

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER

RAPPORT ANNUEL

1983

CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER
LYON

1983

ISBN 92 832 2083 8

IMPRIMÉ EN SUISSE

**Centre international de Recherche sur le Cancer
150, cours Albert-Thomas
69372 Lyon Cedex 08, France**

TABLE DES MATIÈRES

Personnel du CIRC	11
Introduction	19
Etudes sur l'étiologie et la prévention	29
1. Etudes sur la distribution géographique et l'évolution dans le temps	29
a) <i>Cancer Incidence in Five Continents</i>	29
b) Fardeau mondial du cancer	29
c) Cancer dans les pays en développement	30
i) Etude collective internationale sur la fréquence relative du cancer	30
ii) Soutien aux registres du cancer	30
iii) Enregistrement du cancer au Soudan	31
d) Evolution dans le temps	32
e) Indicateurs sociaux du cancer dans la Communauté économique européenne	33
2. Détermination des risques environnementaux et professionnels	33
a) Cancérogénicité des particules inhalables	33
i) Production de fibres minérales artificielles	33
ii) Utilisateurs de fibres minérales artificielles	35
iii) Mésothéliome en Turquie centrale	35
iv) Silicose et cancer du poumon	36
b) Etude internationale des personnes exposées à des substances contaminées par la dioxine	36
c) Etude cas-témoins des conséquences lointaines des pesticides sur la santé humaine en Colombie	38
d) Faisabilité d'une étude de cohorte, dans plusieurs centres, sur l'usage du tabac, le cholestérol sérique et l'alimentation	38
e) Collaboration internationale dans les études d'observation (programme SEARCH)	38
f) Analyse de cancérogènes de l'environnement et assurance de la qualité des analyses	39
i) Programme international de dosage des mycotoxines	39
ii) Méthodes d'analyse pour la recherche des cancérogènes dans les échantillons environnementaux	40
iii) Ochratoxine A dans les denrées alimentaires: relations avec la néphropathie et le cancer de la vessie	40
g) Caractérisation de substances biologiquement actives dans des mélanges complexes d'origine environnementale	41

i)	Les produits de pyrolyse de l'opium et leur rôle éventuel dans le cancer oesophagien en Iran	41
ii)	Présence, formation et effets toxiques des constituants de la noix de bétel	44
iii)	Caractérisation de principes actifs dans des végétaux locaux au Pakistan	45
h)	<i>Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques</i>	45
i)	Revue du cancer professionnel	48
j)	Utilisation des antécédents professionnels dans les études cas-témoins pour détecter les cancérogènes professionnels	48
3.	Etudes axées sur la localisation	49
a)	Etudes étiologiques sur le cancer du foie	49
i)	Etudes sur l'aflatoxine et l'hépatite B au Swaziland	49
ii)	Etude de cohorte sur le virus de l'hépatite B et le cancer du foie	51
iii)	Virus de l'hépatite B, aflatoxine et cancer du foie aux Philippines	51
iv)	Etudes d'intervention à l'aide de vaccin contre le virus de l'hépatite B	52
b)	Cancers des voies digestives	53
i)	Lésions précancéreuses de l'oesophage en République populaire de Chine	53
ii)	Lésions précancéreuses de la muqueuse buccale et de l'oesophage en Ouzbékistan (URSS)	54
iii)	Cancer de l'estomac	54
c)	Nitrosation <i>in vivo</i> , déficits nutritionnels, lésions précancéreuses et cancers des voies digestives	55
i)	Lésions précancéreuses de l'oesophage	55
ii)	Lésions précancéreuses de l'estomac	57
d)	Cancers du pancréas, de la vésicule et des voies biliaires	59
e)	Etude néerlandaise de cas et de témoins sur le cancer prostatique	60
f)	Epidémiologie descriptive de certaines localisations du cancer	61
i)	Cancer des enfants	61
ii)	Mélanome malin	61
iii)	Cancer du larynx	62
iv)	Cancer du pancréas	64
4.	Nutrition et cancer	64
a)	Etude cas-témoins sur les polypes adénomateux du gros intestin	64
b)	Etude prospective sur le rôle de l'alimentation et des facteurs connexes dans les cancers de certaines localisations	64
c)	Cancer des voies digestives en Belgique	65
d)	Cancer du gros intestin en Grèce	65
e)	Etude de l'alimentation en épidémiologie du cancer	66
f)	Etudes sur l'alcool et le cancer	68
i)	Cancers oesophagien et autres en Normandie	68
ii)	Cancer du larynx et de l'hypopharynx en Europe méridionale	70
iii)	Articles de critique sur l'alcool et le cancer	70

5.	Génétique et cancer	70
	a) Détermination de conditions génétiques prédisposantes	70
	b) Association entre le profil HLA et le cancer du rhinopharynx	71
6.	Rôle des virus dans l'étiologie du cancer humain	72
	a) Etudes sur le lymphome de Burkitt en Afrique centrale	72
	b) Etudes sur le lymphome de type Burkitt en Afrique du Nord	72
	c) Etudes sur le lymphome de type Burkitt en France	73
7.	Les paramètres biochimiques, métaboliques et cytogénétiques comme indicateurs de la sensibilité individuelle au cancer chimio-induit	73
	a) Les paramètres biochimiques et cytogénétiques comme indicateurs de la sensibilité individuelle au cancer induit par les composés <i>N</i> -nitrosés chez le rongeur	73
	b) Etudes sur le métabolisme du benzo [<i>a</i>] pyrène dans des échantillons chirurgicaux de tissu et de muqueuse pulmonaires de sujets atteints ou non de cancer du poumon	74
	c) Purification du cytochrome P-450 catalysant la déméthylation de la <i>N</i> -nitrosodiméthylamine et préparation de son anticorps	75
	d) Métabolisme hépatique des médicaments et mutagénicité, à médiation de microsomes hépatiques, des cancérigènes dans des souches murines caractérisées comme métabolisant lentement ou rapidement la débrisoquine	75
	e) Effets des constituants alimentaires sur la peroxydation des lipides/le métabolisme des composés étrangers et rôle dans l'initiation/la progression tumorale	76
	Etudes sur les mécanismes de la cancérogenèse	78
1.	Etudes sur la réparation de l'ADN et le métabolisme des cancérigènes	78
	a) Modulation de la réparation de l'ADN dans des cellules de foie de rat parenchymateuses et non parenchymateuses	78
	b) Effets de l'âge sur la méthylation et la réparation de l'ADN chez des rats exposés à la <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -nitroso-urée	78
	c) Elimination de la méthyl- <i>O</i> ⁶ guanine de l'ADN par des extraits de tissu mammalien	79
	d) Activation du dibenzo [<i>a,e</i>] fluoranthène en mutagènes bactériens	80
	e) Activation de la diméthylnitramine en agents alcoylants et mutagènes	81
2.	Conséquences biologiques des produits d'addition cancérigène-ADN et détection de ces produits par des anticorps	81
	a) Etudes sur le chlorure de vinyle	81
	b) Influence de l'âge sur l'induction de foyers préneoplasiques et sur l'alcoylation de l'ADN hépatique de rat par le chlorure de vinyle	83
3.	Modes d'action des promoteurs tumoraux	83
	a) Caractérisation d'un facteur placentaire humain qui inhibe la liaison spécifique des esters de phorbol	83
	b) Inhibition de la communication intercellulaire par les promoteurs tumoraux	84

c)	Effets membranaires des esters de phorbol dans des cellules épithéliales de foie de rat en culture	85
d)	Transformation cellulaire biphasée <i>in vitro</i>	90
e)	Cancérogénèse biphasée <i>in vivo</i>	90
f)	Effets quantitatifs des initiateurs et des promoteurs tumoraux	90
g)	Action des esters de phorbol promoteurs tumoraux sur les cellules épidermiques humaines	92
h)	Rôle des cocancérogènes et des promoteurs en cancérogénèse humaine et expérimentale, Budapest, 16-18 mai 1983	92
4.	Cancérogénèse et mutagenèse chimiques dans des cellules en culture	93
a)	Mutagenèse et transformation dans les cellules BALB/3T3	93
b)	Marqueurs cellulaires et biochimiques de la transformation néoplasique dans des cellules épithéliales en culture	93
c)	Les agents cancérogènes comme facteurs déterminants de la vitesse de croissance tumorale et du pouvoir métastatique	94
d)	Mutagenèse d'un gène bactérien, <i>ECogpt</i> , dans des cellules humaines	94
e)	Etude d'une épreuve <i>in vitro</i> pour la mesure des modifications génétiques dans les cellules mammaliennes	95
5.	Rôle des anomalies cytogénétiques dans l'étiologie du cancer humain	96
a)	Sérologie du virus d'Epstein-Barr	96
b)	Cultures cellulaires de lymphomes de type Burkitt	96
c)	Recherches cytogénétiques sur les cellules lymphoïdes	96
d)	Etudes moléculaires sur les cellules de lymphome de Burkitt	97
e)	Etudes chromosomiques sur les cellules du sarcome d'Ewing	97
f)	Relations entre le caryotype des cellules cancéreuses et les facteurs étiologiques	98
6.	Cancérogénèse périnatale	99
7.	Méthodes de classement des cancérogènes chimiques selon leur mode d'action	100
	Amélioration de la collecte des données et des méthodes de recherche	102
1.	Amélioration de la collecte des données épidémiologiques	102
a)	Registres du cancer	102
i)	Association internationale des Registres du Cancer	102
ii)	Groupe d'étude sur l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine	102
iii)	Fondements juridiques de l'enregistrement du cancer	103
b)	Ordinateurs et enregistrement du cancer	103
i)	Enquête sur l'utilisation de l'ordinateur dans les registres du cancer	103
ii)	Système micro-informatique pour les registres du cancer	103
c)	Classification et nomenclature: normalisation	104
i)	Dixième Révision de la Classification internationale des Maladies	104
ii)	Tumeurs multiples	104
d)	Cartographie du cancer	105
i)	Atlas de mortalité	105
ii)	Atlas d'incidence du cancer	105

e)	Monographies d'épidémiologie descriptive	107
i)	Incidence du cancer chez les migrants en Israël	107
ii)	Incidence du cancer à Singapour	107
2.	Elaboration de méthodes statistiques	107
a)	Elaboration de méthodes statistiques pour la recherche sur le cancer	107
i)	Méthodes statistiques pour les études épidémiologiques	107
ii)	Méthodes statistiques pour les études de cancérogénicité	108
iii)	Aspects statistiques des expériences de mutagénicité	108
b)	Diffusion de méthodes statistiques pour la recherche sur le cancer	108
i)	L'analyse des études de cohorte	108
ii)	Analyse statistique des expériences de longue durée sur l'animal	109
c)	Estimation quantitative du risque de cancer	109
d)	Evaluation des programmes de dépistage précoce	110
i)	Estimation de paramètres — sensibilité et histoire naturelle — dans le cancer du col utérin	110
ii)	Cancer du sein	111
iii)	Modèle de simulation informatique du dépistage par cytologie cervicale	111
e)	Elaboration de bases de données statistiques en épidémiologie du cancer	111
i)	Etude internationale visant à évaluer les dangers de l'exposition aux rayonnements chez les malades atteintes de cancer du col utérin	111
ii)	Effets cancérogènes de la chimiothérapie du cancer	113
iii)	Etudes collectives en Islande	114
f)	Propriétés de petit échantillon de certains estimateurs d'un rapport de risque commun	114
3.	Méthodes de détection des cancérogènes	114
a)	Evaluation de systèmes d'épreuve: nitrosation <i>in vivo</i> et hépatocarcinogénèse	114
b)	Tests de courte durée pour la détection des cancérogènes	115
i)	Comparaison quantitative de la cancérogénicité et de la mutagénicité de huit agents agissant directement	115
ii)	Expérimentation de certaines substances chimiques à l'aide de multiples épreuves de courte durée pour la détection des cancérogènes/mutagènes	115
iii)	Détection de cancérogènes par l'épreuve <i>Salmonella</i> /hépatocyte de rat	116
c)	Formation endogène et détection des cancérogènes	117
i)	Etude dose-réponse sur la formation de la <i>N</i> -nitrosoproline chez le rat <i>in vivo</i> et modèle cinétique déduit pour prévoir les effets cancérogènes de la nitrosation endogène	117
ii)	Propriétés nitrosantes du bis-méthylthiodifé-tétranitrosyle (méthylester de rouge Roussin), composé nitrosé isolé de légumes marinés consommés en Chine septentrionale	117
iii)	Identification de nouveaux composés <i>N</i> -nitrosés dans l'urine humaine	118

iv)	Excrétion des acides <i>N</i> -nitroso-aminés chez les animaux axéniques et «conventionnels»	119
v)	Marqueurs pour l'évaluation de l'apport individuel de nitrate alimentaire chez les sujets humains	120
vi)	Influence des catalyseurs/inhibiteurs sur la formation des composés <i>N</i> -nitrosés <i>in vivo/in vitro</i>	120
vii)	Mise au point et utilisation d'agents de piégage micro-encapsulés	121
d)	Conférence de travail du CIRC sur les composés <i>N</i> -nitrosés — effets biologiques et importance pour le cancer humain	122
e)	Recueils de méthodes d'analyse des cancérogènes de l'environnement	123
f)	Réseau international d'épreuves de cancérogénicité	124
g)	Techniques immunologiques et biochimiques pour détecter l'exposition aux cancérogènes	126
i)	Mise au point de dosages radio-immunologiques pour surveiller l'exposition à l'aflatoxine B ₁	126
ii)	Détection des bases alcloylées de l'ADN dans les tissus humains	126
iii)	Anticorps monoclonaux dirigés contre la méthyl- <i>O</i> ⁶ guanine	127
4.	Enquête sur les collections existantes de matériel biologique humain	128
5.	Destruction des déchets cancérogènes de laboratoire	128
a)	Collecte des données	129
b)	Evaluation de la bibliographie et préparation de monographies	129
c)	Epreuves et élaboration de méthodes	129
i)	Dégradation chimique des hydrazines et épreuves de mutagénicité des résidus	129
ii)	Dégradation chimique des nitrosamides et épreuves de mutagénicité des résidus	131
iii)	Elaboration de méthodes et épreuves de mutagénicité des résidus de la dégradation des hydrocarbures aromatiques polycycliques	131
iv)	Evaluation de techniques de décontamination	132
v)	Dégradation des amines aromatiques et épreuves de mutagénicité des résidus	132
vi)	Extraction d'hydrocarbures aromatiques polycycliques de solutions huileuses	132
d)	Mise en œuvre d'études collectives	133
e)	Evaluation finale de documents et publication	133
	Soutien technique	134
1.	Services de calcul et soutien statistique	134
2.	Soutien bibliographique	134
a)	Services de bibliothèque	134
b)	Services bibliographiques informatisés	134
3.	Services communs de laboratoire	135

