui de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase (résistance à l'ouabaine) — en présence ou non de divers systèmes d'activation métabolique. Les systèmes utilisés étaient les suivants: surnageant post-mitochondrial de foie de rat, cellules d'embryon de hamster et kératinocytes épidermiques d'homme et de souris. Bien que le TBTO ne fût pas mutagène, les concentrations supérieures à 0,2 µM s'avéraient fortement toxiques pour les cellules.

Le TBTO est présentement soumis aux épreuves suivantes:

- 1) détection dans les levures de l'induction de mutations et de conversions géniques ou de mutations «petite» (Professeur N. Loprieno);
- 2) induction de la synthèse réparatrice de l'ADN et d'échanges de chromatides sœurs dans des cellules mammaliennes en culture (Professeur N. Loprieno);
- 3) induction de mutations létales récessives dans *Drosophila melanogaster* (D<sup>r</sup> E. Vogel);
- 4) détection d'effets tératogènes *in vitro* et *in vivo* (D<sup>r</sup> D. Neubert);
- 5) recherche dans des cellules mammaliennes de l'inhibition de la coopération métabolique (D<sup>r</sup> M. Umeda);
- 6) épreuves de toxicité chronique et de cancérogénicité chez le rat (D<sup>r</sup> C. A. van der Heijden).

iii) *Détection de cancérogènes par l'épreuve Salmonella/hépatocyte de rat (SHA)* (M. C. Malaveille et Mme G. Brun)

En vue de déterminer l'efficacité des hépatocytes de rat comme système métabolisant, nous avons procédé à une évaluation systématique de plusieurs facteurs qui affectent quantitativement la mutagénicité des cancérogènes dans l'épreuve *Salmonella*/hépatocyte de rat (SHA), en utilisant l'aflatoxine B<sub>1</sub>, la *N*-nitrosomorpholine, le benzo[*a*]pyrène, la procarbazine et la diméthyl-1,2 hydrazine. Les données recueillies<sup>11,12</sup> ont montré la fiabilité de la SHA pour tester les substances hépato- et non hépatocancérogènes. En outre, les résultats obtenus avec la procarbazine et la diméthyl-1,2 hydrazine ont indiqué l'utilité potentielle des hépatocytes de rat comme autres préparations post-mitochondriales hépatiques pour tester les substances chimiques qui ne s'avéraient pas mutagènes dans l'épreuve *Salmonella*/microsome. Afin de déterminer plus exactement l'aptitude de la SHA à détecter la mutagénicité bactérienne des substances chimiques, on s'est livré à des expériences utilisant la diméthyl-1,1 hydrazine, l'uréthane, le safrol, le dioxane-1,4, le thio-acétamide, l'hexaméthylphosphoramide, l'amitrol et la thio-urée, en présence d'une quantité pouvant atteindre ~ 4 × 10<sup>6</sup> hépatocytes de rat (non traité) par ml de milieu d'incubation, avec ou sans 1 mM de diéthylmaléate ou de salicylamide (substances qu'on sait inhiber les réactions de conjugaison catalysées par les glutathion- et glucuronyl-transférases, respectivement). Seule la diméthyl-1,1 hydrazine s'est avérée être activée par les hépatocytes de rat en métabolites mutagènes pour la souche de TA1530 de *S. typhimurium*.

On étudie présentement la possibilité d'utiliser les hépatocytes de rats traités à l'Aroclor 1254 pour tester les composés qui ne se sont pas révélés mutagènes.

<sup>11</sup> Malaveille, C., Brun, G. & Bartsch, H. (1982) (soumis pour publication).

<sup>12</sup> Centre international de Recherche sur le Cancer (1981) *Rapport annuel 1981*, p. 106.

iv) *Epreuve de l'élu­tion alcaline pour la détection rapide des altérations de l'ADN in vivo et in vitro* (M. A. Barbin et M. J.-C. Béréziat)

Les cassures monocaténa­ires de l'ADN induites dans le foie, le rein et le poumon de rats BDVI et de hamsters dorés de Syrie par une dose unique, intrapéritonéale, de *N*-nitrosodiméthylamine (DMN) ou de *N*-nitrosodiéthylamine (DEN), ont fait l'objet d'une étude à l'aide de la méthode de l'élu­tion alcaline. Pour mesurer l'ADN, on a eu recours à la fluorimétrie. Quatre heures après l'administration de DMN, des altérations de l'ADN ont été observées dans le foie et le rein des rats (tableau 4) et dans le foie et le poumon des hamsters (tableau 5). La vitesse d'élu­tion de l'ADN était également accrue dans le foie de rat et de hamster après un traitement à la DEN (tableaux 4 et 5). Sauf pour le foie, les résultats obtenus ne confirment pas l'organotropisme de ces cancérogènes. Aussi l'épreuve de l'élu­tion alcaline *in vivo* peut-elle être plus utile pour détecter les substances qui sont métaboliquement activées par les enzymes du foie et se lient à l'ADN hépatique.

v) *Etude de mutagenèse dans les cellules V79 de hamster de Chine* (Mlle C. Devron, Mme C. Piccoli et Mme M. H. M. Pluijmen)

Quatre insecticides récemment mis au point, et qui appartiennent à un groupe de pyréthroïdes de synthèse, ont fait l'objet d'épreuves de mutagenicité dans les cellules V79 de hamster de Chine, les résistances à l'ouabaine et à la thio-6 guanine servant de marqueurs. Pour tester ces substances, nous avons utilisé notre méthode courante, accompagnée ou non d'une coculture avec des hépatocytes fraîchement isolés comme système d'activation métabolique<sup>13</sup>. Les quatre pyréthroïdes se sont révélés négatifs et le test d'Ames a donné des résultats identiques.

vi) *Transformation des cellules Balb 3T3* (D<sup>r</sup> H. Yamasaki et Mme A. M. Aguelon)

Un système de transformation des cellules Balb 3T3 a été créé dans notre laboratoire, avec le concours du D<sup>r</sup> T. Kakunaga (National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique). Lorsque des cellules A31-1-1 du clone Balb 3T3 ont été traitées par 0,1µg/ml ou 1,0µg/ml de méthylcholanthrène (MCA), elles se sont transformées (transformation déterminée par la présence de foyers de type III) à la fréquence de  $4 \times 10^{-5}$  et  $18 \times 10^{-5}$ , respectivement, alors qu'on n'observait pas de foyers transformés dans les cultures témoins non traitées. Afin de déterminer les effets des promoteurs tumoraux sur la fréquence de transformation, on a ajouté du TPA ou de la mézereïne au milieu de culture, quatre jours après le traitement des cellules par le MCA (0,1µc/ml). Nos résultats préliminaires suggèrent que la mézereïne accroît significativement la fréquence de transformation, d'une manière proportionnelle à la dose, mais que cet accroissement est moindre avec le TPA. Cette différence peut s'expliquer en partie par l'aptitude différente des cellules Balb 3T3 à métaboliser divers promoteurs tumoraux<sup>14</sup>. Néanmoins, une transformation cellulaire biphasée pouvant être mise en évidence avec les cellules Balb 3T3, nous envisageons d'optimiser le système aux fins de prédétection des promoteurs tumoraux cancérogènes dans l'environnement.

vii) *Elaboration d'une batterie de tests de courte durée pour les promoteurs tumoraux* (D<sup>r</sup> H. Yamasaki, Mlle N. Martel et Mme A. M. Aguelon)

En vue de détecter les promoteurs tumoraux nous mettons actuellement au point les trois tests de courte durée ci-après:

<sup>13</sup> Devron, C., Piccoli, C. & Montesano, R. (1981) *Mutat. Res.*, **89**, 83-90.

<sup>14</sup> Hirakawa, T., Kakunaga, T., Fujiki, H. & Sugimura, T. (1982) *Science*, **216**, 527-529.

Tableau 4. Augmentation, par rapport aux témoins, de l'élution et de la vitesse d'élution (K) de l'ADN du foie, du rein et du poumon de rats traités à la *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA) ou à la *N*-nitrosodiéthylamine (NDEA); comparaison avec la sensibilité tumorale

Organe	Foie		Rein		Poumon	
	NDMA (4)	NDEA (3)	NDMA (3)	NDEA (3)	NDMA (4)	NDEA (3)
Traitement <sup>a</sup> (nombre d'animaux)	NDMA (4)	NDEA (3)	NDMA (3)	NDEA (3)	NDMA (4)	NDEA (3)
Augmentation de l'élution (P) <sup>b</sup>	+ (0,03)	+ (0,06)	+ (0,06)	—	—	—
K <sup>c</sup> (animaux traités)	5,2	2,6	1,7			
K (animaux témoins)						
Sensibilité tumorale <sup>d</sup>	+	+	+	+	—	—

<sup>a</sup> Les rats traités ont reçu une dose unique, par voie intra-péritonéale, de NDMA (40 ou 80 mg/kg poids corporel) ou de NDEA (300 mg/kg poids corporel). Les témoins ont reçu 1 ml d'une solution de NaCl (0,9 %)/kg poids corporel.

<sup>b</sup> On a eu recours au test de Wilcoxon pour déterminer si, pour un groupe traité, le pourcentage d'ADN restant sur le filtre était inférieur à celui du groupe témoin. La différence a été considérée comme significative (+) lorsque  $p < 0,10$ . Pour l'évaluation statistique, on a mis en commun les données obtenues avec deux doses de NDMA (40 et 80 mg/kg poids corporel).

<sup>c</sup> Les valeurs K ont été calculées par régression (méthode des moindres carrés) suivant l'équation  $F = ae^{-KV}$ , où F est la fraction d'ADN retenue sur le filtre et V le volume d'élution en ml. Les rapports des médianes sont indiqués.

<sup>d</sup> D'après Centre international de Recherche sur le Cancer (1978) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 17, *Some N-nitroso Compounds*, Lyon.

Tableau 5. Augmentation, par rapport aux témoins, de l'élution et de la vitesse d'élution (K) de l'ADN du foie, du rein et du poumon de hamsters traités à la *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA) ou à la *N*-nitrosodiéthylamine (NDEA); comparaison avec la sensibilité tumorale

Organe	Foie		Rein		Poumon	
	NDMA (3)	NDEA (6)	NDMA (3)	NDEA (6)	NDMA (3)	NDEA (6)
Traitement <sup>a</sup> (nombre d'animaux)	NDMA (3)	NDEA (6)	NDMA (3)	NDEA (6)	NDMA (3)	NDEA (6)
Augmentation de l'élution (p) <sup>b</sup>	+ (0,03)	+ (0,05)	—	—	+ (0,03)	—
K <sup>c</sup> (animaux traités)	11,5	13,2			2,5 <sub>e</sub>	
K (animaux témoins)						
Sensibilité tumorale <sup>d</sup>	+	+	—	—	—	+

<sup>a</sup> Les hamsters traités ont reçu une dose unique, par voie intra-péritonéale, de NDMA (30 mg/kg poids corporel) ou de NDEA (200 ou 400 mg/kg poids corporel). Les témoins ont reçu 1 ml d'une solution de NaCl (0,9 %)/kg poids corporel.

<sup>b</sup> On a eu recours au test de Wilcoxon pour déterminer si, pour un groupe traité, le pourcentage d'ADN restant sur le filtre était inférieur à celui du groupe témoin. La différence a été considérée comme significative (+) lorsque  $p < 0,10$ . Pour l'évaluation statistique, on a mis en commun les données obtenues avec deux doses de NDEA (200 et 400 mg/kg poids corporel).

<sup>c</sup> Les valeurs K ont été calculées comme dans le tableau 4. Les rapports des médianes sont indiqués.

<sup>d</sup> D'après Centre international de Recherche sur le Cancer (1978) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 17, *Some N-nitroso Compounds*, Lyon.

1) *Epreuve d'adhérence*. Cette épreuve a été instituée pour détecter rapidement les diterpènes végétaux promoteurs tumoraux<sup>15</sup>. Nous avons déjà testé plus de 30 dérivés et constaté qu'il existe, en général, une bonne corrélation entre leur aptitude à induire l'adhérence cellulaire et leur activité de promoteurs<sup>16</sup>. Une étude récente montre que cette épreuve peut aussi servir à la détection d'autres promoteurs tumoraux naturels comme la téléocidine et la lyngbyatoxine<sup>17</sup>. Deux jours seulement sont nécessaires pour l'analyse quantitative de 20 à 30 substances chimiques.

2) *Communication intercellulaire* (avec le concours du D<sup>r</sup> T. Enomoto et du D<sup>r</sup> Y. Kanno, Université d'Hiroshima, Japon). On a récemment signalé que des promoteurs tumoraux bloquent la coopération métabolique entre cellules en culture<sup>18, 19</sup>. Nous avons maintenant observé qu'ils inhibent de façon réversible le couplage électrique entre cellules épithéliales humaines<sup>20</sup> (pour plus de précisions voir la section c)). Une bonne corrélation a été constatée entre l'activité de promotion des esters de phorbol et des composés voisins et leur action d'inhibition du couplage cellulaire. Nous nous attachons à déterminer si d'autres promoteurs tumoraux, comme la saccharine, le DDT et le phénobarbital, s'avèrent également positifs dans ce système.

3) *Transformation cellulaire*. Avec le concours du D<sup>r</sup> Kakunaga, NCI, Etats-Unis d'Amérique, nous avons institué dans notre laboratoire un système de transformation biphasé qui utilise les cellules Balb 3T3. Selon nos résultats préliminaires, après une «initiation» par une dose de 0,  $\mu\text{g/ml}$  de méthyl-20 cholanthrène, le TPA et la mézéréine activent la transformation cellulaire (pour plus de précisions, voir ci-dessus). Ce système de transformation cellulaire fera l'objet d'une étude plus approfondie en tant que méthode éventuelle de détection des promoteurs tumoraux et/ou des cancérogènes complets dans l'environnement.

viii) *Synthèse de composés types et de produits intermédiaires hypothétiques* (D<sup>r</sup> A. Croisy, Institut Curie, Orsay, France, RA/80/018)

Les composés ci-après ont été synthétisés et caractérisés par spectro-analyse pour divers projets en cours d'exécution: oxyde de chloréthylène, *N*-nitrosoguvacine, *N*-nitrosoguvacoline, *N*-nitrosotétrahydro-1,2,5,6 pyridine et méthylester de rouge Roussin.

ix) *Onzième réunion du Groupe de Contact CE sur les « Effets génétiques des substances chimiques de l'environnement »* (D<sup>r</sup> H. Bartsch et D<sup>r</sup> R. Montesano, avec le concours du D<sup>r</sup> H. Ott, Commission des Communautés européennes, Direction générale XII, Bruxelles)

Les 1<sup>er</sup> et 2 avril 1982, le Centre a accueilli la 11<sup>e</sup> réunion du Groupe de Contact CE sur les « Effets génétiques des substances chimiques de l'environnement », organisée par la Direction générale de la Science, de la Recherche et du Développement de la Commission des Communautés européennes et coordonnée par le D<sup>r</sup> H. Ott; 50 participants ont assisté à cette réunion, et des rapports d'activité sur les recherches soutenues par la CCE y ont été présentés. Répondant à une invitation spéciale, l'un des participants, le D<sup>r</sup> C. Auerbach, Department of Genetics, Institute of Animal Genetics, University of Edinburgh, Royaume-Uni, a fait une conférence publique intitulée « Excursion, sous conduite personnelle, à travers l'histoire de la recherche sur les mutations » (voir la figure 1).

<sup>15</sup> Yamasaki, H., Weinstein, I. B., Fibach, E., Rifkind, R. A. & Maks, P. A. (1979) *Cancer Res.*, **39**, 1989-1994.

<sup>16</sup> Yamasaki, H., Weinstein, I. B. & Van Duuren, B. L. (1981) *Carcinogenesis*, **2**, 537-543.

<sup>17</sup> Sugimura, T., Fujiki, H., Mori, M., Nakayasu, M., Terada, M., Umezawa, K. & Moore, R.E. (1982) In: Hecker, E., ed., *Carcinogenesis*, Vol. 7, New York, Raven Press, pp. 69-73.

<sup>18</sup> Yotti, L. P., Chang, C. C. & Trosko, J. E. (1979) *Science*, **206**, 1089-1091.

<sup>19</sup> Murray, A. W. & Fitzgerald, D. J. (1979) *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **91**, 395-401.

<sup>20</sup> Enomoto, T., Sasaki, Y., Shida, Y., Kanno, Y. & Yamasaki, H. (1981) *Proc. natl. Acad. Sci. USA*, **9**, 5628-5632.



Fig. 1 Le Dr C. Auerbach faisant une conférence au Centre, le 2 avril 1982, sur le sujet: «Excursion, sous conduite personnelle, à travers l'histoire de la recherche sur les mutations».

### c) Formation endogène et détection des cancérogènes

- i) *Mise au point et utilisation d'agents de piégeage micro-encapsulés* (Dr I. K. O'Neill, Dr M. Friesen, M. C. Malaveille, M. H. Ohshima, Mme L. Garren et M. A. Sella (boursier extérieur, Trinity College, Toronto, Canada)

Ce projet a pour but d'élaborer et d'appliquer une méthode de capture *in vivo* des cancérogènes et de leurs précurseurs chez le mammifère, et en fin de compte chez l'homme. On pourrait ainsi mesurer directement les concentrations de cancérogènes dans l'organisme, et elles seraient ensuite reliées à l'exposition exogène ou aux différences interindividuelles dans la formation endogène des cancérogènes. Les recherches actuelles visent à préparer des macromolécules cibles micro-encapsulées qui puissent être exposées *in vivo*, qui réagissent pour former des produits d'addition covalents avec les cancérogènes ou leur précurseurs, et qui soient ensuite aisément récupérables aux fins d'analyse.

La méthode consiste essentiellement à utiliser des microcapsules sphériques semi-perméables (analogues à celles pour la première fois préparées par T.M.S. Chang<sup>21</sup>), d'un diamètre de 0,1 mm et avec des pores d'une dimension de 40Å, qu'on prépare par polymérisation interfaciale de chlorure de téréphtaloyle et d'hexaméthylènediamine. Les membranes semi-perméables excluent les grandes molécules, les retiennent dans la microcapsule<sup>22</sup>, mais permettent le passage de molécules plus petites comme les cancérogènes ou leurs précurseurs. Cette particularité a été utilisée dans d'autres

<sup>21</sup> Chang, T. M. S. (1964) *Science*, 146, 254.

<sup>22</sup> Chang, T. M. S. (1977) In: Chang, T. M. S., ed., *Biomedical Applications of Immobilized Enzymes and Proteins*, 1, New York, Plenum Press, pp. 69-92.

cas — préparations pharmaceutiques à libération lente<sup>22</sup> et hémodialyse chez les sujets présentant une insuffisance rénale<sup>23</sup>.

On s'est employé, au CIRC, à produire des microcapsules contenant des particules de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  finement divisées. Ces microcapsules semi-perméables et magnétiquement récupérables ont été administrées à des rats par intubation gastrique et recueillies dans les fèces pendant plusieurs jours. Comme la plupart des microcapsules récupérées étaient écrasées ou brisées, certaines des recherches actuelles visent à en préparer de plus robustes. On s'attache à obtenir des macromolécules cibles adéquates, non modifiées par le processus d'encapsulation mais réagissant immédiatement avec les cancérogènes à action directe et les agents nitrosants dans les voies digestives. Comme la concentration de cancérogènes liée aux macromolécules micro-encapsulées s'avérera probablement très faible, des méthodes sensibles d'analyse, comme la GC-MS, les anticorps monoclonaux<sup>24</sup> et le marquage enzymatique au <sup>32</sup>P<sup>25</sup>, sont étudiées.

- ii) *Etude dose-réponse sur la formation de la N-nitrosoproline (NPRO) chez le rat in vivo et modèle cinétique déduit pour la prévision des effets cancérogènes de la nitrosation endogène* (M. H. Ohshima, D<sup>r</sup> H. Bartsch, D<sup>r</sup> G. A. T. Mahon et D<sup>r</sup> J. Wahrendorf)

La formation endogène de composés *N*-nitrosés cancérogènes s'observe chez l'homme et l'animal; mais on n'a pas déterminé catégoriquement son importance biologique en cancérogenèse humaine — ce qui s'explique notamment par l'absence de données dose-réponse satisfaisantes chez l'homme, et même chez l'animal d'expérience, sur les rapports entre les niveaux d'exposition aux substances précurseurs et les effets cancérogènes des composés *N*-nitrosés formés *in vivo*. On s'est donc livré à une étude dose-réponse de la formation de la NPRO chez le rat *in vivo*, après administration simultanée de proline et de nitrite<sup>26</sup>. Afin d'éviter toute interaction chimique avant l'ingestion, on a administré la proline dans les aliments (0 à 50 000 ppm) et le nitrite de sodium dans l'eau de boisson (0 à 4000 ppm). La quantité totale de NPRO excrétée dans l'urine et les fèces a été mesurée en tant qu'indice de la nitrosation endogène de la proline. La figure 2 présente un tracé bilogarithmique de la quantité de NPRO formée *in vivo* par rapport à la dose précurseur (proline) (nitrite)<sup>2</sup>, calculée d'après les aliments et l'eau consommés par chaque rat. L'analyse de régression linéaire a donné l'équation suivante:

$$\log(\text{NPRO}) = 0,439 \log [(\text{proline}) (\text{nitrite})^2] - 1,394$$

la NPRO étant exprimée en nmol/rat par jour et la dose (proline) (nitrite)<sup>2</sup> en  $\mu\text{mol}^3$ .

Cette équation est compatible avec la cinétique de nitrosation de la proline *in vitro* — en d'autres termes, la NPRO formée est proportionnelle à la concentration de proline et au carré de la concentration de nitrite.

Il est possible de présumer que l'induction de tumeurs par l'administration simultanée de nitrite et d'une amine nitrosable dépend principalement (mais non exclusivement) de: 1) la vitesse de nitrosation endogène du composé aminé, et 2) l'activité cancérogène de la *N*-nitrosamine formée *in vivo*. A partir des résultats de cette étude dose-réponse et des données existant dans la littérature sur la cinétique de nitrosation et le pouvoir cancérogène de certaines nitrosamines, nous avons

<sup>22</sup> Chang, T. M. S. & Malave, N. (1970) *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, **16**, 141-148.

<sup>24</sup> Guesdon, J. L. & Stratis, A. (1981) *Meth. Enzymol.*, **73**, 471-481.

<sup>25</sup> Randerath, K., Reddy, M. V. & Gupta, R. C. (1981) *Proc. natl. Acad. Sci. USA*, **78**, 6126-6129.

<sup>26</sup> Ohshima, H., Pignatelli, B. & Bartsch, H. (1982) In: Magee, P. N., ed., *The possible Role of N-Nitrosamines in Human Cancer* (Banbury Report No. 12), Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory (sous presse).

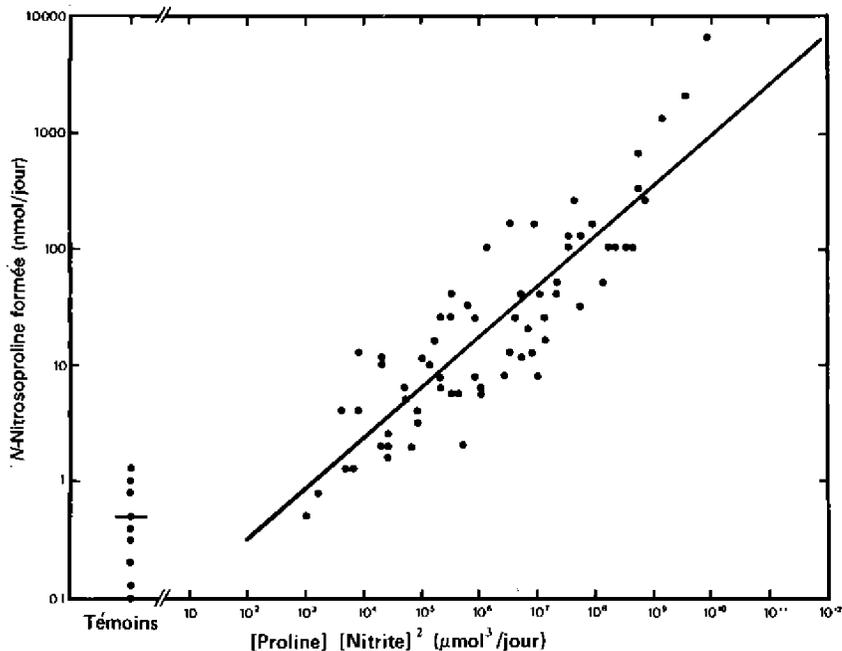


Fig. 2 Tracé bilogarithmique de la quantité de *N*-nitrosoproline formée *in vivo* en fonction des doses de proline et de nitrite, calculées d'après les aliments et l'eau consommés par les rats.

élaboré un modèle cinétique permettant d'estimer la dose précurseur journalière, (amine) (nitrite)<sup>27</sup>, nécessaire pour obtenir une incidence tumorale de 50% chez le rat après deux années d'ingestion. La possibilité d'appliquer ce modèle pour l'estimation du risque humain fait l'objet d'un examen.

- iii) *Influence des catalyseurs/inhibiteurs sur la formation des composés N-nitrosés in vivo et in vitro* (D<sup>r</sup> B. Pignatelli, D<sup>r</sup> I. K. O'Neill et M. J.-C. Béréziat, avec le concours des chercheurs ci-après: Professeur G. Descotes, Université Claude-Bernard et Ecole supérieure de Chimie industrielle, Lyon, France; Professeur R. Scriban, Ecole nationale supérieure des Industries agricoles et alimentaires, Douai, France; projet financé en partie par la Délégation générale à la Recherche scientifique et technique (DGRST), France)

Des expériences *in vitro* ont mis en évidence que certains composés phénoliques peuvent modifier la vitesse de *N*-nitrosation des amines secondaires par le nitrite<sup>27</sup>. On a examiné les effets de certains composés phénoliques existant dans l'alimentation humaine sur la nitrosation de la proline par le nitrite en *N*-nitrosoproline (NPRO)<sup>28</sup>. *In vitro*, le résorcinol, la catéchine, le *p*-nitrosophénol et le phénol agissaient comme catalyseurs et l'acide chlorogénique comme inhibiteur;

<sup>27</sup> Walker, E. A., Pignatelli, B. & Friesen, M. (1982) *J. Sci. Food Agric.*, 33, 81-88.

<sup>28</sup> Pignatelli, B., Béréziat, J.-C., Descotes, G. & Bartsch, H. (1982) *Carcinogenesis*, 3, 1045-1049.

le guaïacol exerçait un effet catalytique marginal. Qu'ils fussent catalytiques ou inhibiteurs, les effets dépendaient du pH et de la concentration des composés phénoliques. Le résorcinol et la catéchine exerçaient des effets catalytiques pour toutes les valeurs de pH testées (2,2 à 5), avec un maximum au pH4. L'effet inhibiteur exercé par l'acide chlorogénique augmentait lorsque le pH s'abaissait à 2,2. La catalyse par le résorcinol et la catéchine était accrue aux rapports optimaux de [nitrite]: [composé phénolique]. On a étudié la nitrosation endogène *in vivo* par coadministration de nitrite, de proline et d'un composé phénolique à des rats, et en surveillant la quantité de NPRO excrétée dans l'urine<sup>29</sup>. Les conditions d'expérience étant analogues, les effets catalytiques observés *in vivo* se classaient dans le même ordre décroissant que ceux observés *in vitro*: résorcinol > *p*-nitrosophénol > catéchine > phénol » guaïacol; l'acide chlorogénique jouait le rôle d'inhibiteur. La catalyse et l'inhibition de la *N*-nitrosation chez le rat *in vivo* semblent s'opérer par des mécanismes semblables à ceux qui interviennent *in vitro*, encore que les effets exercés *in vivo* soient moindres<sup>28</sup>.

Les phénols sont facilement oxydés par l'acide nitreux en quinones, lesquelles agissent comme épureurs; aussi peuvent-ils inhiber la nitrosation en réduisant l'agent nitrosant en oxyde nitrique. Ce mécanisme peut expliquer l'action inhibitrice de l'acide chlorogénique. Pour la catalyse de la nitrosation par certains composés phénoliques<sup>27</sup>, on a suggéré le mécanisme suivant: au cours d'une phase initiale, il y aurait formation de dérivés *C*-nitrosés qui réagiraient ensuite avec l'espèce nitrosante pour produire un agent nitrosant plus puissant (qu'on pense être un dérivé de quinon-oxime). Sa réaction avec le substrat nitrosable engendre le composé nitrosé (NPRO dans nos études).

On s'emploie à élargir ces études à d'autres composés phénoliques existant dans l'alimentation humaine ainsi qu'aux mélanges naturels contenant ces produits — noix de bétel, par exemple. En mesurant la NPRO excrétée dans les urines de 24 heures comme indice de la nitrosation endogène<sup>29, 30</sup>, on a montré que des extraits aqueux et la fraction polyphénolique de la noix de bétel peuvent modifier la quantité de composés nitrosés formés *in vivo* et *in vitro*. *In vitro*, s'exerçaient des effets catalytiques ou inhibiteurs, en fonction de conditions d'expérience comme le pH du milieu et les concentrations relatives de nitrite et de composés polyphénoliques. Cette étude se poursuit.

d) *Conférence de travail du CIIRC sur les composés N-nitrosés — présence et effets biologiques* (D<sup>r</sup> H. Bartsch, D<sup>r</sup> I. K. O'Neill, D<sup>r</sup> M. Castegnaro, avec le concours du D<sup>r</sup> M. Okada, Président du Comité organisateur japonais; conférence patronnée conjointement par l'Association japonaise contre le Cancer)

A la septième réunion de cette série, tenue à Tokyo du 29 septembre au 2 octobre 1981, ont assisté 240 participants, venus de 19 pays, qui ont examiné la présence des composés *N*-nitrosés dans l'environnement humain, les méthodes analytiques et biologiques permettant de les détecter, les mécanismes intervenant dans la cancérogenèse qu'ils induisent ainsi que la sécurité de manipulation de ces substances. Le compte rendu<sup>31</sup> de la conférence comprend plus de 70 communications, un index des matières détaillé et le rapport d'un comité (voir la figure 3) sur les principaux aspects de la réunion. Un bref éditorial, rédigé par V. Craddock, est paru<sup>32</sup> dans *Nature*.

<sup>29</sup> Ohshima, H., Béréziat, J.-C. & Bartsch, H. (1982) *Carcinogenesis*, **3**, 115-120.

<sup>30</sup> Ohshima, H. & Bartsch, H. (1981) *Cancer Res.*, **41**, 3658-3662.

<sup>31</sup> Bartsch H., O'Neill, I. K., Castegnaro, M. & Okada, M., eds (1982) *N-Nitroso Compounds: Occurrence and Biological Effects*, (CIIRC, Publication scientifique No 41), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

<sup>32</sup> Craddock, V. (1981) *Nature*, **294**, 694-695.



Fig. 3 Conférence de travail du CIRC sur les composés *N*-nitrosés — présence et effets biologiques, tenue à Tokyo du 29 septembre au 2 octobre 1981: le comité qui a préparé le rapport sur la réunion.

La huitième réunion de cette série est en préparation, avec le concours du Gouvernement du Canada et d'un comité organisateur local, présidé par le Professeur R. von Borstel et le D<sup>r</sup> C. Miller. Elle aura lieu à Banff, Alberta, du 4 au 9 septembre 1983, et fera suite au 3<sup>e</sup> Congrès international de Toxicologie qui se tiendra à San Diego, Californie. Son programme prévoit des conférences générales, des exposés oraux et par affiche sur l'analyse chimique, les effets biologiques et l'épidémiologie ainsi qu'un symposium, avec des orateurs invités, sur une étude des données qui relient les composés *N*-nitrosés et leur précurseurs aux cancers humains. Les communications seront envoyées avant la réunion à tous les participants inscrits et elles paraîtront dans la série des *Publications scientifiques du CIRC*.

- e) *Recueils de méthodes d'analyse des cancérigènes de l'environnement* (D<sup>r</sup> I. K. O'Neill, D<sup>r</sup> M. Castegnaro et D<sup>r</sup> H. Bartsch, avec le concours du Professeur H. Egan, Laboratory of the Government Chemist, Londres; projet partiellement financé au titre du contrat conclu avec le PNUE No FP/0107-79-02 2070)

Aux fins d'analyse des cancérigènes de l'environnement, des progrès ont été accomplis dans les méthodes proposées, avec la publication du volume 4 de la série, *Some Aromatic Amines and Azo*

Tableau 6. Membres du comité de rédaction (7<sup>e</sup> réunion) et d'un comité d'examen*7<sup>e</sup> réunion du comité de rédaction, 28-30 octobre 1981*

Professeur E. Boyland (London School of Hygiene & Tropical Medicine, Londres)  
 D<sup>r</sup> A. Critchlow (Health & Safety Executive, Safety in Mines Research Establishment, Sheffield, Royaume-Uni)  
 Professeur H. Egan (Laboratory of the Government Chemist, Londres)  
 D<sup>r</sup> T. Fazio (Additive Analytical Method Branch HFF-459, Division of Chemistry and Physics, Food & Drug Administration, Washington DC)  
 D<sup>r</sup> L. Fishbein (National Center for Toxicological Research, Jefferson, Arkansas, Etats-Unis d'Amérique)  
 D<sup>r</sup> M. Gounar (Programme international sur la Sécurité des Substances chimiques, Division de l'Hygiène du Milieu, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse)  
 D<sup>r</sup> G. Grimmer (Institut de Biochimie pour les Cancérogènes de l'Environnement, Ahrensburg, RFA)  
 D<sup>r</sup> M. Jemmali (Institut national de Recherche agronomique, Unité des Mycotoxines, Paris)  
 Professeur R. Preussmann (Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Institut de Toxicologie et de Chimiothérapie, Heidelberg, RFA)  
 D<sup>r</sup> P. L. Schuller (Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas)  
 D<sup>r</sup> V. S. Turusov (Centre de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou)

*Comité d'examen pour les alcanes/alkènes halogénés — septembre 1982*

D<sup>r</sup> P. A. Greve (Chef de l'Unité d'Analyse des Résidus, Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas)  
 D<sup>r</sup> L. Fishbein (National Center for Toxicological Research, Jefferson, Arkansas, Etats-Unis d'Amérique)  
 Professeur R. A. Rasmussen (Oregon Graduate Centre, Beaverton, Oregon, Etats-Unis d'Amérique)  
 D<sup>r</sup> M. Sonneborn (Institut d'Hygiène de l'Eau, du Sol et de l'Air, Ministère national de la Santé, Berlin (Ouest), République fédérale d'Allemagne)  
 D<sup>r</sup> D. T. Williams (Bureau of Chemical Hazards, Environmental Health Directorate, Health & Welfare Canada, Ottawa)

*Dyes*<sup>33</sup>, et la soumission pour publication du volume 5, *Mycotoxins*, et du volume 6, *N-Nitroso Compounds*. Ces trois ouvrages couvrent une fraction importante des expositions présumées à des cancérogènes connus sur le lieu de travail, dans les aliments, dans les produits pharmaceutiques et pendant la consommation de boissons et de tabac.