Enseignement et formation	136
1. Bourses de formation à la recherche	136
a) Comité de Sélection des Boursiers	136
b) Bourses attribuées	136
2. Cours de formation	138
3. Réunions	140
4. Publications	141
a) Nouveaux ouvrages	141
b) Publications en préparation	142
c) Distribution et ventes	142
d) Illustrations scientifiques	144
5. Enquêtes sur les travaux de recherche en cours	144
a) Centre d'échanges d'informations sur les recherches en cours en épidémiologie du cancer	144
b) Enquête sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité	145
6. Spécialistes scientifiques extérieurs	146
Annexe 1. Etats participants et représentants à la vingt-quatrième session du Conseil de Direction du CIRC, 28-29 avril 1983	148
Annexe 2. Membres du Conseil scientifique du CIRC à la dix-neuvième session, 11-13 janvier 1983	150
Annexe 3. Accords de recherche conclus par le CIRC avec diverses institutions et en cours d'exécution, 1 ^{er} juillet 1982-30 juin 1983	151
Annexe 4. Spécialistes scientifiques collaborant avec le Centre	158
Annexe 5. Réunions et conférences-ateliers organisées par le CIRC en 1982-1983	167
Annexe 6. Travailleurs scientifiques et personnalités venus en visite au CIRC (juillet 1982-juin 1983)	170
Annexe 7. Conférenciers venus au CIRC (juillet 1982-juin 1983)	185
Annexe 8. Rapports techniques internes, 1982-1983	187
Annexe 9. Travaux publiés ou soumis pour publication par le personnel et les boursiers du CIRC	188
Index	200

PERSONNEL DU CIRC

Bureau du Directeur

Directeur	D ^r L. TOMATIS
Spécialiste scientifique principal	D ^r G. O'CONNOR (depuis mai 1983)
Assistant d'administration	Mme E. RIVIÈRE
Secrétaire	Mme W. FÈVRE-HLAHOLUK (depuis mai 1983)

Unité de la Formation à la Recherche et des Liaisons extérieures

Chef de l'unité	D ^r W. DAVIS (jusqu'en octobre 1982)
Président du Comité de Sélection des Boursiers	D ^r R. MONTESANO (depuis novembre 1982)
Bibliothécaire	Mme A. NAGY-TIBORCZ
Assistant d'administration	Mme M. DAVIS
Assistant de bibliothèque	Mme L. OSSETIAN
Secrétaire	Mme C. DÉCHAUX
Consultant	D ^r W. DAVIS (depuis décembre 1982)

Services d'Édition/Rédaction et des Publications

Chef des services	Mme E. HESELTINE (depuis octobre 1982)
Commis technicien/ Analyste de recherche	Mme M. COUDERT
Commis	Mme J. THÉVENOUX
Commis	Mme M.-M. COURCIER (depuis mai 1983; à temps partiel)
Secrétaire	Mlle E. WELTON
Assistant photographe	M. G. MOLLON
Dessinateur	M. J. DÉCHAUX

Division de l'Epidémiologie et de la Biostatistique

Assistant d'administration Secrétaire	Mme A. GESER Mlle A. SHANNON
--	---------------------------------

Unité d'Epidémiologie analytique

Chef de l'unité par intérim	D ^r R. SARACCI
Spécialistes scientifiques:	D ^r G. ENGHOLM (depuis août 1982) D ^r N. MUÑOZ D ^r F. G. PEERS D ^r L. SIMONATO D ^r A. WALKER (depuis février 1983) D ^r D. ZARIDZE
Consultants:	D ^r C. AGTHE (jusqu'en août 1982) D ^r F. X. BOSCH (mars-avril 1983) D ^r A. GESER (jusqu'en octobre 1982) D ^r A. J. TUYNS (août 1982-juin 1983)
Spécialistes scientifiques extérieurs:	D ^r P. HONCHAR (mai-décembre 1982) D ^r P. van NOORD (octobre-décembre 1982)
Programmeur	Mlle M. BLETTNER (depuis mars 1983)
Secrétaires:	Mme S. DARTOY (depuis mai 1983) Mme W. FÈVRE-HLAHOLUK (jusqu'en avril 1983) Mme J. LAVALLÉE-HAWKEN Mme K. MASTERS Mlle K. PATRICK (jusqu'en décembre 1982) Mme S. STALLARD

Unité de Biostatistique

Chef de l'unité	D ^r N. E. DAY
Statisticiens:	D ^r J. ESTÈVE D ^r J. WAHRENDORF
Analystes:	Mlle B. CHARNAY M. X. NGUYEN-DINH

Programmeurs:	M. P. DAMIECKI (à titre temporaire) (septembre 1981–novembre 1982) Mme M. GONZALEZ (à titre temporaire) (jusqu'en mars 1983)
Spécialistes scientifiques extérieurs:	D ^r S. H. CHAN (septembre 1982–juin 1983) D ^r G. A. T. MAHON (jusqu'en mars 1983)
Boursier de recherche du CIRC	D ^r A. TZONOU (depuis septembre 1982)
Assistants statisticiens:	Mme A. ARSLAN Mlle D. MAGNIN
Secrétaires:	Mlle J. HAWKINS Mme J. MILLS (jusqu'en janvier 1983) Mme A. RIVOIRE (depuis février 1983)
Commis statisticiens:	M. M. JABOULIN Mme B. KAJO
Stagiaires:	M. G. BONASSI (jusqu'en juillet 1982) M. M. CESAR (depuis mai 1983)

Unité d'Epidémiologie descriptive

Chef de l'unité	D ^r C. S. MUIR
Spécialistes scientifiques:	D ^r D. M. PARKIN M. M. SMANS
Consultants:	Mlle A. HANAI (octobre 1981–septembre 1982) D ^r E. SCHIFFLERS (avril–septembre 1982) D ^r J. A. H. WATERHOUSE (mai–octobre 1982)
Boursier de recherche du CIRC	D ^r P. BOYLE (novembre 1981–novembre 1982)
Assistants techniques:	Mme E. DÉMARET Mme J. NECTOUX Mlle S. WHELAN
Secrétaires:	Mlle O. BOUVY Mlle A.-M. CORRE Mme A. ROMANOFF

Stagiaires: M. P. DELFOSSE
(octobre 1982-janvier 1983)
Mlle R. GOOSSENS
(octobre 1982-janvier 1983)

Division des Cancérogènes de l'Environnement

Assistant d'administration M. C. AUGROS

Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte

Chef de l'unité D^r H. BARTSCH

Spécialistes scientifiques: D^r A. AITIO (jusqu'en septembre 1982)
D^r M. CASTEGNARO
D^r M. FRIESEN
D^r E. HIETANEN (depuis novembre 1982)
D^r C. MALAVEILLE
D^r I. O'NEILL
M. H. OHSHIMA

Boursiers de recherche du CIRC: D^r V. KOBLJAKOV (depuis avril 1983)
D^r R. J. LAIB (jusqu'en août 1982)

Boursier de l'ADRC Mme E. ROBERT (jusqu'en novembre 1982)

Etudiants diplômés: M. A. POVEY (depuis février 1983)
Mlle R. CARTIER (depuis février 1983)

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. HAUTEFFUILLE
Mlle J. MICHELON
D^r B. PIGNATELLI

Secrétaires :
 Mme M.-M. COURCIER (jusqu'en avril 1983)
 Mlle Y. GRANJARD
 Mme D. MARCOU (depuis mai 1983)
 Mme Z. SCHNEIDER
 Mme M. WRIZEZ

Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse

Chef de l'unité : D^r R. MONTESANO

Spécialistes scientifiques : D^r J. R. P. CABRAL
 Mlle C. DREVON
 D^r V. GURTSEVITCH (depuis mai 1983)
 D^r G. LENOIR
 D^r A. LIKHACHEV
 D^r P. SIZARET (jusqu'en décembre 1982)
 D^r H. YAMASAKI

Consultants : Professeur R. SOHIER
 D^r H. TULINIUS (décembre 1982–mai 1983)

Boursiers de recherche du CIRC : D^r T. ENOMOTO (depuis septembre 1982)
 D^r J. HALL
 D^r A. LYUBIMOV (jusqu'en avril 1983)
 D^r D. UMBENHAUER

Spécialistes scientifiques extérieurs : D^r K. ATHANASIOU
 (depuis le 1^{er} juin 1983; bourse de la Fondation européenne pour la Science)
 Mme Y. ENOMOTO (depuis novembre 1982)
 D^r K. FUJIE
 (depuis avril 1983; bourse de la Préfecture d'Osaka)
 Mme E. MARK-VENDEL
 D^r A. VENKITARAMAN
 (bourse du Lady Tata Memorial Trust)

Etudiants diplômés : M. M. FONTVIELLE (depuis novembre 1982)
 Mlle E. HAMEL
 Mlle O. MARITAZ (jusqu'en septembre 1983)
 M. F. PELLOQUIN
 D^r I. PHILIP (jusqu'en octobre 1982)

Assistant technique : Mlle C. BONNARDEL

Techniciens:	Mme A. M. AGUELON-PÉGOURIES Mlle H. BRÉSIL Mlle B. CHAPOT Mlle M. COLLARD (à titre temporaire) Mlle O. DEBLOCK Mme D. GALENDO Mlle M. LAVAL Mme M.-F. LAVOUÉ Mme N. LYANDRAT Mme G. MARTEL-PLANCHE Mlle N. MARTEL Mme S. PAULY Mme C. PICCOLI Mme M. VUILLAUME
Secrétaires:	Mlle P. COLLARD Mme C. FUCHEZ
Aides de laboratoire:	M. J. CARDIA-LIMA M. R. DRAY Mme M. ESSERTEL M. F. FARIA Mme J. FARINA M. J. GARCIA Mlle M. MARANHÃO Mme S. VEYRE

Unité d'Identification et d'Evaluation des Cancérogènes

Chef de l'unité par intérim	D ^r H. VAINIO (depuis février 1983)
Spécialistes scientifiques:	Mlle L. HAROUN M. J. D. WILBOURN
Recherches bibliographiques:	Mme C. PARTENSKY Mme I. PETERSCHMITT
Assistants techniques:	Mme M.-J. GHESS Mlle J. MITCHELL (depuis juin 1983)
Assistant de bibliographie	Mme D. MIETTON
Secrétaires:	Mme M. BARBU (depuis juin 1983) Mlle S. REYNAUD

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
Assistants d'administration (enregistrement et archives):	Mme P. MALINDINE (jusqu'au 15 juin 1983) Mme M.-H. CARRIER (depuis le 16 juin 1983)
Secrétaires:	Mme J. BAILLY Mme M.-H. CHARRIER (jusqu'au 15 juin 1983) Mme J. MARTINEZ Mme R. SEXTIER
Commis (finances):	Mme F. FLORENTIN M. D. HORNEZ
Commis (enregistrement et archives):	Mme M. GREENLAND Mme E. PEREZ
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 sténodactylographie)	Mme E. BRUSSIEUX
Commis sténodactylographes: (service de sténodactylographie)	Mme D. MARCOU (jusqu'en avril 1983) Mme A. RIVOIRE (jusqu'en janvier 1983) Mme A. ZITOUNI
Autres services:	M. K. AMIR M. G. BARBERO (décédé en février 1983) M. M. BAZIN Mme R. KIBRISLIYAN M. G. MAGNIARD

INTRODUCTION

Les activités du Centre ont pour axe principal la recherche des causes du cancer, avec pour objectif de générer et diffuser des informations utiles pour la prévention du cancer humain. Le couplage d'activités sur le terrain et en laboratoire, tant intérieures qu'extérieures, a permis au Centre 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. Récemment, le Centre a consacré une part de ses activités à des recherches portant plus précisément sur la prévention primaire du cancer par des interventions, et sur l'évaluation de programmes de dépistage précoce et systématique pour la lutte anticancéreuse et la prévention secondaire.