Le comité de rédaction s'est réuni pour la septième fois (tableau 6) afin d'examiner les substances à prendre en considération en priorité dans les futurs volumes. Un comité d'examen a ultérieurement tenu une réunion (tableau 6) sur les alcanes et alkènes halogénés — solvants, produits chimiques intermédiaires, réfrigérants et substances formées pendant la chloration de l'eau, notamment. Le comité de rédaction a décidé de poursuivre la préparation d'un volume sur certains éléments et leurs dérivés, mais d'attendre la parution de nouvelles études sur les fibres minérales. Il a également reconnu la nécessité urgente d'un petit ouvrage sur les méthodes d'analyse des œstrogènes de synthèse et autres stéroïdes anabolisants utilisés pour accroître le rendement en viande des animaux d'élevage; une réunion préliminaire a établi le schéma de cette publication.

Les volumes et les principaux collaborateurs extérieurs envisagés sont les suivants:

*Certains éléments et leurs dérivés*, D<sup>r</sup> P. Schuller, Rijks Instituut voor Volkgesondheid, Bilthoven, Pays-Bas

*Fibres minérales*, D<sup>r</sup> A. Critchlow, Health & Safety Executive, Safety in Mines Research Establishment, Sheffield, Royaume-Uni

<sup>33</sup> Fishbein, L., Castegnaro, M., O'Neill, I. K. & Bartsch, H., eds (1981) *Environmental Carcinogens — Selected Methods of Analysis*, Vol. 4, *Some Aromatic Amines and Azo Dyes in the General and Industrial Environment* (CIRC, Publication scientifique No 40), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

*Alkanes et alkènes halogénés*, D<sup>r</sup> L. Fishbein, National Center for Toxicological Research, Jefferson, Arkansas, Etats-Unis d'Amérique

*Oestrogènes de synthèse*, D<sup>r</sup> R. W. Stephany, Rijks Instituut voor Volksgezondheid, Bilthoven, Pays-Bas

f) *Réseau international d'épreuves de cancérogénicité* (D<sup>r</sup> R. Montesano, D<sup>r</sup> R. Cabral, Mme D. Galendo, Mlle M. Collard, Mlle M. Laval et Mme N. Lyandrat)

Ce projet implique la coordination d'épreuves de longue et de courte durée pour déterminer l'éventuelle cancérogénicité et/ou mutagénicité de substances chimiques dans plusieurs laboratoires collaborateurs. Certains tests sont également mis au point et validés au titre de cette activité. Un nombre limité d'épreuves sont effectuées au Centre. Périodiquement, on passe en revue les expérimentations prioritaires, avec le concours de consultants et en prenant en compte les évaluations des groupes de travail réunis dans le cadre du programme des *Monographies du CIRC*, et celles de divers programmes nationaux de toxicologie et du Programme international sur la Sécurité des Substances chimiques (OMS). Les épreuves de cancérogénicité chez l'animal sont réalisées conformément aux directives énoncées dans une publication du CIRC<sup>34</sup>, afin d'améliorer et de normaliser les techniques d'expérimentation.

Depuis la publication du dernier *rapport annuel*, plusieurs épreuves de cancérogénicité de longue durée ont pris fin et les résultats de certaines d'entre elles ont été publiés<sup>35</sup>. Au nombre de ces études, figurent des tests sur l'hydrazide maléique et l'oxyde de styrène, l'action cocancérogène des phénols d'huile de schiste et de l'amiante, et l'action conjuguée de plusieurs cancérogènes chimiques (benzo[*a*]pyrène, aflatoxine B<sub>1</sub> et *N*-nitrosodiéthylamine).

Le tableau 7 énumère les directeurs de recherches participant à l'exécution ou à la préparation d'épreuves de longue ou de courte durée.

Sont actuellement soumis à des épreuves de cancérogénicité de longue durée les composés ci-après: diazépam, oxazépam, spironolactone, deltaméthrine, fenvalérate, atrazine, simazine, chloramphénicol, , tris(tris-*n*-butyltin)oxyde, cendres volantes d'huile de schiste, benzo[*a*]pyrène associé à l'oxyde d'éthylène ou au styrène, exposition conjointe aux neutrons rapides (165-205 rad) et au tétrachlorure de carbone ou au chloroforme. Par ailleurs, des tests de mutagénicité dans *S. typhimurium* sont en cours au Pakistan sur le *naswar*, produit localement utilisé comme narcotique ou médicament et composé d'extraits de mélanges de feuilles de divers végétaux.

Des expériences de cancérogenèse transplacentaire ont montré que l'exposition de rattes BDIV à la *N*-nitroso-éthylurée pendant la gestation provoque une augmentation du risque de cancer jusque dans la troisième génération. Plus récemment, on a entrepris des recherches chez la souris et le rat pour déterminer si un effet analogue pouvait être observé chez les descendants de mâles traités à la *N*-nitroso-éthylurée avant l'accouplement<sup>36</sup>.

On continue d'étudier les effets des modifications de la fonction œstrale, de l'inhibition ou de la stimulation de la fonction thyroïdienne et de l'application de promoteurs tumoraux sur la cancérogenèse, dans deux générations successives de rats et de souris, et ce par l'administration transplacentaire de divers cancérogènes.

<sup>34</sup> Centre international de Recherche sur le Cancer (1980) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Supplement 2: *Long-Term and Short-Term Screening Assays for Carcinogens: A critical Appraisal*, Lyon.

<sup>35</sup> Cabral, J. R. P. & Ponomarkov, V. (1982) *Toxicology*, **24**, 169-173.

<sup>36</sup> Tomatis, L., Cabral, J. R. P., Likhachev, A. J. & Ponomarkov, V. (1981) *Int. J. Cancer*, **28**, 475-478.

Tableau 7. Directeurs de recherches participant au réseau international d'épreuves de cancérogénicité

Börsönyi, M.	Institut national de la Santé publique, Budapest
Chernozemsky, I.	Institut d'Oncologie, Sofia
Griciute, L.	Institut d'Oncologie, Ministère de la Santé, Vilnius, RSS de Lituanie, URSS
Hemsworth, B. N.	Life Science Laboratory, Cleveland, Royaume-Uni
Kung-Vösamäe, A.	Institut de Médecine expérimentale et clinique, Tallinn, RSS d'Estonie, URSS
Lapis, K.	Premier Institut de Pathologie, Université médicale, Budapest
Napalkov, N. P.	Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS
Radman, M.	Laboratoire de Biophysique et de Radiobiologie, Université libre de Bruxelles, Rhode-Saint-Genèse, Belgique
Riazuddin, S.	Nuclear Institute for Agriculture and Biology, Faisalabad, Pakistan
Roberfroid, M.	Laboratoire de Biotoxicologie, Faculté de Médecine, Université catholique, Bruxelles
Rossi, L.	Institut d'Oncologie, Université de Gênes, Gênes, Italie
Schmäh, D.	Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Institut de Toxicologie et de Chimiothérapie, Heidelberg, RFA
Turusov, V.	Centre de Recherches oncologiques, Moscou
Van der Heijden, C. A.	Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas

Sont également en cours, dans les laboratoires du Centre, des épreuves de cancérogénicité de longue durée liées aux études qui visent à déterminer la cancérogénicité des pyrolysats d'opium et à élucider les divers stades du processus de cancérogenèse (voir p. 31).

Les études qui avaient pour but de déterminer l'activité de promotion de l'ester de phorbol TPA (*O*-tétradécanoyl-12 phorbol-acétate-13) sur les organes internes ou la peau de souris C57B1 sont maintenant achevées. La peau des souris C57B1 est sensible à un protocole uniforme d'initiation par le benzo[*a*]pyrène et de promotion par le TPA. Les processus d'initiation transplacentaire et de promotion postnatale n'ont pas été nettement observés sur la peau et dans les organes internes de ces souris<sup>37</sup>.

g) *Techniques immunologiques et biochimiques pour détecter l'exposition aux cancérogènes*

i) *Mise au point de dosages radio-immunologiques pour surveiller l'exposition à l'aflatoxine B<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub>) (Dr P. Sizaret et Mlle B. Chapot)*

On a montré précédemment<sup>38, 39</sup> qu'à la différence des anticorps «O» (dirigés contre l'aflatoxine B<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub>) couplée à la sérum albumine bovine (BSA) à la position C<sub>1</sub>), les anticorps «C» (dirigés contre des conjugués où le couplage a lieu à la position C<sub>2</sub>) réagissent, dans les dosages radio-immunologiques (RIA), avec diverses aflatoxines, dont l'AFM<sub>1</sub>, et avec les métabolites de

<sup>37</sup> Yamasaki, H., Cabral, J. R. P., Galendo, D. & Tomatis, L. (1982) *Toxicologist*, 2, 63.

<sup>38</sup> Centre international de Recherche sur le Cancer (1981) *Rapport annuel 1981*, Lyon, p. 87.

<sup>39</sup> Sizaret, P., Malaveille, C., Montesano, R. & Frayssinet, C. (1982) Detection of aflatoxins and related metabolites by radioimmunoassay. *J. natl Cancer Inst.* (sous presse).

l'AFB<sub>1</sub> dans l'urine des rats ayant reçu de l'AFB<sub>1</sub> par voie buccale. Le dosage est sensible, car 0,8 pmol environ d'AFB<sub>1</sub> peut inhiber de 50% la précipitation immune de <sup>3</sup>H-AFB<sub>1</sub>. En outre, la quantité de métabolites urinaires de l'AFB<sub>1</sub> excrétée journallement est liée à la date et à l'intensité de l'exposition; mais si l'excrétion journalière est exprimée en pourcentage de la dose, la courbe d'élimination demeure identique, même lorsque la dose d'AFB<sub>1</sub> varie de plus du centuple.

Depuis lors, les recherches se sont poursuivies dans les directions suivantes:

1) *Cinétique de l'élimination des métabolites urinaires de l'AFB<sub>1</sub>*. On a déterminé la cinétique de l'élimination des métabolites urinaires de l'AFB<sub>1</sub> chez le rat mâle adulte BDIV, à la fois par RIA, avec utilisation d'antisérum «C», et par comptage de la radioactivité après l'administration de doses uniques, par voie buccale, de mélanges d'AFB<sub>1</sub> et de <sup>14</sup>C-AFB<sub>1</sub>. Les courbes d'excrétion étaient analogues. Cette observation contribue à la validation du dosage radio-immunologique comme technique de détection de l'exposition à l'AFB<sub>1</sub>.

2) *Nature des métabolites urinaires de l'AFB<sub>1</sub> qui réagissent avec l'antisérum «C»* (M. C. Malaveille, D<sup>r</sup> M. Friesen et Mme L. Garren, avec le concours du D<sup>r</sup> G. Wogan et du D<sup>r</sup> P. R. Donahue, Department of Food Science and Nutrition, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, Etats-Unis d'Amérique). Des expériences au cours desquelles des urines de rats exposés à l'AFB<sub>1</sub> ont fait l'objet d'extractions ont indiqué qu'en très grande majorité les métabolites

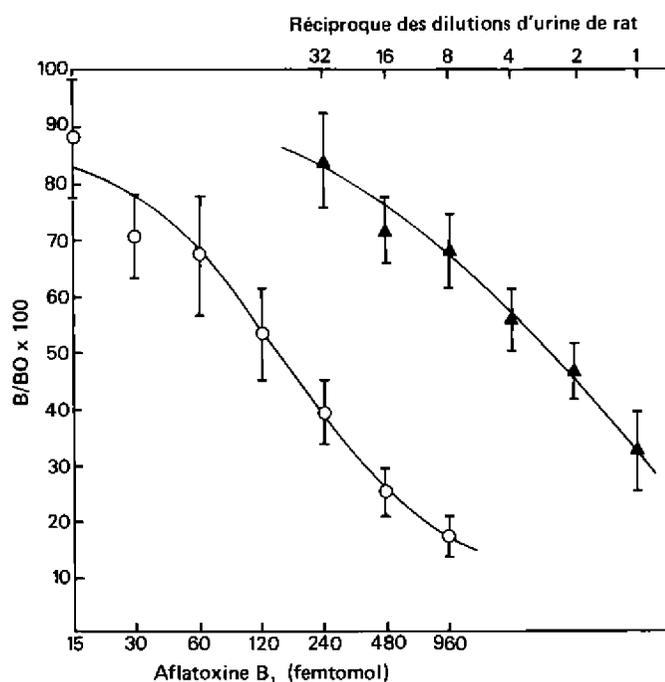


Fig. 4 Courbes dose-réponse ( $\pm$  écart type) de l'aflatoxine B<sub>1</sub> (O) et de diverses concentrations de l'urine d'un rat mâle adulte normal BDIV choisi au hasard ( $\Delta$ ); détermination par dosage radio-immunologique en phase solide où les anticorps de l'antisérum «C» ont été tout d'abord adsorbés sur des alvéoles en plastique. Les résultats sont exprimés sous forme de rapports: coups par minute de <sup>3</sup>H-aflatoxine B<sub>1</sub> précipitée en présence (B) et en l'absence (Bo) de matériel inhibiteur  $\times 100$ .

se présentent sous la forme de conjugués non extractibles par le chloroforme. Au nombre de ces métabolites figurent la dihydro-8,9 (N7-guanyl)-8-hydroxy-9 AFB<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub> N7 guanine) et la dihydro-8,9 (N5-formyl-triamino-2',5',6'-oxo-4' N5-pyrimidil)-8-hydroxy-9 AFB<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub> FAPY), qui donnent des courbes dose-réponse parallèles à celles de l'AFB<sub>1</sub>.

3) *Présence dans les urines de rats normaux de substances réagissant avec les anticorps «C»* (M. C. Malaveille, avec le concours du D<sup>r</sup> S. Saez, Centre Léon-Bérard, Lyon, France). Notre observation antérieure selon laquelle l'urine des rats normaux, c'est-à-dire des rats qui, à notre connaissance, n'ont pas reçu d'AFB<sub>1</sub>, contient des traces de substances capables de réagir avec les anticorps «C», a été confirmée par RIA en phase solide (figure 4), méthode environ cinq fois plus sensible que le RIA en phase liquide. Structuralement, ces substances sont analogues à la région C<sub>1</sub> de l'AFB<sub>1</sub>, car elles ne réagissent pas avec les anticorps «O» et diffèrent des hormones stéroïdes, comme la testostérone, l'œstradiol, le cortisol, la progestérone et l'œstrone, normalement contenues dans l'urine. Elles ne sont pas extractibles par le chloroforme. Pour l'instant, aucune de leurs propriétés observées n'est incompatible avec l'hypothèse selon laquelle ces substances, qui ont des réactions croisées avec les anticorps anti-AFB<sub>1</sub>, seraient, en fait, des métabolites de l'AFB<sub>1</sub>.

ii) *Groupe de travail sur l'élaboration et l'utilisation éventuelle de techniques immunologiques pour détecter l'exposition individuelle aux cancérrogènes*

Avec le concours de l'Institut für Zellbiologie (Tumorforschung), Université d'Essen, (Essen, République fédérale d'Allemagne), le Centre a organisé, les 30 novembre et 1<sup>er</sup> décembre 1981, une réunion qui était conjointement patronnée par le Programme international sur la Sécurité des Substances chimiques, OMS (Genève, Suisse). Le D<sup>r</sup> E. Miller a présidé cette réunion à laquelle ont assisté 27 participants venus de 10 pays. L'objectif était d'apprécier la valeur des techniques d'immuno-analyse pour détecter et mesurer l'exposition individuelle aux cancérrogènes, et d'examiner les caractéristiques des anticorps «conventionnels» et monoclonaux dirigés contre les produits d'addition cancérigène – ADN et/ou les cancérigènes, et qui ont été récemment obtenus dans plusieurs laboratoires. Ces techniques comportent la détection des produits d'addition cancérigène – ADN dans les tissus et cellules de l'homme et dans les liquides organiques. Un rapport résumant les travaux de la réunion a été publié<sup>40, 41</sup>.

4. **DESTRUCTION DES DÉCHETS CANCÉROGÈNES DE LABORATOIRE, ET SÉCURITÉ DE MANIPULATION DES CANCÉROGÈNES (D<sup>r</sup> M. Castegnaro; projet financé au titre du contrat conclu avec le NCI NO1-CP-45608)**

L'exécution de ce programme comporte les cinq phases ci-après:

1. Recherche dans la littérature des données concernant les techniques de dégradation et/ou la chimie des cancérigènes.
2. Evaluation de la bibliographie et préparation de monographies contenant des suggestions pour l'évaluation des méthodes.

<sup>40</sup> IARC/IPCS Meeting Group Report (1982) *Cancer Res*, 42, 5236-5239.

<sup>41</sup> Centre international de Recherche sur le Cancer (1982) *Rapport technique interne No 82/001*, Lyon.

3. Evaluation en laboratoire des méthodes proposées, du double point de vue de l'efficacité de la dégradation et de l'absence de mutagénicité des résidus; si besoin est, élaboration de nouvelles méthodes. Création d'un réseau de laboratoires collaborateurs pour aider à l'étude des méthodes nouvelles.

4. Mise en œuvre d'études collectives pour déterminer l'efficacité des méthodes proposées.

5. Organisation de réunions d'experts, choisis parmi les groupes de collaborateurs et chargés de l'analyse critique des documents avant leur publication finale en tant que *Publications scientifiques du CIRC*.

a) *Collecte des données* (M. H. Baxter, Londres)

On a poursuivi, par des recherches manuelles, la mise à jour de la littérature sur les composés ci-après: hydrocarbures aromatiques polycycliques, nitrosamines, nitrosamides, chloro-éthers, dérivés de l'aminofluorène, biphényles polychlorés et chlorure de vinyle.

b) *Evaluation de la bibliographie et préparation de monographies* (avec le concours de M. E. A. Walker, Londres)

Des documents intermédiaires ont été préparés sur la décontamination des déchets contaminés par les hydrazines et les éthers halogénés. On a incorporé la bibliographie mise à jour aux documents sur les nitrosamines et les hydrocarbures aromatiques polycycliques.

c) *Epreuves et élaboration de méthodes*

i) *Nitrosamines* (D<sup>r</sup> M. Castegnaro et Mlle J. Michelon)

Quatre méthodes ont été testées avec succès pour la dégradation des nitrosamines suivantes: *N*-nitrosodiméthylamine, *N*-nitrosodiéthylamine, *N*-nitrosodipropylamine, *N*-nitrosodibutylamine, *N*-nitrosopipéridine, *N*-nitrosopyrrolidine, *N*-nitrosomorpholine et dinitrosopipérazine<sup>42</sup>. Une méthode recommandée dans la littérature — oxydation au moyen d'une solution concentrée de bichromate/acide sulfurique — a fait l'objet d'investigations et s'est avérée d'une efficacité très limitée<sup>43</sup>. Il a fallu jusqu'à cinq jours pour dégrader complètement la *N*-nitrosodiméthylamine. L'emploi des solutions de bichromate/acide sulfurique disponibles dans le commerce s'est révélé totalement inefficace.

ii) *Dégradation chimique des hydrocarbures aromatiques polycycliques* (D<sup>r</sup> M. Castegnaro, Mlle M. C. Bourgade et Mlle J. Michelon, avec le concours du D<sup>r</sup> E. B. Sansone, NCI-Frederick Cancer Research Center, Frederick, MD, Etats-Unis d'Amérique)

Pour étudier les méthodes ci-après, on a utilisé six hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP): benz[*a*]anthracène (BA), benzo[*a*]pyrène (BP), diméthyl-7,12 benz[*a*]anthracène (DMBA), bromométhyl-7 benz[*a*]anthracène, dibenz[*a,h*]anthracène (DBA) et méthyl-3 cholanthrène (MC):

<sup>42</sup> Centre international de Recherche sur le Cancer (1981) *Rapport annuel 1981*, Lyon, p. 112.

<sup>43</sup> Castegnaro, M., Michelon, J. & Walker E. A. (1982) In: Bartsch, H., O'Neill, I. K., Castegnaro, M. & Okada, M., eds, *N-Nitroso Compounds: Occurrence and Biological Effects* (CIRC, *Publication scientifique No 41*), Lyon, Centre International de Recherche sur le Cancer, pp. 151-157.

- A) Traitement par une solution saturée de permanganate de potassium
- B) Traitement par le permanganate de potassium/acide sulfurique
- C) Traitement à l'acide sulfurique (18 mol/l)
- D) Traitement par un mélange (dilué à 50%) d'acide chromique/acide sulfurique
- E) Traitement par une solution d'hypochlorite concentrée
- F) Réduction par un alliage nickel/aluminium en solution alcaline

La dégradabilité par oxydation des six hydrocarbures aromatiques polycycliques étudiés accusait d'importantes différences. Le DBA et le DMBA étaient les composés les plus difficiles à dégrader. Aussi a-t-on, pour chaque méthode, choisi des conditions d'oxydation permettant d'obtenir une dégradation supérieure à 99% de ces deux substances. Sont énumérés ci-après les résultats de ces investigations :

Méthode A : convient pour tous les HAP testés, sauf le DBA, s'ils sont traités en solution. L'équivalent de 1 mg de HAP solubilisé dans 2 ml d'acétone peut être détruit par 10 ml de solution oxydante en 24 heures.

Méthode B : convient pour tous les HAP testés s'ils sont traités en solution. L'équivalent de 5 mg de HAP solubilisé dans 2 ml d'acétone, de diméthylformamide ou de diméthylsulfoxyde peut être détruit par 5 ml de solution oxydante en 1 heure.

Méthode C : convient pour tous les HAP testés s'ils sont traités en solution. L'équivalent de 5 mg de HAP solubilisé dans 2 ml de diméthylsulfoxyde peut être détruit par 5 ml de solution oxydante en 2 heures.

Méthode D : convient pour tous les HAP testés s'ils sont traités en solution. L'équivalent de 5 mg de HAP solubilisé dans 2 ml d'acétone ou de diméthylformamide peut être détruit par 5 ml de solution oxydante en 1 heure.

Méthode E : ne convient pas pour les HAP testés s'ils sont traités en solution ; d'application difficile et dangereuse pour les HAP solubilisés avec un solvant miscible à l'eau (acétone, par exemple). On a donc rejeté cette méthode.

Méthode F : cette méthode de réduction ayant donné des rendements de dégradation médiocres et variables, elle a été rejetée.

- iii) *Epreuves de mutagénicité des résidus de la dégradation des hydrocarbures aromatiques polycycliques* (D<sup>r</sup> M. Castegnaro, Mme I. Brouet, Mlle M.-C. Bourgade et M. C. Malaveille, avec le concours du D<sup>r</sup> M. Coombs, Imperial Cancer Research Fund, Londres)

Pour chacun des HAP testés, on a traité les échantillons par les méthodes A, B et C décrites ci-dessus. Les résidus ont été tout d'abord extraits à l'aide de cyclohexane puis d'acétate d'éthyle. Après avoir contrôlé l'efficacité de la dégradation sur ces extraits, on les a transférés dans le diméthylsulfoxyde et leur mutagénicité a été évaluée au moyen du test d'Ames dans les souches TA98 et TA100 de *Salmonella typhimurium*, avec ou sans activation métabolique par une préparation microsomiale de foie de rat. Sont indiqués ci-après les résultats obtenus au Centre :

Méthode A : aucune mutagénicité des deux résidus

Méthode B: dans l'acétone: après dégradation et extraction au moyen d'acétate d'éthyle, seul le BP s'est avéré mutagène (deux fois le taux de mutation spontanée pour l'équivalent de 900 µg de BP);

dans le diméthylformamide et le diméthylsulfoxyde: faible effet mutagène des deux extraits sans activation microsomique (2 à 3 fois le taux de mutation spontanée pour l'équivalent de 900 µg de HAP)

Méthode C: faible effet mutagène des deux extraits de quatre des cinq composés avec ou sans activation, selon la substance chimique (2 à 3 fois le taux de mutation spontanée pour l'équivalent de 900 µg de HAP)

On s'emploie actuellement à améliorer ces résultats et à analyser les résidus du traitement par la méthode D.

Des échantillons ont été traités par les méthodes A et B puis envoyés au Dr Coombs aux fins d'épreuves de mutagénicité, au moyen du test d'Ames. Les résidus de la dégradation du BA, du BP, du DMBA et du MC par le permanganate de potassium saturé en présence d'acétone (méthode A), n'ont pas manifesté d'effet mutagène. On étudie maintenant la mutagénicité des résidus de la dégradation du BA, du BP, du DMBA, du DBA et du MC par le permanganate de potassium en milieu acide et en présence d'acétone, de diméthylsulfoxyde ou de diméthylformamide.

- iv) *Evaluation de l'ozonisation comme technique de décontamination* (Dr M. Castegnaro, avec le concours du Dr P. Chambon, Faculté de Pharmacie, Lyon, France, et de M. B. Langlais «Trailigaz» Installation d'Ozone, Chlore et Dérivés, Garges-lès-Gonesse, France)

La dégradation du BP par l'ozone a fait l'objet d'une étude. Dans les conditions d'expérience, la consommation d'ozone était généralement de 4 mol par mol de BP. Un temps de réaction minimal de 2 minutes s'est révélé nécessaire pour obtenir une dégradation de 99,8%. La réaction s'opérait dans l'hexane, le cyclohexane, le méthanol, l'acétone et le dichlorométhane; mais la quantité d'ozone nécessaire pour obtenir la dégradation était variable et dépendait du solvant.

On a évalué la mutagénicité des produits d'oxydation à l'aide du test d'Ames sur deux souches bactériennes (*Salmonella typhimurium* TA98 et TA100) avec ou sans activation microsomique. Dans les conditions d'expérience, l'ozonisation du BP engendrait des produits mutagènes sans activation microsomique.

- v) *Nitrosamides* (avec le concours du Dr C. L. Walters, British Food Manufacturers Industries Research Association, Leatherhead, Royaume-Uni)

Le traitement à l'ammoniaque s'est révélé être une méthode très satisfaisante pour la dégradation des nitrosamides<sup>44</sup>. D'autres recherches sont en cours au Centre pour déterminer s'il y a production de diazo-alkanes, et instituer cette méthode de dégradation.

- vi) *Amines aromatiques* (avec le concours du Dr M. Lafontaine, INRS, Vandœuvre, France, du Dr R. J. Hackman, Borden Inc., Columbus, OH, Etats-Unis d'Amérique, et du Dr J. Barek, Université Charles, Prague)

Des recherches ont été entreprises dans ces laboratoires collaborateurs afin de déterminer l'efficacité de la diazotation et de l'oxydation au permanganate de potassium en milieu acide.

<sup>44</sup> Walters, C. L. & Beecham P. T. (1982) In: Bartsch, H., O'Neill, I. K., Castegnaro, M. & Okada, M., eds, *N-Nitroso Compounds: Occurrence and Biological Effects (CIRC, Publication scientifique No 41)* Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 169-171.

*d) Mise en œuvre d'études collectives (D<sup>r</sup> M. Castegnaro)*

A la demande du comité qui révisé la documentation sur les méthodes de dégradation des nitrosamines, on a entrepris une petite étude collective pour valider la décontamination, par l'acide bromhydrique dans l'acide acétique glacial, de la verrerie contaminée par une solution huileuse contenant des nitrosamines.

Une étude visant à valider les méthodes de décontamination des déchets contaminés par les hydrocarbures aromatiques polycycliques implique la collaboration de neuf laboratoires de six pays: Etats-Unis d'Amérique, France, Pays-Bas, RFA, Royaume-Uni et URSS.

*e) Evaluation finale et publication du document*

A la lumière des résultats de l'étude collective organisée en juin 1981, une réunion s'est tenue à Lyon, les 12 et 13 novembre 1981, pour réviser le document relatif aux méthodes de dégradation des nitrosamines. Cinq des six méthodes proposées ont été maintenues dans le document; on a rejeté la sixième méthode — traitement au chlorure cuivreux dans l'acide chlorhydrique — comme donnant des résultats non reproductibles. Les résultats d'une étude complémentaire (voir la section *d*) ci-dessus) ont été inclus dans l'ouvrage, qui est paru en 1982<sup>45</sup>.

---

<sup>45</sup> Castegnaro, M., Eisenbrand, G., Ellen, G., Keefer, L., Klein, D., Sansone, E., Spincer, D., Telling, G. & Webb, K., eds (1982) *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some N-Nitrosamines (CIRC, Publication scientifique No 43)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

## SOUTIEN TECHNIQUE

### 1. SERVICES DE CALCUL ET SOUTIEN STATISTIQUE (D<sup>r</sup> J. Estève, Mlle B. Charnay, M. P. Damiecki, Mme A. Arslan, M. M. Jaboulin et Mme B. Kajo)

Depuis l'installation de l'ordinateur VAX à l'unité de Biostatistique, la demande de calculs a considérablement augmenté. Outre les tâches traditionnelles de calcul scientifique et de consultation statistique, pour lesquelles de nouveaux instruments ont été élaborés ou institués, l'unité de Biostatistique s'est occupée de problèmes d'impression informatisée et de recherche bibliographique. Afin de choisir les travaux prioritaires et d'étendre progressivement l'utilisation de l'ordinateur au CIRC, on a créé un comité d'informatique qui a examiné les diverses incidences de ces nouvelles tâches. Ce comité a reconnu que les applications scientifiques constituaient, et devaient demeurer, la principale finalité de l'ordinateur du Centre, ce qui supposait un développement approfondi des systèmes graphiques et de gestion de bases de données. Aussi l'unité de Biostatistique a-t-elle commencé d'agir dans ces domaines : matériel graphique et logiciel ont été mis en œuvre, et l'on a introduit les notions de gestion de bases de données en matière de stockage et d'extraction d'informations épidémiologiques. Les activités de ce genre seront développées à l'avenir, dans le domaine de l'épidémiologie descriptive en particulier.

#### *Service statistique consultatif pour les études expérimentales (D<sup>r</sup> J. Wahrendorf)*

Assurer un service de consultation statistique pour les études expérimentales nécessite :

- a) l'examen des données biologiques pour extraire le problème statistique comme il convient;
- b) le choix de la technique statistique à utiliser ou l'élaboration de méthodes particulières adaptées au problème<sup>1</sup>;
- c) l'organisation des travaux de calcul à effectuer;
- d) l'interprétation sous l'angle biologique des résultats de l'analyse statistique. Selon le problème considéré, les étapes ci-dessus impliquent un volume de travail différent; les calculs, notamment, peuvent avoir une importance majeure.

Le service consultatif assuré aux programmes expérimentaux du Centre concerne principalement des expériences de longue durée sur l'animal, des études sur la mutagénicité<sup>2</sup> ou sur le métabolisme, ainsi que d'autres aspects des mécanismes.

Les consultations s'avèrent le plus utiles si elles ont lieu dès la planification de l'expérience, alors qu'il est possible de donner des avis sur la structure du plan lui-même; ce qui permet de faire en sorte que l'expérience réponde bien aux bonnes questions.

<sup>1</sup> Bithell, J. F. & Wahrendorf, J. (1982) *Biometrics*, **38**, 201-213.

<sup>2</sup> Bartsch, H., Terracini, B., Malaveille, C., Tomatis, L., Wahrendorf, J., Brun, G. & Dodet, B. (1982) (soumis pour publication).

## 2. SOUTIEN BIBLIOGRAPHIQUE

### a) Services de bibliothèque

Le Centre est abonné à 220 revues et publications annuelles et 40 revues lui sont envoyées gratuitement. A l'heure actuelle, le fonds de revues reliées compte quelque 7000 volumes et celui de livres environ 5000 ouvrages; bon nombre de ces derniers ont été acquis grâce à des dons bénévoles.

La bibliothèque distribue régulièrement un bulletin qui énumère les travaux récemment publiés par les membres du personnel du Centre, ainsi que tous les ouvrages nouvellement reçus.

La bibliothécaire participe à la préparation du *Répertoire des recherches en cours en épidémiologie du cancer*.

### b) Services bibliographiques informatisés

Le terminal du Centre, qui donne accès, en particulier, aux fichiers de la National Library of Medicine, Etats-Unis d'Amérique, assure un service de plus en plus important, notamment au personnel qui participe à la préparation des *Monographies sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques* et du *Répertoire des recherches en cours en épidémiologie du cancer*.

Au cours de l'année écoulée, 44 heures ont été consacrées à 312 recherches directes («on-line») pour des membres du personnel, et 49 recherches autonomes («off-line») ont été demandées. Il a été procédé à 23 mises à jour mensuelles pour le compte de membres du personnel.

## 3. BANQUES DE MATÉRIEL BIOLOGIQUE HUMAIN

Le Centre continue de préparer des sérums d'épreuve positifs pour le virus d'Epstein-Barr, et à les distribuer ainsi que d'autres sérums et échantillons biologiques recueillis dans le cadre de ses projets.

On a continué de procurer la préparation de référence 78/610 pour l'épreuve de la glycoprotéine spécifique de grossesse, SPI, ainsi que l'étalon OMS d'alpha-fœtoprotéine.

## 4. SERVICES COMMUNS DE LABORATOIRE (D<sup>r</sup> J. R. P. Cabral et D<sup>r</sup> H. Yamasaki)

Ces services assurent l'élevage des animaux, l'entretien de l'animalerie, l'évacuation des litières et déchets, le fonctionnement du laboratoire d'histologie et le lavage de la verrerie. Pour la plupart de leurs travaux, les scientifiques du Centre utilisent des animaux élevés sur place, car on a maintenant une connaissance approfondie des taux de tumeurs spontanées dans les souches employées — rats BDIV et BDVI et souris C57B1/6.

Le laboratoire d'histologie traite tout le matériel anatomique provenant des animaux d'expérience du Centre, ainsi que le matériel biopsique envoyé par les chercheurs du CIRC travaillant sur le terrain à l'étranger.

Un service unifié assure le lavage de la verrerie pour les activités expérimentales de chimie, de biochimie et de virologie.

## ENSEIGNEMENT ET FORMATION

### 1. BOURSES DE FORMATION A LA RECHERCHE

#### a) Comité de Sélection des Boursiers

Le Comité de Sélection des Boursiers s'est réuni à Lyon les 26 et 27 avril 1982 afin d'examiner les candidatures aux bourses pour la formation de chercheurs. Il comprenait les personnalités suivantes:

- D<sup>r</sup> R. Kroes      Directeur, Division TNO de Recherches sur la Nutrition et les Aliments, Zeist, Pays-Bas (*cancérogènes chimiques*)
- D<sup>r</sup> T. Kuroki      Département de Recherches cellulaires pathobiochimiques, Université de Tokyo, Tokyo (*cancérogènes chimiques*)
- D<sup>r</sup> V. B. Okulov    Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS (*immunologie*)
- D<sup>r</sup> T. J. Slaga      Cancer & Toxicology Program, Biology Division, Oak Ridge Laboratory, Oak Ridge, TN, Etats-Unis d'Amérique (Représentant du Programme UICC des Bourses d'Etudes et des Echanges de Personnel (*cancérogènes chimiques*))

Le D<sup>r</sup> B. G. Mansourian, du Bureau de la Promotion et du Développement de la Recherche, OMS, Genève, a de nouveau participé aux travaux du Comité.

Le Centre était représenté par le D<sup>r</sup> W. Davis, le D<sup>r</sup> R. Montesano et le D<sup>r</sup> R. Saracci.

#### b) Bourses attribuées

Sur les 73 candidatures reçues, 27 ne pouvaient être prises en considération, le plus souvent parce que les disciplines scientifiques en cause n'entraient pas dans le cadre actuel du programme. Après avoir examiné les 46 autres demandes, le Comité a recommandé l'attribution de 14 bourses, dont cinq à mettre en œuvre au Centre. Le tableau 1 indique leur répartition par discipline.

Tableau 1. Répartition des bourses de formation à la recherche par discipline scientifique, 1982

Discipline scientifique	Nombre de bourses
Biologie moléculaire	1
Biostatistique	2
Cancérogenèse	1
Cancérogenèse chimique	1
Cancérogenèse expérimentale	4
Epidémiologie	5

## 2. COURS DE FORMATION

### a) *Epidémiologie du cancer, Bogotá, Colombie, 2-13 novembre 1981*

Avec le concours de l'Institut national du Cancer de Bogotá (Directeur: D<sup>r</sup> Julio Ospina Lugo) et le soutien de l'Organisation panaméricaine de la Santé, le deuxième cours en espagnol sur l'épidémiologie du cancer a eu lieu à Bogotá. Sur place, l'organisation du cours était confiée au D<sup>r</sup> Eduardo Gaitan Marquez, qui s'est occupé de tous les moyens d'enseignement et arrangements internes. Le D<sup>r</sup> Pelayo Correa (Louisiana State University, New Orleans, LA, Etats-Unis d'Amérique) a assuré la coordination du programme. Les autres conférenciers étaient les suivants: Professeur Norman Breslow (University of Washington, WA, Etats-Unis d'Amérique), D<sup>r</sup> William Haenszel (Illinois Cancer Council, Chicago, IL, Etats-Unis d'Amérique), D<sup>r</sup> Xavier Bosch (Hôpital Santa Cruz y San Pablo, Barcelone, Espagne), D<sup>r</sup> José Maria Pacheco de Souza (Registre du Cancer de São Paulo, Brésil), D<sup>r</sup> Helena de Restrepo (Centre cardio-vasculaire colombien, Medellin, Colombie) et D<sup>r</sup> Rodrigo Guerrero Velasco (Fundación Carvajal, Cali, Colombie). Le D<sup>r</sup> Nubia Muñoz, du CIRC, a également collaboré à cet enseignement.

Quarante-deux participants étaient venus de 10 pays.

### b) *Epidémiologie du cancer, Bombay, Inde, 11-20 janvier 1982*

A l'initiative du D<sup>r</sup> M. G. Deo (Research Director, Cancer Research Institute, Tata Memorial Centre, Bombay) et avec le soutien du Bureau régional pour l'Asie du Sud-Est et du Conseil indien de la Recherche médicale (Directeur général: Professeur V. Ramalingaswami), un cours sur l'épidémiologie du cancer a été donné à l'Institut de Recherche sur le Cancer de Bombay. Le Professeur B. K. Armstrong (The Queen Elizabeth II Medical Centre, Nedlands, Australie-Occidentale) a assuré la coordination du programme. Les autres conférenciers étaient les suivants: D<sup>r</sup> Gao Yu Tang (Institut du Cancer de Chang-hai, République populaire de Chine), Mme K. Jayant, D<sup>r</sup> D. Jussawalla et D<sup>r</sup> L. D. Sanghvi (Cancer Research Institute, Tata Memorial Centre, Bombay), Professeur U. K. Luthra (Indian Council of Medical Research, New Delhi), D<sup>r</sup> F. S. Mehta (Tata Institute of Fundamental Research, Bombay), D<sup>r</sup> P. C. Tulpule (National Institute of Nutrition, Indian Council of Medical Research, Hyderabad), D<sup>r</sup> S. Sivayoham (Cancer Control Program, Colombo, Sri Lanka), D<sup>r</sup> A. J. McMichael (Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization, Adélaïde, Australie), D<sup>r</sup> J. Osborn (London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres) et Professeur D. Trichopoulos (Université d'Athènes, Ecole de Médecine, Athènes). Le D<sup>r</sup> W. Davis et le D<sup>r</sup> D. M. Parkin, du CIRC, ont aussi apporté leur collaboration.

Vingt-trois participants étaient venus de trois pays.

### c) *Epidémiologie du cancer, Jablonna, Pologne, 21 juin-3 juillet 1982*

La Pologne a été choisie pour accueillir le cours régional européen sur l'épidémiologie du cancer et le personnel de l'Institut d'Oncologie de Varsovie (Directeur: Professeur Tadeusz Koszarowski) a pris tous les arrangements nécessaires. Le cours a eu lieu dans les locaux de l'Académie des Sciences, à Jablonna. Le professeur Seymour Grufferman (Duke University Medical Center, Durham, NC, Etats-Unis d'Amérique) et M. Peter Smith (London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres) ont assuré conjointement la coordination du programme. Les autres conférenciers étaient les suivants: D<sup>r</sup> Ole M. Jensen (Registre danois du Cancer, Copenhague), D<sup>r</sup> Jerzy Staszewski (Institut d'Oncologie, Gliwice, Pologne), D<sup>r</sup> H. Gadomska, D<sup>r</sup> Z. Wronkowski et D<sup>r</sup> W. Zatonski

(Institut d'Oncologie, Varsovie) et Professeur J. Indulski (Institut de Médecine du Travail, Lodz, Pologne). Le D<sup>r</sup> W. Davis et le D<sup>r</sup> C. S. Muir, du CIRC, ont aussi collaboré à cet enseignement.

Vingt-sept participants étaient venus de sept pays.

*d) Futurs cours*

Sont prévus pour 1982-1983 les cours ci-après: méthodes statistiques en épidémiologie du cancer, Lyon, 19-23 juillet 1982; aspects épidémiologiques du cancer professionnel, Kitakyushu, Japon, 12-22 octobre 1982; épidémiologie du cancer, Karachi, Pakistan, 28 mars-12 avril 1983; épidémiologie du cancer (en français), Yaoundé, Cameroun, mai 1983.

A l'initiative du Programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUE), Nairobi, on a commencé de prendre les dispositions nécessaires à l'organisation d'une conférence-atelier sur la mutagénicité qui se tiendra du 24 janvier au 5 février 1983 et sera entièrement financée par le PNUE.

### 3. PUBLICATIONS

*a) Nouveaux ouvrages*

Les nouveaux ouvrages ci-après sont parus cette année dans la série des *Publications scientifiques du CIRC*:

*Cancer Mortality by Occupation and Social Class (1851-1971)* (1982)

*Environmental Carcinogens — Selected Methods of Analysis, Vol. IV: Some Aromatic Amines and Azo Dyes in the General and Industrial Environment* (1981)

*Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some N-nitrosamines* (1982)

Cinq ouvrages étaient en cours d'impression:

*Pathology of Tumours in Laboratory Animals, Vol. III, Tumours of the Hamster* (1982)

*Host Factors in Human Carcinogenesis* (1982)

*N-Nitroso Compounds: Occurrence and Biological Effects* (1982)

*Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IV* (1982)

*Directory of On-Going Research in Cancer Epidemiology 1982* (1982)

Le tableau 2 donne la liste complète des publications.

Tableau 2. Liste des *Publications scientifiques du CIRC*

N°	Titre	Année de parution
1	Liver Cancer	1971
2	Oncogenesis and Herpesviruses	1972
3	N-Nitroso Compounds — Analysis and Formation	1972
4	Transplacental Carcinogenesis	1973
5	Pathology of Tumours in Laboratory Animals, Vol. 1: Tumours of the Rat, Part 1	1973

Tableau 2 (suite)

N°	Titre	Année de parution
6	Pathology of Tumours in Laboratory Animals, Vol. 1: Tumours of the Rat, Part 2	1976
7	Host Environment Interactions in the Etiology of Cancer in Man	1973
8	Biological Effects of Asbestos	1973
9	<i>N</i> -Nitroso Compounds in the Environment	1974
10	Chemical Carcinogenesis Essays	1974
11	Oncogenesis and Herpesviruses II – Parts 1 and 2	1975
12	Screening Tests in Chemical Carcinogenesis	1976
13	Pollution de l'environnement et risques cancérigènes	1976 <sup>a</sup>
14	Environmental <i>N</i> -Nitroso Compounds – Analysis and Formation	1976
15	Cancer Incidence in Five Continents, Vol. III	1976
16	Air Pollution and Cancer in Man	1977
17	Directory of On-Going Research in Cancer Epidemiology 1977	1977 <sup>b</sup>
18	Environmental Carcinogens – Selected Methods of Analysis, Vol. I: Analysis of Volatile Nitrosamines in Food	1978
19	Environmental Aspects of <i>N</i> -Nitroso Compounds	1978
20	Nasopharyngeal Carcinoma: Etiology and Control	1978
21	Cancer Registration and its Techniques	1978
22	Environmental Carcinogens – Selected Methods of Analysis, Vol. II: Methods for the Measurement of Vinyl Chloride in Poly(vinylchloride), Air, Water and Foodstuffs	1978
23	Pathology of Tumours in Laboratory Animals, Vol. 2: Tumours of the Mouse	1979
24	Oncogenesis and Herpesviruses III – Parts 1 and 2	1978
25	Risques cancérigènes – stratégies d'intervention	1978 <sup>a</sup>
26	Directory of On-Going Research in Cancer Epidemiology 1978	1978 <sup>b</sup>
27	Molecular and Cellular Aspects of Carcinogen Screening Tests	1980
28	Directory of On-Going Research in Cancer Epidemiology 1979	1979 <sup>b</sup>
29	Environmental Carcinogens – Selected Methods of Analysis, Vol. III: Analysis of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Environmental Samples	1979
30	Effets biologiques des fibres minérales, Parties 1 et 2	1980 <sup>a</sup>
31	<i>N</i> -Nitroso Compounds: Analysis, Formation and Occurrence	1980
32	Statistical Methods in Cancer Research, Vol. 1: The Analysis of Case-Control Studies	1980
33	Handling Chemical Carcinogens in the Laboratory: Problems of Safety	1979
34	Pathology of Tumours in Laboratory Animals, Vol. 3: Tumours of the Hamster	1982 <sup>c</sup>
35	Directory of On-Going Research in Cancer Epidemiology 1980	1980 <sup>b</sup>
36	Cancer Mortality by Occupation and Social Class 1851–1971	1982 <sup>c,e</sup>
37	Laboratory Decontamination and Destruction of Aflatoxins B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , G <sub>1</sub> and G <sub>2</sub> in Laboratory Wastes	1980
38	Directory of On-Going Research in Cancer Epidemiology 1981	1981 <sup>b</sup>
39	Host Factors in Human Carcinogenesis	1982 <sup>c</sup>
40	Environmental Carcinogens – Selected Methods of Analysis, Vol. IV: Some Aromatic Amines and Azo Dyes in the General and Industrial Environment	1981
41	<i>N</i> -Nitroso Compounds: Occurrence and Biological Effects	1982 <sup>c</sup>
42	Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IV	1982 <sup>c</sup>
43	Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some <i>N</i> -Nitrosamines	1982
44	Environmental Carcinogens – Selected Methods of Analysis, Vol. V: Mycotoxins	1983 <sup>d</sup>
45	Environmental Carcinogens – Selected Methods of Analysis, Vol. VI: <i>N</i> -Nitrosamines	1983 <sup>d</sup>
46	Directory of On-Going Research in Cancer Epidemiology 1982	1982 <sup>c</sup>

Tableau 2 (suite)

N°	Titre	Année de parution
<b>Publications hors série</b>		
	Alcool et Cancer	1978
	Information Bulletin on the Survey of Chemicals Being Tested for Carcinogenicity, No. 8	1978
	Information Bulletin on the Survey of Chemicals Being Tested for Carcinogenicity, No. 9	1981
	Cancer Morbidity and Causes of Death Among Danish Brewery Workers	1980

<sup>a</sup> Ouvrage publié conjointement avec l'INSERM.

<sup>b</sup> Ouvrage publié conjointement avec le DKFZ.

<sup>c</sup> Sous presse.

<sup>d</sup> En préparation.

<sup>e</sup> Ouvrage publié conjointement avec le HMSO.

Les chiffres relatifs à la distribution et aux ventes des publications scientifiques et des monographies sont indiqués au tableau 3.

Tableau 3. Diffusion des *Publications scientifiques du CIRC* et des *Monographies sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques*

	Diffusion officielle	Ventes
<b>Publications scientifiques</b>		
N° 1	755	975
2	846	1488
3	1007	1060
4	970	1002
5	1095	1616
6	963	1401
7	1106	867
8	1093	1141
9	1043	950
10	1073	1080
11 – Partie 1	1130	680
11 – Partie 2	1134	694
12	1314	1247
13	999	920
14	1008	910
15	1045	1090
16	1073	876
17	1036	536
18	1010	765
19	1154	677
20	952	528
21	1214	851

Tableau 3 (suite)

	Diffusion officielle	Ventes
22	981	545
23	1079	945
24 – Partie 1	899	534
24 – Partie 2	901	533
25	1090	697
26	1085	510
27	1143	734
28	989	498
29	958	650
30 – Partie 1	1168	638
30 – Partie 2	1168	623
31	1075	706
32	1586	1738
33	1102	1505
35	636	488
36	844	–
37	1704	553
38	910	541
40	1335	125
Alcool et Cancer	673	171
Cancer Morbidity and Causes of Death Among Danish Brewery Workers	738	461
Information Bulletin No. 9	223	338
<b>Série de monographies</b>		
N° 1	2638	2099
2	2026	2380
3	2086	2373
4	1860	2258
5	2104	1954
6	1900	1951
7	2167	1737
8	2092	1742
9	2066	1585
10	2146	1756
11	2291	1430
12	2175	1594
13	2126	1432
14	2337	2061
15	2213	1591
16	2179	1509
17	2325	1391
18	2225	1428
19	2181	1364
20	2181	1266
21	2142	1055
22	2126	1158
23	2276	1148
24	2301	1057
25	2126	934
26	2198	763
27	2193	717
28	2213	728
29	2034	539
Supplément N° 1	2460	1450
Supplément N° 2	1110	507

b) *Groupe d'illustrations scientifiques*

Les services de photographie et de dessin continuent d'assurer efficacement la préparation des illustrations destinées aux publications et des diapositives pour les conférences; le photographe poursuit ses autres activités pour le compte des laboratoires.

#### 4. ENQUÊTES SUR LES TRAVAUX DE RECHERCHE EN COURS

- a) *Centre d'échanges d'informations sur les recherches en cours en épidémiologie du cancer* (Dr C. S. Muir, Mme A. Nagy-Tiborcz, Mme E. Démaret et Mlle S. Whelan, avec le concours du Professeur G. Wagner et M. K. Schlaefer, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne, RA/74/003) (projet financé au titre du contrat No NO1-CO-55195 conclu avec le National Cancer Institute, Etats-Unis d'Amérique)

Le centre d'échanges d'informations sur les recherches en cours en épidémiologie du cancer, créé en 1974 par le CIRC et le Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne, bénéficie du soutien partiel de l'International Cancer Research Data Bank Program du National Cancer Institute des Etats-Unis.

Six répertoires annuels ont maintenant été publiés. Bien que son contenu ait plus que doublé entre 1976 (622 projets) et 1981 (1 313 projets), le répertoire semble tendre vers une stabilisation; en 1982, le nombre des projets *nouveaux* a égalé à peu près celui des projets achevés ou abandonnés. Les scientifiques de 55 pays avaient participé à la première publication; en 1981, le nombre des pays fournissant de la documentation s'est élevé à 70.

Les scientifiques des Etats-Unis d'Amérique et du Royaume-Uni demeurent, de loin, les participants les plus nombreux, suivis par ceux du Japon, du Canada et de la France. Mais si l'on rapporte le nombre de projets notifiés par un pays à la taille de sa population, le classement par rang d'importance devient tout à fait différent, à savoir: Israël, Danemark, Suède, Royaume-Uni et Canada.

Les localisations le plus souvent étudiées sont le poumon, le sein, le col utérin et le foie; puis viennent l'estomac, la leucémie et le cancer des enfants. La répartition des localisations examinées ne s'est pas modifiée depuis la création du centre d'échanges. La technique la plus utilisée est l'étude de cas et de témoins, dont l'usage s'est nettement répandu au cours des deux dernières années, avec une régression correspondante des études sur les caractéristiques individuelles. On note peu de changements dans la proportion des études de cohortes sur les expositions professionnelles ou autres. Tendent à se multiplier les études qui comportent une enquête sur les membres de la cohorte atteints de cancer et sur des témoins choisis dans la cohorte. Les études descriptives sont plus nombreuses dans les régions où les études analytiques sont rares.

L'exposition humaine aux substances chimiques est un domaine de recherche qui suscite de plus en plus d'intérêt. Pour faciliter l'identification des études de ce genre, le répertoire du centre d'échanges comprend un index des substances chimiques; en 1981, quelque 140 substances y étaient mentionnées. Le répertoire de 1981 contenait pour la première fois un index des 114 professions à l'étude.

La documentation du centre d'échanges est largement utilisée: elle est incorporée à la base de données CANCERPROJ, mais elle figure également dans l'*Epidemiology Research Project Directory* et le *Toxicology Research Project Directory* publiés par le National Technical Information

Service (Etats-Unis d'Amérique), ainsi que dans les *Selected Abstracts on Occupational Disease* publiés par le Department of Health and Social Security (Royaume-Uni).

L'expédition de la correspondance pour le répertoire de 1982 a commencé en septembre 1981, et quelque 2700 lettres d'invitation à participer au centre d'échanges ont été envoyées à des chercheurs de 90 pays. Le répertoire de 1982 renseignera sur 1247 études effectuées dans 74 pays<sup>1</sup>.

b) *Enquête sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité* (Mme M.-J. Ghess et M. J. Wilbourn)

Ce projet implique une collaboration consultative pour la nomenclature chimique (D<sup>r</sup> H. Bartsch, unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte) et pour l'établissement d'index par ordinateur (D<sup>r</sup> J. Estève, unité de Biostatistique).

Son but est d'enquêter sur les recherches en cours concernant les épreuves de cancérogénicité de longue durée à travers le monde. L'enquête, entreprise en 1973, est financée par le National Cancer Institute des Etats-Unis. Elle a pour principaux objectifs d'éviter toute répétition inutile des recherches, d'améliorer la communication entre chercheurs et de recenser les moyens d'investigation disponibles ainsi que les substances en cours d'expérimentation. Les données reçues sont rassemblées; on y ajoute les synonymes, les numéros d'enregistrement des Chemical Abstracts Services et les catégories d'utilisation. Les *bulletins d'information* sont envoyés aux laboratoires participants et les autres scientifiques intéressés peuvent se les procurer par l'intermédiaire du Service de Distribution et de Vente de l'OMS. Les *bulletins* énumèrent les substances étudiées en fonction des données suivantes: catégorie d'utilisation, espèce animale, souche et nombre d'animaux, voie d'exposition et doses, stade de l'expérience, directeur(s) des recherches et références aux comptes rendus publiés des études achevées.

Les résultats de l'enquête sont ordonnés alphabétiquement par pays, dans chaque pays par ville, et dans chaque ville par institut. Pour chaque institut notifiant des expériences de longue durée, les substances en cours d'expérimentation (naturelles ou synthétiques, pures, qualités techniques ou formules de produits, combinaisons et mélanges) sont classées par ordre alphabétique.

En juillet 1980, on a envoyé des questionnaires aux laboratoires participant déjà à l'enquête ainsi qu'aux chercheurs ou instituts récemment identifiés. Les informations reçues ont été rassemblées dans le *bulletin d'information* No 9<sup>2</sup> publié en août 1981 et qui contient les données émanant de 99 instituts de 18 pays sur 970 substances chimiques. On a mis à jour les données contenues dans le *bulletin d'information* No 8<sup>3</sup>, en y ajoutant une section sur les catégories d'utilisation. Les études terminées et la publication des résultats ont fait l'objet d'une attention toute particulière, et l'on s'est attaché à vérifier que les études précédemment mentionnées n'étaient pas interrompues. Deux cent cinquante rapports publiés sur 230 substances chimiques sont mentionnés dans le document.

Sur les 1261 projets en cours d'exécution dans 69 pays et énumérés dans le *IARC Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1980*, 285 concernent totalement ou partiellement 62 produits ou substances chimiques figurant dans le *bulletin d'information* No 9, lequel a été doté d'un index complet à références multiples. Pour la préparation du *bulletin* et des index on s'est servi de bases de données informatisées.

<sup>1</sup> Muir, C. S. & Wagner, G. eds (1982) *Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology* (CIRC, Publication scientifique No 46), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

<sup>2</sup> Ghess, M.-J., Wilbourn, J., Bartsch, H. & Tomatis, L. eds (1981) *Information Bulletin on the Survey of Chemicals Being Tested for Carcinogenicity*, No 9, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

<sup>3</sup> Ghess, M.-J., Bartsch, H. & Tomatis, L. eds (1979) *Ibid.*, No 8, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

En janvier 1982, un dixième questionnaire a été envoyé aux laboratoires ayant notifié des projets dans le *bulletin d'information* No 9, pour leur demander une documentation mise à jour sur les substances énumérées. En outre, des entreprises industrielles ont été sollicitées de fournir des données non confidentielles sur les épreuves de longue durée.

Les réponses reçues seront rassemblées à partir de juillet 1982, et le *bulletin d'information* No 10 paraîtra à la fin de 1982.

## 5. SPÉCIALISTES SCIENTIFIQUES EXTÉRIEURS

Le *D<sup>r</sup> T. Bellander*, (Département de Médecine du Travail, Hôpital de l'Université de Lund, Lund, Suède) a passé plusieurs jours dans les laboratoires de l'unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte pour se familiariser avec la méthode de mesure de la *N*-nitrosoproline dans l'urine.

Le *D<sup>r</sup> P. Boyle*, (West of Scotland Cancer Surveillance Unit, Ruchill Hospital, Glasgow, Ecosse) a consacré la plus grande partie de son année de boursier à jeter les bases d'un « atlas de la mortalité par cancer en Europe » (aspects statistiques et informatiques, problèmes logistiques de collecte des données et moyens d'en assurer la comparabilité). Les contacts pris avec les bureaux de statistique de la CEE ont abouti à des propositions d'expansion des programmes de la CEE sur les « indicateurs sociaux des cancers », avec le concours éventuel du Centre. Le *D<sup>r</sup> P. Boyle* a aussi pris les dispositions nécessaires pour préparer une monographie sur le « cancer dans l'Ontario de 1931 à 1980 » et un « atlas de l'incidence du cancer en Ecosse ». Il a par ailleurs élaboré une étude épidémiologique — étude pilote sur 6000 cancéreux et 12 000 témoins — qui sera entreprise en février 1983 pour examiner les caractéristiques des cancéreux vus dans 130 hôpitaux affiliés à l'Eastern Oncology Cooperative Group. Il a encore examiné certains aspects des conséquences, sur la mortalité par cancer, imputées à la chimiothérapie.

*Mlle R. Cartier*, de l'UER de Sciences pharmaceutiques, Université de Lyon, France (Professeur R. Mallein), a fait un séjour de trois mois dans les laboratoires de l'unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte pour analyser l'ADN modifié par les cancérogènes, au moyen de méthodes de chromatographie liquide à haute performance, et elle a préparé le rapport exigé pour un examen de sciences pharmaceutiques, option biologie.

Le *D<sup>r</sup> I. Chernozemsky*, (Institut d'Oncologie, Sofia), a séjourné à l'unité de Biostatistique, à titre de boursier ICRETT, pour y étudier les problèmes d'agrégation posés par la néphropathie balkanique et les tumeurs endémiques des voies urinaires.

*Mlle B. Collard* a fait un stage dans les laboratoires de l'unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, en qualité de boursière et pour y parfaire sa formation.

*M. F. Dargent*, a également travaillé dans les laboratoires de cette unité aux fins de ses propres études.

Le *D<sup>r</sup> L. Fishbein*, du National Center for Toxicological Research, Jefferson, AR, Etats-Unis d'Amérique, a fait un court séjour dans les laboratoires de l'unité des Mécanismes de la Cancérogenèse pour collaborer à un projet de recherches collectives.

Le *D<sup>r</sup> J. Hall*, des Paterson Laboratories, Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester, Royaume-Uni, fait actuellement un séjour de deux ans à l'unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, à titre de boursier de recherche du CIRC; elle y étudie la réparation des altérations de l'ADN dues aux agents alcoylants, dans divers tissus et cellules d'animaux.

*Mlle E. Hamel* a fait un stage dans les laboratoires de l'unité des Mécanismes de la Cancérogénèse, à titre de boursière et pour y parfaire sa formation.

*Mlle Aya Hanai*, Directrice du Registre du Cancer d'Osaka, Centre des Maladies de l'Adulte, Higashinari-ku, Osaka, a passé 11 mois au Centre pour y préparer une étude cas-témoins sur le cancer du poumon chez les Japonaises qui doit être effectuée à Osaka. Cette étude a été conçue de manière à évaluer l'influence de l'usage du tabac, l'éventuel rôle protecteur des aliments contenant de la vitamine A et les effets de la tabagie passive. Au cours de ses travaux, Mlle Hanai s'est rendue au Birmingham and West Midlands Cancer Registry en vue d'y déterminer la comparabilité des données d'incidence des registres en cause.

Le *D<sup>r</sup> P. Honchar*, du National Institute for Occupational Safety and Health, Etats-Unis d'Amérique, séjourne actuellement au Centre pour y effectuer une étude de faisabilité sur les cohortes de travailleurs exposés à la dioxine.

*M. G. R. Huart* a fait un stage dans les laboratoires de l'unité des Mécanismes de la Cancérogénèse, à titre de boursier et dans le cadre de ses études.

*Mme K. Katsouyanni* (Université d'Athènes) a fait un séjour à l'unité de Biostatistique, à titre de boursière ICRETT, pour s'y familiariser avec l'emploi des méthodes de régression dans l'analyse des études cas-témoins.

Le *D<sup>r</sup> R. J. Laib*, de l'Université de Mayence, RFA, a passé un an, à titre de boursier du CIRC, dans les laboratoires de l'unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte pour y étudier les produits d'addition à l'ADN issus du chlorure de vinyle.

Le *D<sup>r</sup> W. P. D. Logan*, ancien Directeur de la Division des Statistiques sanitaires, Organisation mondiale de la Santé, et actuellement Chief Medical Statistician to the General Registrar of England and Wales, a achevé, à titre de consultant du CIRC, une monographie sur la mortalité par cancer en fonction de la profession et de la classe sociale, 1851-1971, monographie qui est parue en tant que *Publication scientifique du CIRC*, No 36.

Le *D<sup>r</sup> A. Lyubimov*, du Centre national de Recherche sur le Cancer, Moscou, fait un séjour d'une année dans l'unité des Mécanismes de la Cancérogénèse, à titre de boursier du CIRC, pour y étudier le mode d'action des promoteurs tumoraux.

Le *D<sup>r</sup> G. T. Mahon*, du Department of Zoology, University College, Galway, Irlande, a reçu de la Commission des Communautés européennes une subvention postdoctorale d'un an pour étudier l'évaluation statistique des tests de courte durée.

Le *D<sup>r</sup> G. P. Margison*, des Paterson Laboratories, Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester, Royaume-Uni, a fait un court séjour au laboratoire des Mécanismes de la Cancérogénèse pour y participer à un projet collectif.

*Mlle O. Maritaz* consacre une autre année de sa bourse du Gouvernement français à étudier, au Centre, les chromosomes et le cancer, dans le cadre de ses propres études.

*Mme E. Mark-Vendel* fait un stage d'un an à l'unité des Mécanismes de la Cancérogénèse, où elle étudie les facteurs chromosomiques dans le cancer, en collaboration avec l'Université de Lund, Suède.

Le *D<sup>r</sup> Hu Meng-Xuan* (Ecole de Médecine de Zhongshan, Guangzhou, République populaire de Chine), boursière de recherche responsable des études sur le cancer du rhinopharynx dans la province de Guandong, Chine, a élaboré une étude prospective des facteurs étiologiques de cette maladie. Dans le cadre de son programme de formation, elle a préparé, avec le concours du *D<sup>r</sup> A. J. Tuyns*, trois articles sur la documentation que ce dernier a recueillie au cours d'études cas-témoins sur les maladies liées à l'alcool dans le département du Calvados, à savoir: «Changing Smoking

Patterns in Calvados, (France)», «Drinking Patterns in Calvados (France)», et «Risk of Ascitic Cirrhosis in Relation to Type of Alcoholic Beverage».

Le *D<sup>r</sup> Liu Ming-Chang* (Institut de Médecine de Chang-hai, Académie chinoise des Sciences, Chang-hai, République populaire de Chine), boursier de l'OMS, a passé trois mois dans les laboratoires de l'unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte afin de s'y familiariser avec diverses techniques d'épreuve de courte durée pour la détection des cancérogènes/mutagènes.

Le *D<sup>r</sup> Yin Mu-Quan* (Deuxième Ecole militaire de Médecine, Chang-hai, République populaire de Chine), boursier de l'OMS, a également passé trois mois dans les laboratoires de l'unité pour s'y initier aux tests de courte durée.

*Mlle Vo Thi Kim Oahn*, de l'Ecole de Pharmacie, Université catholique de Louvain, Bruxelles, a fait un séjour d'un mois dans les laboratoires de l'unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte, à titre de boursière ICRET, pour mesurer le métabolisme de l'antipyrine au moyen de méthodes de chromatographie liquide à haute performance.

*Mlle M. H. Perrard*, de l'UER de Chimie-Biochimie, Université de Lyon, France (Professeur G. Michel), a participé pendant trois mois, dans les laboratoires de l'unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte, à un projet collectif sur les conséquences génétiques des modifications de l'ADN dues aux métabolites du chlorure de vinyle.

*Mme I. Philip*, de la Faculté des Sciences, Lyon, France, a passé l'année écoulée dans l'unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, afin d'y préparer une thèse de doctorat sur les cultures de cellules de lymphome de Burkitt.

*M. M. Pluijmen*, de l'Université agricole, Wageningen, Pays-Bas, a consacré cinq mois et demi à effectuer des tests, à l'unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, sur la mutagenicité de divers insecticides (pyréthroïdes) dans les cellules mammaliennes.

*Mme E. Robert*, de l'Université de Lyon, France, bénéficiaire d'une bourse d'un an décernée par l'Association pour le Développement de la Recherche sur le Cancer, a collaboré à une étude de la sensibilité individuelle des rongeurs aux composés *N*-nitrosés.

Le *D<sup>r</sup> E. Schiffers*, de l'Université de Namur, Belgique, a consacré six mois, à titre de consultant du Centre, à l'élaboration de méthodes pour l'analyse des données d'incidence et de mortalité par cohorte (naissance). Il a mis au point une méthode qui permet de convertir les compilations irrégulières de données d'incidence transversales, comme *Cancer Incidence in Five Continents*, qui couvrent des périodes et des intervalles de temps variables, par interpolation dans la présentation par cohorte (naissance). Des investigations sont en cours pour déterminer si les analyses par cohorte confirmeraient l'hypothèse selon laquelle les cancers du sein, de la prostate, de l'ovaire et de l'endomètre auraient une origine commune, peut-être alimentaire.

*M. A. Sella*, boursier extérieur, Trinity College, Toronto, Canada, a consacré plusieurs mois à préparer, à l'unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte, des agents de piégeage micro-encapsulés.

Le *D<sup>r</sup> P. L. R. Smith* (British Food Manufacturing Industries Research Association, Leatherhead, Royaume-Uni) a passé plusieurs jours dans les laboratoires de l'unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte pour se familiariser avec la méthode de la nitroso-proline.

Le *D<sup>r</sup> H. Stich* et *Mme Stich* (Environmental Carcinogenesis Unit, British Columbia Cancer Research Centre, Vancouver, Canada) ont fait un séjour de deux semaines dans les laboratoires de l'unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte pour se familiariser avec la

méthode de dosage de la nitrosoproline dans les urines et effectuer certaines expériences concernant les effets modifiants d'extraits de la noix de bétel sur la nitrosation endogène.

Le *D' A. Tzonou* (Université d'Athènes), boursière ICRETT, a fait un séjour à l'unité de Biostatistique pour s'initier à l'emploi des méthodes de régression dans l'analyse des études cas-témoins.

Le *D' D. Umbenhauer*, du Milton S. Hershey Medical Center, The Pennsylvania State University, Hershey, PA, Etats-Unis d'Amérique, fait un stage d'un an à l'unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, à titre de boursière du CIRC, pour mettre au point un dosage radio-immunologique permettant de détecter les modifications de l'ADN induites par les agents alcoylants.

Le *D' R. Wang* (Ecole de Médecine de Tianjin, Tianjin, République populaire de Chine), boursier ICRETT, a fait un séjour à l'unité de Biostatistique pour s'initier à l'emploi des méthodes de régression dans l'analyse des études cas-témoins.

Le *D' J. A. H. Waterhouse*, Directeur du Birmingham West Midlands Cancer Registry, a été consultant du Centre pendant six mois: au cours de son séjour, il a achevé des travaux d'édition et autres pour le volume IV de la série *Cancer Incidence in Five Continents*. Il a consacré l'essentiel de son temps à examiner les données contenues dans les quatre volumes de cette série en vue de préparer une monographie sur l'évolution dans le temps.