On trouvera ci-après un bref exposé des principaux projets du Centre. Les travaux eux-mêmes sont décrits en détail dans le corps du *rapport*, dont une table des matières circonstanciée et un index facilitent la lecture.

Distribution géographique et évolution dans le temps

Comme certains critères rigoureux doivent être respectés en matière d'exactitude et de complétude des informations, les données sur l'incidence du cancer, jusqu'à une date récente, émanaient principalement de pays industrialisés. Le fruit de cette activité est la publication *Cancer Incidence in Five Continents*, dont le quatrième volume a paru en octobre 1982. Cet ouvrage, qui contient les données de 79 registres de 32 pays, est considéré comme une source internationale et irremplaçable d'informations pour les études environnementales de base sur l'étiologie du cancer.

Pour de vastes régions du monde, toutefois, on ne dispose d'aucune donnée d'incidence. Aussi le Centre accorde-t-il depuis peu une attention particulière à la collecte d'informations de haute qualité dans les pays en développement. Une documentation statistique sur les variations géographiques, ethniques et temporelles de la fréquence du cancer est indispensable pour évaluer avec réalisme l'ampleur du problème posé, élaborer des hypothèses étiologiques et fixer des priorités aux fins d'intervention. A l'heure actuelle, le CIRC recueille des informations émanant de quelque 55 pays d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Sud. Il a mis au point un système simple d'enregistrement, à utiliser sur micro-ordinateur, qui est expressément conçu pour les registres des pays en développement et permettra une extraction rapide et une analyse facile des données. Dans le cadre d'un programme de lutte anticancéreuse au Soudan, financé par l'unité du Cancer du Siège et le Bureau régional pour la Méditerranée orientale de l'OMS, le Centre aide à améliorer les techniques d'enregistrement du cancer.

Fig. A. Nouveaux membres du Conseil scientifique,
1983 - 1986



Professeur H. J. Evans



Dr V. Henderson



Dr R. Kroes

Le fardeau actuel du cancer dans le monde a été estimé pour les 24 régions géographiques des Nations Unies. Les cancers les plus fréquents se classaient dans l'ordre suivant :

	<i>Hommes</i>	<i>Femmes</i>	<i>Hommes et femmes confondus</i>
1.	Poumon	Sein	Estomac
2.	Estomac	Col utérin	Poumon
3.	Gros intestin	Estomac	
4.	Bouche/pharynx	Gros intestin	
5.	Prostate	Poumon	

On notera avec intérêt que, globalement, pour les deux sexes considérés ensemble, le cancer de l'estomac se situe toujours au premier rang mondial et le cancer du poumon au deuxième, et qu'en chiffres absolus la tumeur maligne la plus fréquente est le cancer du sein chez la femme.

Cancer professionnel

Les fibres minérales artificielles, laine de verre et laine minérale en particulier, sont de plus en plus souvent utilisées pour le renforcement des matières plastiques et, ce qui importe davantage, pour l'isolation thermique et acoustique, comme produits de remplacement de l'amiante. On a donc estimé qu'il importait de déterminer si ces fibres, qui se sont avérées induire des tumeurs par instillation dans la cavité pleurale chez l'animal d'expérience, provoquent un cancer chez l'homme. Une étude rétrospective de cohorte sur les dangers pour la santé de l'exposition aux fibres minérales a donc été entreprise en 1980 dans 13 unités de fabrication réparties sur neuf pays européens. On a dû étendre les investigations au plan international afin d'augmenter la taille de la population étudiée et donc la probabilité de détecter un effet. L'analyse des données jusqu'ici obtenues n'a pas mis en évidence d'excédent de mortalité par toutes causes chez les travailleurs exposés, mais, si l'on regroupe les informations émanant de toutes les usines productrices de laine de verre, de laine minérale ou de filament continu, le risque de cancer pulmonaire semble être légèrement accru 30 ans après le premier emploi, avec un rapport comparatif de mortalité de 1,92. On espère que la collaboration avec les industries intéressées, qui a permis cette étude rétrospective, se poursuivra pendant les cinq années de prolongation du suivi des travailleurs, et qu'on pourra ainsi évaluer les conditions antérieures d'environnement. Ce n'est qu'après avoir achevé ces investigations complémentaires qu'on disposera d'informations suffisantes pour interpréter correctement les observations actuelles.

Deux études collectives internationales sur le cancer professionnel sont présentement envisagées : l'une sur la silicose et le cancer du poumon, et l'autre sur les personnes exposées aux substances contaminées par la dioxine.

Programme SEARCH

Le programme de collaboration internationale dans les études d'observation, initialement connu sous le sigle SEARCH (surveillance des aspects de l'environnement liés au cancer humain), a pour but d'obtenir des données sur les éventuelles relations causales entre des cancers fréquents et

des expositions humaines relativement communes, grâce à des études d'observation dans des populations disparates. La réalisation des travaux est principalement assurée par un réseau de chercheurs participants, qui se réunissent deux fois par an pour coordonner les protocoles et examiner des problèmes scientifiques et logistiques communs. L'exécution du programme a officiellement commencé en février 1983 par une étude cas-témoins sur le cancer du pancréas qui mettra l'accent sur le rôle des stimulateurs connus de la sécrétion de la cholécystokinine. Quatre centres — Adélaïde, Toronto, Utrecht et Varsovie — collaborent présentement à l'étude. Des négociations actives ont été engagées avec quatre autres centres, en vue d'obtenir un mélange plus diversifié de populations.

Dans le cadre de projets connexes, le programme SEARCH participe à la création d'un centre pour la conduite d'études d'observation à Singapour, où la diversité ethnique et la croissance économique rapide ont engendré un «laboratoire de population» bien adapté à la vérification d'hypothèses épidémiologiques; ce qui représente donc un nœud potentiellement utile dans le réseau de recherche. Le programme SEARCH patronne par ailleurs des travaux méthodologiques sur l'analyse des antécédents professionnels dans les études cas-témoins, en sorte que cet aspect capital de l'environnement humain puisse être efficacement examiné lors d'études SEARCH particulières.

L'élaboration collective des protocoles et les consultations fréquentes entre directeurs de recherches permettent d'utiliser le programme SEARCH comme moyen d'acquisition de connaissances et de compétences épidémiologiques dans les régions où elles font présentement défaut. Aussi le programme SEARCH a-t-il une fonction éducative autant que scientifique. Des connaissances épidémiologiques approfondies ne sont pas localement une condition préalable pour la création d'un centre SEARCH, mais il est indispensable qu'on puisse sur place déterminer les cas, identifier et interroger des membres de la population générale et disposer de fonds; en fait, ces critères maintiendront peut-être hors du réseau SEARCH des régions présentant un grand intérêt épidémiologique. Nous espérons atténuer les conséquences de ce déséquilibre, favorable à la participation de centres des pays riches, en intégrant au système SEARCH des centres de pays en développement rapide, où, sous certains aspects, le fait historique de la pauvreté continue peut-être de jouer un rôle important dans l'incidence du cancer.

Nutrition et cancer

Le Centre conduit un grand programme de recherche sur le rôle des facteurs alimentaires dans l'origine du cancer humain. Plusieurs études sont en cours: une étude cas-témoins sur les polypes adénomateux du gros intestin; des investigations sur le rôle de l'alimentation dans l'étiologie du cancer du gros intestin en Belgique — dans le cadre d'une vaste enquête sur les aliments et la santé — et en Grèce, pays où une augmentation du risque a été associée à une forte consommation de viande et où un effet protecteur des légumes verts a été observé.

Une grande étude prospective sur l'alimentation et les cancers de certaines localisations, projetée à Malmö, Suède, fait l'objet d'une évaluation définitive minutieuse par les scientifiques suédois et ceux du Centre. Cette étude, au cours de laquelle 50 000 sujets âgés de 50 à 74 ans seront suivis pendant une durée pouvant atteindre 15 ans, a pour but de déterminer quels aspects particuliers éventuels de l'alimentation et de la biochimie sanguine, fécale et urinaire de personnes apparemment en bonne santé les rendent susceptibles d'être atteintes de cancer ou de quelque forme précise de cancer. Les études pilotes commenceront en 1984.

Collecte de matériel biologique humain

Il est apparu, lors de la préparation de l'étude prospective de Malmö, comme de diverses autres études, que l'existence d'échantillons biologiques humains représente un atout essentiel dans la conduite des études épidémiologiques. En liaison avec des enquêtes épidémiologiques déterminées, le recueil de matériel permettra des comparaisons précises au niveau de l'individu ou du groupe, moyennant l'emploi de mesures biochimiques déjà connues ou en cours de mise au point. Le Centre procède à une enquête sur les collections de matériel biologique existant dans le monde entier. Il a reçu 570 réponses, dont 230 contenaient des informations positives. On s'emploie à analyser ces renseignements en vue de déterminer la possibilité d'utiliser certaines des collections existantes pour des projets épidémiologiques particuliers.

Le CIRC a constitué, et il maintient dans son laboratoire, un nombre considérable de lignées cellulaires de lymphone de Burkitt; depuis des années, il procure ce matériel, sur demande, aux nombreux laboratoires à travers le monde qui s'intéressent à l'étude du génotype et du phénotype de ces cellules.

Etudes d'intervention concernant la prévention primaire

Le Gouvernement de Singapour a approuvé un programme de lutte contre le virus de l'hépatite B qui vise à réduire l'incidence des maladies du foie aiguës et chroniques par la vaccination des groupes à haut risque ci-après: enfants nés de mères hébergeant l'antigène de surface de l'hépatite B, personnel hospitalier et sujets au contact d'individus positifs vis-à-vis de l'antigène de surface. Ce programme, que le Centre exécute en collaboration avec l'Université de Singapour, devrait démarrer en 1984. Pour en mesurer les effets sur l'incidence du cancer du foie, un groupe témoin non vacciné est indispensable. Le Gouvernement de Singapour a accepté qu'on utilise un groupe témoin rétrospectif, qui sera composé de 35 000 enfants nés vivants au cours de l'année précédant le début de la vaccination.

Le Gouvernement et le Conseil de la Recherche médicale de la Gambie ont invité le Centre à étudier la faisabilité d'un essai contrôlé pour vérifier si la prévention des maladies hépatiques chroniques par la vaccination contre le virus de l'hépatite B aurait aussi pour résultat de prévenir le cancer primitif du foie. Après l'examen de ce projet par des consultants avertis, le Centre a été encouragé à élaborer un plan et une proposition appropriés. Par la suite, deux réunions, organisées au Siège de l'OMS, respectivement par l'unité du Cancer et la Division des Maladies transmissibles, ont derechef approuvé le programme d'intervention de grande envergure qui était envisagé. Plusieurs réunions spéciales et entretiens entre les chercheurs du Centre, le personnel compétent du Siège et des experts internationaux en matière de virus de l'hépatite B ont eu lieu depuis lors, et l'on s'accorde généralement à reconnaître qu'un essai d'intervention de grande ampleur est nécessaire et qu'en Afrique la Gambie offre les conditions optimales pour réaliser ce genre d'étude avec succès. Comme la mise en œuvre de cette proposition nécessitera d'importants engagements financiers, plusieurs sources de fonds sont examinées.

Les résultats obtenus dans des régions de forte incidence du cancer oesophagien — Iran septentrional et certains comtés de la République populaire de Chine — corroborent nettement l'hypothèse selon laquelle l'histoire naturelle de la maladie débute par une oesophagite, laquelle peut évoluer en atrophie et dysplasie et finalement en cancer. Comme des enquêtes récentes indiquent que ces lésions précurseurs sont peut-être liées à des déficits en riboflavine, zinc et vitamine A, on

s'emploie à mettre sur pied une étude d'intervention pour vérifier si l'administration conjointe de ces substances, en complément de l'alimentation, peut réduire la fréquence des affections observées. Une étude d'intervention analogue est projetée en Ouzbékistan (URSS), en liaison avec un programme de dépistage des lésions précurseurs des cancers de la bouche et de l'oesophage.

Formation endogène des cancérrogènes

Les laboratoires du Centre ont récemment mis au point une méthode simple et sensible d'estimation de la formation *in vivo* des composés *N*-nitrosés. Les premiers résultats d'une enquête menée en Chine semblent indiquer que les habitants des régions de forte incidence sont exposés à de plus grandes quantités de nitrate et de composés *N*-nitrosés que ceux des régions de faible incidence. Cette même méthode de mesure de la formation endogène des composés *N*-nitrosés est présentement appliquée dans plusieurs études sur des sujets humains présentant des lésions précancéreuses de l'oesophage et de l'estomac, ou des affections qui augmentent le risque de cancer gastrique, et sur des sujets asymptomatiques de régions à risque élevé ou faible des cancers de l'oesophage et de l'estomac. On a récemment identifié trois autres composés *N*-nitrosés dans des échantillons d'urine humaine: le *N*-nitrosothiazolidine acide carboxylique-4 et deux isomères du *N*-nitrosométhyl-2 thiazolidine acide carboxylique-4. La mesure de ces acides *N*-nitro-aminés dans les échantillons d'urine permettra peut-être de surveiller l'exposition des sujets humains à des précurseurs comme les aldéhydes et le nitrate/nitrite.

Evaluation des risques cancérrogènes

Le Centre poursuit l'exécution de son projet d'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques, qui vise essentiellement à produire des monographies, aujourd'hui considérées par les scientifiques, aussi bien que par les gouvernements et les organes de réglementation, comme la source classique d'informations sur les cancérrogènes de l'environnement. Ce projet a pour but d'identifier, à partir de toutes les données publiées — épidémiologiques, expérimentales ou autres — sur la cancérogénicité et l'exposition humaine, les substances chimiques, groupes de substances et expositions à des mélanges complexes qui peuvent comporter pour l'homme un risque cancérogène. Plus de 600 substances, groupes de substances et expositions complexes ont été évalués dans les 30 premiers volumes parus. Sur ce nombre, on a identifié sept procédés industriels ou expositions professionnelles et 23 substances chimiques comme étant étiologiquement associés au cancer humain, alors que 61 autres substances, groupes de substances et procédés industriels ont été estimés probablement cancérrogènes pour l'homme. Le CIRC envisage de consacrer deux des futurs volumes de cette série à l'évaluation des risques cancérrogènes liés à des habitudes culturelles largement répandues: la mastication de la noix de bétel et l'usage du tabac.

Le Centre a également mis en œuvre un projet qui vise à fournir des informations sur des méthodes choisies d'analyse des cancérrogènes dans l'environnement; d'où la publication d'une série de recueils, dont six ont déjà été imprimés. Les trois derniers volumes sont consacrés aux amines aromatiques et aux colorants azoïques, aux mycotoxines et aux composés *N*-nitrosés. Parallèlement, on a élaboré un projet d'évaluation des méthodes de destruction des déchets cancérrogènes de laboratoire et une série de monographies décrivant les méthodes recommandées est en cours de publication.

Etudes sur la prévention secondaire

Le Centre exécute un projet d'évaluation des programmes de dépistage précoce du cancer du col utérin. Ce projet a un triple but: tout d'abord générer des données épidémiologiques permettant d'estimer les projections fournies par différentes politiques de dépistage. Les informations émanent d'Europe occidentale et du Canada; on extrapole les résultats obtenus à d'autres régions, qui accusent peut-être des incidences bien plus fortes, en postulant que l'histoire naturelle de la maladie y est la même; en second lieu, élaborer des méthodes épidémiologiques permettant d'obtenir de telles données, à utiliser dans des régions où des différences dans l'histoire naturelle de la maladie sont prévisibles; enfin, élaborer des méthodes permettant d'estimer les effets des programmes actuels de dépistage sur la mortalité et la morbidité, en particulier dans des régions où l'évaluation de leurs tendances pourrait n'être pas significative. Ces résultats contribueront à l'établissement de politiques de dépistage efficaces et économiques dans les pays peu développés.

Un autre projet vise à évaluer les éventuels dangers à long terme des rayonnements et de la chimiothérapie, qui se sont occasionnellement avérés comporter un risque élevé de deuxième cancer primitif. Ce projet devrait permettre de mieux déterminer les dangers lointains de différents traitements, tout en appréciant les avantages thérapeutiques initiaux. L'accumulation d'informations nécessaires sur les rayonnements et la chimiothérapie permettra aussi aux pays peu développés de se protéger contre certains dangers de la technologie avancée.

Epreuves de cancérogénicité

Le Centre a mis en place un réseau de laboratoires nationaux qui participent aux épreuves de cancérogénicité de longue durée des substances chimiques. Les diverses composantes de ce projet (sélection des substances et des laboratoires, élaboration de directives pour l'exécution des tests) font l'objet d'une révision permanente, compte tenu des travaux analogues effectués par des organismes nationaux ou internationaux et des progrès accomplis dans la connaissance des mécanismes de la cancérogenèse. Ce projet constitue l'une des contributions du Centre au Programme international sur la Sécurité des Substances chimiques (IPCS).

A l'heure actuelle, huit laboratoires nationaux participent au réseau. La plupart des études impliquent l'expérimentation de substances chimiques chez des rongeurs, mais certaines ont pour but la mise au point et la validation de tests nouveaux dans des systèmes *in vivo*.

Les laboratoires du Centre pratiquent aussi un nombre limité d'épreuves, notamment sur des substances présentant une importance socio-économique considérable, ou lorsque l'OMS s'intéresse à l'exécution et à la coordination de tests sur des substances d'utilité primordiale pour la santé publique. A cette dernière fin, le CIRC a, dans le passé, testé le DDT et, plus récemment, le médicament schistosomicide Praziquantel; à l'heure actuelle, il soumet le molluscicide bis(tri-*n*-butyltin)oxyde à plusieurs tests de courte durée.

Mécanismes de la cancérogenèse

Des études menées dans les laboratoires du Centre avec le concours de laboratoires nationaux ont montré que les cellules de lymphome de Burkitt présentent toujours l'une des translocations suivantes: t(8); 14, t(2); 8, t(2); 22, indépendamment de l'origine géographique du malade. La transposition d'un segment du chromosome 8 dans une région active des chromosomes 14, 2 et 22

porteurs d'un locus IG suggère que l'on peut utiliser les cellules de lymphome de Burkitt pour étudier le rôle de la transposition génétique dans les cancérigènes. Les études moléculaires ont en fait indiqué que le segment du chromosome 8 qui est transposé à proximité du gène de l'immunoglobuline est porteur de l'oncogène «myc» et qu'on peut donc étudier son mode d'activation dans ces cellules d'origine humaine. Le rôle éventuel de la transposition génétique fait également l'objet d'investigations dans les cellules du sarcome d'Ewing.

On a entrepris un autre projet collectif qui vise à évaluer l'éventualité de conditions génétiques prédisposantes. Dans un premier temps, sera établie une collection de lignées cellulaires lymphoblastoïdes qui constituera une source d'ADN constitutionnel de membres de familles où sont apparus de multiples cancers.

D'autres projets ont pour but d'étudier le métabolisme des cancérigènes, et les processus d'altération et de réparation de l'ADN comme facteurs décisifs du déclenchement de la cancérogénèse. Les *N*-nitrosamines — groupe de cancérigènes de l'environnement dont les effets sont hautement spécifiques selon l'organe et l'espèce — ont servi à déterminer l'importance biologique des altérations de l'ADN qu'elles provoquent, ainsi que la relation entre l'efficacité de la réparation des lésions de l'ADN induites et la probabilité de l'apparition d'une tumeur après le traitement d'un tissu et/ou de cellules par ces substances. Les études comparatives *in vivo* de l'aptitude d'extraits tissulaires d'homme et de rongeur à réparer des lésions de l'ADN génératrices d'erreurs de codage, comme l'alcoyl- O^6 guanine, pourraient contribuer à l'établissement de meilleurs critères pour extrapoler à l'être humain les données de l'expérimentation animale. Les relations dose-réponse en cancérogénèse et mutagenèse pourraient aussi être mieux comprises si l'on examinait aux niveaux cellulaire et moléculaire la modulation des processus de réparation de l'ADN pendant une exposition continue aux cancérigènes.

D'autres études portent sur les mécanismes de la promotion tumorale. Des investigations antérieures ou actuelles montrent que l'action de promoteurs tumoraux comme l'*O*-tétradécanoyl-12 phorbol-acétate 13 semble s'exercer d'abord à la surface de la membrane cellulaire, provoquer une inhibition de la communication intercellulaire de raccordement et, en fin de compte, une altération de l'expression génique. Mais il est apparu que les modes d'action des diverses classes d'agents promoteurs diffèrent et/ou que leurs effets dépendent de tissus particuliers ou du type cellulaire. Dans le cadre de ces études, on s'efforce de mettre au point une épreuve de détection *in vitro* des composés ayant une activité de promotion tumorale.

Indicateurs de la sensibilité individuelle

L'existence de mesures individuelles (par opposition à «collectives») de l'exposition humaine à un cancérigène potentiel peut s'avérer déterminante pour établir une relation causale entre l'agent et un cancer donné. Les mesures de paramètres biologiques particuliers, les dosages immunologiques des cancérigènes et/ou de leurs produits d'addition macromoléculaires cellulaires notamment, peuvent donc renforcer les conclusions tirées des études épidémiologiques en individualisant la caractérisation de l'exposition, et ce de deux façons: 1) en permettant d'effectuer des mesures au niveau de l'individu (tissus et liquides organiques) plutôt qu'à celui du groupe; et 2) en rendant les mesures spécifiques d'une seule substance chimique. Les laboratoires du Centre ont préparé des anticorps classiques contre l'aflatoxine B₁ et des épreuves immunologiques sensibles sont en cours de mise au point pour la détection de l'aflatoxine B₁ dans les liquides organiques et/ou les tissus.

D'autres études visent à détecter les modifications de l'ADN liées à l'exposition aux N-nitrosamines, au moyen d'une série d'anticorps de forte affinité dans des tissus oesophagiens de sujets exposés à un risque élevé de tumeurs. D'autres études encore ont pour objet d'identifier les produits d'addition sur l'ADN induits par une substance cancérigène pour l'homme, le chlorure de vinyle.

On s'attache aussi à rechercher les éventuels paramètres métaboliques et marqueurs précoces des altérations géniques qui déterminent la sensibilité individuelle au cancer chimio-induit. Le polymorphisme génétique, exprimé par l'aptitude individuelle à «manipuler» les médicaments, fait l'objet d'investigations dans des souches de rats qui métabolisent lentement ou rapidement.

Enseignement et formation

Le Centre exécute un programme actif de formation à la recherche qui met l'accent sur l'épidémiologie et la biostatistique ainsi que sur la cancérogenèse environnementale. Trois ou quatre cours sont organisés chaque année dans différentes régions de l'OMS en collaboration avec les Bureaux régionaux. En 1983, une conférence-atelier sur les épreuves de mutagénicité et de cancérogénicité s'est tenue à Nairobi, avec le concours du PNUE et le soutien de l'Université de Nairobi; un cours sur l'épidémiologie du cancer a été donné à Karachi; un cours sur les méthodes statistiques, à Lyon; et, du 14 au 27 novembre, un cours sur l'épidémiologie du cancer aura lieu à Yaoundé, République unie du Cameroun.

Le programme de bourses d'études est exécuté en étroite coopération avec l'UICC et le Siège de l'OMS. L'an dernier, 57 des 77 candidatures reçues ont été prises en considération et l'on a attribué 16 bourses d'études.

Le programme de publications du Centre s'est développé avec succès; 56 volumes sont maintenant parus dans la série des *Publications scientifiques* et 33 dans celle des *Monographies*.

Financement

En 1983, le budget ordinaire s'élevait à US\$ 9 478 000.

Personnel

En juin 1983, l'effectif du Centre, qui était de 150 personnes, comprenait 42 spécialistes scientifiques, 44 techniciens et 64 membres des services administratifs et de secrétariat.

L. TOMATIS

ÉTUDES SUR L'ÉTIOLOGIE ET LA PRÉVENTION

1. ÉTUDES SUR LA DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE ET L'ÉVOLUTION DANS LE TEMPS

- a) *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. V* (D^r C. S. Muir et Mlle S. Whelan, avec le concours du D^r J. A. H. Waterhouse et de Mlle J. Powell, Birmingham and West Midlands Regional Cancer Registry, Royaume-Uni)

Après la publication du volume IV de *Cancer Incidence in Five Continents*, en octobre 1982, une première réunion s'est tenue à Lyon, en février 1983, pour établir les plans du volume V.

La plupart des registres du cancer avaient fourni des données pour 1973-1977 à inclure dans le volume IV de cette série; on a cependant noté que la 9^e Révision de la CIM n'étant entrée en application qu'en 1979, les données pour 1978 étaient codées selon la 8^e Révision. Il sera demandé aux registres susceptibles de contribuer au volume V s'ils souhaitent omettre l'année 1978 ou convertir suivant la 9^e Révision les données afférentes à ladite année. En conséquence, le volume V couvrira la période 1978 ou 1979-1982; les données seront demandées pour le 1^{er} janvier 1985 et la publication est envisagée pour octobre 1986.