Le *D' Ni Yi-Chang* (Institut des Maladies parasitaires, Académie chinoise des Sciences, Chang-hai, République populaire de Chine), bénéficiaire d'une bourse de l'OMS, a fait un séjour de trois mois dans les laboratoires de l'unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte afin de s'initier aux techniques d'épreuves de courte durée pour la détection des cancérogènes/mutagènes.

*Annexe 1*

ÉTATS PARTICIPANTS ET REPRÉSENTANTS  
À LA VINGT-TROISIÈME SESSION  
DU CONSEIL DE DIRECTION DU CIRC  
29-30 AVRIL 1982

*Allemagne, République fédérale d'*

M. H. VOIGTLÄNDER  
Directeur  
Section des Relations sanitaires internationales  
Ministère fédéral de la Jeunesse, de la Famille et  
de la Santé  
Bonn

*Australie*

D<sup>r</sup> D. F. BOOTH (*Vice-Président*)  
Assitant Director General  
International Health and Tuberculosis  
Commonwealth Department of Health  
Woden, A. C. T.

*Belgique*

D<sup>r</sup> J. FRANÇOIS  
Directeur général  
Ministère de la Santé publique et de la Famille  
Bruxelles

Professeur P. DE SCHOUWER  
Secrétaire général par intérim  
Ministère de la Santé publique  
Bruxelles

*Canada*

D<sup>r</sup> A. B. MORRISON  
Assistant Deputy Minister  
Health Protection Branch  
Department of National Health and Welfare  
Ottawa

D<sup>r</sup> R. SIMARD  
Directeur scientifique  
Institut du Cancer de Montréal  
Montréal, P.Q.

*Etats-Unis d'Amérique*

D<sup>r</sup> G. T. O'CONNOR (*Président*)  
Director  
Office of International Affairs  
National Cancer Institute  
Department of Health and Human Services  
Washington DC

M. N. A. BOYER  
Director, Health and Narcotics Programs  
Bureau of International Organization Affairs  
US Department of State  
Washington DC

*France*

Professeur E. J. AUJALEU  
Directeur général honoraire  
Institut national de la Santé et de la Recherche  
médicale  
Paris

Mme N. MAMELLE  
Chargée de Recherche  
Institut national de la Santé et de la Recherche  
médicale  
Unité 170 de Recherches épidémiologiques et  
statistiques sur l'Environnement et la Santé  
Villeurbanne

*Italie*

Professeur R. VANNUGLI  
 Directeur  
 Bureau des Relations internationales  
 Ministère de la Santé  
 Rome

*Japon*

D<sup>r</sup> Y. TERAQ  
 Directeur adjoint  
 Division de la Planification  
 Bureau de la Santé publique  
 Ministère de la Santé et de la Prévoyance sociale  
 Tokyo

*Pays-Bas*

D<sup>r</sup> J. SPAANDER  
 Ancien Directeur général de l'Institut national de  
 la Santé publique  
 Bilthoven

M. W. J. KAKEBEEKE  
 Directeur adjoint pour les Affaires internationales  
 Ministère de la Santé publique et de la Protection  
 de l'Environnement  
 Leidschendam

*Royaume-Uni*

D<sup>r</sup> Patricia B. LODER  
 Deputy Chief Scientific Officer  
 Medical Research Council  
 Londres

D<sup>r</sup> R. J. WRIGHTON  
 Senior Medical Officer  
 Department of Health and Social Security  
 Londres

*Suède*

Professeur L. ENERBÄCK (*Rapporteur*)  
 Département de Pathologie  
 Université de Göteborg  
 Göteborg

*Union des Républiques socialistes soviétiques*

Professeur N. N. BLOKHIN  
 Président, Académie des Sciences médicales de  
 l'URSS  
 Directeur général, Centre de Recherche sur le  
 Cancer  
 Moscou

D<sup>r</sup> Y. I. PUCHKOV  
 Directeur du Département des Relations  
 scientifiques internationales  
 Académie des Sciences médicales de l'URSS  
 Centre de Recherche sur le Cancer  
 Moscou

*Organisation mondiale de la Santé*

M. W. W. FURTH  
 Sous-Directeur général

D<sup>r</sup> I. S. GLASUNOV  
 Directeur de la Division des Maladies non  
 transmissibles

D<sup>r</sup> J. STJERNSWÄRD  
 Chef de l'Unité du Cancer

D<sup>r</sup> C.-H. VIGNES  
 Conseiller juridique

*Commissaires aux Comptes*

M. T. DOBSON  
 Director of Audit  
 Exchequer and Audit Department  
 Londres

M. M. JOHNSON  
 Vérification extérieure des Comptes  
 Organisation mondiale de la Santé  
 Genève  
 Suisse

*Observateurs*

Professeur H. J. CAIRNS  
 Président sortant,  
 Conseil scientifique

D<sup>r</sup> N. E. GRAY  
 Président élu,  
 Conseil scientifique

Annexe 2

MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DU CIRC  
À LA DIX-HUITIÈME SESSION,  
2-4 FÉVRIER 1982

Professeur H. J. CAIRNS (*Président*)  
Department of Microbiology  
Harvard School of Public Health  
Boston  
Etats-Unis d'Amérique

D<sup>r</sup> T. HIRAYAMA (*Vice-Président*)  
Directeur de la Division d'Epidémiologie  
Institut de Recherche du Centre national du  
Cancer  
Tokyo

D<sup>r</sup> N. GRAY (*Rapporteur*)  
Director  
Anti Cancer Council of Victoria  
East Melbourne  
Victoria  
Australie

Professeur G. DELLA PORTA  
Directeur  
Division d'Oncologie expérimentale  
Institut national pour l'Etude et le Traitement des  
Tumeurs  
Milan  
Italie

Professeur P. EMMELOT  
Directeur scientifique par intérim  
Institut du Cancer des Pays-Bas  
Slotervaart-Amsterdam  
Pays-Bas

Professeur R. FLAMANT  
Chef du Département de Statistique médicale  
Institut Gustave-Roussy  
Villejuif  
France

Professeur A. GEORGI  
Directeur  
Centre d'Anatomopathologie et de Médecine  
légale  
Ecole de Médecine  
Hanovre  
République fédérale d'Allemagne

Professeur B. GUSTAFSSON  
Président  
Conseil suédois de Recherche sur le Cancer et  
Département des Recherches en Milieu stérile  
Institut Karolinska  
Stockholm

Professeur A. R. M. LAFONTAINE  
Directeur  
Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie  
Ministère de la Santé publique et de la Famille  
Bruxelles

Professeur A. B. MILLER  
Director  
National Cancer Institute of Canada  
Epidemiology Unit  
Division of Community Health  
University of Toronto  
Toronto, Ontario  
Canada

Professeur N. N. TRAPEZNIKOV  
Directeur général adjoint  
Centre de Recherche sur le Cancer  
Académie des Sciences médicales de l'URSS  
Moscou

D<sup>r</sup> I. B. WEINSTEIN  
Director  
Division of Environmental Sciences  
Cancer Center  
Institute of Cancer Research  
New York, NY  
Etats-Unis d'Amérique

*Observateur*

D<sup>r</sup> J. F. DELAFRESNAYE  
Directeur exécutif, UICC  
Genève

*Organisation mondiale de la Santé*

D<sup>r</sup> I. S. GLASUNOV  
Directeur de la Division des Maladies non  
transmissibles

D<sup>r</sup> J. STIERNSWÄRD  
Chef de l'Unité du Cancer

Annexe 3

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

1<sup>er</sup> JUILLET 1981 - 30 JUIN 1982

Centres collaborateurs/Banques de sérum

RA/73/029	Institut d'Oncologie expérimentale, Université de Gênes, Gênes, Italie (Centre collaborateur du CIRC pour les cancérogènes de l'environnement)
RA/73/033	Ecole de Médecine, Hanovre, République fédérale d'Allemagne (Création d'un centre collaborateur du CIRC pour les cancérogènes de l'environnement)
RA/74/003	Institut de Documentation, d'Information et de Statistique, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne (Centre d'échanges d'informations sur les recherches en cours en épidémiologie du cancer)
RA/75/014	Institut national d'Hygiène, Budapest (Création d'un centre collaborateur du CIRC pour les cancérogènes de l'environnement)
RA/76/019	Institut d'Oncologie Angel H. Roffo, Buenos Aires (Création d'un centre collaborateur du CIRC pour les cancérogènes de l'environnement)
RA/78/002	Ecole de Pharmacie, Université catholique de Louvain, Bruxelles (Création d'un centre collaborateur du CIRC pour la surveillance <i>in vivo</i> des enzymes métabolisant les médicaments)
RA/78/026	Laboratoire d'Immunologie, Unité 80 de l'INSERM, Lyon, France (Préparation de matériel de référence pour la normalisation de la $\beta$ -2-microglobuline)
RA/79/018	Centre Georges-François-Leclerc, Dijon, France (Constitution d'une banque de sérums pour l'étude des marqueurs biologiques du cancer)
RA/79/019	Laboratoire d'Immunologie et de Médecine expérimentale, Faculté de Médecine, Dijon, France (Collecte d'échantillons de sérums pour l'étude des marqueurs biologiques des tumeurs)

- RA/79/020 Centre médical universitaire, Dijon, France  
(Collecte d'échantillons de sérums pour l'étude des marqueurs biologiques des tumeurs)
- RA/81/019 Instituts hospitaliers de Physiothérapie, Rome – Institut Regina Elena pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Rome  
(Création d'un centre collaborateur pour l'épidémiologie des lésions précancéreuses et les cancérogènes de l'environnement)

#### Registres du cancer/Etudes d'incidence

- RA/67/009 Centre de recherche du CIRC, Université de Singapour  
(Registre du Cancer de Singapour)
- RA/73/016 Association internationale des Registres du Cancer  
(Fourniture d'un secrétariat et autres services de soutien)
- RA/76/008 Joint European Medical Research Board, Liverpool, Royaume-Uni  
(Programme de recherches épidémiologiques internationales pour l'examen des effets sur la santé, sous l'angle du cancer en particulier, de l'exposition humaine aux fibres minérales artificielles)
- RA/78/014 Ecole de Santé publique, Université libre de Bruxelles, Laboratoire d'Epidémiologie et de Médecine sociale, Bruxelles  
(Etude du cancer des voies digestives en Belgique)
- RA/78/015 Registre des Tumeurs de Saragosse, Saragosse, Espagne  
(Etude épidémiologique des cancers du larynx)
- RA/81/023 Ministère de la Santé, Suva  
(Création d'un registre général du cancer dans les îles Fidji)
- RA/81/027 London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres  
(Etude cas-témoins des malades atteintes de cancer du col utérin consignées dans certains registres et cliniques du cancer du Royaume-Uni, afin d'évaluer le risque de deuxièmes tumeurs primitives, autres que la leucémie, chez celles exposées aux rayonnements)
- RA/81/028 Registre danois du Cancer, Copenhague  
(Etude cas-témoins des malades atteintes de cancer du col utérin au Danemark, afin d'évaluer le risque de deuxièmes tumeurs primitives, autres que la leucémie, chez celles exposées aux rayonnements)
- RA/81/029 Registre finlandais du Cancer, Helsinki  
(Etude cas-témoins des malades atteintes du cancer du col utérin en Finlande, afin d'évaluer le risque de deuxièmes tumeurs primitives, autres que la leucémie, chez celles exposées aux rayonnements)
- RA/81/030 Département de Gynécologie, Hôpital radiologique norvégien, Oslo  
(Etude cas-témoins des malades atteintes de cancer du col utérin en Norvège, afin d'évaluer le risque de deuxièmes tumeurs primitives, autres que la leucémie, chez celles exposées aux rayonnements)

- RA/81/031            Département de Gynécologie, Hôpital Karolinska, Stockholm  
(Etude cas-témoins des malades atteintes de cancer du col utérin en Suède, afin d'évaluer le risque de deuxièmes tumeurs primitives, autres que la leucémie, chez celles exposées aux rayonnements)
- RA/81/036            Registre slovène du Cancer, Institut d'Oncologie, Ljubljana, Yougoslavie  
(Etude cas-témoins des malades atteintes de cancer du col utérin en Slovénie, afin d'évaluer le risque de deuxièmes tumeurs primitives, autres que la leucémie, chez celles exposées aux rayonnements)

**Etudes sur le cancer œsophagien**

- RA/79/016            Département d'Epidémiologie, d'Oncologie environnementale et de Protection, Institut Regina Elena, Rome  
(Etude de faisabilité sur le prélèvement de suc gastrique et de sang pour la recherche des composés *N*-nitrosés)
- RA/81/001            Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences médicales, Beijing  
(Etude sur la formation endogène des composés *N*-nitrosés dans des régions de forte et de faible incidence du cancer œsophagien de la République populaire de Chine)
- RA/81/004            Leatherhead Food Research Association, Randalls Road, Leatherhead, Royaume-Uni  
(Dosage des composés *N*-nitrosés totaux dans le suc gastrique de malades présentant des lésions précancéreuses)
- RA/81/010            London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres  
(Analyses biochimiques d'échantillons de sang recueillis lors d'une enquête endoscopique dans le Jiaoxian et le Linxian, République populaire de Chine)

**Etudes sur les cancers liés aux virus herpétiques**

- RA/71/007            Shirati Mission Hospital, District de Tarime, Tanzanie  
(Etude de l'épidémiologie du lymphome de Burkitt dans le district de North Mara, Tanzanie)
- RA/75/002            Ross Institute, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres  
(Recherche des anticorps du paludisme dans les sérums recueillis au cours des études sur le lymphome de Burkitt dans le district de West Nile, Ouganda, et dans la région de Mara, Tanzanie)
- RA/77/008            Shirati Mission Hospital, District de Tarime, Tanzanie  
(Etudes des effets d'une prophylaxie antipaludique partielle sur l'incidence du lymphome de Burkitt dans le district de North Mara)
- RA/80/009            Laboratoire de Cytogénétique, Institut de Recherches sur les Leucémies et les Maladies du Sang, Hôpital Saint-Louis, Paris  
(Caractérisation des anomalies cytogénétiques observées dans les cellules de lymphome de type Burkitt)
- RA/81/021            Institut de Virologie, Centre d'Hygiène, Fribourg-en-Brisgau, République fédérale d'Allemagne  
(Recherche de séquences d'acide nucléique spécifiques du virus d'Epstein-Barr (EBV) dans des cellules de lymphome, par hybridation moléculaire)

RA/81/026                      Laboratoire d'Epidémiologie et d'Immunovirologie des Tumeurs, Faculté de Médecine Alexis-Carrel, Lyon, France  
(Caractérisation des macromolécules du virus d'Epstein-Barr et étude de leur rôle dans la transformation cellulaire)

#### Etudes sur le cancer du foie

RA/79/021                      Département de Médecine sociale et de Santé publique de l'Université de Singapour, Singapour  
(Etude de cohorte sur les sujets porteurs du virus de l'hépatite B et le cancer du foie)

RA/81/011                      Section d'Immunologie, Université des Philippines, Manille  
(Etude des parents de malades présentant un cancer hépatocellulaire et de malades témoins)

#### Etudes sur les cancérogènes chimiques

RA/76/017                      Centre de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou  
(Etude des effets de l'exposition prénatale à une substance chimique sur des générations successives non traitées)

RA/77/022                      Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS  
(Etudes, sur plusieurs générations, des facteurs modifiants en cancérogenèse transplacentaire)

RA/78/009                      Institut national pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Milan, Italie  
(Etude sur le rôle éventuel des facteurs d'environnement dans l'étiologie du cancer humain)

RA/79/002                      Département de Pharmacologie, Université d'Oulu, Oulu, Finlande  
(Etude sur l'inductibilité de l'AHH et la sensibilité individuelle aux effets toxiques de la fumée de cigarette)

RA/79/003                      Institut d'Oncologie de la RSS de Lituanie, Vilnius, URSS  
(Etude de l'action conjuguée de plusieurs cancérogènes chimiques)

RA/79/006                      Institut des Sciences médicales, Université de Tokyo  
(Mutagenèse et transformation néoplasique *in vitro* des cellules en culture par des substances chimiques environnementales)

RA/79/010                      Centre de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou  
(Etude sur le développement des marqueurs cellulaires et biochimiques de la transformation *in vitro* des cellules épithéliales en culture)

RA/80/001                      Institut de Recherches nucléaires pour l'Agriculture et la Biologie, Faisalabad, Pakistan  
(Etude de la mutagénicité de substances environnementales dans les bactéries et levures au sein d'un réseau international d'épreuves de cancérogénicité)

RA/80/007                      Premier Institut de Pathologie, Université médicale, Budapest  
(Etudes sur les altérations chromosomiques dans les fibroblastes d'origines humaine et murine après traitement par des cancérogènes chimiques)

- RA/80/012 Institut d'Oncologie, Académie médicale, Sofia  
(Epreuves de cancérogénicité de longue durée de substances chimiques environnementales)
- RA/80/013 Institut d'Oncologie, Université de Gênes, Gênes, Italie  
(Epreuves de cancérogénicité de longue durée de substances chimiques environnementales)
- RA/80/018 Institut Curie, Section de Biologie, Faculté des Sciences, Orsay, France  
(Synthèse de substances chimiques non marquées et radiomarquées à utiliser dans les études expérimentales)
- RA/81/002 Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences médicales, Beijing  
(Détection dans les tissus humains, par des anticorps spécifiques, des modifications des macromolécules cellulaires induites par les nitrosamines)
- RA/81/003 Institut de Biologie cellulaire (Recherche sur les Tumeurs), Université d'Essen, Essen, République fédérale d'Allemagne  
(Détection dans les tissus humains, par des anticorps spécifiques, des modifications des macromolécules cellulaires induites par les nitrosamines)
- RA/81/006 Cliniques de Chirurgie et de Médecine, Université de Turku, Turku, Finlande  
(Etude sur la formation endogène des *N*-nitrosamines)
- RA/81/007 Institut national de la Santé publique, Antonie van Leeuwenhoeklaan, Bilthoven, Pays-Bas  
(Etude collective visant à préparer un antisérum pour le dosage immunologique de l'aflatoxine M<sub>1</sub>)
- RA/81/008 Institut de Médecine expérimentale et clinique, Tallinn, RSS d'Estonie, URSS  
(Etudes sur les activités mutagènes et cancérogènes des cendres volantes résultant de la combustion d'huile de schiste)
- RA/81/009 Institut d'Epidémiologie, de Microbiologie et d'Hygiène, Vilnius, RSS de Lituanie  
(Epreuves de cancérogénicité de longue durée de substances chimiques environnementales)
- RA/81/020 Registre islandais du Cancer, Reykjavik  
(Etude sur le rôle de la formation intragastrique des composés *N*-nitrosés)
- RA/81/024 Institut d'Oncologie, Académie médicale, Sofia  
(Enquête sur les relations éventuelles entre la néphropathie endémique, le cancer des voies urinaires et la contamination des aliments par l'ochratoxine)
- RA/81/025 Institut Karolinska, Laboratoire de Pharmacologie clinique, Huddinge, Suède  
(Etudes comparatives sur l'aptitude des tissus et/ou cellules d'origines humaine et murine à réparer les modifications de l'ADN induites par les substances chimiques de l'environnement)
- RA/81/032 Institut de Médecine du Travail, Helsinki  
(Etude sur les taux d'échanges de chromatides sœurs comme indicateurs du risque de cancer en cancérogenèse chimique)
- RA/81/033 Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS  
(Etude du rôle de facteurs promoteurs dans les éventuels effets cancérogènes de la bromo-5 désoxyuridine)

- RA/81/034 Centre de Recherches oncologiques, Moscou  
(Epreuves de cancérogénicité de longue durée de substances chimiques environnementales)
- RA/81/035 Institut national d'Hygiène, Budapest  
(Epreuves de cancérogénicité de longue durée de substances chimiques environnementales)
- RA/81/047 Statistical Laboratory, City University, Londres  
(Analyse des ressources statistiques disponibles pour la détection des risques de cancer professionnel)

**Etudes sur diverses autres formes de cancer**

- RA/78/013 Département de Génétique clinique, Hôpital universitaire de Lund, Lund, Suède  
(Etude sur la possibilité de mettre en corrélation les caryotypes de cellules cancéreuses avec certains facteurs étiologiques)
- RA/81/012 Registre danois du Cancer, Copenhague  
(Etude préliminaire sur la capacité de personnes à se remémorer les caractéristiques de leur alimentation)
- RA/81/013 National Health Statistics Centre, Department of Health, Wellington  
(Etude internationale sur le mélanome malin)
- RA/81/015 Department of Community Medicine, University of Bristol, Bristol, Royaume-Uni  
(Etude internationale sur le mélanome malin)
- RA/81/016 Centre israélien d'Enregistrement du Cancer et des Maladies apparentées, Jérusalem  
(Etude internationale sur le mélanome malin)
- RA/81/017 Registre danois du Cancer, Copenhague  
(Evaluation des programmes de dépistage du cancer du col utérin)
- RA/81/018 Clinique islandaise de Dépistage du Cancer, Reykjavik  
(Etude sur l'évaluation des programmes de dépistage du cancer du col utérin)
- RA/81/037 Bacterial Metabolism Research Laboratory, Public Health Laboratory Service, Salisbury, Royaume-Uni  
(Analyse d'échantillons de selles et d'urines des personnes incluses dans l'étude internationale, coordonnée par le CIRC, des caractéristiques alimentaires et fécales en fonction des cancers colorectal et autres)
- RA/81/039 Queensland Institute for Medical Research, Brisbane, Queensland, Australie  
(Etude collective internationale des caractéristiques alimentaires et fécales en fonction des cancers colorectal et autres)
- RA/81/040 Service de Cancérogénèse environnementale, d'Epidémiologie et de Prévention, Institut Regina Elena, Rome  
(Etude cas-témoins des polypes adénomateux du gros intestin)

- RA/81/041 Public Health Laboratory Service, Centre for Applied Microbiology and Research, Salisbury, Royaume-Uni  
(Analyse d'échantillons de selles et d'urines résultant d'une étude cas-témoins des polypes adénomateux du gros intestin à Rome)
- RA/81/042 Département d'Oncologie, Université Erasme, Rotterdam, Pays-Bas  
(Etude CIRC/néerlandais-japonaise de cas et de témoins sur le cancer de la prostate)
- RA/81/043 CSIRO Division of Human Nutrition, Adelaïde, Australie  
(Etudes cas-témoins du cancer du gros intestin chez les migrants sud-européens en Australie)

**Soutien aux réunions**

- RA/81/005 Comité organisateur japonais, c/o D<sup>r</sup> Masashi Okada (Président), Institut de Recherches biochimiques de Tokyo, Tokyo  
(Services assurés pour l'organisation de la Septième Réunion internationale sur l'analyse et la formation des composés *N*-nitrosés)
- RA/81/022 Anti-Cancer Council of Victoria, East Melbourne, Victoria, Australie  
(Soutien à la réunion d'un groupe de travail sur le cancer du gros intestin dans les populations du Pacifique, Melbourne, Australie, 28-30 octobre 1981)

Annexe 4

SPÉCIALISTES SCIENTIFIQUES  
COLLABORANT AVEC LE CENTRE

Professeur E. D. ACHESON  
*MRC Environmental Epidemiology Unit,  
University of Southampton, Royaume-Uni*

D<sup>r</sup> V. A. ALEXANDROV  
*Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov,  
Leningrad, URSS*

D<sup>r</sup> A. ANDERSEN  
*Registre norvégien du Cancer, Hôpital  
radiologique, Oslo*

D<sup>r</sup> V. ANISIMOV  
*Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov,  
Leningrad, URSS*

Professeur B. K. ARMSTRONG  
*The Queen Elizabeth II Medical Centre,  
Nedlands, Australie-Occidentale*

D<sup>r</sup> G. ARNTHORSSON  
*Registre islandais du Cancer, Hôpital Fjordungs,  
Reykjavik*

D<sup>r</sup> M. ARTVINLI  
*Département des Maladies pulmonaires,  
Université Hacettepe, Ankara*

D<sup>r</sup> C. AUERBACH  
*Institute of Animal Genetics, University of  
Edinburgh, Edimbourg, Ecosse, Royaume-Uni*

D<sup>r</sup> R. BALARAJAN  
*Office of Population Censuses and Surveys,  
Londres*

D<sup>r</sup> G. A. BANNIKOV  
*Département des Mécanismes de la  
Cancérogenèse, Centre de Recherche sur le  
Cancer, Moscou*

D<sup>r</sup> D. BARDELLI  
*Laboratoire de Physiologie clinique, Conseil  
national italien de la Recherche, Pise, Italie*

D<sup>r</sup> J. BAREK  
*Université Charles, Prague*

D<sup>r</sup> Y. I. BARIS  
*Département des Maladies pulmonaires,  
Université Hacettepe, Ankara*

M. H. BAXTER  
*Londres*

D<sup>r</sup> T. BELLANDER  
*Département de Médecine du Travail, Hôpital  
universitaire, Lund, Suède*

D<sup>r</sup> E. BENHAMOU  
*Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France*

M. T. BENN  
*Department of Epidemiology and Social Research,  
Christie Hospital & Holt Radium Institute,  
Manchester, Royaume-Uni*

D<sup>r</sup> R. BERGER  
*Institut de Recherches sur les Maladies du Sang,  
Paris*

D<sup>r</sup> F. BERRINO  
*Institut national du Cancer, Milan, Italie*

D<sup>r</sup> P. A. BERTAZZI  
*Clinique de Médecine du Travail Luigi Devoto,  
Université de Milan, Italie*

D<sup>r</sup> J. D. BOICE  
*Environmental Epidemiology Branch, National  
Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis  
d'Amérique*

- D<sup>r</sup> H. M. BOLT  
*Institut de Toxicologie, Université de Tübingen,  
République fédérale d'Allemagne*
- D<sup>r</sup> G. BORNKAMM  
*Institut de Virologie, Centre de Santé, Fribourg,  
République fédérale d'Allemagne*
- D<sup>r</sup> M. BÖRZSÖNYI  
*Institut national de Santé publique, Budapest*
- D<sup>r</sup> X. BOSCH  
*Hôpital Santa Cruz y San Pablo, Barcelone,  
Espagne*
- Professeur E. BOYLAND  
*London School of Hygiene and Tropical Medicine,  
Londres*
- D<sup>r</sup> P. BOYLE  
*West of Scotland Cancer Surveillance Unit,  
Glasgow, Ecosse, Royaume-Uni*
- Professeur N. BRESLOW  
*University of Washington, School of Public Health  
and Community Medicine, Seattle, WA,  
Etats-Unis d'Amérique*
- D<sup>r</sup> G. BRUBAKER  
*Shirati Mission Hospital, Musoma, Tanzanie*
- D<sup>r</sup> J. BULATAO-JAIME  
*Institut de Recherche sur l'Alimentation et la  
Nutrition, Manille*
- D<sup>r</sup> CAO SHOU-WEI  
*Institut de Recherche médicale du Shandong,  
République populaire de Chine*
- D<sup>r</sup> P. CHAMBON  
*Faculté de Pharmacie, Lyon, France*
- Professeur CHAN SOH-HA  
*Université de Singapour, Singapour*
- D<sup>r</sup> CHANG YU HUI  
*Institut du Cancer, Académie chinoise des  
Sciences médicales, Beijing*
- D<sup>r</sup> S. CHAPILLAZ  
*Registre vaudois des Tumeurs, Lausanne, Suisse*
- M. L. CHARPENET  
*Faculté des Sciences, Saint-Cyr-l'Ecole, France*
- D<sup>r</sup> I. CHERNOZEMSKY  
*Institut d'Oncologie, Académie médicale, Sofia*
- D<sup>r</sup> CHOU HUI-MIN  
*Ecole de Médecine de Qingdao, Shandong,  
République populaire de Chine*
- D<sup>r</sup> I. CHOUROULINKOV  
*Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer,  
Villejuif, France*
- D<sup>r</sup> J. CLARK  
*University of Aberdeen, Aberdeen, Ecosse,  
Royaume-Uni*
- Professeur J. CLEMMESSEN  
*Registre danois du Cancer, Copenhague*
- D<sup>r</sup> Y. COLLAN  
*Université de Kuopio, Kuopio, Finlande*
- Mme P. J. COOK  
*Department of Social and Community Medicine,  
University of Oxford, Oxford, Royaume-Uni*
- D<sup>r</sup> M. COOMBS  
*Imperial Cancer Research Fund, Londres*
- Professeur P. CORREA  
*Louisiana Tumor Registry, University of New  
Orleans, La Nouvelle-Orléans, LA, Etats-Unis  
d'Amérique*
- Professeur M. CRESPI  
*Institut Regina Elena, Rome*
- D<sup>r</sup> A. CRITCHLOW  
*Safety in Mines Research Establishment, Sheffield,  
Royaume-Uni*
- D<sup>r</sup> A. CROISY  
*Institut Curie, Orsay, France*
- D<sup>r</sup> P. CROSIGNANI  
*Institut national pour l'Etude et le Traitement des  
Tumeurs, Milan, Italie*
- D<sup>r</sup> J. CUMMINGS  
*Dunn Clinical Nutrition Centre, Cambridge,  
Royaume-Uni*
- Professeur J. DAILLIE  
*Université Claude-Bernard, Lyon, France*
- D<sup>r</sup> J. DAVIES  
*University of Miami, Miami, FL, Etats-Unis  
d'Amérique*

- D<sup>r</sup> A. DAVIS  
*Programme des Maladies parasitaires,  
Organisation mondiale de la Santé, Genève,  
Suisse*
- M. P. DELFOSSE  
*Université de Namur, Namur, Belgique*
- D<sup>r</sup> M. G. DEO  
*Cancer Research Institute, Tata Memorial Centre,  
Bombay, Inde*
- Professeur G. DESCOTES  
*Université Claude-Bernard, Lyon, France*
- D<sup>r</sup> E. DOMINGO  
*Hôpital général des Philippines, Manille*
- D<sup>r</sup> P. R. DONAHUE  
*Department of Food Science and Nutrition,  
Massachusetts Institute of Technology,  
Cambridge, MA, Etats-Unis d'Amérique*
- D<sup>r</sup> C. DRAPER  
*London School of Hygiene and Tropical Medicine,  
Londres*
- Professeur H. EGAN  
*Laboratory of the Government Chemist, Londres*
- D<sup>r</sup> J. EIDE  
*Institut de Biologie médicale, Université de  
Tromsø, Tromsø, Norvège*
- D<sup>r</sup> G. EISENBRAND  
*Institut de Toxicologie et de Chimiothérapie,  
Centre allemand de Recherche sur le Cancer,  
Heidelberg, République fédérale d'Allemagne*
- D<sup>r</sup> G. ELLEN  
*Institut national de la Santé publique, Bilthoven,  
Pays-Bas*
- Professeur P. EMMELOT  
*Institut du Cancer des Pays-Bas, Amsterdam*
- D<sup>r</sup> G. ENGHOLM  
*Fondation suédoise pour la Sécurité et l'Hygiène  
professionnelles dans l'Industrie de la  
Construction, Stockholm*
- D<sup>r</sup> A. ENGLUND  
*Fondation suédoise pour la Sécurité et l'Hygiène  
professionnelles dans l'Industrie de la  
Construction, Stockholm*
- D<sup>r</sup> T. ENOMOTO  
*Université d'Hiroshima, Hiroshima, Japon*
- Professeur H. J. EVANS  
*MRC Clinical and Population Cytogenetics Unit,  
Western General Hospital, Edimbourg, Ecosse,  
Royaume-Uni*
- D<sup>r</sup> S. EWEN  
*Université d'Aberdeen, Aberdeen, Ecosse,  
Royaume-Uni*
- D<sup>r</sup> T. FAZIO  
*Additive Analytical Method Branch, Division of  
Chemistry and Physics, Food & Drug  
Administration, Washington, DC*
- D<sup>r</sup> L. FISHBEIN  
*National Center of Toxicological Research,  
Jefferson, AR, Etats-Unis d'Amérique*
- D<sup>r</sup> F. FOSTER  
*Department of Health, Wellington*
- D<sup>r</sup> J. FRAISSE  
*Centre de Transfusion sanguine, Saint-Etienne,  
France*
- D<sup>r</sup> H. GADOMSKA  
*Institut d'Oncologie, Varsovie*
- D<sup>r</sup> E. GAITAN MARQUEZ  
*Directeur, Division de l'Epidémiologie et de la  
Prévention, Institut national du Cancer, Bogotá*
- D<sup>r</sup> GAO YU TANG  
*Institut du Cancer de Chang-hai, Chang-hai,  
République populaire de Chine*
- D<sup>r</sup> P. GHADIRIAN  
*Université de Téhéran, Téhéran*
- D<sup>r</sup> N. M. GIBBS  
*St Luke's Hospital, Guildford, Royaume-Uni*
- Professeur C. GIUNTINI  
*Conseil national italien de la Recherche,  
Université de Pise, Pise, Italie*
- Mlle L. GLOECKLER-RIES  
*National Cancer Institute, Bethesda, MD,  
Etats-Unis d'Amérique*
- Mlle R. GOOSSENS  
*Université de Namur, Namur, Belgique*