- b) *Fardeau mondial du cancer* (D^r D. M. Parkin et D^r C. S. Muir)

Etant donné le succès croissant de la prévention de diverses maladies infectieuses et l'amélioration concomitante de l'espérance de vie, il est évident que d'ici l'an 2000 le cancer constituera

Tableau 1. Estimations du nombre (en milliers) de cas des cancers fréquents dans le monde vers 1975, avec indication du rang

CIM-9 N°	Localisation	Hommes		Femmes		Total	
		Nbre	Rang	Nbre	Rang	Nbre	Rang
140-149	Bouche & pharynx	232,9	4	106,6	6	339,5	6
150	Oesophage	194,0	6	102,3	7	296,3	7
151	Estomac	421,7	2	260,6	3	682,4	1
153-4	Côlon/rectum	251,2	3	255,6	4	506,9	4
155	Foie	182,5	7	76,9	9	259,2	8
162	Bronches/poumon	464,3	1	126,7	5	591,0	2
174	Sein (femme)	—	—	541,2	1	541,2	3
180	Col utérin	—	—	459,4	2	459,4	5
185	Prostate	197,7	5	—	—	197,7	10
188	Vessie	130,7	8	39,4	11	170,1	12
200-202	Tissus lymphatiques	129,5	9	91,2	8	220,9	9
204-207	Leucémies	100,3	10	75,4	10	175,7	11

un problème de santé publique majeur dans les pays développés ou en développement. On a procédé à une estimation du fardeau que le cancer représente actuellement dans le monde, en nombre de personnes atteintes, avant d'entreprendre des projections pour l'avenir.

Les données récemment publiées dans *Cancer Incidence in Five Continents* et la documentation réunie pour la monographie *Cancer Occurrence in Developing Countries* (voir ci-dessous) ont servi, avec d'autres sources d'information publiées, à établir des estimations mondiales des nombres de cas de cancer apparus autour de 1975. On a examiné douze localisations tumorales fréquentes, et estimé le fardeau du cancer dans chacune des 24 régions géographiques du monde pour lesquelles les Nations Unies publient des chiffres de population (tableau 1). Ces estimations se fondent sur les meilleures données existantes. Dans bien des cas, les chiffres à notre disposition sous-estiment probablement l'incidence du cancer, mais on s'en est néanmoins servi comme bases de calcul, au lieu de tenter de deviner quelle aurait pu être l'incidence réelle.

Avec la régression, apparemment universelle, de l'incidence du cancer gastrique et l'augmentation rapide de celle du cancer du poumon, ces estimations ont d'évidentes répercussions sur le plan de la santé publique.

c) *Cancer dans les pays en développement*

i) *Etude collective internationale sur la fréquence relative du cancer* (D^r D. M. Parkin, Mlle S. Whelan et Mme A. Arslan)

Ce projet, entrepris en 1982, a pour but de rassembler des données, sur la fréquence du cancer, émanant du plus grand nombre possible des centres d'Afrique, d'Asie et d'Amérique du Sud qui ne possèdent pas de registre couvrant toute une population et contribuant à *Cancer Incidence in Five Continents*. Au nombre des centres collaborateurs, figurent donc des registres nouvellement créés et ceux qui manquent d'informations sur la démographie des populations d'où émanent leurs cas. De nombreux hôpitaux, centres anticancéreux et laboratoires d'anatomopathologie ont également fourni des séries de cas. Cette documentation sera présentée de manière normalisée, afin de permettre des comparaisons entre les différents centres, et 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 et l'origine des cas ont été recueillis à l'aide d'un questionnaire, et ils seront présentés sous forme d'un commentaire pour aider à l'interprétation des tableaux du cancer.

En mai 1983, presque tous les centres collaborateurs (soit environ 55; voir la figure 1) avaient fourni des données. Le codage, la vérification, l'enregistrement et l'analyse des données se poursuivront au cours de l'année 1983; la publication d'une monographie est prévue pour 1984.

ii) *Soutien aux registres du cancer* (D^r D. M. Parkin et D^r C. S. Muir)

L'unité d'Epidémiologie descriptive a pour principe de soutenir et d'encourager les activités d'enregistrement du cancer, dans des centres d'Afrique, d'Asie, d'Océanie et d'Amérique du Sud ou centrale en particulier. Au cours de l'année écoulée, on s'est rendu dans les pays suivants:

Inde, pour aider le Conseil indien de la Recherche médicale (D^{rs} U. Luthra et L. D. Sanghvi, Indian Council of Medical Research, New Delhi) à organiser les registres généraux de Bangalore, Bombay et Madras et les registres hospitaliers de Dibrugarh, Chandigarh et Trivandrum, ainsi qu'à établir les méthodes de collecte des données.

Koweït (D^r Y. Omar, Directeur, Centre de Lutte contre le Cancer, Koweït) pour conseiller les Etats du Golfe sur leur projet collectif d'enregistrement.

Egypte (D^r Ismael Khadry) pour déterminer les possibilités d'enregistrement du cancer à Tanta, Gouvernat de Garbiah, dans le delta du Nil.

On a continué d'apporter une assistance financière au Registre du Cancer de Fidji (D^r K. Singh, Pathology Department, CWM Hospital, Suva, DEB/81/023). La possibilité de conclure des accords de recherches collectives avec d'autres centres d'Afrique et d'Océanie est à l'étude.

iii) *Enregistrement du cancer au Soudan* (D^r D. M. Parkin)

En 1983, le Gouvernement du Soudan a accepté les propositions visant à entreprendre dans ce pays un programme de lutte anticancéreuse qui sera soutenu par l'OMS (unité du Cancer/Siège et Bureau régional pour la Méditerranée orientale). Un élément important du programme proposé

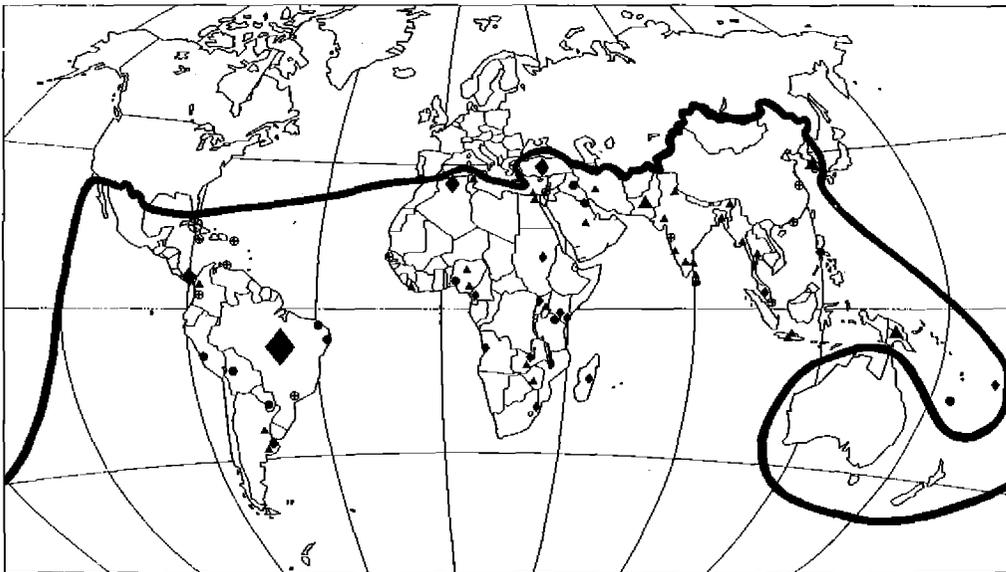


Fig. 1. Participants provisoires à une étude internationale sur la fréquence relative du cancer. ⊗, registre général représenté dans *Cancer Incidence in Five Continents Vol. IV*; ●, registre général non représenté dans cette publication; ▲, registre hospitalier; ▲, étude hospitalière dans plusieurs centres; ◆, données anatomopathologiques émanant d'un seul laboratoire ou registre; ◇, données anatomopathologiques émanant d'une étude nationale ou multicentres.

consiste à déterminer la distribution de certaines tumeurs fréquentes et à observer les effets des activités de dépistage précoce et de traitement; ce qui suppose une amélioration des méthodes d'enregistrement du cancer — partie du programme pour laquelle l'unité d'Epidémiologie descriptive devrait apporter ses avis et son soutien.

d) *Evolution dans le temps* (M. M. Smans, avec le concours du D^r J. A. H. Waterhouse, Birmingham and West Midlands Regional Cancer Registry, Royaume-Uni)

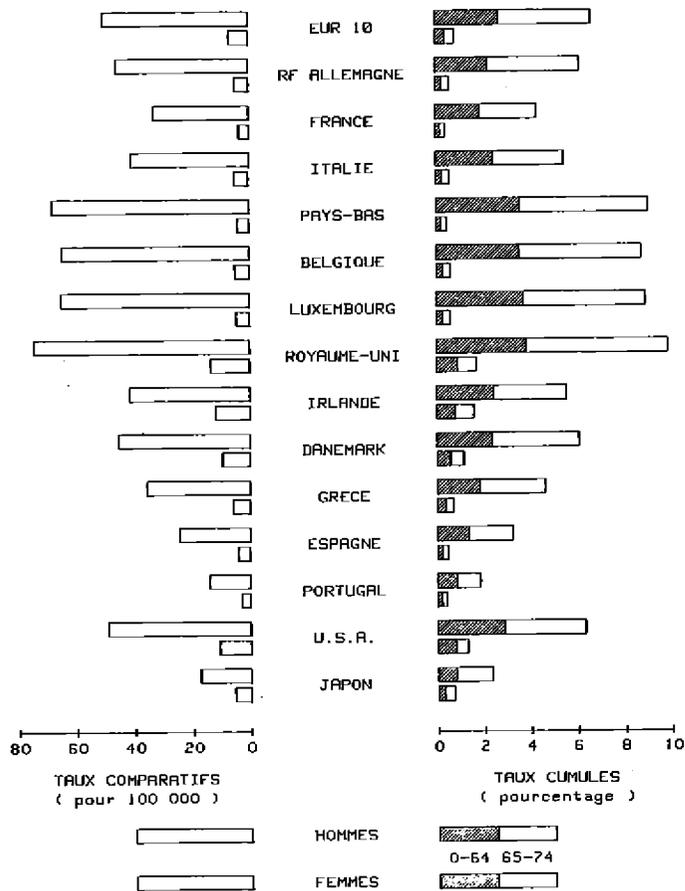


Fig. 2. Taux de mortalité, corrigés de la structure d'âge et cumulés, par cancer du poumon dans les pays de la Communauté économique européenne et des pays de référence.

Le D^r Waterhouse continue de travailler, en qualité de consultant du Centre, à une monographie qui décrit les tendances observées, apprécie la réalité des modifications enregistrées et tente de prendre en compte les effets des changements intervenus dans la structure des populations et les tableaux des autres causes de décès.

e) *Indicateurs sociaux du cancer dans la Communauté économique européenne*
(M. M. Smans)

La division de statistiques de la Communauté économique européenne (CEE) (M. D. Harris, M. R. Walker) publie une série d'indicateurs sociaux pour les pays membres¹. Le Centre a été prié de fournir des informations sur la mortalité par cancer dans les 10 Etats membres de la CEE ainsi qu'en Espagne et au Portugal, deux nations dont l'adhésion est envisagée. Des données sur le Japon et les Etats-Unis d'Amérique ont été jointes à ces renseignements, aux fins de comparaison. Le D^r H. Hansluwka, Surveillance épidémiologique et Appréciation de la Situation sanitaire dans le Monde, Siège de l'OMS, a aimablement fourni au CIRC les données de mortalité. Les graphiques et histogrammes en couleurs présentés indiquaient les taux de mortalité, corrigés de la structure d'âge, pour le quinquennat 1970-1974 et pour les localisations fréquentes du cancer; ils montraient, par exemple, que les taux de cancer du poumon du Bénélux et du Royaume-Uni étaient deux fois plus élevés que ceux de la France et de la Grèce, et quatre fois plus que ceux du Portugal et du Japon. Ont été également fournis les taux cumulés pour les tranches d'âge 0-64 et 0-74 ans (figure 2), ainsi qu'une description de l'évolution de la mortalité au cours de la période 1950-1977 environ. On constatait partout une nette progression du cancer du poumon dans les deux sexes (avec un aplatissement encourageant de la courbe de mortalité masculine au Royaume-Uni), ainsi qu'une diminution générale de la mortalité par cancer gastrique.

2. DÉTERMINATION DES RISQUES ENVIRONNEMENTAUX ET PROFESSIONNELS

a) *Cancérogénicité des particules inhalables* (D^r R. Saracci et D^r L. Simonato)

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

¹ EUROSTAT (Office statistique des Communautés européennes) (1980) *Indicateurs sociaux pour la Communauté européenne 1960-1978*, Luxembourg.

Les résultats de l'étude rétrospective de cohortes dans les 13 usines européennes fabriquant des fibres minérales artificielles ont fait l'objet d'une communication qui sera incorporée au compte rendu d'une Conférence sur les Effets biologiques des Fibres minérales artificielles, organisée à Copenhague (Bureau régional pour l'Europe de l'OMS) en avril 1982. De cette étude, la première réalisée en épidémiologie professionnelle sur une grande échelle internationale, ressortent cinq points principaux:

1) Les 13 usines de sept pays qu'il s'est avéré possible d'inclure dans l'étude rétrospective couvrent suffisamment bien l'éventail, quant au type de production en particulier, des 72 usines figurant dans la liste européenne initiale. Mais la distribution par pays tend à être plus concentrée que dans cette liste (7 pays contre 15).