- D<sup>r</sup> C. GORODETZKY  
*National Institute on Drug Abuse, Lexington, KY, Etats-Unis d'Amérique*
- D<sup>r</sup> M. GOUNAR  
*Programme international sur la Sécurité des Substances chimiques, Division de l'Hygiène du Milieu, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse*
- D<sup>r</sup> A. GRASSI  
*Institut Regina Elena, Rome*
- D<sup>r</sup> P. A. GREVE  
*Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas*
- D<sup>r</sup> L. GRICIUTE  
*Institut d'Oncologie, Ministère de la Santé, Vilnius, RSS de Lituanie, URSS*
- D<sup>r</sup> G. GRIMMER  
*Institut de Biochimie pour les Cancérogènes de l'Environnement, Ahrensburg, République fédérale d'Allemagne*
- D<sup>r</sup> P. L. GROVER  
*Chester Beatty Research Institute, Londres*
- Professeur S. GRUFFERMAN  
*Duke University Medical Center Durham, NC, Etats-Unis d'Amérique*
- D<sup>r</sup> E. GUERRERO  
*Institut national de la Santé, Bogotà*
- D<sup>r</sup> R. GUERRERO VELASCO  
*Fondation Carvajal, Cali, Colombie*
- D<sup>r</sup> R. J. HACKMAN  
*Borden Inc., Columbus, OH, Etats-Unis d'Amérique*
- D<sup>r</sup> W. HAENZSEL  
*Illinois Cancer Council, Chicago, IL, Etats-Unis d'Amérique*
- Mlle A. HANAI  
*Registre du Cancer, Osaka, Japon*
- D<sup>r</sup> R. HAYES  
*Fondation anticancéreuse néerlandaise, Rotterdam, Pays-Bas*
- D<sup>r</sup> K. HEMMINKI  
*Institut de Médecine du Travail, Helsinki*
- D<sup>r</sup> B. N. HEMSWORTH  
*Life Science Laboratory, Cleveland, Royaume-Uni*
- Mlle HII HOI-CHIN  
*Université de Singapour, Singapour*
- D<sup>r</sup> M. HILL  
*Public Health Laboratory Services, Centre for Applied Microbiology & Research, Salisbury, Royaume-Uni*
- Professeur G. B. HUTCHINSON  
*Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique*
- D<sup>r</sup> M. INBERG  
*Université de Turku, Turku, Finlande*
- Professeur J. INDULSKI  
*Institut de Médecine du Travail, Lodz, Pologne*
- D<sup>r</sup> P. JACQUIGNON  
*CNRS, Institut de Chimie des Substances naturelles, Gif-sur-Yvette, France*
- Mme K. JAYANT  
*Cancer Research Institute, Tata Memorial Centre, Bombay, Inde*
- D<sup>r</sup> M. JEMMALI  
*Institut national de Recherche agronomique, Paris*
- D<sup>r</sup> O. M. JENSEN  
*Directeur, Registre danois du Cancer, Copenhague*
- D<sup>r</sup> F. H. DE JONG  
*Université Erasme, Rotterdam, Pays-Bas*
- D<sup>r</sup> D. JUSSAWALLA  
*Tata Memorial Centre, Cancer Research Institute, Bombay, Inde*
- D<sup>r</sup> T. KAKUNAGA  
*National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique*
- D<sup>r</sup> E. KANE  
*National Institute on Drug Abuse, Addiction Research Center, Lexington, KY, Etats-Unis d'Amérique*
- D<sup>r</sup> Y. KANNO  
*Université d'Hiroshima, Hiroshima, Japon*
- D<sup>r</sup> F. J. W. TEN KATE  
*Université Erasme, Rotterdam, Pays-Bas*

- D<sup>r</sup> L. KATZ  
*Registre israélien du Cancer, Jérusalem*
- D<sup>r</sup> L. K. KEEFER  
*National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique*
- D<sup>r</sup> C. R. KEY  
*New Mexico Tumor Registry, Cancer Research and Treatment Center, Albuquerque, NM, Etats-Unis d'Amérique*
- D<sup>r</sup> D. KLEIN  
*Université de Nancy, Nancy, France*
- Professeur G. KLEIN  
*Institut Karolinska, Stockholm*
- D<sup>r</sup> J. KMET  
*Ljubljana, Yougoslavie*
- D<sup>r</sup> M. KORSAKOV  
*Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS*
- Professeur T. KOSZAROWSKI  
*Directeur, Institut d'Oncologie, Varsovie*
- D<sup>r</sup> R. KROES  
*Directeur, Division TNO de Recherche sur la Nutrition et les Aliments, Zeist, Pays-Bas*
- D<sup>r</sup> A. KUNG-VÖSAMÄE  
*Institut de Médecine expérimentale et clinique, Tallinn, RSS d'Estonie, URSS*
- D<sup>r</sup> K. KUPKA  
*Classification internationale des Maladies, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse*
- D<sup>r</sup> T. KUROKI  
*Institut des Sciences médicales, Université de Tokyo, Tokyo*
- D<sup>r</sup> M. LAFONTAINE  
*Centre de Recherche de l'INRS, Vandœuvre-lès-Nancy, France*
- D<sup>r</sup> R. J. LAIB  
*Institut de Pharmacologie, Université de Mayence, Mayence, République fédérale d'Allemagne*
- Professeur R. LAMBERT  
*Département d'Hépatogastro-entérologie et de Médecine interne, Hôpital Edouard-Herriot, Lyon, France*
- D<sup>r</sup> M. L. LANGHORST  
*Dow Chemical, Michigan Division, Analytical Laboratory, Midland, MI, Etats-Unis d'Amérique*
- M. B. LANGLAIS  
*« Trailigaz » Installation d'Ozone, Chlore et Dérivés, Garges-lès-Gonèsse, France*
- Professeur K. LAPIS  
*Premier Institut de Pathologie, Université médicale, Budapest*
- D<sup>r</sup> A. LEHTONEN  
*Université de Turku, Turku, Finlande*
- D<sup>r</sup> F. LEVI  
*Registre vaudois des Tumeurs, Lausanne, Suisse*
- D<sup>r</sup> A. LINGAO  
*Département de Médecine interne des Philippines, Hôpital général, Manille*
- D<sup>r</sup> LI PING WU  
*Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences, Beijing*
- D<sup>r</sup> J. LITVAK  
*Organisation panaméricaine de la Santé, Washington, DC*
- D<sup>r</sup> LIU FU SHEN  
*Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences médicales, Beijing*
- Professeur N. LOPRIENO  
*Université de Pise, Pise, Italie*
- D<sup>r</sup> LU SHIH HSIEN  
*Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences médicales, Beijing*
- Professeur U. K. LUTHRA  
*Indian Council of Medical Research, New Delhi*
- D<sup>r</sup> A. LYUBIMOV  
*Centre national de Recherche sur le Cancer, Moscou*
- Professeur P. N. MAGEE  
*Director, Fels Research Institute, Temple University School of Medicine, Philadelphia, PA, Etats-Unis d'Amérique*
- Professeur E. MAHBOUBI  
*Eppley Institute for Research in Cancer, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, Etats-Unis d'Amérique*

D<sup>r</sup> G. MAHON

*Department of Zoology, University College,  
Galway, Irlande*

D<sup>r</sup> G. MANOLOV

*Institut d'Oncologie, Sofia*

D<sup>r</sup> B. G. MANSOURIAN

*Bureau de la Promotion et du Développement de  
la Recherche, Organisation mondiale de la  
Santé, Genève, Suisse*

D<sup>r</sup> G. P. MARGISON

*Paterson Laboratories, Christie Hospital & Holt  
Radium Institute, Manchester, Royaume-Uni*

Mme E. MARK-VENDEL

*Département de Génétique clinique, Hôpital  
universitaire, Lund, Suède*

Professeur T. MATSUSHIMA

*Département d'Oncologie moléculaire, Institut des  
Sciences médicales, Université de Tokyo, Tokyo*

D<sup>r</sup> A. J. McMICHAEL

*CSIRO, Division of Human Nutrition, Adelaide,  
Australie*

D<sup>r</sup> F. S. MEHTA

*Tata Institute of Fundamental Research, Bombay,  
Inde*

D<sup>r</sup> V. M. MERABISHVILI

*Institut de Recherches oncologiques N.N. Petrov,  
Leningrad, URSS*

Professeur C. MICHEL

*Université Claude-Bernard, Lyon, France*

Professeur E. C. MILLER

*McArdle Laboratory for Cancer Research,  
University of Wisconsin, Madison, WI,  
Etats-Unis d'Amérique*

D<sup>r</sup> Y. MINAIRE

*Hôpital Edouard-Herriot, Lyon, France*

D<sup>r</sup> S. MING

*Temple University Medical School, Philadelphie,  
PA, Etats-Unis d'Amérique*

D<sup>r</sup> MING-CHANG LIU

*Département de Pharmacologie, Institut de  
Médecine, Académie chinoise des Sciences,  
Chang-hai, République populaire de Chine*

Professeur U. MOHR

*Ecole de Médecine, Hanovre, République fédérale  
d'Allemagne*

D<sup>r</sup> A. DEL MORAL ALDAZ

*Directeur, Département de la Santé de Navarre,  
Pampelune, Espagne*

D<sup>r</sup> J. J. MULVIHILL

*Epidemiology Branch, National Cancer Institute,  
Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique*

Professeur N. P. NAPALCOV

*Directeur, Institut de Recherches oncologiques  
N. N. Petrov, Leningrad, URSS*

Professeur S. NEJMI

*Directeur, Laboratoire de Microbiologie, Hôpital  
Mohamed V, Rabat*

Professeur D. NEUBERT

*Institut de Toxicologie et de Pharmacologie  
embryonnaire, Université libre de Berlin, Berlin  
(Ouest), République fédérale d'Allemagne*

D<sup>r</sup> NI YI-CHIANG

*Institut des Maladies parasitaires, Académie  
chinoise des Sciences médicales, Chang-hai,  
République populaire de Chine*

D<sup>r</sup> Y. OHNO

*Département de Médecine préventive, Université  
de Nagoya, Nagoya, Japon*

Professeur K. OKADA

*Directeur, Département de Médecine interne,  
Ecole universitaire de Médecine, Chiba, Japon*

D<sup>r</sup> M. OKADA

*Directeur, Institut de Recherches biochimiques,  
Tokyo*

D<sup>r</sup> V. B. OKULOV

*Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov,  
Leningrad, URSS*

D<sup>r</sup> ONG YONG-WAN

*Directeur, Banque du Sang, Singapour*

D<sup>r</sup> T. OOKA

*Université Claude-Bernard, Lyon, France*

Professeur OON CHONG-JIN

*Département universitaire de Médecine, Hôpital  
général, Singapour*

- D<sup>r</sup> J. OSBORN  
*London School of Hygiene and Tropical Medicine,  
Londres*
- D<sup>r</sup> J. OSPINA LUGO  
*Institut national du Cancer, Bogotá*
- D<sup>r</sup> S. OSTERMAN-GOLKAR  
*Université de Stockholm, Laboratoires  
Wallenberg, Stockholm*
- D<sup>r</sup> W. OSTERTAG  
*Institut de Virologie expérimentale Henrich Pette,  
Hambourg, République fédérale d'Allemagne*
- D<sup>r</sup> H. OTT  
*Programmes de Recherches sur l'Environnement  
et les Matières premières, Commission des  
Communautés européennes, Bruxelles*
- D<sup>r</sup> R. OUAZANA  
*Université de Lyon I, Lyon, France*
- D<sup>r</sup> A. I. OVSYANNIKOV  
*Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov,  
Leningrad, URSS*
- D<sup>r</sup> J. M. PACHECO DE SOUZA  
*Département d'Epidémiologie, Ecole de Santé  
publique, São Paulo, Brésil*
- D<sup>r</sup> P. PAOLETTI  
*Laboratoire de Physiologie clinique, Pise, Italie*
- M. D. PEACHAM  
*Birmingham Regional Cancer Registry, Queen  
Elizabeth Medical Centre, Birmingham,  
Royaume-Uni*
- D<sup>r</sup> F. G. PEERS  
*Mbabane, Swaziland*
- D<sup>r</sup> A. E. PEGG  
*Department of Physiology, The Milton S. Hershey  
Medical Center, Pennsylvania State University,  
Hershey, PA, Etats-Unis d'Amérique*
- D<sup>r</sup> G. PÉQUIGNOT  
*INSERM, Division de la Recherche sociale et  
médicale, Le Vésinet, France*
- M. J. PETO  
*University of Oxford, Oxford, Royaume-Uni*
- D<sup>r</sup> C. PFAFFENBERGER  
*Department of Epidemiology and Public Health,  
University of Miami, Miami, FL, Etats-Unis  
d'Amérique*
- D<sup>r</sup> T. PHILIP  
*Centre Léon-Bérard, Lyon, France*
- D<sup>r</sup> R. PHILIPP  
*Department of Community Medicine, University  
of Bristol, Bristol, Royaume-Uni*
- Professeur PHOON WAI-ON  
*Département de Médecine sociale et de Santé  
publique, Université de Singapour, Singapour*
- Professeur M. C. PIKE  
*Department of Community and Preventive  
Medicine, University of Southern California,  
Los Angeles, CA, Etats-Unis d'Amérique*
- M. M. H. M. PLUJDMEN  
*Université agricole Biotechnion, Wageningen,  
Pays-Bas*
- D<sup>r</sup> V. PONOMARKOV  
*Laboratoire d'Oncologie comparative, Centre  
national de Recherche sur le Cancer, Moscou*
- Mlle J. POWELL  
*Birmingham Regional Cancer Registry, Queen  
Elizabeth Medical Centre, Birmingham,  
Royaume-Uni*
- Professeur R. PREUSSMANN  
*Institut de Toxicologie et de Chimiothérapie,  
Centre allemand de Recherche sur le Cancer,  
Heidelberg, République fédérale allemande*
- D<sup>r</sup> P. PRIOR  
*Birmingham Regional Cancer Registry,  
Birmingham, Royaume-Uni*
- D<sup>r</sup> M. RADMAN  
*Département de Biologie moléculaire, Université  
libre de Bruxelles, Faculté des Sciences, Rhode  
St-Genèse, Belgique*
- Professeur M. F. RAJEWSKY  
*Institut de Biologie cellulaire (Recherche sur les  
Tumeurs), Essen, République fédérale  
d'Allemagne*
- Professeur V. RAMALINGASWAMI  
*Director-General, Indian Council of Medical  
Research, New Delhi*
- Mme L. RAVET-RAMIOUL  
*Ecole de Santé publique, Bruxelles*

M. L. RAYMOND

*Registre genevois des Tumeurs, Genève, Suisse*

D<sup>r</sup> M. RESTREPO

*Institut national de la Santé, Bogotá*

D<sup>r</sup> H. DE RESTREPO

*Centre cardio-vasculaire colombien, Medellin, Colombie*

D<sup>r</sup> S. Y. REVSKOY

*Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS*

D<sup>r</sup> S. RIAZUDDIN

*Nuclear Institute for Agriculture and Biology, Faisalabad, Pakistan*

Professeur M. ROBERFROID

*Université catholique de Louvain, Laboratoire de Biotoxicologie, Ecole de Pharmacie, Bruxelles*

D<sup>r</sup> L. ROSSI

*Institut scientifique pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Gênes, Italie*

D<sup>r</sup> S. SAEZ

*Centre Léon-Bérard, Lyon, France*

D<sup>r</sup> J. C. SALOMON

*Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer, Villejuif, France*

D<sup>r</sup> H. SANCHO-GARNIER

*Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France*

D<sup>r</sup> L. D. SANGHVI

*Head, Epidemiology Division, Tata Memorial Centre, Cancer Research Institute, Bombay, Inde*

D<sup>r</sup> E. SANSONE

*Frederick Cancer Research Center, Frederick, MD, Etats-Unis d'Amérique*

Professeur L. SANTI

*Directeur, Institut d'Oncologie, Université de Gênes, Gênes, Italie*

D<sup>r</sup> P. SCHAFFER

*Institut d'Hygiène et de Médecine préventive, Faculté de Médecine, Strasbourg, France*

Professeur E. SCHIFFLERS

*Département de Mathématiques, Faculté des Sciences, Namur, Belgique*

M. K. SCHLAFFER

*Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne*

Professeur D. SCHMÄHL

*Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne*

D<sup>r</sup> P. L. SCHULLER

*Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas*

D<sup>r</sup> P. SCHULTZ-LARSEN

*Hôpital du Comté de Copenhague, Herlev, Danemark*

Professeur R. SCRIBAN

*Ecole nationale supérieure des Industries agricoles et alimentaires (ENSIA), Douai, France*

D<sup>r</sup> J. M. SEIGNEURIN

*Laboratoire de Microbiologie, Faculté de Médecine de Grenoble, La Tronche, France*

Professeur I. J. SELIKOFF

*Mount Sinai School of Medicine, Environmental Sciences Laboratory, New York, NY, Etats-Unis d'Amérique*

D<sup>r</sup> A. F. SELLA

*Directeur, Systèmes mondiaux de Surveillance de l'Environnement, PNUÉ, Nairobi*

Professeur K. SHANMUGARATNAM

*Registre du Cancer de Singapour, Singapour*

Professeur SHEN CHUM

*Ecole de Médecine du Ho-Nan, Institut du Cancer du Ho-Nan, Ho-Nan, République populaire de Chine*

D<sup>r</sup> Y. SHIBA

*Université d'Hiroshima, Hiroshima, Japon*

D<sup>r</sup> P. SHUBIK

*Green College, Radcliffe Infirmary, Oxford, Royaume-Uni*

D<sup>r</sup> SI JE QUIAO

*Ecole de Médecine du Ho-Nan, Institut du Cancer du Ho-Nan, Ho-Nan, République populaire de Chine*

D<sup>r</sup> J. SIMPSON

*University of Aberdeen, Aberdeen, Ecosse, Royaume-Uni*

- D<sup>r</sup> K. SINGH  
*Department of Pathology, CWM Hospital, Suva*
- D<sup>r</sup> S. SIVAYOHAM  
*Director, Cancer Control Programme, Colombo*
- D<sup>r</sup> J. SKIDMORE  
*MRC Pneumoconiosis Unit, Llandough Hospital,  
Penarth, pays de Galles, Royaume-Uni*
- D<sup>r</sup> T. J. SLAGA  
*Biology Division, OAK Ridge National  
Laboratory, Oak Ridge, TN, Etats-Unis  
d'Amérique*
- D<sup>r</sup> C. SMART  
*American College of Surgeons, Chicago, IL,  
Etats-Unis d'Amérique*
- M. P. SMITH  
*Department of Medical Statistics and  
Epidemiology, London School of Hygiene and  
Tropical Medicine, Londres*
- D<sup>r</sup> P. L. R. SMITH  
*British Food Manufacturing Industries Research  
Association, Leatherhead, Royaume-Uni*
- D<sup>r</sup> M. SONNEBORN  
*Institut d'Hygiène de l'Eau, du Sol et de l'Air,  
Ministère de la Santé, Berlin (Ouest),  
République fédérale d'Allemagne*
- D<sup>r</sup> H. STALSBERG  
*Institut de Biologie médicale, Université de  
Tromsø, Tromsø, Norvège*
- D<sup>r</sup> J. STASZEWSKI  
*Institut d'Oncologie, Gliwice, Pologne*
- D<sup>r</sup> R. STEINITZ  
*Registre du Cancer, Ministère de la Santé,  
Jérusalem*
- D<sup>r</sup> R. W. STEPHANY  
*Institut national de la Santé publique, Bilthoven,  
Pays-Bas*
- D<sup>r</sup> H. STRICH  
*Head, Environmental Carcinogenesis Unit, British  
Columbia Cancer Research Centre, Vancouver,  
BC, Canada*
- D<sup>r</sup> M. STOVALL  
*Physics Department, M. D. Anderson Hospital and  
Tumor Institute, Texas Medical Center,  
Houston, TX, Etats-Unis d'Amérique*
- D<sup>r</sup> SU FANG ZHENG  
*Institut du Cancer, Académie chinoise des  
Sciences médicales, Beijing*
- D<sup>r</sup> T. SUGIMURA  
*Directeur, Institut de Recherche du Centre  
national du Cancer, Tokyo*
- D<sup>r</sup> K. SZENDREI  
*Ecole de Médecine de l'Université, Szeged,  
Hongrie*
- D<sup>r</sup> B. TEISNER  
*North Shore Hospital, St Leonards, N. S. W.,  
Australie*
- D<sup>r</sup> G. M. TELLING  
*Unilever Research, Sharnbrook, Royaume-Uni*
- D<sup>r</sup> B. TERRACINI  
*Institut de Pathologie, Université de Turin, Turin,  
Italie*
- D<sup>r</sup> G. B. DE THÉ  
*Faculté de Médecine Alexis-Carrel, Lyon, France*
- D<sup>r</sup> D. B. THOMAS  
*University of Washington, Fred Hutchinson  
Cancer Research Center, Seattle, WA,  
Etats-Unis d'Amérique*
- D<sup>r</sup> D. THURNHAM  
*London School of Hygiene and Tropical Medicine,  
Londres*
- D<sup>r</sup> E. TRELL  
*Hôpital général, Malmö, Suède*
- Professeur D. TRICHOPOULOS  
*Département d'Hygiène et d'Epidémiologie, Ecole  
de Médecine, Athènes*
- Professeur R. TRUHAUT  
*Laboratoire de Toxicologie et d'Hygiène  
industrielle, Faculté des Sciences  
pharmaceutiques, Paris*
- D<sup>r</sup> H. TULINIUS  
*Registre islandais du Cancer, Reykjavik*
- D<sup>r</sup> P. C. TULPULE  
*Director, National Institute of Nutrition, Indian  
Council of Medical Research, Hyderabad, Inde*
- D<sup>r</sup> V. S. TURUSOV  
*Centre national de Recherche sur le Cancer,  
Académie des Sciences médicales de l'URSS,  
Moscou*

D<sup>r</sup> M. UMEDA

*Laboratoire de Culture tissulaire, Ecole de Médecine de l'Université, Yokohama, Japon*

D<sup>r</sup> E. VAN DER ESCH

*Département de Pathologie, Institut du Cancer des Pays-Bas, Amsterdam*

D<sup>r</sup> C. A. VAN DER HEIJDEN

*Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas*

Professeur B. L. VAN DUUREN

*Institute of Environmental Medicine, New York University Medical Center, New York, NY, Etats-Unis d'Amérique*

D<sup>r</sup> Y. M. VASILIEV

*Centre national de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou*

D<sup>r</sup> D. E. VOGEL

*Université de Leyde, Leyde, Pays-Bas*

Mlle T. K. VOH

*Université catholique de Louvain, Bruxelles*

D<sup>r</sup> C. VON BAHR

*Institut Karolinska, Laboratoire de Pharmacologie clinique, Huddinge, Suède*

Professeur G. WAGNER

*Institut de Documentation, d'Information et de Statistiques, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne*

M. E. A. WALKER

*Londres*

D<sup>r</sup> C. L. WALTERS

*British Food Manufacturing Industries Research Association, Leatherhead, Royaume-Uni*

D<sup>r</sup> J. A. H. WATERHOUSE

*Birmingham Regional Cancer Registry, Queen Elizabeth Medical Centre, Birmingham, Royaume-Uni*

D<sup>r</sup> K. WEBB

*Laboratory of the Government Chemist, Londres*

D<sup>r</sup> I. B. WEINSTEIN

*Columbia University College of Physicians and Surgeons, Institute of Cancer Research, New York, NY, Etats-Unis d'Amérique*

D<sup>r</sup> D. T. WILLIAMS

*Bureau of Chemical Hazards, Environmental Health Directorate, Health and Welfare Canada, Ottawa*

D<sup>r</sup> G. WOGAN

*Department of Food Science and Nutrition, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, Etats-Unis d'Amérique*

D<sup>r</sup> D. H. WRIGHT

*University of Southampton, Southampton, Royaume-Uni*

D<sup>r</sup> Z. WRONKOWSKI

*Institut d'Oncologie, Varsovie*

D<sup>r</sup> H. YAMABE

*Université de Kyoto, Kyoto, Japon*

D<sup>r</sup> YANG KWAN RE

*Ecole de Médecine du Ho-Nan, Institut du Cancer du Ho-Nan, Ho-Nan, République populaire de Chine*

D<sup>r</sup> YANG MIN-LU

*Ecole de Médecine de Changwei, Shandong, République populaire de Chine*

D<sup>r</sup> YANG WEN HSIEN

*Ecole de Médecine du Ho-Nan, Institut du Cancer du Ho-Nan, Ho-Nan, République populaire de Chine*

D<sup>r</sup> YIN MU-QUAN

*Laboratoire de Recherche sur les Médicaments antipaludiques, Deuxième Ecole militaire de Médecine, Chang-hai, République populaire de Chine*

Professeur O. YOSHIDA

*Université de Kyoto, Kyoto, Japon*

Professeur G. ZAMPI

*Université de Florence, Florence, Italie*

D<sup>r</sup> W. ZATONSKI

*Institut d'Oncologie, Varsovie*

D<sup>r</sup> C. ZIPPIN

*University of California, Cancer Research Institute, San Francisco, CA, Etats-Unis d'Amérique*

D<sup>r</sup> A. ZUBIRI

*Registre du Cancer de Saragosse, Saragosse, Espagne*

Annexe 5

RÉUNIONS ET CONFÉRENCES-ATELIERS  
ORGANISÉES PAR LE CIRC EN 1981-1982

Réunion des registres du cancer participant à l'étude internationale des dangers de l'exposition aux rayonnements chez les malades atteints de cancer du col utérin	Lyon, 7-8 juillet 1981
Septième symposium international sur les composés <i>N</i> -nitrosés	Tokyo, 29 septembre-2 octobre 1981
Groupe de travail sur les tumeurs multiples	Lyon, 7-8 octobre 1981
Groupe de travail sur le cancer du larynx	Lyon, 8-9 octobre 1981
Groupe de travail sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques : certains produits chimiques et colorants industriels	Lyon, 13-20 octobre 1981
Sessions extraordinaires du Conseil de Direction	Lyon, 16 octobre 1981
Réunion du comité de rédaction du recueil : <i>Manual on Environmental Carcinogens — Selected Methods of Analysis</i>	Lyon, 28-30 octobre 1981
Cours international sur l'épidémiologie du cancer (avec le concours de l'OPS)	Bogotá, Colombie 2-13 novembre 1981
Réunion du comité de rédaction de l'ouvrage : <i>Manual on Destruction and Disposal of Carcinogenic Wastes from Laboratories</i>	Lyon, 12-13 novembre 1981
Réunion pour le projet sur les essais thérapeutiques contrôlés	Lyon, 23-24 novembre 1981
Groupe de travail CIRC/IPCS sur l'élaboration et l'utilisation éventuelle de techniques immunologiques pour détecter l'exposition individuelle aux cancérogènes	Essen, RFA 30 novembre-1 <sup>er</sup> décembre 1981
Conférence-atelier sur la cartographie du cancer	Lyon, 10-11 décembre 1981
Groupe de travail pour la préparation d'une monographie sur l'emploi de l'ordinateur au registre du cancer	Lyon, 15-16 décembre 1981
Groupe de travail des cliniques et des registres du cancer participant à l'étude internationale des dangers de l'exposition aux rayonnements chez les malades atteints de cancer du col utérin : segment européen	Lyon, 5-7 janvier 1982

Cours sur l'épidémiologie du cancer (avec le concours du Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est)	Bombay, Inde 11-20 janvier 1982
Comité CIRC sur la Surveillance des Aspects de l'Environnement liés au Cancer humain (SEARCH)	Lyon, 19-21 janvier 1982
Conseil scientifique du CIRC	Lyon, 2-3 février 1982
Réunion préparatoire à la mise à jour du Supplément n° 1 des <i>Monographies du CIRC</i>	Lyon, 5-6 février 1982
Groupe de travail sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques: substances chimiques et procédés industriels associés au cancer humain (mise à jour du Supplément n° 1)	Lyon, 5-12 février 1982
Réunion du groupe de travail sur le cancer du larynx	Lyon, 8-9 février 1982
Réunion du groupe de travail sur l'évaluation des programmes de dépistage du cancer du col utérin	Oslo, 25-26 mars 1982
Réunion du groupe de contact CEE	Lyon, 1-2 avril 1982
Comité de Sélection des Boursiers du CIRC	Lyon, 26-27 avril 1982
Conseil de Direction du CIRC	Lyon, 29-30 avril 1982
Groupe de travail sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques: divers pesticides	Lyon, 15-22 juin 1982
Cours sur l'épidémiologie du Cancer	Jablonna, Pologne 21 juin-3 juillet 1982
Réunion sur le rôle des facteurs d'hôte en cancérogenèse expérimentale	Moscou, 27-30 juin 1982

TRAVAILLEURS SCIENTIFIQUES ET PERSONNALITÉS  
VENUS EN VISITE AU CIRC  
(JUILLET 1981-JUIN 1982)

D<sup>r</sup> M. R. ABENAVOLI  
Conseil national de la Recherche, Programme de  
Prévention des Maladies respiratoires,  
Université de Pise, Pise, Italie

Professeur E. D. ACHESON\*  
Director, MRC Unit of Environmental  
Epidemiology, Southampton General Hospital,  
Southampton, Royaume-Uni

D<sup>r</sup> R. ALBERT\*  
Department of Preventive Medicine, New York  
University Medical Center, Institute of  
Environmental Medicine, New York, NY,  
Etats-Unis d'Amérique

M. A. ANDERSEN\*  
Chef du Service de Traitement de l'Information,  
Registre norvégien du Cancer, Hôpital  
radiologique norvégien, Oslo

D<sup>r</sup> B. K. ARMSTRONG\*  
Director, Research Unit in Epidemiology and  
Preventive Medicine, The Queen Elizabeth II  
Medical Centre, Nedlands, W.A. 6009,  
Australie

Professeur O. AXELSON\*  
Département de Médecine du Travail et  
d'Ergonomie industrielle, Hôpital universitaire,  
Linköping, Suède

D<sup>r</sup> AYALA  
Registre hospitalier des Tumeurs, Institut  
d'Oncologie de Guipuzcoa, Saint-Sébastien,  
Espagne

\* Membre d'un groupe de travail  
\*\* Consultant ou conseiller temporaire

D<sup>r</sup> E. A. BABABUNMI\*  
Département de Biochimie, Université d'Ibadan,  
Ibadan

D<sup>r</sup> G. BANTING  
Imperial Cancer Research Fund Laboratories,  
Londres

D<sup>r</sup> W. E. BARKLEY\*  
Director, Division of Safety, Department of  
Health and Human Services, National  
Institutes of Health, Bethesda, MD, Etats-Unis  
d'Amérique

D<sup>r</sup> T. BELLANDER  
Département de Médecine du Travail, Université  
de Lund, Lund, Suède

D<sup>r</sup> E. BENHAMOU\*  
Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France

D<sup>r</sup> A. BERLIN\*  
Direction de la Santé et de la Sécurité,  
Commission des Communautés européennes,  
Luxembourg

D<sup>r</sup> F. BERRINO\*  
Institut national pour l'Etude et le Traitement des  
Tumeurs, Milan, Italie

D<sup>r</sup> P. L. BERTAZZI\*  
Clinique de Médecine du Travail Luigi Devoto,  
Milan, Italie

D<sup>r</sup> S. W. BHIDE\*  
Head, Carcinogenesis Division, Tata Memorial  
Center, Parel, Bombay, Inde

- Professeur E. BJELKE\*  
Institut d'Hygiène et de Médecine sociale,  
Université de Bergen, Hôpital d'Haukeland,  
Bergen, Norvège
- D<sup>r</sup> W. J. BLOT\*  
Environmental Epidemiology Branch, National  
Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis  
d'Amérique
- D<sup>r</sup> W. BODMER  
Director of Research, Imperial Cancer Research  
Fund, Londres
- D<sup>r</sup> J. C. BOICE\*  
National Cancer Institute, Bethesda, MD,  
Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> BORREGON  
Directeur, Centre de Nutrition, Majadahonda,  
Madrid
- Professeur E. BOYLAND\*  
London School of Hygiene and Tropical  
Medicine, Londres
- D<sup>r</sup> P. BOYLE\*  
West of Scotland Cancer Surveillance Unit,  
Greater Glasgow Health Board, Glasgow,  
Ecosse, Royaume-Uni
- M. J. G. BRECHT  
Institut central pour les Services médicaux des  
Assurances sociales, Cologne, République  
fédérale d'Allemagne
- Professeur B. A. BRIDGES\*  
Director, Medical Research Council, Cell  
Mutation Unit, University of Sussex, Brighton,  
Royaume-Uni
- D<sup>r</sup> A. L. BROWN\*  
Dean, School of Medicine, University of  
Wisconsin, Madison, WI, Etats-Unis  
d'Amérique
- D<sup>r</sup> G. BRUBAKER\*\*  
Shirati Hospital, Musoma, Tanzanie
- D<sup>r</sup> D. J. BRUSIK\*  
Director, Department of Molecular Toxicology,  
Litton Bionetics, Kensington, MD, Etats-Unis  
d'Amérique
- M. I. BURINGH\*  
Beleidsmedeverker, F.N.V., Amsterdam
- D<sup>r</sup> D. P. BYAR\*\*  
National Cancer Institute, Bethesda, MD,  
Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> A. J. R. CABRAL  
Directeur, Médecine préventive, Ministère de la  
Santé, Maputo, Mozambique
- D<sup>r</sup> T. CAMERON\*  
Assistant Scientific Coordinator for  
Environmental Cancer, National Cancer  
Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis  
d'Amérique
- D<sup>r</sup> A. DE LA CHAPELLE\*\*  
Institut de Pathologie moléculaire, Paris
- D<sup>r</sup> I. CHERNOZEMSKY\*\*  
Institut d'Oncologie, Académie médicale, Sofia
- Professeur N. W. CHOI\*  
Epidemiology and Biostatistics, Manitoba Cancer  
Treatment and Research Foundation,  
Winnipeg, Manitoba, Canada
- D<sup>r</sup> I. CHOUROLINKOV  
Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer,  
Villejuif, France
- D<sup>r</sup> CITTI  
Laboratoire de Mutagenèse et de Différenciation  
du CNR, Pise, Italie
- D<sup>r</sup> E. A. CLARK\*  
Head, Division of Epidemiology and Statistics,  
The Ontario Cancer Treatment and Research  
Foundation, Toronto, Ontario, Canada
- D<sup>r</sup> J. CLAUDE\*  
Institut de Documentation, d'Information et de  
Statistique, Centre allemand de Recherche sur  
le Cancer, Heidelberg, République fédérale  
d'Allemagne
- D<sup>r</sup> M. COLEMAN\*  
Epidemiological Monitoring Unit, London School  
of Hygiene and Tropical Medicine, Londres
- Professeur M. CRESPI\*\*  
Centre pour la Prévention des Tumeurs, Institut  
Regina Elena, Rome
- D<sup>r</sup> A. CRITCHLOW\*\*  
Health and Safety Executive, Safety in Mines  
Research Establishment, Sheffield,  
Royaume-Uni