2) La cohorte totale des travailleurs employés à quelque moment et le nombre total d'années-personne d'observation sont très importants (plus de 25 000 et plus de 300 000 respectivement); mais le nombre d'années-personne postérieures de 30 ans ou plus au premier emploi n'atteint pas 10 000. La durée moyenne d'emploi est, pour la cohorte, de quelque cinq ans.

3) Les niveaux cumulés d'exposition, calculés d'après les concentrations de fibres véhiculées par l'air dans les conditions *actuelles* de production, sont faibles — généralement de l'ordre de 0,1 à 1-2 fibres x années/ml. Mais les concentrations de fibres *peuvent* avoir été plus élevées dans le passé, peut-être de dix fois, comme semblent l'indiquer les données environnementales relatives à une chaîne de fabrication fonctionnant sans liants². A titre de comparaison, on se souviendra que, dans les études des effets des fibres d'amiante sur la santé où les concentrations de fibres ont été mesurées, on a généralement fait état d'expositions cumulées de l'ordre de dix à plusieurs centaines de fibres x années/ml. La faible exposition à un agent, si avantageuse et souhaitable qu'elle soit pour la santé des travailleurs, peut rendre une réponse biologique à cet agent (en d'autres termes, un effet cancérogène) à ce point inapparente qu'il sera peut-être difficile ou impossible de la détecter, même dans le cadre d'une vaste étude.

4) On ne constate pas d'écart régulier entre les nombres observés dans les usines et ceux auxquels on pouvait s'attendre en se fondant sur les données de la population générale, qu'il s'agisse des différentes causes de décès ou des localisations du cancer, à l'exception du cancer du poumon (voir le point suivant). Sur un total de 303 353 années-personne pour les hommes et les femmes, un seul décès par mésothéliome a été signalé.

5) Lorsqu'on regroupe les données émanant de toutes les usines (le tableau 2 indique les informations relatives à chacune d'entre elles), le risque de cancer du poumon s'avère accru 30 ans après le premier emploi, avec un rapport comparatif de mortalité (SMR) de 192 (intervalle de confiance à 95%; 117-307).

Interpréter cette observation est à l'heure actuelle difficile. Certains éléments suggèrent un rôle étiologique éventuel de l'exposition aux fibres minérales artificielles: l'excédent concerne une localisation (cancer du poumon) et un délai (plusieurs décennies après le premier emploi) pour lesquels l'apparition d'un effet était prévisible. Mais divers autres facteurs ne corroborent pas un tel rôle. On n'observe pas de corrélation avec l'exposition cumulée. Un certain excédent apparaît indépendamment du type d'exposition (laine minérale, laine de verre, filament continu), bien que les taux moyens de fibres respirables véhiculées par l'air diffèrent selon ces trois procédés. Lorsqu'on examine de la même manière l'incidence du cancer du poumon au niveau de chaque usine, aucun excédent n'est régulièrement observé, encore que ceci puisse s'expliquer par l'extrême rareté des

² Ottery J. (1981) *Report on the Environmental Investigation at Rockwool A/B Skovde* (IOM Internal Document No. BP 31075/2/B(4)13.1), Institute of Occupational Medicine, Edimbourg.

Tableau 2. Mortalité par cancers de la trachée, des bronches et du poumon selon l'usine et le temps écoulé depuis le premier emploi (hommes)

Usine	0-19 ans		20-29 ans		30+ ans		Total	
	OBS/THEO	SMR	OBS/THEO	SMR	OBS/THEO	SMR	OBS/THEO	SMR
B (Laine de verre)	27/24,19	112	8/9,18	87	2/0,97	206	37/34,34	108
D (Laine de verre)	1/3,30	30	2/2,37	84	2/1,35	148	5/7,02	71
F (Laine de verre)	2/2,73	73	0/1,29	0	0/0,16	0	2/4,18	48
L (Laine de verre)	0/1,02	0	0/0,31	0	0/0,09	0	0/1,42	0
C (Laine minérale)	11/16,76	66	5/2,74	182	2/0,89	225	18/20,39	88
G (Laine minérale)	3/2,63	114	0/0,58	0	0/0,02	0	3/3,23	93
H (Laine minérale)	3/0,62	484	2/0,33	606	0/0,20	0	5/1,15	435
I (Laine minérale)	0/0,58	0	0/0,10	0	0/0,04	0	0/0,72	0
K (Laine minérale)	2/1,03	194	0/0,49	0	0/1,19	0	2/2,71	74
M (Laine minérale)	2/1,82	110	1/1,18	85	3/0,76	395	6/3,76	160
O (Laine minérale)	6/6,38	94	4/4,26	94	6/2,58	233	16/13,22	121
J (Filament continu)	5/3,98	126	0/0,42	0	0/0,11	0	5/4,51	111
N (Filament continu) ^a	6/3,97	151	2/1,52	132	2/0,51	392	10/5,99	167
TOTAL	68/69,01	98	24/24,76	97	17/8,87	192	109/102,57	106

^a Production de laine de verre prédominante jusqu'en 1962, puis interrompue.

données d'incidence (contrairement aux données de mortalité). Enfin, comme dans la plupart des études rétrospectives de cohortes, l'interprétation des résultats souffre de l'absence d'informations sur des facteurs de confusion, professionnels ou non, comme les antécédents professionnels et les habitudes tabagiques.

De nouvelles investigations épidémiologiques et environnementales, portant particulièrement sur les antécédents d'exposition et les facteurs de confusion, seront nécessaires avant qu'on puisse interpréter définitivement ces observations.

Un protocole préliminaire pour une prolongation de cinq ans (1978-1982) du «suivi» des travailleurs, et pour une évaluation des conditions antérieures d'environnement dans ces usines, a été établi et distribué aux collaborateurs nationaux aux fins d'examen et de mise au point. Cette extension de l'étude sera entreprise à la fin de 1983.

- ii) *Utilisateurs de fibres minérales artificielles* (D^r G. Engholm, D^r R. Saracci et D^r N. E. Day, avec le concours du D^r G. von Schmalensee et du D^r A. Englund, Bygghälsan, Fondation suédoise pour la Sécurité et l'Hygiène professionnelles dans l'Industrie de la Construction, Stockholm)

Cette enquête a revêtu la forme d'une étude suivie cas-témoins d'une cohorte de quelque 135 000 travailleurs suédois dans l'industrie de la construction. Certains résultats ont été présentés lors de la conférence tenue au Bureau régional pour l'Europe de l'OMS, à Copenhague, en avril 1982. Toutefois, la durée moyenne du «suivi» n'excédait pas 5,5 ans, et la stabilité des estimations du risque relatif pour les sujets fortement exposés était médiocre. On s'emploie maintenant à prolonger la période de surveillance, ce qui augmentera de plus de 50% le nombre des cas de cancer des voies respiratoires.

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

Les données épidémiologiques et environnementales résultant d'une enquête de quatre années dans quatre villages (Karlain, Karlik, Sarahidir, Tuzkoy) de Turquie centrale sont présentement analysées en vue de la préparation d'un document complet, incluant ces données, sur l'endémie de mésothéliome. Les indices jusqu'ici recueillis confirment la fréquence élevée de tumeurs malignes pleurales et pulmonaires dans trois des quatre villages, et suggèrent qu'une exposition commune aux fibres de zéolite est la cause la plus probable de la maladie. Mais il importe d'analyser plus à fond les caractéristiques des fibres, et d'améliorer l'évaluation de l'exposition, pour établir sans conteste le rôle étiologique de l'exposition aux fibres de zéolite au cours de toute une vie. A cette fin, on s'emploie à prélever et à analyser des échantillons pulmonaires de moutons vivant dans les villages étudiés, ce qui permettra de déterminer la quantité totale de fibres accumulées dans les tissus pulmonaires et les caractéristiques de ces fibres.

iv) *Silicose et cancer du poumon* (D^r L. Simonato et D^r R. Saracci)

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.

Un Groupe de travail spécial, composé de chercheurs européens s'intéressant aux effets des poussières de silice sur la santé, s'est réuni à Lyon le 30 juin 1983 pour examiner la faisabilité d'études collectives sur ce sujet. Les discussions ont essentiellement porté sur la possibilité d'utiliser trois sources principales d'information: 1) archives des travailleurs indemnisés pour silicose; 2) données de mortalité systématiquement recueillies sur l'exposition professionnelle; et 3) études transversales de travailleurs exposés aux poussières de silice afin de mettre à profit la possibilité de suivre des cohortes.

On s'emploie maintenant à évaluer, à l'échelon national comme au Centre, les informations existantes et les possibilités d'effectuer des études épidémiologiques; une décision sera prise avant la fin de 1983.

b) *Etude internationale des personnes exposées à des substances contaminées par la dioxine* (D^r R. Saracci, D^r J. Wahrendorf, M. J. Wilbourn et D^r 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)

Plusieurs facteurs ont motivé la décision initiale de créer (hors des Etats-Unis) un registre des personnes exposées aux herbicides phénoxy. Les indices croissants des effets adverses, sur la santé, des herbicides phénoxy et de leurs contaminants ont été résumés en 1978 par un groupe international de scientifiques, réunis au Centre, qui a recommandé l'exécution d'une étude suivie de longue durée, et plus particulièrement, la création de registres des personnes exposées³. En 1979, le National Institute for Occupational Safety and Health des Etats-Unis a commencé de réunir activement des renseignements sur les antécédents professionnels et d'exposition des travailleurs américains employés à la synthèse des herbicides phénoxy et des chlorophénols, aux fins d'un registre à utiliser

³ Centre international de Recherche sur le Cancer (1978) *Long-term Hazards of Polychlorinated Dibenzodioxins and Polychlorinated Dibenzofurans* (CIRC, Rapport technique interne n° 78/001), Lyon.

ultérieurement pour une étude épidémiologique. Le Centre s'est particulièrement intéressé aux indices épidémiologiques récents — résultant surtout de trois études cas-témoins suédoises — d'une éventuelle cancérogénicité pour l'homme de ces substances. Comme ce problème n'est pas résolu et sa discussion reste ouverte, la nécessité s'est imposée d'entreprendre une étude épidémiologique approfondie, opportune et adéquate pour en préciser les données, si possible de manière définitive.

Une étude de faisabilité, conduite en 1982, avait les buts suivants:

- 1) déterminer des cohortes (en dehors des Etats-Unis) exposées de manière certaine aux herbicides phénoxy et/ou aux chlorophénols, s'informer à leur sujet et évaluer les possibilités de les inclure dans un registre et, ultérieurement, dans une étude épidémiologique; et
- 2) déterminer simultanément, dans chaque pays possédant au moins une cohorte potentielle, un scientifique désireux de participer à ce projet en tant que collaborateur du Centre et s'informer auprès de lui sur d'autres cohortes éventuelles.

Deux axes fondamentaux ont été définis pour le registre proposé par le Centre et, donc, pour l'étude de faisabilité: d'abord, les substances chimiques intéressantes et, ensuite, la nature et la source de l'exposition pour les personnes à consigner dans le registre. On a décidé d'identifier les sujets exposés aux substances suivantes: acides trichloro-2,4,5 phénoxyacétiques et esters, trichlorophénol, pentachlorophénol, acides dichloro-2,4 phénoxyacétiques et esters et acides (chloro-4 méthyl-2,2 phénoxy)acétiques et esters. Le choix de ces substances se justifie comme suit: les trois premières sont connues pour être contaminées, au cours de leur synthèse, par des isomères de la dioxine; les acides trichloro-2,4,5 phénoxyacétiques et le trichlorophénol, en particulier, contiennent la substance fortement toxique tétrachloro-2,3,7,8 dibenzo-*p*-dioxine (TCDD). Les acides dichloro-2,4 phénoxyacétiques contiennent aussi certains contaminants, mais qui sont pour l'instant moins bien connus. Les acides (chloro-4 méthyl-2,2 phénoxy)acétiques ne sont pas connus comme des substances contaminées par des isomères de la dioxine, mais ils sont étroitement apparentés aux herbicides phénoxy. Autre fait important, l'exposition à toutes ces substances a été associée à un excédent de risque de sarcome et de lymphome des tissus mous lors des études cas-témoins effectuées en Suède.

On a décidé de s'intéresser en premier lieu aux personnes professionnellement exposées lors de la synthèse de ces substances. Les cohortes exposées durant leur utilisation (ouvriers pulvérisateurs, par exemple) seraient examinées ensuite. L'accent mis sur l'exposition professionnelle devrait accroître au maximum la quantité et la qualité des données à prendre en considération aux fins d'inclusion dans le registre. Les cohortes professionnelles sont plus susceptibles d'être enregistrées dans quelque relevé d'antécédents professionnels, qui peut servir de source rétrospective d'information sur chaque sujet ainsi que sur les substances manipulées, la durée, le type d'emploi et d'exposition, et, le cas échéant, la ou les expositions facteurs de confusion. En revanche, il est moins aisé de définir les informations sur l'exposition des individus qui ont un contact non professionnel ou environnemental avec les substances concernées, même lorsqu'ils vivent à proximité, ou présentement dans le voisinage, d'une usine chimique fabriquant ces substances ou d'une zone où elles ont été utilisées, intentionnellement ou non.

Pour procéder à l'étude de faisabilité, de multiples contacts ont été pris avec des chercheurs susceptibles d'être intéressés, ce qui impliquait, en général, une visite sur le lieu de travail et dans l'institut de recherche. Les résultats obtenus indiquent que, pour 14 cohortes d'usine de 10 pays, on ne prévoit aucun obstacle à leur inclusion dans un registre du Centre, alors que pour 10 autres entreprises des difficultés subsistent. Par ailleurs, étant donné la taille relativement restreinte des

cohortes en cause, l'inclusion d'utilisateurs (ouvriers pulvérisateurs, par exemple) a été envisagée. Les résultats de l'étude de faisabilité et le plan de travail seront examinés lors d'une réunion qui se tiendra en octobre 1983 et à laquelle participeront des chercheurs du Centre, du National Institute of Environmental Health Sciences des Etats-Unis ainsi que d'éventuels collaborateurs nationaux. On décidera, à cette réunion, des modalités de la poursuite de ce projet en fonction des résultats de l'étude de faisabilité.

- c) *Etude cas-témoins des conséquences lointaines des pesticides sur la santé humaine en Colombie* (D^r N. Muñoz et D^r N. Day, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r M. Restrepo et D^r A. Giraldo, Institut national de la Santé, Bogotá; D^r J. Davies et D^r C. Pfaffenberger, Department of Epidemiology and Public Health, University of Miami, FL, Etats-Unis d'Amérique, D^r 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)

Au cours de l'enquête de prévalence conduite en 1981-1982, 561 enfants ont été signalés par leurs parents comme atteints de malformations. Sur ce nombre, 52 sont décédés, et 400 avaient été examinés par un généticien jusqu'en mai 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. Sur 1105 témoins choisis, 800 ont fait l'objet d'un examen par un pédiatre; dans 78% des cas les indications des parents concordaient avec les résultats des examens physiques. En juillet 1983, le D^r L. Holmes, du Massachusetts General Hospital, passera en revue tous les dossiers cliniques des cas et des témoins choisis.

En mai 1983, on avait recueilli des informations sur la nature, la quantité et le mode d'emploi des pesticides pour 40 des 58 entreprises de floriculture qui ont participé à l'enquête sur la prévalence. Etaient le plus largement utilisés les dix pesticides suivants: Captan, Benomyl, Mancozeb, Chlorothalonil, Methomyl, Tetradifon, Propineb, Pirimicarb, Dicofol et Dienochlor. On ne connaît pas encore les résultats de l'étude pilote sur le Captan.

- d) *Faisabilité d'une étude de cohorte, dans plusieurs centres, sur l'usage du tabac, le cholestérol sérique et l'alimentation* (D^r J. Wahrendorf)

Un projet intitulé «Surveillance multinationale des tendances et des déterminants des maladies cardio-vasculaires» (MONICA) est en cours de réalisation au Siège de l'OMS, à Genève. Ce projet, auquel participent quelque 30 centres du monde entier, consiste en partie à conduire des enquêtes normalisées dans les populations sur la prévalence de certains facteurs de risque comme l'usage du tabac, le cholestérol sérique et, plus généralement, les habitudes alimentaires. On s'emploie à rechercher s'il serait possible, dans certaines régions, de suivre des sujets inclus dans ces enquêtes, par l'intermédiaire des registres du cancer, pour déterminer s'ils sont ultérieurement atteints de cette maladie. Une telle étude de cohorte, multinationale, prospective et dans la population, pourrait examiner des hypothèses sur l'étiologie du cancer liée au mode de vie.

- e) *Collaboration internationale dans les études d'observation (programme SEARCH)* (D^r A. Walker, D^r R. Saracci et D^r N. Day)

Un réseau de centres financés localement et collaborant dans le cadre d'une structure axée sur le CIRC constitue le premier élément du programme de surveillance des aspects de l'environnement

liés au cancer humain (SEARCH). Les centres d'Adélaïde, Australie, Toronto, Canada, Utrecht, Pays-Bas, et Varsovie ont participé à une étude collective des cancers du pancréas, des voies biliaires et de la vésicule biliaire (voir p. 59). L'avantage de cette collaboration est qu'elle permet de répéter concurremment des observations importantes; elle permet aussi l'étude de cancers qu'on ne peut habituellement examiner dans un seul centre; elle donne aux chercheurs l'occasion d'acquérir une expérience commune en matière d'exécution de protocoles de recherche étroitement coordonnés; elle permet encore au CIRC de participer intimement aux activités de recherche de plusieurs grands centres de compétences épidémiologiques. Le réseau devrait s'élargir et se diversifier, en ce qui concerne tant les types de populations où les recherches sont entreprises que le nombre des localisations cancéreuses étudiées.

Le programme SEARCH constitue l'unité coordinatrice pour les études collectives cas-témoins sur les cancers du sein et du côlon organisées par le Centre à Singapour, et pour le projet de surveillance des opiomanes de Singapour.

Des questions relatives à la méthodologie des enquêtes cas-témoins font l'objet d'une étude active dans le cadre du programme SEARCH. Le groupe collaborateur participant à l'étude des cancers du pancréas, des voies biliaires et de la vésicule biliaire s'attache à évaluer les facteurs déterminants de la fiabilité dans les interviews par procuration visant à évaluer les habitudes alimentaires et individuelles (voir p. 66) et une conférence qui a pour but d'apprécier les méthodes optimales d'obtention des antécédents d'exposition professionnelle est prévue pour le début de l'année 1984 (voir p. 48).

f) *Analyse de cancérrogènes de l'environnement et assurance de la qualité des analyses*

- i) *Programme international de dosage des mycotoxines* (D^r M. Friesen, Mme L. Garren et Mlle Y. Granjard; programme financé en partie par le Programme conjoint FAO/OMS de Surveillance de la Contamination des Produits alimentaires et des Aliments du Bétail et par le Groupe de travail sur les mycotoxines de la Commission de la Chimie des Aliments de l'UICPA)

Ce programme permet aux laboratoires se livrant à l'analyse des mycotoxines dans les denrées alimentaires de comparer leurs résultats avec ceux d'autres laboratoires à travers le monde^{4, 5, 6}. Les participants analysent des fractions identiques d'un échantillon homogène d'aliment, pour la recherche d'une mycotoxine donnée et en utilisant la méthode de leur choix. Les résultats sont rassemblés et font l'objet d'une évaluation statistique au Centre, avant d'être redistribués aux différents laboratoires. Pour l'instant, le programme, qui est offert gratuitement aux participants, est exécuté une fois par an. Un résumé des résultats obtenus au cours des dernières années a été récemment publié⁷.

Cette année, 163 laboratoires de 44 pays ont participé à l'analyse des aflatoxines B₁, B₂, G₁ et G₂ dans des produits à base de maïs et d'arachide et/ou de l'aflatoxine M₁ dans du lait lyophilisé. Au titre du Programme conjoint FAO/OMS de Surveillance de la Contamination des Produits alimentaires et des Aliments du Bétail, un sous-groupe de laboratoires a aidé, en outre, à assurer la qualité des résultats obtenus dans les centres qui collaborent à ce programme à travers le monde.

⁴ Friesen, M. D. & Garren, L. (1982) *J. Assoc. off. anal. Chem.*, **65**, 855-863.

⁵ Friesen, M. D. & Garren, L. (1982) *J. Assoc. off. anal. Chem.*, **65**, 864-868.

⁶ Friesen, M. D. & Garren, L. (1983) *J. Assoc. off. anal. Chem.*, **66**, 256-259.

⁷ Friesen, M. D. (1983) In: Stoloff, L., Castegnaro, M., Scott, P., O'Neill, I. K. & Bartsch, H., eds, *Environmental Carcinogens, Selected Methods of Analysis*, Vol. 5, *Some Mycotoxins* (CIRC, Publication scientifique n° 44), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 85-106.

- ii) *Méthodes d'analyse pour la recherche des cancérigènes dans les échantillons environnementaux* (D^r M. Castegnaro et Mlle M.-C. Bourgade, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r C. L. Walters, British Food Manufacturing Industries Research Association, Leatherhead, Royaume-Uni; Association des Chimistes analytiques officiels (AOAC); D^r R. Massey, Ministry of Agriculture, Fisheries & Food, Norwich, Royaume-Uni; projet partiellement financé par l'UICPA)

On a évalué les résultats de l'étude collective sur la méthode d'analyse des composés *N*-nitrosés totaux élaborée par l'équipe du D^r Walters. En dépit de leur grande variabilité, ces résultats ont permis de tirer deux conclusions: tout d'abord, l'examen de la courbe d'étalonnage montre qu'on a obtenu une réponse linéaire pour la gamme de concentrations applicable à l'analyseur d'énergie thermique, dans tous les laboratoires; ensuite, les laboratoires connaissant bien la méthode qui utilise l'analyseur d'énergie thermique ont obtenu des résultats comparables avec la quantité ajoutée à l'échantillon. On a donc révisé la description de la méthode (avec le concours de l'équipe du D^r Walters et du D^r Massey), et cette méthode sera maintenant mise à l'épreuve lors d'une étude à laquelle participeront le Centre et ces deux laboratoires.

- iii) *Ochratoxine A dans les denrées alimentaires: relations avec la néphropathie et le cancer de la vessie* (D^r M. Castegnaro, avec le concours du D^r I. N. Chernozemsky et du D^r T. Petkova, Centre national d'Oncologie, Sofia, DEC/81/024)

La néphropathie endémique des Balkans est une maladie rénale mortelle qui frappe les habitants de régions rurales de Bulgarie, de Roumanie et de Yougoslavie. Son étiologie demeure jusqu'ici inconnue. Un grand nombre de sujets présentant cette affection sont atteints de tumeurs de l'appareil urinaire; et en raison de certaines similitudes que cette maladie offrirait avec la néphropathie porcine induite par l'ochratoxine⁸, on s'est efforcé d'élucider l'éventualité d'un rôle étiologique de l'ochratoxine A chez l'homme.

Les résultats préliminaires indiquent que l'ochratoxine A se rencontre souvent dans les denrées alimentaires provenant d'une région de Yougoslavie où la néphropathie est endémique^{9, 10}. Quarante-deux échantillons (200–300 g) de haricots, de maïs et de farine de blé ont été recueillis dans différents ménages au cours de la période février-mars 1982. Soixante-cinq d'entre eux provenaient de familles de malades atteints de néphropathie endémique balkanique et/ou de tumeurs de l'appareil urinaire et qui habitaient des villages du district de Vraca, Bulgarie, accusant de fortes incidences de néphropathie endémique. Les 27 autres échantillons ont été prélevés dans des familles habitant des villages d'un district de Bulgarie où la maladie n'est pas endémique.

Les échantillons ont fait l'objet d'une analyse pour la recherche de la contamination par l'ochratoxine A selon une technique publiée¹¹. Au total, on a analysé les 92 échantillons et trouvé de l'ochratoxine A dans 10 d'entre eux, qui tous provenaient des familles du district de Vraca où la maladie est endémique (tableau 3). Les concentrations d'ochratoxine A variaient de 25 à 27,2 µg/kg dans les échantillons de haricots et de 25 à 35 µg/kg dans ceux de maïs. Le fait que les échantillons de farine de blé prélevés dans la même région ne contenaient pas d'ochratoxine A peut s'expliquer de la manière suivante: les haricots et le maïs recueillis dans les ménages de malades atteints de néphro-

⁸ Krogh, P. (1974) In: Puchlev, A., ed., *Endemic Nephropathy*, Sofia, Bulgarian Academy of Sciences, pp. 266–277.

⁹ Krogh, P., Hald, B., Plestina, R. & Ceovic, S. (1977) *Acta pathol. microbiol. scand.*, **85**, 238–240.

¹⁰ Pavlovic, M., Plestina, R. & Krogh, P. (1979) *Acta pathol. microbiol. scand.*, **87**, 243–246.

¹¹ Stoloff, L., Castegnaro, M., Scott, P., O'Neill, I. K. & Bartsch, H., eds (1982) *Environmental Carcinogens — Selected Methods of Analysis*, Vol. 5, *Some Mycotoxins* (CIRC, Publication scientifique n° 44), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 255–270.

Tableau 3. Contamination par l'ochratoxine A de certaines céréales recueillies dans des régions d'endémicité ou témoin de Bulgarie

Céréale	Nombre d'échantillons contaminés/analysés (% d'échantillons contaminés)	
	Région d'endémicité	Région témoin
Haricots	4/24 (16,7 %)	0/6 (0 %)
Maïs	6/24 (25,0 %)	0/7 (0 %)
Farine de blé	0/9 (0 %)	0/14 (0 %)
Total	10/57 (17,5 %)	0/27 (0 %)

pathie endémique balkanique et/ou de tumeurs de l'appareil urinaire, dans la région d'endémicité du district de Vraca, étaient produits sur place par chaque famille et en quantité suffisante pour un an, puis stockés à domicile, tandis que la farine de blé était achetée.