- D<sup>r</sup> A. CROISY  
Institut Curie, INSERM, Unité 219, Orsay,  
France
- D<sup>r</sup> P. CROSIGNANI\*\*  
Institut national pour l'Etude et le Traitement des  
Tumeurs, Milan, Italie
- D<sup>r</sup> J. E. DAVIES\*  
Department of Epidemiology and Public Health,  
University of Miami, Miami, FL, Etats-Unis  
d'Amérique
- M. F. DARGENT  
Ecole nationale vétérinaire d'Alfort,  
Maisons-Alfort, France
- Professeur M. DAUNE\*\*  
Centre national de la Recherche scientifique et  
cellulaire, Strasbourg, France
- D<sup>r</sup> G. DELLA PORTA\*  
Directeur, Division d'Oncologie expérimentale,  
Institut national pour l'Etude et le Traitement  
des Tumeurs, Milan, Italie
- D<sup>r</sup> A. del MORAL ALDAZ\*  
Directeur, Institut de la Santé, Pampelune,  
Espagne
- Professeur F. DE WAARD\*  
Institut national de la Santé publique, Bilthoven,  
Pays-Bas
- D<sup>r</sup> A. G. DISSEVELT\*  
Bureau central néerlandais de Statistique,  
Voorburg, Pays-Bas
- M. F. T. de DOMBAL\*\*  
Department of Surgery, Clinical Sciences  
Building, St James University Hospital, Leeds,  
Royaume-Uni
- D<sup>r</sup> C. E. DOMINGUEZ  
Département d'Hématologie, Hôpital général des  
Philippines, Ecole de Médecine de l'Université  
nationale, Manille
- D<sup>r</sup> C. DRAPER\*\*  
London School of Hygiene and Tropical  
Medicine, Londres
- M. M. B. DWORKIN  
Institut Ernst Boehringer de Recherche  
pharmacologique, Vienne
- D<sup>r</sup> L. EDLER\*\*  
Département de Biostatistique, Centre allemand  
de Recherche sur le Cancer, Heidelberg,  
République fédérale d'Allemagne
- Professeur H. EGAN\*\*  
Laboratory of the Government Chemist, Londres
- D<sup>r</sup> G. EISENBRAND\*  
Centre allemand de Recherche sur le Cancer,  
Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
- D<sup>r</sup> G. ELLEN\*  
Institut national de la Santé publique, Bilthoven,  
Pays-Bas
- D<sup>r</sup> J. M. ELWOOD\*\*  
Department of Community Health, University of  
Nottingham, Nottingham, Royaume-Uni
- M. G. ENGHOLM  
Bygghälsan, Stockholm
- D<sup>r</sup> A. ESKOLA\*  
Registre finlandais du Cancer, Helsinki
- D<sup>r</sup> S. EVANS  
MRC Clinical & Population Cytogenetics Unit,  
Western General Hospital, Edimbourg, Ecosse,  
Royaume-Uni
- D<sup>r</sup> T. FAZIO\*\*  
Additive Analytical Method Branch, Division of  
Chemistry and Physics, Food and Drug  
Administration, Washington, DC
- D<sup>r</sup> V. J. FERON\*  
Division TNO de Recherche sur la Nutrition et  
les Aliments, Zeist, Pays-Bas
- D<sup>r</sup> L. FISHBEIN\*\*  
National Center for Toxicological Research,  
Jefferson, AR, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur R. FLAMANT\*\*  
Département de Statistiques médicales, Institut  
Gustave-Roussy, Villejuif, France
- Professeur V. FOURNIER\*  
Centre universitaire de Gynécologie et  
d'Obstétrique, Heidelberg, République fédérale  
d'Allemagne
- Professeur B. FRANÇOIS  
Hôpital de l'Antiquaille, Lyon, France

- D<sup>r</sup> N. FRANK\*\*  
Institut de Toxicologie et de Chimiothérapie,  
Centre allemand de Recherche sur le Cancer,  
Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
- D<sup>r</sup> D. FRASER\*  
Epidemiological Monitoring Unit, London School  
of Hygiene and Tropical Medicine, Londres
- D<sup>r</sup> R. FRENTZEL-BEYME\*  
Centre allemand de Recherche sur le Cancer,  
Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
- Professeur R. FRISCHKORN\*  
Département de Radiogynécologie, Clinique  
universitaire des Femmes, Göttingen  
République fédérale d'Allemagne
- D<sup>r</sup> H. GALAL GORCHEV  
Risques de l'Environnement et Protection  
alimentaire, Division de l'Hygiène du Milieu,  
Organisation mondiale de la Santé, Genève,  
Suisse
- D<sup>r</sup> M. GARDNER\*  
MRC Environmental Epidemiology Unit,  
Southampton General Hospital, Southampton,  
Royaume-Uni
- D<sup>r</sup> E. A. GEHAN\*  
Department of Biomathematics, University of  
Texas System Cancer Center, Houston, TX,  
Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> B. GLICK\*  
General Footware, Landover, MD, Etats-Unis  
d'Amérique
- Mlle L. GLOECKLER-RIES\*  
Demographic Analysis Section, National Cancer  
Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis  
d'Amérique
- D<sup>r</sup> J. W. GORROD\*\*  
Department of Pharmacy, Chelsea College,  
Londres
- D<sup>r</sup> M. GOUNAR\*\*  
Programme international sur la Sécurité des  
Substances chimiques, Division de l'Hygiène  
du Milieu, Organisation mondiale de la Santé,  
Genève, Suisse
- D<sup>r</sup> T. B. GRACE\*  
Department of Surgery, Medical School,  
Minneapolis, MN, Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> A. GRASSI\*  
Département de Cancérogénèse  
environnementale, d'Epidémiologie et de  
Prévention, Institut Regina Elena, Rome
- D<sup>r</sup> A. R. GREGORY\*  
US Consumer Product Safety Commission,  
Washington, DC
- D<sup>r</sup> R. A. GRIESEMER\*  
Director, Biology Division, Oak Ridge National  
Laboratory, Oak Ridge, TN, Etats-Unis  
d'Amérique
- D<sup>r</sup> G. GRIMMER\*\*  
Institut de Biochimie des Cancérogènes de  
l'Environnement, Ahrensburg, République  
fédérale d'Allemagne
- D<sup>r</sup> D. GRUNBERGER\*\*  
College of Physicians and Surgeons of Columbia  
University, Institute of Cancer Research, New  
York, NY, Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> GUIASOLA  
Registre hospitalier des Tumeurs, Institut  
d'Oncologie de Guipuzcoa, Saint-Sébastien,  
Espagne
- D<sup>r</sup> V. GURSEVITCH  
Centre national de Recherche sur le Cancer,  
Académie des Sciences médicales de l'URSS,  
Moscou
- D<sup>r</sup> M. HAKAMA\*  
Registre finlandais du Cancer, Helsinki
- D<sup>r</sup> A. HAMBERGER\*  
Department of Radiotherapy, M.D. Anderson  
Hospital and Tumor Institute, Houston, TX,  
Etats-Unis d'Amérique
- Professeur J. M. HARRINGTON\*\*  
The University of Birmingham Institute of  
Occupational Health, The Medical School,  
Birmingham, Royaume-Uni
- D<sup>r</sup> R. HAYES\*  
Institut d'Oncologie sociale, Rotterdam, Pays-Bas
- D<sup>r</sup> W. J. HAYES\*  
Vanderbilt University, Toxicology Center,  
Nashville, TN, Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> M. HEELEY  
Chester Beatty Research Laboratory, Londres

- D<sup>r</sup> D. HENSCHLER \***  
 Institut de Pharmacologie et de Toxicologie,  
 Université de Wurtzbourg, Wurtzbourg,  
 République fédérale d'Allemagne
- D<sup>r</sup> S. HERNBERG \***  
 Directeur scientifique, Institut de Médecine du  
 Travail, Helsinki
- D<sup>r</sup> A. HERVA**  
 Institut de Médecine du Travail, Helsinki
- D<sup>r</sup> E. HIETANEN**  
 Département de Physiologie, Université de  
 Turku, Turku, Finlande
- D<sup>r</sup> G. A. HIGGINS \***  
 Chief, Surgical Service, Veterans Administration  
 Hospital, Washington, DC
- Mme C. HILL \***  
 Département de Statistique médicale, Institut  
 Gustave-Roussy, Villejuif, France
- M. J. HIRST**  
 Bureau de la Vérification extérieure des Comptes,  
 Organisation mondiale de la Santé, Genève,  
 Suisse
- D<sup>r</sup> Z. HLASIVEC \***  
 Centre de Radiothérapie, Institut d'Oncologie,  
 Prague
- M. P. HODGSON \*\***  
 Department of Community Medicine, University  
 of Leeds, Royaume-Uni
- D<sup>r</sup> D. G. HOEL \***  
 Chief, Environmental Biometry Branch, National  
 Institute for Environmental Health Sciences,  
 Research Triangle Park, NC, Etats-Unis  
 d'Amérique
- Professeur H. HOFFMEISTER \***  
 Institut de Médecine sociale et d'Epidémiologie,  
 Berlin (Ouest), République fédérale  
 d'Allemagne
- D<sup>r</sup> M. HOFFNUNG \*\***  
 Département de Programmation moléculaire et  
 de Toxicologie génétique, Institut Pasteur, Paris
- D<sup>r</sup> T. HOLFORD**  
 Department of Biomathematics, University of  
 Oxford, Oxford, Royaume-Uni
- Professeur C. HOLLANDER \*\***  
 Directeur, Institut de Gérontologie expérimentale,  
 Rijswijk, Pays-Bas
- D<sup>r</sup> W. A. HOLLIS \***  
 National Agricultural Clinical Association,  
 Washington, DC
- D<sup>r</sup> P. A. HONCHAR \*\***  
 National Institute for Occupational Safety and  
 Health, Robert A. Taft Laboratories,  
 Cincinnati, OH, Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> D. HOOGENDOORN \***  
 Bureau central néerlandais de Statistique,  
 Voorburg, Pays-Bas
- D<sup>r</sup> G. HOWE \***  
 Epidemiology Unit, National Cancer Institute,  
 University of Toronto, Toronto, Ontario,  
 Canada
- D<sup>r</sup> W. J. HUNTER \***  
 Direction de la Santé et de la Sécurité,  
 Commission des Communautés européennes,  
 Luxembourg
- Mme K. HUSGAFVEL-PURSIAINEN \*\***  
 Laboratoire de Mutagenicité, Institut de  
 Médecine du Travail, Helsinki
- Professeur G. B. HUTCHISON \***  
 Department of Epidemiology, Harvard School of  
 Public Health, Boston, MA, Etats-Unis  
 d'Amérique
- D<sup>r</sup> J. ISHMAEL \***  
 Imperial Chemical Industries Central Toxicology  
 Laboratory, Macclesfield, Royaume-Uni
- D<sup>r</sup> R. D. JACKSON \*\***  
 Health Protection Branch, Bureau of Human  
 Prescription Drugs, Cardiorenal and Arthritis  
 Division, Health and Welfare Canada, Vanier,  
 Ontario, Canada
- D<sup>r</sup> P. C. JACQUIGNON \***  
 Chargé de Mission, Mission des Etudes et de la  
 Recherche, Ministère de l'Urbanisme et du  
 Logement, Neuilly-sur-Marne, France
- D<sup>r</sup> M. JEMMALI \*\***  
 Institut national de Recherche agronomique,  
 Département des Mycotoxines, Paris
- D<sup>r</sup> O. M. JENSEN \***  
 Directeur, Registre danois du Cancer,  
 Copenhague

- M. M. JOHNSON  
Bureau de la Vérification extérieure des Comptes,  
Organisation mondiale de la Santé, Genève,  
Suisse
- M. R. A. JOHNSON  
Unité de Calcul INFOTERRA, Programme des  
Nations Unies pour l'Environnement, Bureau  
de Genève, Palais des Nations, Genève, Suisse
- D<sup>r</sup> T. KADA\*\*  
Directeur du Département des Mutations  
induites, Institut national de Génétique,  
Shizuoka-ken, Japon
- D<sup>r</sup> K. R. KARHAUSEN\*  
Association EURATOM-CEA, Centre d'Etudes  
nucléaires, Fontenay-aux-Roses, France
- D<sup>r</sup> K. KATSOUYANNI  
Département d'Hygiène et d'Epidémiologie,  
Université d'Athènes, Ecole de Médecine,  
Athènes
- Professeur D. G. KAUFMAN\*  
The University of North Carolina at Chapel Hill,  
Chapel Hill, NC, Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> T. KAUPPINEN  
Institut de Médecine du Travail, Helsinki
- D<sup>r</sup> L. KEEFER\*  
National Institute of Health, National Cancer  
Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis  
d'Amérique
- D<sup>r</sup> M. I. KELSEY\*  
Division of Cancer Cause and Prevention,  
National Cancer Institute, Bethesda, MD,  
Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> Y. KENIS\*  
Département de Chimiothérapie, Institut  
Jules-Bordet, Bruxelles
- D<sup>r</sup> C. R. KEY\*  
New Mexico Tumor Registry, Cancer Research  
and Treatment Center, Albuquerque, NM,  
Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> K. S. KHERA\*  
Toxicology Research Division, Health and  
Welfare Canada, Health Protection Branch,  
Ottawa
- D<sup>r</sup> R. D. KIMBROUGH  
Center for Disease Control, Toxicology Branch,  
Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> L. J. KINLEN\*  
University of Oxford, Radcliffe Infirmary,  
Oxford, Royaume-Uni
- D<sup>r</sup> K. E. KJØRSTAD\*  
Département de Gynécologie, Hôpital  
radiologique norvégien, Oslo
- D<sup>r</sup> D. KLEIN\*  
Université de Nancy, Nancy, France
- D<sup>r</sup> A. A. KLIMENKOV\*  
Centre de Recherche sur le Cancer, Académie des  
Sciences médicales de l'URSS, Moscou
- D<sup>r</sup> W. KLUWE\*  
National Toxicology Program, National Institute  
of Environmental Health Sciences, Research  
Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> V. KOBLYAKOV\*  
Centre de Recherche sur le Cancer, Académie des  
Sciences médicales de l'URSS, Moscou
- D<sup>r</sup> K. KOJIMA  
Faculté d'Hygiène du Milieu, Collège vétérinaire  
Azabu, Kanagawa, Ken, Japon
- D<sup>r</sup> J. KORB  
Institut de Microbiologie et d'Immunologie  
médicale, Faculté de Médecine de l'Université  
Charles, Prague
- Mme G. KRACK  
Université catholique de Louvain, Bruxelles
- D<sup>r</sup> H. F. KRAYBILL\*  
Scientific Coordinator for Environmental Cancer,  
Division of Cancer Cause and Prevention,  
National Cancer Institute, Bethesda, MD,  
Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> E. KREIS\*  
Institut national de la Santé publique, Bilthoven,  
Pays-Bas
- D<sup>r</sup> R. KROES\*\*  
Directeur, Division TNO de Recherches sur la  
Nutrition et les Aliments, Zeist, Pays-Bas
- D<sup>r</sup> H. KUCERA\*  
Département des Rayonnements, Clinique  
universitaire des Femmes, Vienne
- D<sup>r</sup> T. KUROKI\*\*  
Département de Recherches pathobiochimiques  
sur la Cellule, Institut des Sciences médicales,  
Université de Tokyo, Tokyo

- D<sup>r</sup> S. W. LAGAKOS\*  
Harvard School of Public Health, Boston, MA,  
Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> P. J. LANDRIGAN\*  
Director, Division of Surveillance, Hazard  
Evaluation and Field Studies, National  
Institute for Occupational Safety and Health,  
Robert A. Taft Laboratories, Cincinnati, OH,  
Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> A. LAREZ  
Société vénézuélienne de Toxicologie, Caracas
- D<sup>r</sup> R. LATARJET  
Section de Biologie, Institut Curie, Paris
- D<sup>r</sup> W. LEHMAN\*  
Clinique universitaire d'Otorhinolaryngologie,  
Hôpital cantonal, Genève, Suisse
- D<sup>r</sup> J. LELLOUCH\*  
Chef de l'Unité des Méthodes statistiques et  
épidémiologiques et de leurs Applications à  
l'Etude des Maladies chroniques, INSERM,  
Villejuif, France
- D<sup>r</sup> R. A. LEMEN\*  
National Institute for Occupational Safety and  
Health, Robert A. Taft Laboratories,  
Cincinnati, OH, Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> F. LEVI  
Registre vaudois des Tumeurs, Lausanne, Suisse
- D<sup>r</sup> W. LIJINSKY\*  
Director, Chemical Carcinogenesis Program,  
National Cancer Institute, Frederick Cancer  
Research Facility, Frederick, MD, Etats-Unis  
d'Amérique
- D<sup>r</sup> H. LISCO\*  
Division of Medical Sciences, Harvard Medical  
School, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur J. B. LITTLE\*  
Department of Physiology, Laboratory of  
Radiobiology, Harvard University School of  
Public Health, Boston, MA, Etats-Unis  
d'Amérique
- D<sup>r</sup> O. L. LLOYD\*\*  
Wolfson Institute of Occupational Health,  
Medical School, Ninewells, Dundee, Ecosse,  
Royaume-Uni
- D<sup>r</sup> W. P. D. LOGAN  
Genève, Suisse
- D<sup>r</sup> A. D. LOPEZ  
Division des Statistiques sanitaires, Organisation  
mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- D<sup>r</sup> E. LÖSER\*  
Bayer AG, Institut de Toxicologie, Wuppertal,  
République fédérale d'Allemagne
- D<sup>r</sup> M. LOTTI\*  
University of California, Northern California  
Occupational Centre, San Francisco General  
Hospital, San Francisco, CA, Etats-Unis  
d'Amérique
- D<sup>r</sup> A. B. LOWENFELS  
New York Medical College, Westchester County  
Medical Center, Valhalla, NY, Etats-Unis  
d'Amérique
- D<sup>r</sup> T. M. MACK\*  
University of Southern California, School of  
Medicine, Department of Pathology, Los  
Angeles, CA, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur B. MACMAHON\*  
Department of Epidemiology, Harvard School of  
Public Health, Boston, MA, Etats-Unis  
d'Amérique
- Professeur P. N. MAGEE\*  
Director, Fels Research Institute, Temple  
University School of Medicine, Philadelphie,  
PA, Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> K. MAGNUS\*  
Registre norvégien du Cancer, Hôpital  
radiologique norvégien, Oslo
- D<sup>r</sup> G. MAHON\*\*  
Department of Zoology, University College,  
Galway, Irlande
- D<sup>r</sup> B. MALKER\*  
Registre du Cancer du Conseil national de la  
Santé et de la Prévoyance sociale, Stockholm
- D<sup>r</sup> W. C. MALONEY\*  
Hematology Division, Brigham & Women's  
Hospital, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> B. MANSOURIAN\*\*  
Médecin, Bureau de la Promotion et du  
Développement de la Recherche, Organisation  
mondiale de la Santé, Genève, Suisse

- D<sup>r</sup> K. MANTON  
Duke University, Durham, NC, Etats-Unis  
d'Amérique
- D<sup>r</sup> G. MARGISON\*\*  
Paterson Laboratories, Christie Hospital and Holt  
Radium Institute, Manchester, Royaume-Uni
- Mme E. MARK-VENDEL  
Département de Génétique clinique, Hôpital  
universitaire, Lund, Suède
- D<sup>r</sup> T. MASON\*  
Population Studies Branch, Environmental  
Epidemiology, National Cancer Institute,  
Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> E. MASTROMATTEO\*  
Director, Occupational Branch, INCO Ltd,  
Toronto, Ontario, Canada
- Professeur T. MATSUSHIMA\*  
Président, Institut des Sciences médicales,  
Département d'Oncologie moléculaire, Tokyo
- D<sup>r</sup> K. McCALEB  
Director, Chemical Environmental Program, SRI  
International, Menlo Park, CA, Etats-Unis  
d'Amérique
- D<sup>r</sup> R. McGAUGHY\*  
Director, Carcinogens Assessment Group,  
Environmental Protection Agency,  
Washington, DC
- D<sup>r</sup> G. MARTIRE\*  
Faculté de Médecine et de Chirurgie, Université  
de Naples, Naples, Italie
- D<sup>r</sup> M. MERCIER\*  
Administrateur, Programme international sur la  
Sécurité des Substances chimiques, Division de  
l'Hygiène du Milieu, Organisation mondiale de  
la Santé, Genève, Suisse
- D<sup>r</sup> MICHELENA  
Registre hospitalier des Tumeurs, Institut  
d'Oncologie de Guipuzcoa, Saint-Sébastien,  
Espagne
- M. T. MICHELSEN  
«Dagens Nyheter», Bureau de la Rédaction,  
Stockholm
- D<sup>r</sup> A. B. MILLER\*  
Director, Epidemiology Unit, National Cancer  
Institute of Canada, Toronto, Ontario, Canada
- D<sup>r</sup> J. MILNE  
Chief, Occupational Health Office, Department  
of Health, Melbourne, Australie
- D<sup>r</sup> G. MINCHERO MEDINA  
Directeur, Département de Médecine interne et  
d'Oncologie médicale, Institut d'Oncologie de  
la Caisse d'Epargne régionale de Guipuzcoa,  
Espagne
- D<sup>r</sup> F. MITELMAN\*\*  
Département de Génétique clinique, Hôpital  
universitaire, Lund, Suède
- D<sup>r</sup> R. MOLE\*  
Medical Research Council, Radiobiological Unit,  
Harwell, Didcot, Royaume-Uni
- D<sup>r</sup> D. P. MORGAN\*  
Pesticide Epidemiological Studies Programme,  
Institute of Agricultural Medicine, Iowa City,  
IA, Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> H. MORIOKA  
Ajinomoto Co., Inc., Kawasaki, Japon
- D<sup>r</sup> R. F. MOULD\*  
Physics Department, Westminster Hospital,  
Londres
- Mlle H. MOUSEY\*  
Department of Geography, The University of  
Durham, Durham, Royaume-Uni
- M. R. L. MUNTEANU  
Directeur, Division du Personnel et des Services  
généraux, Organisation mondiale de la Santé,  
Genève, Suisse
- D<sup>r</sup> G. NASS-HENNIG  
Laboratoire central pour les Epreuves de  
Mutagenicité, Association allemande de  
Recherche, Fribourg-en-Brisgau, République  
fédérale d'Allemagne
- D<sup>r</sup> F. E. NEAL\*  
Weston Park Hospital, Sheffield, Royaume-Uni
- D<sup>r</sup> R. NILSSON  
Chef, Section de Toxicologie, Bureau du Contrôle  
des Produits, Conseil national suédois de la  
Protection de l'Environnement, Solna, Suède
- D<sup>r</sup> H. NORPA  
Laboratoire de Mutagenicité, Institut de  
Médecine du Travail, Helsinki

- D<sup>r</sup> J. NORRIS\***  
Dow Chemicals USA, Midland, MI, Etats-Unis  
d'Amérique
- Mlle I. NUSSBAUMER**  
Ecole internationale La Châtaigneraie, Founex,  
Suisse
- D<sup>r</sup> M. OHISHI\*\***  
Institut de Microbiologie appliquée, Université  
de Tokyo, Tokyo
- D<sup>r</sup> Y. OHNO**  
Département de Médecine préventive, Université  
de Nagoya, Nagoya, Japon
- D<sup>r</sup> V. P. OKULOV\*\***  
Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov,  
Leningrad, URSS
- D<sup>r</sup> P. OLSEN\***  
Registre danois du Cancer, Copenhague
- D<sup>r</sup> G. S. OMENN**  
The Brookings Institute, Washington, DC
- Professeur OON CHONG-JIN\*\***  
Département universitaire de Médecine, Hôpital  
général de Singapour, Singapour
- D<sup>r</sup> W. OSTERTAG\*\***  
Institut Heinrich Pette de Virologie expérimentale  
et d'Immunologie, Hambourg, République  
fédérale d'Allemagne
- M. H. OTT\***  
Commission des Communautés européennes,  
Programmes de Recherches sur  
l'Environnement et les Matières premières,  
Bruxelles
- M. V. OVIATT**  
Coordinateur, Programme spécial sur les Mesures  
de Sécurité en Microbiologie, Organisation  
mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- D<sup>r</sup> R. OWEN\***  
Trades Union Congress, Congress House, Londres
- D<sup>r</sup> R. B. PAINTER**  
Laboratory of Microbiology, School of Medicine,  
University of California, San Francisco, CA,  
Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> M. PALMER\***  
Christie Hospital and Holt Radium Institute,  
Manchester, Royaume-Uni
- D<sup>r</sup> J. PARIZEK\***  
Programme international sur la Sécurité des  
Substances chimiques, Organisation mondiale  
de la Santé, Genève, Suisse
- D<sup>r</sup> V. PATELLA**  
Institut d'Oncologie F. Addarii, Bologne, Italie
- D<sup>r</sup> A. E. PEGG\*\***  
The Milton S. Hershey Medical Center,  
Department of Physiology and Specialized  
Cancer Research Center, Hershey, PA,  
Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> A. F. PELFRÈNE\***  
Rhône-Poulenc Agrochimie, Lyon, France
- D<sup>r</sup> G. PÉQUIGNOT\***  
Chef de la Section Nutrition, Division de la  
Recherche médico-sociale, INSERM,  
Le Vésinet, France
- D<sup>r</sup> H. A. PETERS\*\***  
Department of Neurology, Wisconsin School of  
Medicine, Madison, WI, Etats-Unis  
d'Amérique
- M. P. J. PETERSON**  
Director, Monitoring and Assessment Research  
Centre, Chelsea College, University of London,  
Londres
- M. R. PETO\***  
Clinical Trials Service Unit, Radcliffe Infirmary,  
Oxford, Royaume-Uni
- D<sup>r</sup> S. PETRUZZELLI\*\***  
Conseil national de la Recherche, Programme de  
Prévention des Maladies respiratoires,  
Université de Pise, Pise, Italie
- D<sup>r</sup> F. PETERSON\***  
Département de Gynécologie, Hôpital Karolinska,  
Stockholm
- D<sup>r</sup> P. PISANI\***  
Institut national pour l'Etude et le Traitement des  
Tumeurs, Milan, Italie
- D<sup>r</sup> H. C. PITOT\***  
Director, McArdle Laboratory for Cancer  
Research, University of Wisconsin, Medical  
Center, Madison, WI, Etats-Unis d'Amérique
- M. M. H. M. PLUUMEN\*\***  
Université agricole, Biotechnion, Wageningen,  
Pays-Bas

- D<sup>r</sup> S. K. POCCOCK\***  
Department of Clinical Epidemiology and  
General Practice, The Royal Free Hospital,  
Londres
- D<sup>r</sup> V. POMPE-KIRN\***  
Registre du Cancer de Slovénie, Institut  
d'Oncologie, Ljubljana, Yougoslavie
- Mlle J. POWELL\*\***  
Birmingham Regional Cancer Registry, Queen  
Elizabeth Medical Centre, Birmingham,  
Royaume-Uni
- Professeur R. PREUSSMANN\*\***  
Centre allemand de Recherche sur le Cancer,  
Institut de Toxicologie et de Chimiothérapie,  
Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
- D<sup>r</sup> P. PRIOR\***  
Birmingham Cancer Registry, Queen Elizabeth  
Medical Centre, Birmingham, Royaume-Uni
- D<sup>r</sup> N. T. RACOVEANU\***  
Unité de Médecine radiologique, Organisation  
mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- Professeur M. F. RAJEWSKY\*\***  
Institut de Biologie cellulaire (Recherche sur les  
Tumeurs), Essen, République fédérale  
d'Allemagne
- M. J. RAMEY**  
Formaldehyde Institute, Washington, DC
- M. L. RAYMOND\***  
Registre genevois des Tumeurs, Genève, Suisse
- D<sup>r</sup> J. K. REDDY\***  
Northwestern University, Department of  
Pathology, Chicago, IL, Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> C. REINHARDT\***  
E.I. Du Pont de Nemours Co., Newark, DE,  
Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> F. REPETTO\***  
Comité consultatif régional pour la Santé, Milan,  
Italie
- D<sup>r</sup> S. RIAZZUDIN\*\***  
Nuclear Institute for Agriculture and Biology,  
Faisalabad, Pakistan
- D<sup>r</sup> J. P. RIGAUT\***  
Université de Paris-Nord, Laboratoire de Biologie  
du Développement, Bobigny, France
- D<sup>r</sup> S. A. ROACH\***  
Imperial Chemical Industries Wilmslow,  
Cheshire, Royaume-Uni
- Professeur M. ROBERFROID**  
Université catholique de Louvain, Bruxelles
- D<sup>r</sup> J. J. ROBERTS\***  
Institute of Cancer Research, Royal Cancer  
Hospital, Chester Beatty Research Institute,  
Pollards Wood Research Station, Chalfont  
St Giles, Royaume-Uni
- D<sup>r</sup> C. ROSENFELD\***  
Chef du Département de Culture et de Production  
de Cellules humaines, Institut de Cancérologie  
et d'Immunologie, Groupe hospitalier  
Paul-Brousse, Villejuif, France
- D<sup>r</sup> L. ROSSI\***  
Institut pour l'Etude et le Traitement des  
Tumeurs, Gênes, Italie
- Professeur I. D. ROTKIN\*\***  
Department of Preventive Medicine and  
Community Health, University of Illinois,  
Chicago, IL, Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> D. L. SACKETT\***  
Department of Community Health, Trinity  
College Medical School, Dublin
- M. SALEH AL-REPAI**  
Deputy Director, New Kuwait Cancer Hospital,  
Radiotherapy Department, Sabah Hospital,  
Koweit
- D<sup>r</sup> SANCHEZ SAAZ**  
Chef du Département d'Analyse instrumentale,  
Centre de la Nutrition, Majadahonda, Madrid
- D<sup>r</sup> H. SANCHO-GARNIER\***  
Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France
- D<sup>r</sup> E. B. SANSONE\***  
Frederick Cancer Research Facility, Frederick,  
MD, Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> SANZ BARRERA**  
Chef du Département de Toxicologie, Centre de  
la Nutrition, Majadahonda, Madrid
- D<sup>r</sup> J. T. SAWICKI\*\***  
Département des Sciences de l'Hygiène du Milieu,  
Académie médicale, Varsovie

- D<sup>r</sup> P. SCHAFFER \*  
Faculté de Médecine, Institut d'Hygiène et de  
Médecine préventive, Strasbourg, France
- D<sup>r</sup> E. SCHIFFLERS \*  
Facultés de Namur, Département de  
Mathématique, Namur, Belgique
- M. K. SCHLAEFER  
Centre allemand de Recherche sur le Cancer,  
Institut de Documentation, d'Information et de  
Statistique, Heidelberg, République fédérale  
d'Allemagne
- D<sup>r</sup> P. L. SCHULLER \*\*  
Institut national de la Santé publique, Bilthoven,  
Pays-Bas
- D<sup>r</sup> M. D. SCHULZ \*  
Department of Radiation Medicine,  
Massachusetts General Hospital, Boston, MA,  
Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> D. SCHWARTZ \*  
Chef de l'Unité de Recherches statistiques,  
INSERM, Institut Gustave-Roussy, Villejuif,  
France
- D<sup>r</sup> J. SCRIBNER  
Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle,  
WA, États-Unis d'Amérique
- Professeur K. SHANMUGARATNAM \*\*  
Département de Pathologie, Université de  
Singapour, Singapour
- Professeur S. SHAPIRO \*  
Drug Epidemiology Unit, Boston University  
Medical Center, Cambridge, MA, États-Unis  
d'Amérique
- Professeur SHEN CHUNG \*  
Institut de Recherche sur les Tumeurs,  
Zhengzhou, Province du Ho-Nan, République  
populaire de Chine
- D<sup>r</sup> P. SHUBIK \*\*  
Green College, Radcliffe Infirmary, Oxford,  
Royaume-Uni
- D<sup>r</sup> J. SIEMIATYCKI \*  
Centre de Recherche d'Epidémiologie et de  
Médecine préventive, Université de Québec,  
Institut Armand-Frappier, Laval-les-Rapides,  
Québec, Canada
- D<sup>r</sup> S. SIVAYOHAM  
Director, Cancer Control Programme, Colombo
- D<sup>r</sup> T. J. SLAGA \*\*  
Cancer and Toxicology Programme, Biology  
Division, Oak Ridge National Laboratory, Oak  
Ridge, TN, États-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> D. SMITH \*  
International Health Services, Department of  
National Health and Welfare, Ottawa
- M. P. SMITH \*  
Department of Medical Statistics and  
Epidemiology, London School of Hygiene and  
Tropical Medicine, Londres
- D<sup>r</sup> R. SNYDER \*  
Director, Graduate Training Programme on  
Toxicology, Rutgers University, Piscataway,  
NJ, États-Unis d'Amérique
- Professeur F. H. SOBELS \*  
Directeur, Département de Radiogénétique et de  
Mutagenèse chimique, Université de Leyde,  
Laboratoires Sylvius, Leyde, Pays-Bas
- Professeur A. SOMOGYI \*  
Institut fédéral de la Santé, Berlin (Ouest),  
République fédérale d'Allemagne
- D<sup>r</sup> A. I. SORS  
Monitoring and Assessment Research Centre,  
Londres
- D<sup>r</sup> R. F. SPENGLER \*  
Division of Epidemiology and Statistics, The  
Ontario Cancer Treatment and Research  
Foundation, Toronto, Ontario, Canada
- D<sup>r</sup> D. SPINER \*  
Imperial Tobacco Ltd, Bristol, Royaume-Uni
- D<sup>r</sup> N. STAIANO \*  
Faculté de Médecine et de Chirurgie, Université  
de Naples, Naples, Italie
- Mlle D. STAMPFLI  
Ecole internationale La Châtaigneraie, Founex,  
Suisse
- D<sup>r</sup> K. STANLEY  
Unité du Cancer, Organisation mondiale de la  
Santé, Genève, Suisse

- D<sup>r</sup> N. H. STERNBY  
Département de Pathologie, Université de Lund,  
Hôpital général, Malmö, Suède
- D<sup>r</sup> H. STICH  
Head, Environmental Carcinogenesis Unit,  
British Columbia Cancer Research Centre,  
Vancouver, BC, Canada
- D<sup>r</sup> J. STJERNSWÄRD  
Chef de l'Unité du Cancer, Organisation  
mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- D<sup>r</sup> D. R. STOLTZ  
Toxicology Research Division, Health and  
Welfare Canada, Health Protection Branch,  
Ottawa
- D<sup>r</sup> H. STORM\*  
Registre danois du Cancer, Copenhague
- D<sup>r</sup> M. STOVALL\*  
Physics Department, M.D. Anderson Hospital  
and Tumor Institute, Texas Medical Center,  
Houston, TX, Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> F. M. SULLIVAN\*  
Department of Pharmacology, Guy's Hospital  
Medical School, Londres
- D<sup>r</sup> F. W. SUNDERMAN, Jr\*  
Department of Laboratory Medicine and  
Pharmacology, University of Connecticut,  
School of Medicine, Farmington, CT,  
Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> W. H. SWALLOW  
Institute of Cancer Research, Royal Cancer  
Hospital, Chester Beatty Research Institute,  
Londres
- D<sup>r</sup> J. A. SWENBERG\*  
Head, Department of Pathology, Chemical  
Industry Institute of Toxicology, Research  
Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> B. TEICHMANN\*\*  
Académie des Sciences de la République  
démocratique allemande, Institut central de  
Recherche sur le Cancer, Berlin-Buch
- D<sup>r</sup> G. TELLING\*  
Unilever Research, Sharnbrook, Royaume-Uni
- D<sup>r</sup> H. A. TENNEKES\*\*  
Institut de Biochimie, Centre allemand de  
Recherche sur le Cancer, Heidelberg,  
République fédérale d'Allemagne
- D<sup>r</sup> L. TEPPÖ\*  
Registre finlandais du Cancer. Helsinki
- D<sup>r</sup> B. TERRACINI\*  
Institut d'Anatomie pathologique, Université de  
Turin, Turin, Italie
- D<sup>r</sup> J. THOMALE  
Laboratoire central pour les Epreuves de  
Mutagénicité, Association allemande contre le  
Cancer, Fribourg-en-Brigau, République  
fédérale d'Allemagne
- D<sup>r</sup> D. THURNHAM\*  
London School of Hygiene and Tropical  
Medicine, Londres
- M. C. TODOROFF  
Directeur, MCP Industries, Fleury-les-Aubrais,  
France
- D<sup>r</sup> M. TOVEY\*\*  
Laboratoire d'Oncologie virale, Institut de  
Recherches scientifiques sur le Cancer,  
Villejuif, France
- D<sup>r</sup> E. TRELL  
Section de Médecine préventive, Département de  
Médecine interne, Hôpital général, Malmö,  
Suède
- D<sup>r</sup> H. TROCHIMOWICZ\*  
E.I. du Pont de Nemours, Haskell Laboratory,  
Newark, DE, Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> H. TULINIUS\*\*  
Registre islandais du Cancer, Reykjavik
- D<sup>r</sup> V. S. TURUSOV\*\*  
Centre national de Recherche sur le Cancer,  
Académie des Sciences médicales de l'URSS,  
Moscou
- Professeur H. A. TYROLER\*  
Department of Epidemiology, The School of  
Public Health, University of North Carolina,  
Chapel Hill, NC, Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> A. TZONOÛ  
Département d'Hygiène et d'Epidémiologie,  
Université d'Athènes, Ecole de Médecine,  
Athènes
- D<sup>r</sup> J. M. URIARTE SORIANO  
Directeur, Institut d'Oncologie de la Caisse  
d'Epargne régionale de Guipuzcoa,  
Saint-Sébastien, Espagne

- D<sup>r</sup> F. VALIC\*  
Programme international sur la Sécurité des  
Substances chimiques, Division de l'Hygiène  
du Milieu, Organisation mondiale de la Santé,  
Genève, Suisse
- D<sup>r</sup> M. VANDEKAR\*  
Développement et Sécurité d'Emploi des  
Pesticides, Division de la Biologie des Vecteurs  
et de la Lutte antivectorielle, Organisation  
mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- D<sup>r</sup> E. P. VAN DER ESCH\*\*  
Institut du Cancer des Pays-Bas, Amsterdam
- D<sup>r</sup> C. A. VAN DER HEIJDEN\*  
Institut national de la Santé publique, Laboratoire  
de Cancérogénèse et de Mutagenèse, Bilthoven,  
Pays-Bas
- D<sup>r</sup> F. VAN DER LINDE  
Département d'Hygiène et de Médecine  
préventive du canton de Saint-Gall, Saint-Gall,  
Suisse
- Mme M. T. VAN DER VENNE\*  
Direction générale de l'Emploi et des Affaires  
sociales, Direction de la Santé et de la Sécurité,  
Commission des Communautés européennes,  
Luxembourg
- Mlle J. VAN SLOOTEN  
« Haagse Post », Amsterdam
- D<sup>r</sup> S. VENITT\*\*  
Chester Beatty Research Institute, Chemical  
Carcinogenesis Division, Pollards Wood  
Research Station, Chalfont St Giles,  
Royaume-Uni
- D<sup>r</sup> M. VESSEY\*  
Department of Social Medicine, University of  
Oxford, Oxford, Royaume-Uni
- Mlle T. K. O. Vo  
Département de Biochimie toxicologique et  
cancérologique, Faculté de Médecine, Ecole de  
Pharmacie, Université catholique de Louvain,  
Bruxelles
- Professeur R. C. VON BORSTEL\*\*  
Institut d'Immunologie, Bâle, Suisse
- Professeur G. WAGNER\*  
Centre allemand de Recherche sur le Cancer,  
Institut de Documentation, d'Information et de  
Statistique, Heidelberg, République fédérale  
d'Allemagne
- D<sup>r</sup> A. WALKER\*  
Department of Epidemiology, Harvard School of  
Public Health, Boston, MA, Etats-Unis  
d'Amérique
- D<sup>r</sup> R. W. WANG\*\*  
Division of Epidemiology, Institute of Cancer  
Research Sutton, Royaume-Uni
- Professeur M. WASSERMANN\*  
Département de Médecine du Travail, Université  
hébraïque, Ecole de Médecine Hadassah,  
Jérusalem
- D<sup>r</sup> J. S. WASSOM\*  
Director, Environmental Mutagen Information  
Center, Oak Ridge, National Laboratory, Oak  
Ridge, TN, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur M. WATANABE\*\*  
Département de Chimiothérapie et de Prévention  
du Cancer, Institut de Recherche sur la  
Tuberculose et le Cancer, Sendai, Japon
- D<sup>r</sup> J. A. H. WATERHOUSE\*  
Birmingham Regional Cancer Registry,  
Birmingham, Royaume-Uni
- D<sup>r</sup> M. D. WATERS\*  
Director, Genetic Toxicology Division, Health  
Effects Research Laboratory, Environmental  
Protection Agency, Research Triangle Park,  
NC, Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> K. WEBB\*  
Laboratory of the Government Chemist, Londres
- Professeur I. B. WEINSTEIN\*  
Institute of Cancer Research, College of  
Physicians and Surgeons, Columbia University,  
New York, NY, Etats-Unis d'Amérique
- Sœur J. S. WENHAM\*\*  
Department of Surgery, St James University  
Hospital, Leeds, Royaume-Uni
- D<sup>r</sup> P. WESTERHOLM\*  
Landsorganisation i Sverige, Stockholm

D<sup>r</sup> D. T. WIGLE\*

Non-Communicable Disease Division, Bureau of  
Epidemiology, Department of Health and  
Welfare, Laboratory Centre for Disease  
Control, Ottawa

D<sup>r</sup> M. WILHELMSSEN\*

Département de Gynécologie, Hôpital  
d'Haukeland, Haukeland, Norvège

D<sup>r</sup> G. M. WILLIAMS\*

Naylor Dana Institute for Disease Prevention,  
American Health Foundation, Valhalla, NY,  
Etats-Unis d'Amérique

M. P. WILLIAMS\*\*

National Cancer Institute, Bethesda, MD,  
Etats-Unis d'Amérique

Professeur S. WITTE\*

Département médical du Conseil hospitalier  
protestant, Karlsruhe, République fédérale  
d'Allemagne

D<sup>r</sup> J. WOLFF\*

Institut Gustave-Roussy, Centre clinique et  
thérapeutique, Villejuif, France

Mlle J. WONG

Office of Sponsored Programmes, Boston  
University, Boston, MA, Etats-Unis  
d'Amérique

D<sup>r</sup> T. YOSHIMURA

Département d'Ecologie humaine, Université de  
Médecine du Travail et d'Hygiène du Milieu,  
Ecole de Médecine, Kitakyushu, Japon

D<sup>r</sup> H. ZAMAN

Conseiller régional pour les Maladies non  
transmissibles, Organisation mondiale de la  
Santé, Bureau régional de l'Asie du Sud-Est,  
New Delhi

D<sup>r</sup> L. ZARDI\*\*

Chef de l'Unité de Biologie cellulaire, Institut  
national pour l'Etude et le Traitement des  
Tumeurs, Gènes, Italie

Professeur C. ZIPPIN\*

University of California, School of Medicine,  
Cancer Research Institute, San Francisco, CA,  
Etats-Unis d'Amérique

D<sup>r</sup> A. ZUBIRI\*

Association espagnole contre le Cancer, Registre  
des Tumeurs, Saragosse, Espagne

*Annexe 7*

CONFÉRENCIERS VENUS AU CIRC  
(JUILLET 1981–JUIN 1982)

D <sup>r</sup> C. Auerbach	«A personally-guided tour through the history of mutation research»
Professeur R. C. von Borstel	«Testing of diethylstilboestrol and pyrvinium pamoate with the yeast short-term assay»
Professeur E. Boyland	«Tumour promoters»
D <sup>r</sup> A. de la Chapelle	«Origine des hommes XX»
D <sup>r</sup> I. N. Chernozemsky	«The Balkan nephropathy and the associated urinary tract tumours»
D <sup>r</sup> N. Frank	«Stable intermediate in the nitrosodialkylamine degradation»
D <sup>r</sup> S. Gunawan	«Cancer in Indonesia»
D <sup>r</sup> V. Gurtsevitch	«Sero-epidemiology of EBV and its relationships with some human malignancy in non-endemic regions for EBV associated diseases»
D <sup>r</sup> E. Hietanen	«Modification of hepatic and extra-hepatic drug metabolism by dietary factors»
D <sup>r</sup> T. Holford	«Analysing survival in large data sets»
D <sup>r</sup> T. Kada	«Environmental mutagen study at the National Institute of Genetics, Japan»
Mme G. Krack	«Isolated hepatocytes in suspension used in biochemical toxicology»
Professeur G. A. Kune	«Colon cancer epidemiology in Melbourne, Australia»
D <sup>r</sup> R. Latarjet	«Comparaison quantitative des risques génotoxiques et le choix des sources d'énergie»
D <sup>r</sup> J. B. Little	«Mechanisms of radiation transformation <i>in vitro</i> »
D <sup>r</sup> K. Manton	«Cancer projections — Person years lost and life expectancy, 1977 to the year 2000»
D <sup>r</sup> F. Mitelman	«Clinical cytogenetic correlations in leukaemia»

- D<sup>r</sup> G. Nass-Nenning et  
D<sup>r</sup> J. Thomale «Increased excretion rates of modified nucleosides during tumour development in mice»
- D<sup>r</sup> Y. Ohno «Geographic clusters of disease»
- D<sup>r</sup> G. Omenn «Ecogenetics: Genetically determined variation in susceptibility to environmental agents»
- D<sup>r</sup> R. Painter «Recognition and repair as separate and necessary processes after DNA damage in mammalian cells»
- M. P. J. Peterson «Health-related monitoring and assessment — The MARC contribution»
- D<sup>r</sup> S. J. Pocock «Geographic mortality studies — The British Regional Heart Study»
- D<sup>r</sup> S. Riazuddin «Enzymology of DNA repair»
- Professeur N. Ringertz «Cell fusion and gene transfer in the analysis of cell differentiation»
- D<sup>r</sup> I. D. Rotkin «Epidemiology of prostate cancer»
- D<sup>r</sup> Sanchez Saaz «The adulterated oil-associated toxic syndrome in Spain»
- D<sup>r</sup> J. T. Sawicki «Syn-diolepoxide of DMBA, a major contributor to DNA binding — Implication for the mechanism of carcinogenic action»
- D<sup>r</sup> J. Siemiatycki «Discovering occupational carcinogens by means of a systematic exposure-based case-control approach: report of a pilot study in Montreal»
- D<sup>r</sup> W. H. Swallow «Polycyclic aromatic hydrocarbons in the New Zealand environment»
- D<sup>r</sup> H. A. Tennekes «Quantitative aspects of hepatocarcinogenesis in CF-1 mice exposed to dieldrin»
- D<sup>r</sup> M. Tovey «Effects of interferon on tumour cell multiplication»
- D<sup>r</sup> C. Treppe «Animal models of hepatitis B virus infection and associated primary liver cancer»
- D<sup>r</sup> V. S. Turusov «Influence of sex hormones on the induction of tumours by 1,2-dimethylhydrazine in mice»
- D<sup>r</sup> A. Walker «The use of case series data for epidemiological inference»
- Professeur M. Watanabe «Purification and properties of cytochrome P-450 in guinea-pigs and rats, with reference to its role in chemical carcinogenesis»

*Annexe 8*

**RAPPORTS TECHNIQUES INTERNES, 1981–1982**

*Rapport technique  
interne  
du CIRC n°*

- |        |   |
|--------|---|
| 82/001 | Mise au point et utilisation éventuelle de techniques immunologiques pour détecter l'exposition individuelle aux cancérogènes.<br>Groupe de travail mixte CIRC/IPCS, Essen, RFA (30 novembre – 1 <sup>er</sup> décembre 1981) |
| 82/002 | Rapport de la conférence-atelier sur la cartographie du cancer<br>(Lyon, 10–11 décembre 1981)   |
| 82/003 | Quelques problèmes actuels en matière d'enregistrement du cancer  |

TRAVAUX PUBLIÉS OU SOUMIS POUR PUBLICATION  
PAR LE PERSONNEL ET LES BOURSIERS DU CIRC

- Bannikov, G. A., Guelstein, V. I., Montesano, R., Tint, I. S., Tomatis, L., Troyanovsky, S. M. & Vasilev, J. M. (1982) Cell shape and organization of cytoskeleton and surface fibronectin in nontumorigenic and tumorigenic rat liver cultures. *J. Cell Sci.*, **54**, 47-67
- Barbin, A., Bartsch, H., Lecomte, P. & Radman, M. (1982) *On the possible role of the miscoding DNA-lesions, 1,N<sup>6</sup>-etheno-adenine and 3,N<sup>4</sup>-ethenocytosine, in vinyl chloride-induced mutagenesis and carcinogenesis.* In Seeberg, E. & Kleppe, K., eds, *Chromosome damage and Repair*, New York, Plenum Publishing Corporation, pp. 461-466
- Bartsch, H. (1981) *Detection of N-nitroso compounds as bacterial mutagens — Past experience.* In: Gibson, G. G. & Ioannides, C., eds, *Safety Evaluation of Nitrosatable Drugs and Chemicals*, Londres, Taylor & Francis Ltd, pp. 185-205
- Bartsch, H. (1981) *Metabolic activation of aromatic amines and azo dyes.* In: Egan, H., Fishbein, L., Castegnaro, M., O'Neill, I. K. & Bartsch, H., eds, *Environmental Carcinogens — Selected Methods of Analysis*, Vol. 4, *Some Aromatic Amines and Azo Dyes in the General and Industrial Environment (CIRC, Publication scientifique n° 40)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 13-30
- Bartsch, H. & Tomatis, L. (1982) A comparison between carcinogenicity and mutagenicity based on chemicals evaluated in the IARC Monographs. *Environ. Health Perspect.* (sous presse)
- Bartsch, H., Aitio, A., Camus, A. M., Malaveille, C., Ohshima, H., Pignatelli, B. & Sabadie, N. (1982) *Carcinogen-metabolizing enzymes and susceptibility to chemical carcinogenesis.* In: Bartsch, H. & Armstrong, B., eds, *Host Factors in Human Carcinogenesis (CIRC, Publication scientifique n° 39)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 337-350
- Bartsch, H., Kuroki, T., Roberfroid, M. & Malaveille, C. (1982) *Metabolic activation systems in vitro for carcinogen/mutagen screening tests.* In: de Serres, F. J. & Hollaender, A., eds, *Chemical Mutagens — Principles and Methods for their Detection*, Vol. 7, New York et Londres, Plenum Press, pp. 95-161
- Bartsch, H., Malaveille, C. & Camus, A. M. (1982) *Subcellular metabolic activation systems: their utility and limitations to predict organ and species specific carcinogenesis of chemicals.* In: *Proceedings of the Symposium on Organ and Species Specificity in Chemical Carcinogenesis, Raleigh, NC, 2-4 March 1981* (sous presse)
- Bartsch, H., Malaveille, C., Camus, A.-M., Brun, G. & Hautefeuille, A. (1982) *Validation and comparative mutagenicity studies in S. Typhimurium on 180 chemicals.* In: Kolber, A. R., Wong, T. K., Grant, L. D., DeWoskin, R. S. & Hughes, T. J., eds, *In-vitro Toxicity Testing of Environmental Agents: Current and Future possibilities — Part A: Survey of Test Systems*, New York et Londres, Plenum Press (sous presse)

- Bartsch, H., Malaveille, C., Terracini, B., Tomatis, L., Brun, G. & Dodet, B. (1982) *Quantitative comparisons between carcinogenicity, mutagenicity and electrophilicity of direct-acting N-nitroso compounds and other alkylating agents*. In: Bartsch, H., O'Neill, I. K., Castegnaro, M. & Okada, M., eds, *N-Nitroso Compounds: Occurrence and Biological Effects (CIRC, Publication scientifique n° 41)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 525-532
- Bartsch, H., Oshima, H., Muñoz, N., Crespi, M. & Lu, S. H. (1982) *Measurement of endogenous nitrosation in humans: potential applications of a new method and initial results*. In: Harris, C. C. & Autrup, H. N., eds, *Human Carcinogenesis*, New York, Academic Press (sous presse)
- Bartsch, H., O'Neill, I. K., Castegnaro, M. & Okada, M., eds (1982) *N-Nitroso compounds: Occurrence and Biological Effects (CIRC, Publication scientifique n° 41)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer
- Bartsch, H., Terracini, B., Malaveille, C., Tomatis, L., Wahrendorf, J., Brun, G. & Dodet, B. (1982) Quantitative comparisons of carcinogenicity, mutagenicity and electrophilicity of ten direct-acting alkylating agents and of initial O<sup>6</sup>:7-alkylguanine ratio in DNA with carcinogenic potency in rodents. (soumis pour publication)
- Bartsch, H., Tomatis, L. & Malaveille, C. (1982) Mutagenicity and carcinogenicity of environmental chemicals. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2, 94-105
- Bartsch, H., Tomatis, L. & Malaveille, C. (1982) *Qualitative and quantitative comparisons between mutagenic and carcinogenic activities of chemicals*. In: Heddle, J. A., ed., *Mutagenicity: New Horizons in Genetic Toxicology*, New York et Londres, Academic Press Inc., pp. 35-72
- Bernheim, A., Berger, R. & Lenoir, G. (1981) Cytogenetic studies on African Burkitt's lymphoma cell lines: t(8; 14), t(2; 8) and t(8; 22) translocations. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 3, 307-315
- Bithell, J. & Wahrendorf, J. (1982) Estimation of the true length of broken molecules. *Biometrics*, 38, 201-213
- Boyle, P., Day, N. E. & Magnus, K. (1982) Mathematical modelling of malignant melanoma trends in Norway, 1953-1978 (soumis pour publication)
- Cabral, J. R. P. & Neal, G. E. (1982) Testicular mesotheliomas in rats exposed to N-2-Fluorenylacetamide (FAA). *Toxicologist*, 2, 105
- Cabral, J. R. P. & Ponomarev, V. (1982) Carcinogenicity of the pesticide maleic hydrazide in mice. *Toxicology*, 24, 169-173
- Cabral, J. R. P., Hall, R. K., Rossi, L., Bronczyk, S. A. & Shubik, P. (1982) Lack of carcinogenicity of DDT in hamsters. *Tumori*, 68, 5-10
- Cabral, J. R. P., Hall, R. K., Rossi, L., Bronczyk, S. A. & Shubik, P. (1982) Effects of long-term intake of DDT on rats. *Tumori*, 68, 11-17
- Camus, A. M., Friesen, M., Croizy, A. & Bartsch, H. (1982) Species-specific activation of phenacetin into bacterial mutagens by hamster liver enzymes and identification of N-hydroxyphenacetin O-glucuronide as a promutagen in the urine. *Cancer Res.*, 42, 3201-3208
- Castegnaro, M. & Michelon, J. (1981) *Methods for destruction and disposal of laboratory wastes contaminated with some chemical carcinogens*. In: *Proceeding of the 2nd Congreso Mediterraneo de Ingeniera Quimica Barcelona — 25-27 November 1981*
- Castegnaro, M., Michelon, J., Malaveille, C. & Hautefeuille, A. (1981) Decontamination of carcinogenic laboratory wastes before disposal. *Int. Environ. Saf. J.*, 9-12

- Castegnaro, M., Michelon, J. & Walker, E. A. (1982) Decontamination of laboratory wastes using triethyloxonium. *Int. Environ. Saf. J.*, 31-33
- Castegnaro, M., Michelon J. & Walker, E. A. (1982) Decontamination of *N*-nitrosamine contaminated glassware. *Int. Environ. Saf. J.*, 27-29
- Castegnaro, M., Michelon, J. & Walker, E. A. (1982) Destruction of *N*-nitrosamines in laboratory wastes using denitrosation with hydrobromic acid. *Int. Environ. Saf. J.*, 15-21
- Castegnaro, M., Michelon, J. & Walker, E. A. (1982) Destruction of *N*-nitrosamines in laboratory wastes using potassium permanganate. *Int. Environ. Saf. J.*, 23-26
- Castegnaro, M., Eisenbrand, G., Ellen, G., Keefer, L., Klein, D., Sansone, E. B., Spincer, D., Telling, G. & Webb, K., eds (1982) *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some N-Nitrosamines (CIRC, Publication scientifique n° 43)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer
- Castegnaro, M., Michelon, J. & Walker, E. A. (1982) *Some decontamination methods for nitrosamine-contaminated wastes*. In: Bartsch, H., O'Neill, I. K., Castegnaro, M. & Okada, M., eds, *N-Nitroso Compounds: Occurrence and Biological Effects (CIRC, Publication scientifique n° 41)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 151-157
- Castegnaro, M., Van Egmond, H. P., Paulsch, W. E. & Michelon, J. (1983) Some limitations in the protection of latex gloves when handling aflatoxins. *J. Assoc. off. anal. Chem.* (sous presse)
- Chan, S. H., Day, N. E., Khor, T. H., Kunaratnam, N. & Chia, K. B. (1981) *HLA markers in the development and prognosis of NPC in Chinese*. In: Grundmann, E., Krueger, G. R. F. & Ablashi, D. V., eds, *Cancer Campaign*, Vol. 5, *Nasopharyngeal Carcinoma*, Stuttgart, Gustav Fischer Verlag, pp. 205-211
- Crespi, M. & Muñoz, N. (1981) *Gastric precancer studies*. In: Fielding, J. W. *et al.*, eds, *Gastric Cancer (Advances in the Biosciences Vol. 32)*, Oxford, Pergamon Press, pp. 65-76
- Crespi, M., Muñoz, N. & Grassi, A. (1982) *Precursor lesions of oesophageal cancer in high-risk populations in Iran and China*. In: Pfeiffer, C. J., ed., *Cancer of the Esophagus*, Boca Raton, FL, CRC Press Inc., Vol. 1 (sous presse)
- Day, N. E. (1982) *Epidemiological evidence of promoting effects — the example of breast cancer*. In: Hecker, E., Fusenig, N., Marks, F. & Kunz, W., eds, *Cocarcinogenesis and the Biological Effects of Tumor Promoters*, New York, Raven Press, pp. 183-199
- Day, N. E. & Wahrendorf, J. (1982) *Possibilities for reduction of breast cancer mortality*. In: Baum, M., Kay, R. & Scheurlen, H., eds, *Clinical Trials in Early Breast Cancer*, Bâle, Birkhäuser, pp. 340-350
- Day, N. E. & Walter, S. D. (1982) *Simplified models for screening: estimation procedures from mass screening programmes* (soumis pour publication)
- Day, N. E., Malaveille, C., Friesen, M. & Bartsch, H. (1982) *The possible role of opium and tobacco pyrolysates in oesophageal cancer*. In: Stich, H. F., ed., *Carcinogens and Mutagens in the Environment*, Vol. II, *Naturally Occurring Compounds*, Boca Raton, FL, CRC Press (sous presse)
- Day, N. E., Muñoz, N. & Ghadirian, P. (1982) *The epidemiology of oesophageal cancer: a review*. In: Correa, P. & Haenszel, W., eds, *Epidemiology of Cancer of the Digestive Tract*, La Haye, Martinus Nijhoff Publishers, pp. 21-57
- Dinsdale, D., Verschoyle, R. D. & Cabral, J. R. P. (1982) Cellular responses to trialkylphosphorothioate-induced injury in rat lung. *Arch. Toxicol.*, 51, 79-89

- Egan, H., Fishbein, L., Castegnaro, M., O'Neill, I. K. & Bartsch, H., eds (1981) *Environmental Carcinogens: Selected Methods of Analysis*, Vol. 4: *Some Aromatic Amines and Azo Dyes in the General and Industrial Environment (CIRC, Publication scientifique n° 41)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer
- Enomoto, T., Sasaki, Y., Shiba, Y., Kanno, Y. & Yamasaki, H. (1981) Tumor promoters cause a rapid and reversible inhibition of the formation and maintenance of electrical cell coupling in culture. *Proc. natl Acad. Sci. USA*, **78**, 5628–5632
- Enomoto, T., Sasaki, Y., Shiba, Y., Kanno, Y. & Yamasaki, H. (1981) Inhibition of the formation of electrical cell coupling of FL cells by tumor promoters. *Gann*, **72**, 631–634
- Friesen, M. & Castegnaro, M. (1982) *Methods of analysis for carcinogens: Validation and quality assurance*. In: Egan, H. & West, T. S., eds, *IUPAC Collaborative Interlaboratory Studies in Chemical Analysis*, Oxford et New York, Pergamon Press, pp. 67–70
- Friesen, M. & Garren, L. (1982) International mycotoxin check sample survey program. Part I. Report on the performance of participating laboratories for the analysis of aflatoxins B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub> and G<sub>2</sub>. *J. Assoc. off. anal. Chem.*, **65** (n° 4) (sous presse)
- Friesen, M. & Garren, L. (1982) International mycotoxin check sample survey program. Part II. Report on the performance of participating laboratories for the analysis of aflatoxin M<sub>1</sub> in milk. *J. Assoc. off. anal. Chem.*, **65** (n° 4) (sous presse)
- Friesen, M. & Garren, L. (1982) International mycotoxin check sample survey program. Part III. Report on the performance of participating laboratories for the analysis of ochratoxin A in animal feed. *J. Assoc. off. anal. Chem.* (sous presse)
- Geser, A., de Thé, G., Lenoir, G., Day, N. E. & Williams, E. H. (1982) Final case reporting from the Ugandan prospective study of the relationship between EBV and Burkitt's lymphoma. *Int. J. Cancer*, **29**, 397–400
- Geser, A., Lenoir G. M., Andersson-Anvret, M., Bornkamm, G., Klein, G., Williams, E. H., Wright, D. H. & de Thé, G. (1982) Epstein-Barr virus markers in a series of Burkitt's lymphomas from the West Nile District, Uganda. (soumis pour publication)
- Griciute, L., Castegnaro, M. & Béréziat, J. C. (1982) *Influence of ethyl alcohol on the carcinogenic activity of N-nitrosodi-n-propylamine*. In: Bartsch, H., O'Neill, I. K., Castegnaro, M. & Okada, M., eds, *N-Nitroso Compounds: Occurrence and Biological Effects (CIRC, Publication scientifique n° 41)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 643–648
- Higginson, J. & Muir, C. S. (1982) *Epidemiology*. In: Holland, J. F. & Frei, E., eds, *Cancer Medicine*, 2nd ed., Philadelphie, Lea & Febiger, pp. 257–327
- IARC/IPCS Meeting Working Group (1982) Development and possible use of immunological techniques to detect individual exposure to carcinogens. *Cancer Res.*, **42**, 5236–5239
- Jensen, O. M., MacLennan, R. & Wahrendorf, J. (1982) Diet, bowel function, faecal characteristics and large bowel cancer in Denmark and Finland. *Nutr. Cancer* (sous presse)
- Johannesson, G., Geirsson, G., Day, N. E. & Tulinius, H. (1982) Screening for cancer of the uterine cervix in Iceland — 1965–1978. *Acta obstet. gynaecol. scand.*, **61**, 199–203
- Khudoley, V. V., Malaveille, C. & Bartsch, H. (1981) *In vivo* and *in vitro* study of mutagenicity of carcinogenic N-nitramines. *Vopr. Onkol.*, **27**, 59–62

- Klein, G. & Lenoir, G. (1982) Translocations involving Ig locus carrying chromosomes: a model for genetic transposition in carcinogenesis. *Advances Cancer Res.*, **37**, 381-387
- Lenoir, G., Preud'homme, J. L., Bernheim, A. & Berger, R. (1981) Corrélation entre translocation variante et expression des chaînes légères d'immunoglobines dans les lymphomes et leucémies de type Burkitt. *C. R. Acad. Sci. Paris*, **293**, 427-429
- Lenoir, G. M., Preud'homme, J. L., Bernheim, A. & Berger, R. (1982) Correlation between immunoglobulin light chain expression and variant translocation in Burkitt's lymphoma. *Nature*, **298**, 474-476
- Likhachev, A. J., Anisimov, V. N., Ovsyannikov, A. I., Revskoy, S. Y., Keefér, L. K. & Reist, E. J. (1982) Modifying effect of aging on interaction of methyl (acetoxymethyl)nitrosamine with DNA of various tissues in female rats. (soumis pour publication)
- Likhachev, A. J., Ivanov, M. N., Brésil, H., Planche-Martel, G., Montesano, R. & Margison, G. P. (1982) Carcinogenicity of single doses of *N*-nitroso-*N*-methylurea and *N*-nitroso-*N*-ethylurea in Syrian golden hamsters and the persistence of alkylated purines in the DNA of various tissues. (sous presse)
- Likhachev, A. J., Ohshima, H., Alexandrov, V. A., Anisimov, V. N., Ovsyannikov, A. I., Bespalov, V. G., Keefér, L. K. & Reist, E. J. (1982) *Transplacental penetration of methyl(acetoxy-methyl)nitrosamine and methylation of fetal DNA purines in rats*. In: *Eighth European Workshop on Drug Metabolism, Liege, 5-9 September* (sous presse)
- Likhachev, A. J., Tomatis, L. & Margison, G. P. (1982) Incorporation and persistence of 5-bromodeoxyuridine in DNA of newborn rat tissues. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **23**, 198
- Likhachev, A. J., Tomatis, L. & Margison, G. P. (1982) Incorporation and persistence of 5-bromodeoxyuridine in newborn rat tissue DNA. (soumis pour publication)
- Lostanlen, D., Lenoir, G. & Kaplan, J. C. (1981) NADH-cytochrome b5 reductase activity in lymphoid cell lines. *J. clin. Invest.*, **68**, 279-285
- Mahon, G. A. T. & Dawson, G. W. P. (1982) Saccharin and the induction of presumed somatic mutations in the mouse. *Mutat. Res.*, **103**, 49-52
- Malaveille, C. & Bartsch, H. (1982) *Metabolic activation systems in short-term in vitro tests*. In: *Handbook of Mutagenicity Testing Procedures*, Amsterdam, Elsevier Scientific Publishing Co. (sous presse)
- Malaveille, C., Brun, G., Kolar, G. & Bartsch, H. (1982) Mutagenic and alkylating activities of 3-methyl-1-phenyltriazenes and their possible role as carcinogenic metabolites of the parent dimethyl compounds. *Cancer Res.*, **42**, 1446-1453
- Malaveille, C., Friesen, M., Camus, A.-M., Garren, L., Hautefeuille, A., Béréziat, J.-C., Ghadirian, P., Day, N. E. & Bartsch, H. (1982) Mutagens produced by the pyrolysis of opium and its alkaloids as possible risk factors in cancer of the bladder and oesophagus. *Carcinogenesis*, **3**, 577-585
- Matko, I., Muñoz, N. & Kmet, J. (1981) Intestinal metaplasia: a high risk for gastric cancer? Preliminary communication. *Acta endoscop.*, **12**, 157-161
- Mattocks, A. R. & Cabral, J. R. P. (1982) Carcinogenicity of some pyrrolic pyrrolizidine alkaloid metabolites and analogues. *Cancer Lett.*, **17**, 61-66
- Medrari, H., Weill, N., Chambon, P., Castegnaro, M. & Chambon, R. (1982) *Mutagenicity study of B(a)P/ozone degradation products using the Ames test*. In: *Proceedings of the 12th Annual Meeting of European Environmental Mutagen Society — June 1981*

- Miwa, J., Tabuse, Y., Furusawa, M. & Yamasaki, H. (1982). Tumor promoters specifically and reversibly disturb development and behavior of *Caenorhabditis elegans*. *J. Cancer Res. clin. Oncol.*, **104**, 81-87
- Montesano, R. (1981) Alkylation of DNA and tissue specificity in nitrosamine carcinogenesis. *J. Supramol. Structure cell. Biochem.*, **17**, 259-273
- Montesano, R. (1982) *Alkylation of DNA and tissue specificity in nitrosamine carcinogenesis*. In: Cerutti, P. & Harris, C., eds, *Mechanisms of Chemical Carcinogenesis*, New York, Alan R. Liss (sous presse)
- Montesano, R., Brésil, H., Drevon, C. & Piccoli, C. (1982) DNA repair in mammalian cells exposed to multiple doses of alkylating agents. *Biochimie*, **64**, 591-594
- Montesano, R., Brésil, H., Likhachev, A., von Bahr, C., Roberfroid, M. & Pegg, A. E. (1982) Removal from DNA of O<sup>6</sup>-methylguanine by human liver fractions. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **23**, 44
- Montesano, R., Brésil, H., Martel-Planche, G., Pegg, A. E. & Margison, G. (1982) *Modification of DNA repair processes induced by nitrosamines*. In: *Proceedings of a Meeting Held in Raleigh, NC, 2-4 March 1981* (sous presse)
- Montesano, R., Brésil, H. & Pegg, A. E. (1982) Metabolism of dimethylnitrosamine and repair of O<sup>6</sup>-methylguanine in DNA by human liver. *Banbury Center Report*, **12** (sous presse)
- Mougne, C., MacLennan, R. & Atsana, S. (1982) Smoking, chewing and drinking in Ban Pong, Northern Thailand. *Soc. Sci. Med.*, **16**, 99-106
- Muir, C. S. (1981) Comme un kaléidoscope. *Santé du Monde*, septembre, pp. 8-11
- Muir, C. S. (1981) *L'épidémiologiste devant les problèmes de cancer liés à l'alimentation*. In: *Colloque scientifique: Alimentation et Cancer, Paris, 18 septembre 1981*, La Fondation française pour la Nutrition
- Muir, C. S. (1982) *The pathologist's role in cancer epidemiology*. In: Muir, C. S. & Clemmesen, J., eds, *Cancer Epidemiology*, Stuttgart, Gustav Fischer Verlag (sous presse)
- Muir, C. S. (1982) *Time trends as indicators of aetiology*. In: Magnus, K., ed., *Trends in Cancer Incidence*, New York, Hemisphere, pp. 89-102
- Muir, C. S. & Nectoux, J. (1982) *International patterns of cancer*. In: Fraumeni, J. F. & Schottenfeld, D., eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, Philadelphie, Saunders, pp. 119-137
- Muir, C. S. & Nectoux, J. (1982) *Time trends in malignant melanoma of the skin*. In: Magnus, K., ed., *Trends in Cancer Incidence*, New York, Hemisphere, pp. 365-386
- Muir, C. S. & Parkin, D. M. (1982) *The prevention of cancer*. In: Bourke, G. J., ed., *The Epidemiology of Cancer*, Londres, Croom Helm Ltd (sous presse)
- Muñoz, N. & Crespi, M. (1981) *High-risk conditions and precancerous lesions of the oesophagus*. In: Sherlock, P., Morson, B. C. & Barbara, L., eds, *Precancerous Conditions of the Gastrointestinal Tract*, New York, Raven Press (sous presse)
- Muñoz, N. & Linsell, A. (1982) *Epidemiology of primary liver cancer*. In: Correa, P. & Haenszel, W., eds, *Epidemiology of Cancer of the Digestive Tract*, La Haye, Martinus Nijhoff Publishers, pp. 161-195
- Muñoz, N., Crespi, M., Grassi, A., Qing, W. G., Qiong, S. & Cai, L. Z. (1982) Precursor lesions of oesophageal cancer in high-risk populations in Iran and China. *Lancet*, **i**, 876-879
- Napalkov, N. P., Tserkovny, G. F., Merabishvili, V. M., Parkin, D. M., Smans, M. & Muir, C. S. (1982) *Cancer Incidence in the USSR (CIRC, Publication scientifique n° 48)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer

- Ohshima, H. & Bartsch, H. (1981) *The influence of vitamin C on the in-vivo formation of nitrosamines*. In: Counsell, J. N. & Hornig, D. H., eds, *Vitamin C (Ascorbic Acid)*, Londres et New Jersey, Applied Science Publishers, pp. 215–224
- Ohshima, H. & Bartsch, H. (1982) *Quantitative estimation of endogenous nitrosation in humans by measuring excretion of N-nitrosoproline in the urine*. In: Sugimura, T., Kondo, S. & Takebe, H., eds, *Environmental Mutagens and Carcinogens*, Tokyo, University of Tokyo Press, pp. 577–585
- Ohshima, H. & Bartsch, H. (1982) *Endogenously formed carcinogens and mutagens — a new approach to quantitate endogenous nitrosation in humans*. In: Stich, H., ed., *Carcinogens and Mutagens in the Environment*, Vol. II, *Naturally Occurring Compounds*, Boca Raton, FL, CRC Press (sous presse)
- Ohshima, H., Béréziat, J.-C. & Bartsch, H. (1982) *Measurement of endogenous N-nitrosation in rats and humans by monitoring urinary and faecal excretion of N-nitrosamino acids*. In: Bartsch, H., O'Neill, I. K., Castegnaro, M. & Okada, M., eds, *N-Nitroso Compounds: Occurrence and Biological Effects (CIRC, Publication scientifique n° 41)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 397–411
- Ohshima, H., Béréziat, J.-C. & Bartsch, H. (1982) *Monitoring N-nitroso-amino acids excreted in the urine and feces of rats as an index for endogenous nitrosation*. *Carcinogenesis*, 3, 115–120
- Ohshima, H., Pignatelli, B. & Bartsch, H. (1982) *The possible role of N-nitrososamines in human cancer*. In: Magee, P. N., ed., *Banbury Report n° 12*, Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory (sous presse)
- Pagliari, L., Saracci, R., Bardelli, D. & Filipazzo, G. (1982) *Chronic liver disease, alcohol consumption and HBsAg antigen in Italy: a multi-regional case-control study*. *Ital. J. Gastroenterol.* (sous presse)
- Parkin, D. M. (1981) *How successful is screening for congenital disease of the hip?* *Am. J. publ. Health*, 71, 1378–1383
- Parkin, D. M. & Muir, C. S. (1982) *Malignant disease in warm climates*. In: Robinson, D., ed., *Epidemiology and the Community Control of Disease in Warm Climate Countries*, Londres, Churchill Livingstone (sous presse)
- Parkin, D. M., Collins, W. & Clayden, A. D. (1982) *Cervical cytology screening in two Yorkshire areas: Pattern of service*. *Publ. Health (London)*, 95, 311–321
- Parkin, D. M., Hodgson, P. & Clayden, A. D. (1982) *Incidence and prevalence of preclinical carcinoma of cervix in a British population*. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 89, 564–570
- Parkin, D. M., Leach, K., Cobb, P. & Clayden, A. D. (1982) *Cervical cytology testing in two Yorkshire areas: Results of testing*. *Publ. Health (London)*, 96, 3–14
- Pegg, A. E., Roberfroid, M., Von Bahr, C., Foote, R. S., Mitra, S., Brésil, H., Likhachev, A. J. & Montesano, R. (1982) *Removal from DNA of O<sup>6</sup>-methylguanine by human liver fractions*. *Proc. natl Acad. Sci. USA*, 79, 5162–5165
- Philip, T., Lenoir, G. M., Bryon, P. A., Gérard-Marchant, R., Souillet, G., Philippe, N., Freycon, F. & Brunat-Mentigny, M. (1982) *Burkitt-type lymphoma in France among non-Hodgkin malignant lymphomas in Caucasian children*. *Br. J. Cancer*, 45, 670–678
- Philip, T., Lenoir, G. M., Fraisse, J., Philip, I., Bertoglio, J., Ladjaj, S., Bertrand, S. & Brunat-Mentigny, M. (1981) *Positive Burkitt's lymphoma from Algeria, with a three-way rearrangement involving chromosomes 2, 8 and 9*. *Int. J. Cancer*, 28, 417–420
- Pignatelli, B., Béréziat, J.-C., Descotes, G. & Bartsch, H. (1982) *Catalysis of endogenous nitrosation in rats by catechin, resorcinol and inhibition by chlorogenic acid*. *Carcinogenesis*, 3, 1045–1049

- Pignatelli, B., Béréziat, J.-C., O'Neill, I. K. & Bartsch, H. (1982) *Catalytic role of some phenolic substances in endogenous formation of N-nitroso compounds*. In: Bartsch, H., O'Neill, I. K., Castegnaro, M. & Okada, M., eds, *N-Nitroso Compounds: Occurrence and Biological Effects (CIRC, Publication scientifique n° 41)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 413-423
- Rossi, L., Barbieri, O., Sanguinetti, M., Cabral, J. R. P., Bruzzi, P. & Santi, L. (1982) Carcinogenicity study with technical-grade DDT and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene in hamsters. *Cancer Res.* (sous presse)
- Salvayre, R., Negre, A., Maret, A., Lenoir, G. & Douste-Blazy, L. (1981) Separation and properties of molecular forms of alpha-galactosidase and alpha-N-acetylgalactosaminidase from blood lymphocytes and lymphoid cell lines transformed by Epstein-Barr virus. *Biochem. biophys. Acta*, **659**, 445-456
- Saracci, R. (1981) *Approaches to the detection of interactive effects — Discussion*. In: Bithell, J. F. & Copp, R., eds, *Perspectives in Medical Statistics*, Londres, Academic Press, pp. 15-18
- Saracci, R. (1981) *Personal-environmental interactions in occupational epidemiology*. In: McDonald, J. C., ed., *Recent Advances in Occupational Health*, Edimbourg, Churchill Livingstone, pp. 119-129
- Saracci, R. (1981) *Environmental research*. In: Evered, D. & O'Connor, M., eds, *Collaboration in Medical Research in Europe. A CIBA Foundation Study Group*, Londres, Pitman, pp. 46-56
- Saracci, R. (1981) *The IARC Monograph Programme on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans as a contribution to the identification of occupational carcinogens*. In: Peto, R. & Schneiderman, M., eds, *Quantification of Occupational Cancer*, Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory, pp. 165-176
- Saracci, R. (1982) *Environmental control*. In: *Evaluation of Health Care*, Oxford, Oxford University Press (sous presse)
- Saracci, R. (1982) *Epidemiology*. In: *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, Genève, Bureau international du Travail (sous presse)
- Saracci, R. (1982) *An introduction to epidemiological methods*. In: *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, Genève, Bureau international du Travail (sous presse)
- Saracci, R., Baris, Y. I., Artvinli, M., Simonato, L. & Skidmore, J. W. (1982) Supplemental information on mesothelioma in Turkey (letter to the Editor). *J. occup. Med.*, **24**, 251-252
- Saracci, R., Giuntini, C., Paoletti, P., Fornai, E., Di Pede, F., Fazzi, P., DaPorto, R., Cipriani, M., Pistelli, G., Giuliano, G. & Dalle Luche, A. (1982) A comparison of the ability of different lung function tests to discriminate asymptomatic smokers and non-smokers. *Eur. J. resp. Dis.* (soumis pour publication)
- Saracci, R., Simonato, L., Baris, Y., Artvinli, M. & Skidmore, J. (1982) The age-mortality curve of endemic pleural mesothelioma in Karain, central Turkey. *Br. J. Cancer*, **45**, 147-149
- Seigneurin, J. M. & Lenoir, G. M. (1982) Pratique et interprétation de la sérologie virale Epstein-Barr. *Nouv. Presse med.* (sous presse)
- Shanmugaratnam, K., Lee, H. P. & Day, N. E. (1982) *Cancer Incidence in Singapore 1968-1977 (CIRC, Publication scientifique n° 47)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- Shiba, Y., Kanno, Y. & Yamasaki, H. (1982) Tumor promoting phorbol esters and mezerein reversibly inhibit asexual reproduction of hydra, presumably through their specific receptors (soumis pour publication)
- Simonato, L. (1981) Carcinogenic risk in the aluminium production industry: An epidemiological overview. *Med. Lav.*, **4**, 266-276

- Simonato, L. (1982) Occupational aspects of human exposure to carcinogens: The IARC monograph program contribution to their identification. *Cancer Detect. Prevent.* (sous presse)
- Simonato, L. (1982) Corrective measures and occupational carcinogens. *Cancer Detect. Prevent.* (sous presse)
- Simonato, L. (1982) *Cancro dello stomaco: Conoscenze attuali ed ipotesi eziologiche.* In: Lise, M., ed., *Cancer of the Stomach* (sous presse)
- Simonato, L. & Hawken, J. (1981) *Evidenza epidemiologica di rischio cancerogeno nell'industria.* In: *Proceedings of the 44th National Congress of the Italian Society of Occupational Medicine and Industrial Hygiene, Padua, 21-24 October, 1981*, pp. 155-164
- Simonato, L. & Saracci, R. (1982) *Cancer: occupational.* In: *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, Genève, Bureau international du Travail (sous presse)
- Sizaret, P. & Estève, J. (1982) *A reference preparation of pregnancy-specific beta-1-glycoprotein.* In: Walker, C., ed., *Pregnancy Proteins*, Sydney, Academic Press (sous presse)
- Sizaret, P., Estève, J., Schultz-Larsen, P. & Teisner, B. (1982) Comparative assays in three laboratories of serum specimens containing pregnancy-specific beta-1-glycoprotein with different proportions of the alpha variant. *J. Immunol. Meth.*, **50**, 309-317
- Sizaret, P., Malaveille, C., Brun, G., Aguelon, A. M. & Toussaint, G. (1982) Inhibition by specific antibodies of the mutagenicity of aflatoxin B<sub>1</sub> in bacteria. *Oncodevel. Biol. Med.* (sous presse)
- Sizaret, P., Malaveille, C., Montesano, R. & Frayssinet, C. (1982) Detection of aflatoxins and related metabolites by radioimmunoassay. *J. natl Cancer Inst.* (sous presse)
- Skala, H., Lenoir, G. M., Pichard, A. L., Vuillaume, M. & Dreyfus, J. C. (1982) Elevated NAD (P) glycohydrolase activity: a possible enzymatic marker for malignancy in Burkitt's lymphoma cells. *Blood*, **60**, 912-917
- Smith, P. G. & Day, N. E. (1981) *Matching and confounding in the design and analysis of epidemiological case-control studies.* In: Bithell, J. & Coppi, R., eds, *Perspectives in Medical Statistics*, Londres, Academic Press, pp. 39-64
- Smith, P. G., Pike, M. C., Hill, A. P., Breslow, N. E. & Day, N. E. (1981) Multivariate conditional logistic analysis of stratum-matched case-control studies (Algorithm AS 162). *Appl. Stat.*, **30**, 190-197
- de Thé, G., Ho, J. H. C. & Muir, C. S. (1982) *Nasopharyngeal carcinoma.* In: Evans, A. S., ed., *Viral Infections of Humans. Epidemiology and Control*, 2nd ed., New York, Plenum, pp. 621-652
- Tomatis, L. (1982) International research in occupational cancer. *Am. J. ind. Med.*, **3**, 1-2
- Tomatis, L. (1982) L'apporto della cancerogenesi sperimentale alla prevenzione primaria dei tumori umani. *Med. Lav.* (sous presse)
- Tomatis, L. & Bartsch, H. (1982) The contribution of experimental studies to the identification of environmental chemicals which are carcinogenic to humans. *Experientia* (sous presse)
- Tomatis, L., Breslow, N. E. & Bartsch, H. (1982) *Experimental studies in the assessment of human risk.* In: Schottenfeld, D. & Fraumeni, J. F., eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, Philadelphia, W. B. Saunders Co., pp. 44-73
- Tomatis, L., Cabral, J. R. P., Likhachev, A. J. & Ponomarev, V. (1981) Increased cancer incidence in the progeny of male rats exposed to ethylnitrosourea before mating. *Int. J. Cancer*, **28**, 475-478

- Tomatis, L., Cabral, J. R. P., Likhachev, A. J. & Ponomarkov, V. (1982) *Increased cancer incidence in the progeny of male rats exposed to ethylnitrosourea before mating*. In: Sugimura, T., Kondo, S. & Takebe, H., eds, *Environmental Mutagens and Carcinogens*, Tokyo, University of Tokyo Press, et New York, Alan R. Liss, pp. 231–238
- Tulinius, H., Day, N. E., Bjarnason, O., Geirsson, G., Johannesson, G., Liceaga de Gonzalez, M. A., Sigvaldason, H., Bjarnadottir, G. & Grimsdottir, K. (1982) Familial breast cancer in Iceland. *Int. J. Cancer*, **29**, 365–371
- Tuyns, A. J. (1981) Rapports entre alcool et cancers. *Concours med.*, **32**, 4999–5004
- Tuyns, A. J. (1982) *Alcohol*. In: Schottenfeld, D. & Fraumeni, J. F., eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, Philadelphia, W. B. Saunders Co., pp. 293–303
- Tuyns, A. J. (1982) *Incidence trends of laryngeal cancer in relation to national alcohol and tobacco consumption*. In: Magnus, K., ed., *Trends in Cancer Incidence, Causes and Practical Implications*, Washington, DC, Hemisphere, pp. 199–214
- Tuyns, A. J. (1982) *Oesophageal cancer in France*. In: Pfeiffer, C. J., ed., *Cancer of the Esophagus*, Boca Raton, FL, CRC Press (sous presse)
- Tuyns, A. J. (1982) Epidémiologie des cancers du côlon et du rectum. *Acta gastro-enterol. belg.* (sous presse)
- Tuyns, A. J. (1982) Sodium chloride and digestive tract cancers. *Nutrit. Cancer* (soumis pour publication)
- Tuyns, A. J. & Estève, J. (1982) Pipe, commercial and hand-rolled cigarette smoking in oesophageal cancer. *Int. J. Epidemiol.* (sous presse)
- Tuyns, A. J. & Hu, M. X. (1982) Changing smoking patterns in Calvados (France). *Br. J. Addict.* (sous presse)
- Tuyns, A. J., Péquignot, G., Gignoux, M. & Valla, A. (1982) Digestive tract cancer, alcohol and tobacco. *Int. J. Cancer* (sous presse)
- Tuyns, A. J., Hu, M. X. & Péquignot, G. (1982) Drinking patterns in the department of Calvados (France). *Rev. Epidemiol. Santé publ.* (soumis pour publication)
- Verschoyle, R. D. & Cabral, J. R. P. (1982) Investigation of the acute toxicity of some trimethyl and triethyl phosphorothioates with particular reference to those causing lung damage. *Arch. Toxicol.* (sous presse)
- Wahrendorf, J. (1981) *Approaches to the detection of interactive effects*. In: Bithell, J. & Coppi, R., eds, *Perspectives in Medical Statistics*, Londres, Academic Press, pp. 1–20
- Wahrendorf, J. (1982) Simultaneous analysis of different tumour types in a long-term carcinogenicity study with scheduled sacrifices (soumis pour publication)
- Wahrendorf, J. (1982) Routine statistics and clinical trials. *Biometrics* (sous presse)
- Wahrendorf, J. & Weber, E. (1981) *Analyse ordinaler Daten am Beispiel von Beobachtungsstudien*. In: Victor, N. et al., eds, *Therapiestudien, Proceedings of the 26th Annual Meeting et al.*, eds, *Therapiestudien, Proceedings of the 26th Annual Meeting of the GMDS*, Stuttgart, Gustav Fischer Verlag, pp. 538–546
- Walker, E. A., Pignatelli, B. & Friesen, M. (1982) The role of phenols in catalysis of nitrosamine. *J. Agric. Food Chem.*, **33**, 81–88

- Walter, S. D. & Day, N. E. (1982) Estimation of the duration of a pre-clinical disease state using screening data (soumis pour publication)
- Wiels, J., Lenoir, G. M., Fellous, M., Lipinski, M., Salomon, J. C., Tétaud, C. & Tursz, T. (1982) A monoclonal antibody with anti-Burkitt lymphoma specificity. I. Analysis of human haematopoietic and lymphoid cell lines. *Int. J. Cancer*, **29**, 653-658
- Wilbourn, J. D. & Montesano, R. (1982) Phthalate ester carcinogenicity: the past. *Environ. Health Perspect.* (sous presse)
- Yamasaki, H., Cabral, J. R. P., Galendo, D. & Tomatis, L. (1982) Two-stage carcinogenesis on skin and in internal organs of C57BL/B6 mice. *Toxicologist*, **2**, 63
- Yamasaki, H., Drevon, C. & Martel, N. (1982) *In vitro* studies on the mechanism of tumor promoter-mediated inhibition of cell differentiation. In: Hecker, E., ed., *Cocarcinogenesis and Biological Effects of Tumor Promoters*, New York, Raven Press, pp. 359-377
- Yamasaki, H., Drevon, C. & Martel, N. (1982) Specific binding of phorbol esters to Friend erythroleukemia cells — General properties, down regulation and relationship to cell differentiation. *Carcinogenesis* (sous presse)
- Yamasaki, H., Martel, N., Fusco, A. & Ostertag, W. (1982) Continuous suppression of globin gene expression and differentiation of Friend erythroleukemia cells by TPA despite the loss of TPA binding sites by down regulation (soumis pour publication)
- Yamasaki, H. & Weinstein, I. B., (1982) *Cellular and molecular mechanisms of tumor promotion and their implications with respect to risk assessment*. In: Vouk, V. B., ed., *Proceedings of SGOMSEC Workshop* (sous presse)
- Yamasaki H., Wilbourn, J. D. & Haroun, L. (1982) *Use of data from short-term tests in the evaluation of the carcinogenicity of environmental chemicals to humans*. In: Sorsa, M. & Vainio, H., eds, *Mutagens in our Environment*, New York, Alan R. Liss, Inc. (sous presse)
- Zaridze, D. G. (1982) Epidemiology of large bowel cancer. *Vopr. Oncol.*, **28**, 3-15
- Zaridze, D. G. (1982) Etiology of large bowel cancer (review of risk factors). *J. natl Cancer Inst.* (sous presse)
- Zaridze, D. G. (1982) *Epidemiology of large bowel cancer* (Meeting Abstract). In: *Proceedings of the 13th International Cancer Congress, September 8-15, 1982, Seattle, WA*, p. 484
- Zaridze, D. G. & Boyle, P. (1982) *Epidemiology of cancer of the prostate* (Meeting Abstract). In: *Proceedings of the 13th International Cancer Congress, September 8-15, 1982, Seattle, WA*, p. 480
- Boursiers du CIRC:*
- Bomford, A. B. & Munro, H. N.** (1980) *Byosynthesis of ferritin and isoferritin*. In: Jacobs, A. & Worwood, M., eds, *Iron in Biochemistry and Medicine*, Londres, Academic Press, pp. 173-202
- Conlon-Hollingshead, C., **Bomford, A. & Munro, H. N.** (1980) Characterization of rat liver ferritin synthesized *in vitro*. *Fed. Proc.*, **39**, 6 (Abstract 2883)
- O'Neill-Cutting, M., **Bomford, A. & Munro, H. N.** (1981) Effect of excess dietary zinc on tissue storage of iron in the rat. *J. Nutrit.* (sous presse)

Les publications de l'OMS peuvent être commandées, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un libraire, aux adresses suivantes:

- AFRIQUE DU SUD:** Van Schaik's Bookstore (Pty) Ltd, P.O. Box 724, Church Street 268, PRETORIA 0001
- ALGERIE:** Société Nationale d'Édition et de Diffusion, 3 bd Zirouf Youcef, ALGER
- ALLEMAGNE, RÉPUBLIQUE FÉDÉRALE D':** Govi-Verlag GmbH, Ginnheimerstrasse 20, Postfach 5360, 6236 ESCHBORN — W. E. Saarbach, Postfach 101 610, Follerstrasse 2, 5000 COLOGNE I — Alex. Horn, Spiegelgasse 9, Postfach 3340, 6200 WIESBADEN
- ARGENTINE:** Carlos Hirsch SRL, Florida 165, Galerías Güemes, Escriorio 453/465, BUENOS AIRES
- AUSTRALIE:** Hunter Publications, 58A Gipps Street, COLLINGWOOD, VIC 3066 — Australian Government Publishing Service (Mail order sales), P.O. Box 84, CANBERRA A.C.T. 2600; or over the counter from Australian Government Publishing Service Bookshops at: 70 Alinga Street, CANBERRA CITY A.C.T. 2600; 294 Adelaide Street, BRISBANE, Queensland 4000; 347 Swanson Street, MELBOURNE VIC 3000; 309 Pitt Street, SYDNEY N.S.W. 2000; Mt Newman House, 200 St. George's Terrace, PERTH WA 6000; Industry House, 12 Pirie Street, ADELAIDE SA 5000, 156-162 Macquarie Street, HOBART TAS 7000 — R. Hill & Son Ltd, 60R St. Kilda Road, MELBOURNE, VIC 3004; Lawson House, 10-12 Clark Street, CROW'S NEST, NSW 2065
- AUTRICHE:** Gerold & Co., Graben 31, 1011 VIENNE I
- BANGLADESH:** Coordonnateur des Programmes OMS, G.P.O. Box 250, DACCA 5 — The Association of Voluntary Agencies, P.O. Box 5045, DACCA 5
- BELGIQUE:** Office international de Librairie, 30 avenue Marnix, 1050 BRUXELLES — *Abonnements à Santé du Monde seulement:* Jean de Lannoy, 202 avenue du Roi, 1060 BRUXELLES
- BIRMANIE:** voir Inde, Bureau régional de l'OMS
- BRESIL:** Biblioteca Regional de Medicina OMS/OPS, Unidade de Venda de Publicações, Caixa Postal 20.381, Vila Clementino, 04023 SÃO PAULO, S.P.
- CANADA:** Association canadienne d'Hygiène publique, 1335 Carling Avenue, Suite 210, OTTAWA, Ont. K1Z 8N8. *Les demandes d'abonnement, accompagnées d'un chèque au nom de la Banque Royale du Canada, Ottawa, compte Organisation mondiale de la Santé, peuvent également être envoyées à l'Organisation mondiale de la Santé, P.O. Box 1800, Postal Station B, OTTAWA, Ont. K1P 5R5*
- CHINE:** China National Publications Import & Export Corporation, P.O. Box 88, BEIJING (PEKING)
- CHYPRE:** "MAM", P.O. Box 1722, NICOSIA
- COLOMBIE:** Distribubros Ltd, Pio Alfonso Garcia, Carrera 4a, Nos 36-119, CARTHAGÈNE
- DANEMARK:** Munksgaard Export and Subscription Service, Nørre Søgade 35, 1370 COPENHAGUE K (Tél: +45 1 12 85 70)
- ÉGYPTE:** Osiris Office for Books and Reviews, 50 Kasr El Nil Street, LE CAIRE
- EL SALVADOR:** Libreria Estudiantil, Edificio Comercial B No 3, Avenida Libertad, SAN SALVADOR
- ÉQUATEUR:** Libreria Científica S.A., P.O. Box 362, Luque 223, GUAYAQUIL
- ESPAGNE:** Comercial Athenium S.A., Consejo de Ciento 130-136, BARCELONE 15, General Moscardó 29, MADRID 20 — Librería Díaz de Santos, Lagasca 95 y Maldonado 6, MADRID 6; Balmes 417 y 419, BARCELONE 22
- ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE:** *Pour toute commande hors abonnement:* WHO Publications Centre USA, 49 Sheridan Avenue, ALBANY, N.Y. 12210. *Abonnements:* Les demandes d'abonnement, accompagnées d'un chèque au nom de Chemical Bank, New York, Account World Health Organization, doivent être envoyées à World Health Organization, P.O. Box 5284, Church Street Station, NEW YORK, N.Y. 10249. *La correspondance concernant les abonnements doit être adressée à l'Organisation mondiale de la Santé, Distribution et Vente, 1211 GENEVE 27, Suisse. Les publications sont également disponibles auprès de United Nations Bookshop, NEW YORK, N.Y. 10017 (venue au détail seulement)*
- FIDJI:** Coordonnateur des Programmes OMS, P.O. Box 113, SUVA
- FINLANDE:** Akateeminen Kirjakauppa, Keskuskatu 2, 00101 HELSINKI 10
- FRANCE:** Librairie Arnette, 2, rue Casimir-Delavigne, 75006 PARIS
- GHANA:** Fides Enterprises, P.O. Box 1628, ACCRA
- GRÈCE:** G. C. Eleftheroudakis S.A., Librairie internationale, rue Nikis 4, ATHÈNES (T. 126)
- HAÏTI:** Max Bouchereau, Librairie «A la Caravelle», Boîte postale 111-B, PORT-AU-PRINCE
- HONG KONG:** Hong Kong Government Information Services, Beaconsfield House, 6th Floor, Queen's Road, Central, VICTORIA
- HONGRIE:** Kultúra, P.O.B. 149, BUDAPEST 62 — Akadémiai Könyvesbolt, Váci utca 22, BUDAPEST V
- INDE:** Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est, World Health House, Indraprastha Estate, Mahatma Gandhi Road, NEW DELHI 110002 — Oxford Book & Stationery Co., Scindia House, NEW DELHI 110001; 17 Park Street, CALCUTTA 700016 (Sous-agent)
- INDONÉSIE:** P. T. Kalman Madia Pusaka, Pusat Perdagangan Senen, Block 1, 4th Floor, P.O. Box 3433/Jkt, DJAKARTA
- IRAQ:** Ministry of Information, National House for Publishing, Distributing and Advertising, BAGDAD
- IRLANDE:** TDC Publishers, 12 North Frederick Street, DUBLIN 1
- ISLANDE:** Snaebjörn Jonsson & Co., P.O. Box 1131, Hafnarstræti 9, REYKJAVIK
- ISRAËL:** Heitiger & Co., 3 Nathah Strauss Street, JÉRUSALEM
- ITALIE:** Edizioni Minerva Medica, Corso Bramante 83-85, 10126 TORIN — Via Lamarmora 3, 20100 MILAN
- JAPON:** Maruzen Co. Ltd, P.O. Box 5050, Tokyo International, 100-31 KOWEIT: The Kuwait Bookshops Co. Ltd, Thunayan Al-Ghanem Bldg, P.O. Box 2942, KOWEIT
- LIBAN:** The Levant Distributors Co. S.A.R.L., Box 1181, Makdassi Street, Hanna Bldg, BEYROUTH
- LUXEMBOURG:** Librairie du Centre, 49 bd Royal, LUXEMBOURG
- MALAISIE:** Coordonnateur des Programmes OMS, Room 1004, 10th Floor, Wisma Lim Foo Yong (formerly Fitzpatrick's Building), Jalan Raja Chulan, KUALA LUMPUR 05-10; P.O. Box 2550, KUALA LUMPUR 01-02 — Parry's Book Centre, K. L. Hilton Hotel, Jln. Treacher, P.O. Box 960, KUALA LUMPUR
- MALAWI:** Malawi Book Service, P.O. Box 30044, Chichili, BLANTYRE 3
- MAROC:** Éditions La Porte, 281 avenue Mohammed V, RABAT
- MEXIQUE:** La Prensa Médica Mexicana, Ediciones Científicas, Pasco de las Facultades 26, Apt. Postal 20-413, MEXICO 20, D.F.
- MONGOLIE:** voir Inde, Bureau régional de l'OMS
- MOZAMBIQUE:** INLD, Caixa Postal 4030, MAPUTO
- NÉPAL:** voir Inde, Bureau régional de l'OMS
- NIGÉRIA:** University Bookshop Nigeria Ltd, University of Ibadan, IBADAN
- NORVÈGE:** J. G. Tanum A/S, P.O. Box 1177 Sentrum, OSLO 1
- NOUVELLE-ZÉLANDE:** Government Printing Office, Publications Section, Mulgrave Street, Private Bag, WELLINGTON 1; Walter Street, WELLINGTON, World Trade Building, Cubacade, Cuba Street, WELLINGTON. *Government Bookshops at:* Hattinford Burton Building, Rutland Street, Private Bag, AUCKLAND, 159 Hereford Street, Private Bag, CHRISTCHURCH; Alexandra Street, P.O. Box 857, HAMILTON; T & G Building, Princes Street, P.O. Box 1104, DUNEDIN — R. Hill & Son, Ltd, Ideal House, Cnr Gillies Avenue & Eden St., Newmarket, AUCKLAND 1
- PAKISTAN:** Mirza Book Agency, 65 Shahrah-E-Quaid-E-Azam, P.O. Box 729, LAHORE 3
- PAPOUASIE-NOUVELLE-GUINÉE:** Coordonnateur des Programmes OMS, P.O. Box 5896, BOROKO
- PAYS-BAS:** Medical Books Europe BV, Noorderwal 38, 7241 BL LOCHEM
- PHILIPPINES:** Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental, P.O. Box 2932, MANILLE — The Modern Book Company Inc., P.O. Box 632, 922 Rizal Avenue, MANILLE 2800
- POLOGNE:** Składnica Księgarska, ul Mazowiecka 9, 00052 VARSOVIE (*sauf périodiques*) — BKWZ Ruch, ul Wronia 23, 00840 VARSOVIE (*périodiques seulement*)
- PORTUGAL:** Livraria Rodrigues, 186 Rua do Ouro, LISBONNE 2
- RÉPUBLIQUE ARABIE SYRIENNE:** M. Farras Kekhia, P.O. Box No. 5221, ALEP
- RÉPUBLIQUE DE CORÉE:** Coordonnateur des Programmes OMS, Central P.O. Box 540, SÉOUL
- RÉPUBLIQUE DÉMOCRATIQUE ALLEMANDE:** Buchhaus Leipzig, Postfach 140, 701 LEIPZIG
- RÉPUBLIQUE DÉMOCRATIQUE POPULAIRE LAO:** Coordonnateur des Programmes OMS, P.O. Box 343, VIENTIANE
- ROYAUME-UNI:** H.M. Stationery Office: 49 High Holborn, LONDRES WC1V 6HB; 13a Castle Street, EDMIBOURG EH12 3AR; 41 The Hayes, CARDIFF CF1 1JW; 80 Chichester Street, BELFAST BT1 4UY; Brazenose Street, MANCHESTER M60 8AS; 258 Broad Street, BIRMINGHAM B1 2HE; Southey House, Wine Street, BRISTOL BS1 2BQ. *Toutes les commandes postales doivent être adressées de la façon suivante:* P.O. Box 569, LONDRES SE1 9NH
- SIERRA LEONE:** Njala University College Bookshop (University of Sierra Leone), Private Mail Bag, FREETOWN
- SINGAPOUR:** Coordonnateur des Programmes OMS, 144 Moulin Road, SINGAPOUR 1130; Newton P.O. Box 31, SINGAPOUR 9122 — Select Books (Pte) Ltd, 215 Tanglin Shopping Centre, 2/F, 19 Tanglin Road, SINGAPOUR 10
- SRI LANKA:** voir Inde, Bureau régional de l'OMS
- SUEDE:** Aktiebolaget C. E. Fritzes Kungl. Hovbokhandel, Regeringsgatan 12, 103 27 STOCKHOLM
- SUISSE:** Medizinischer Verlag Hans Huber, Länggass Strasse 76, 3012 BERNE 9
- TCHÉCOSLOVAQUIE:** Artia, Ve Smečkach 30, 111 27 PRAGUE 1
- THAÏLANDE:** voir Inde, Bureau régional de l'OMS
- TUNISIE:** Société Tunisienne de Diffusion, 5 avenue de Carthage, TUNIS
- TURQUIE:** Haset Kitapevi, 469 Istiklal Caddesi, Beyoglu, ISTANBUL
- URSS:** *Pour les lecteurs d'URSS qui désirent les éditions russes:* Komsomolskij prospect 18, Medicinskaja Kniga, MOSCOU — *Pour les lecteurs hors d'URSS qui désirent les éditions russes:* Kuzneckij most 18, Mezdunarodnaja Kniga, MOSCOU G-200
- VENEZUELA:** Editorial Interamericana de Venezuela C.A., Apartado 50.785, CARACAS 105 — Librería del Este, Apartado 60.337, CARACAS 106 — Librería Médica Paris, Apartado 60.681, CARACAS 106
- YUGOSLAVIE:** Jugoslovenska Knjiga, Terazije 27/II, 11000 BELGRADE
- ZAÏRE:** Librairie universitaire, avenue de la Paix No 167, B.P. 1682, KINSHASA I

Des conditions spéciales sont consenties pour les pays en développement sur demande adressée aux Coordonnateurs des Programmes OMS ou aux Bureaux régionaux de l'OMS énumérés ci-dessus ou bien à l'Organisation mondiale de la Santé, Service de Distribution et de Vente, 1211 Genève 27, Suisse. Dans les pays où un dépositaire n'a pas encore été désigné, les commandes peuvent être adressées également à Genève, mais le paiement doit alors être effectué en francs suisses, en livres sterling ou en dollars des États-Unis.

Prix: Fr. s. 12.—, US\$ 7.00

Prix sujets à modification sans préavis.

C/1/82