On a donc détecté l'ochratoxine A dans quelque 17,5 % des échantillons de denrées produites et utilisées par la population d'une région de prévalence de la néphropathie endémique balkanique et de forte incidence de tumeurs de l'appareil urinaire. Cette constatation indique la nécessité d'investigations plus approfondies, et notamment de nouvelles analyses d'échantillons provenant de régions de Bulgarie où la maladie n'est pas endémique.

g) *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^r M. Friesen, M. C. Malaveille, D^r I. K. O'Neill, Mme L. Garren, Mme A. Hautefeuille, D^r J. Cabral, Mme D. Galendo, M. A. Barbin, M. J.-C. Béréziat, D^r G. Mahon, D^r N. Day et D^r H. Bartsch, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r I. Chouroulinkov, Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer, Villejuif, France; D^r H. J. Evans, Unit of Clinical and Population Cytogenetics, Medical Research Council, Edimbourg, Royaume-Uni; D^r 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^r K. Szendrei, Département de Pharmacologie, Ecole de Médecine de l'Université, Szeged, Hongrie; D^r V. Turusov, Centre de Recherches oncologiques, Moscou; D^r C. Gorodetzky, National Institute on Drug Abuse, Lexington, KY, Etats-Unis d'Amérique; D^r D. Fraisse et D^r Q. T. Pham, Centre national de la Recherche scientifique, Verneison, France; DEC/82/022)

Des recherches collectives en laboratoire sont en cours pour identifier et caractériser les principaux composés mutagènes existant dans les condensats de fumée de l'opium et de son principal alcaloïde, la morphine. Ces travaux découlent de diverses études épidémiologiques et chimiques^{12, 13}, entreprises dans une région du nord-est de l'Iran où le cancer œsophagien est extrême-

¹² Mahboubi, E., Kmet, J., Cook, P. J., Day, N. E., Ghadirian, P. & Salmasizadeh, S. (1973) *Br. J. Cancer*, **28**, 197-214.

¹³ Joint Iran-IARC Study Group (1977) *J. natl. Cancer Inst.*, **54**, 1127-1138.

ment fréquent dans les deux sexes. Ces études ont indiqué que l'incidence est associée (mais sans qu'un lien de causalité ait été établi) à l'ingestion de pyrolysats d'opium, à la consommation excessive de thé brûlant et à un régime alimentaire restreint — carence en riboflavine et faible apport de protéines en particulier¹⁴. Des résultats plus récents¹⁵, concernant la distribution des concentrations de métabolites de la morphine dans l'urine d'habitants de régions iraniennes à risque élevé ou faible, font apparaître une forte prévalence de valeurs appréciables (> 10 µg/ml) chez les hommes et les femmes de la région à haut risque; dans la région à risque faible, les prévalences étaient relativement peu élevées dans les deux sexes.

On trouvera résumés ci-après les résultats des efforts déployés pour caractériser les composés responsables de l'activité biologique des pyrolysats de l'opium et de la morphine:

1) *Mutagenicité* dans *Salmonella typhimurium*¹⁶: Les échantillons de raclures de pipe à opium, dénommées *sukhteh* dans la région iranienne où elles sont prélevées, mais non l'opium brut, se sont révélés contenir des promutagènes provoquant principalement des mutations à trame décalée dans les souches TA1538 et TA98 de *Salmonella typhimurium*, après activation métabolique. La pyrolyse de l'opium et de la morphine produisait des condensats de fumée dont les activités mutagènes étaient 10 à 100 fois plus fortes, respectivement, que celle des échantillons testés de *sukhteh*. Les amines aromatiques ou les composés aromatiques hétérocycliques (azotés) semblent être les principaux constituants mutagènes.

2) *Altérations et réparation de l'ADN chez la souris et le hamster in vivo*: On a eu recours à l'épreuve d'éluion alcaline, adaptée dans notre laboratoire¹⁷, pour évaluer les altérations de l'ADN induites par le pyrolysats de morphine. Des hamsters dorés de Syrie ont reçu, par injection intrapéritonéale, soit une dose unique (variant de 100 à 500 mg/kg poids corporel), soit quatre doses successives de 125 mg/kg. Des souris C57B1 ont reçu une dose unique de pyrolysats (20 mg/kg). On a analysé l'ADN du foie 4 heures (souris et hamsters) ou 18 heures (hamsters) après le traitement. Contrairement aux résultats obtenus avec les pyrolysats de morphine dans d'autres systèmes d'épreuve, il n'a pas été observé de rupture de brin.

3) *Altérations chromosomiques dans des cellules CHO et des lymphocytes de sang périphérique humain in vitro*¹⁸: On a comparé l'induction d'échanges de chromatides sœurs par le *sukhteh*, le pyrolysats d'opium et le pyrolysats de morphine, et par le condensat de fumée de cigarette d'autre part. Tous les pyrolysats augmentaient la fréquence des échanges de chromatides sœurs, fréquence qui était encore accrue par l'inclusion dans le protocole d'épreuve d'un surnageant (900 x g) de foie. Dans les cellules CHO, l'ordre, par importance, des activités en fonction du poids était le suivant: pyrolysats de morphine > pyrolysats d'opium > condensat de fumée de cigarette > *sukhteh*.

4) *Tests d'initiation et de promotion*¹⁹: Des souris femelles CDI ont reçu une application, sur la peau du dos, de *sukhteh*, de pyrolysats d'opium et de pyrolysats de morphine, trois fois par semaine pendant 50 semaines. On n'a pas observé de tumeur chez les souris ayant reçu une dose de 2,88, 0,29 et 1,44 mg de chaque substance par animal; mais les résultats se sont avérés positifs lorsque 2,4 mg de pyrolysats de morphine ont été administrés aux souris en deux applications dorsales suivies

¹⁴ Day, N. E., Malaveille, C., Friesen, M. & Bartsch, H. (1983) In: Stich, H., ed., *Carcinogens and Mutagens in the Environment*, Vol. II, *Naturally Occurring Compounds*, Boca Raton, FL, CRC Press.

¹⁵ Centre international de Recherche sur le Cancer (1983) *Rapport annuel 1982*, Lyon, p. 35.

¹⁶ 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.

¹⁷ Barbin, A., Béréziat, J.-C. & Bartsch, H. (1983) *Carcinogenesis*, 4, 541-545.

¹⁸ Perry, P. E., Thomson, E. J., Vijayalaxmi, Evans, H. J., Day, N. E. & Bartsch, H. (1983) *Carcinogenesis*, 4, 227-230.

¹⁹ Lasne, C., Sala, M. & Chouroulinkov, I. (1983) In: Börszönyi, M., Day N., Lapis, K. & Yamasaki, H., eds *Models, Mechanisms and Etiology of Tumour Promotion (CIRC, Publication scientifique n° 56)*, Lyon, CIRC (sous presse).

d'applications successives d'*O*-tétradécanoyl-12 phorbol-acétate-13. Des foyers transformés ont été induits *in vitro* dans les cellules d'embryon de hamster de Syrie par le pyrolysate de morphine (1,3 µg/ml), le pyrolysate d'opium (20–50 µg/ml) et le *sukhteh* (50–70 µg/ml). Avec les cellules C3H10T ½, il n'a pas été constaté de transformation morphologique.

5) *Effets sur les enzymes métabolisant les médicaments*: l'administration intrapéritonéale de *sukhteh*, de pyrolysate d'opium et de pyrolysate de morphine à des souris mâles MNRI et C57Bl/6 a diminué la teneur en cytochrome P-450 et les activités de benzo[*a*]pyrène-hydroxylase et d'aldrine-monoxygénase dans le foie. On a donc mesuré le temps de demi-transformation de l'antipyrine (comme indicateur de la capacité hépatique de métabolisation des médicaments) chez 200 personnes vivant dans le nord-est de l'Iran; d'importantes variations ont été observées selon les individus. Si de légères différences ont été constatées selon l'âge et le sexe, on n'a pu relier aucune d'entre elles ni à l'usage de l'opium, indiqué par la présence de métabolites de la morphine dans l'urine, ni au lieu de résidence, caractérisé comme région à risque élevé ou faible de cancer de l'œsophage. Ces résultats sont en cours de préparation aux fins de publication.

6) *Administration par voie buccale à des souris et à des rattes gravides*: on a entrepris des expériences au cours desquelles 30 souris mâles et 30 souris femelles C57Bl/6, âgées de six semaines, ont reçu par voie buccale du pyrolysate de morphine dans l'huile d'arachide, à raison d'une fois par semaine pendant la durée de leur vie (doses: 0,2, 5 et 10 mg/kg). On a également administré du pyrolysate de morphine dans l'huile d'arachide, par voie buccale, à des rattes BDVI entre le 15^e et le 19^e jour de gestation (dose: 10 mg/kg poids corporel). Les descendants des groupes traités et témoins sont actuellement sous observation.

7) *Injection à des souris par voie sous-cutanée*: des souris ont reçu, par injection sous-cutanée, du pyrolysate de morphine, du pyrolysate d'opium et du *sukhteh* dans l'huile d'olive. Les résultats préliminaires font apparaître deux épithéliomas mammaires dans le groupe *sukhteh*, un sarcome dans le groupe pyrolysate de morphine, une tumeur non précisée dans le groupe pyrolysate d'opium et l'absence de tumeur dans le groupe témoin. Ces résultats font l'objet d'une évaluation finale.

8) *Instillation intrachéale chez le hamster*: les résultats d'expériences comportant l'instillation intratrachéale de pyrolysate de morphine, de pyrolysate d'opium et de *sukhteh* chez le hamster font l'objet d'une analyse histologique définitive.

9) *Isolement et élucidation structurale de composés purs, biologiquement actifs dans des pyrolysats d'opium*: les principales substances mutagènes contenues dans le *sukhteh* et les pyrolysats d'opium sont probablement des composés aromatiques azotés. La purification a été réalisée par chromatographie liquide à haute performance d'extraits au dichlorométhane d'une solution aqueuse basique de pyrolysate de morphine. La spectrométrie NMR (résonance magnétique nucléaire) (¹H-FTNMR) a montré que les trois principaux composés ayant une activité mutagène dans cette fraction (C₁₆H₁₂N₂O: poids mol., 248,0930; C₁₇H₁₅NO: poids mol., 249,1159; et C₁₇H₁₄N₂O: poids mol. 262,1115) contiennent comme élément structural commun une partie hydroxy-phénanthrène substituée. L'élucidation structurale finale et la détermination des activités biologiques individuelles de ces composés sont en cours.

10) *Etudes chez l'homme*: on s'attache à rechercher la possibilité d'étudier des populations où l'usage de l'opium est, ou a été, largement répandu. La surveillance d'une cohorte de 3000 personnes, enregistrées comme opiomanes dans les années 1950 à Singapour, est actuellement entreprise. Ces données, qui permettront de relier la cohorte au Registre du Cancer de Singapour, seront principalement analysées aux fins d'une étude d'incidence proportionnelle.

- ii) *Présence, formation et effets toxiques des constituants de la noix de bétel* (M. H. Ohshima, Mme B. Pignatelli, D^r M. Friesen, M. C. Malaveille, Mme A. Hautefeuille, Mlle M.-C. Bourgade, Mlle J. Michelon et D^r H. Bartsch, avec le concours des chercheurs ci-après: Professeur U. Mohr, Ecole de Médecine, Hanovre, RFA; D^r A. Croisy, Faculté des Sciences, Institut Curie, Orsay, France; D^r H. Stich, British Columbia Cancer Research Centre, Environmental Carcinogenesis Unit, Vancouver, BC, Canada)

Comme l'habitude de chiquer du bétel, surtout s'il contient du tabac, est depuis longtemps associée à un risque élevé de cancer des voies digestives supérieures en Inde et dans d'autres pays orientaux²⁰, et comme, d'autre part, on a détecté des concentrations relativement élevées de nitrite/nitrate dans les échantillons de salive de chiqueurs de bétel²¹, nous avons entrepris d'étudier le rôle étiologique, dans le cancer buccal, de la nitrosation *in vivo* des constituants de la noix de bétel. Deux composés *N*-nitrosés, la *N*-nitrosoguvacoline et la *N*-nitrosoguvacine, ont été identifiés comme principaux produits résultant de la nitrosation de la noix de bétel²². Plusieurs études cinétiques ont montré que la formation *in vitro* des deux nitrosamines était proportionnelle à la concentration de la noix de bétel et au carré de la concentration du nitrite; le pH optimal pour la formation de ces composés se situait entre 3,5 et 4. Ces résultats corroborent les données cinétiques notifiées pour d'autres amines secondaires. A partir de ces observations, on entreprend présentement, avec le concours du Professeur Mohr, une étude de longue durée par ingestion chez le hamster, qui comporte l'administration simultanée de nitrite et de poudre de noix de bétel.

Le laboratoire du Centre a élaboré une méthode de chromatographie gazeuse pour mesurer les alcaloïdes spécifiques de la noix de bétel (arécoline, arécaïdine, guvacoline et guvacine). A l'exception de l'arécoline, ces alcaloïdes ont été convertis en dérivés triméthylsilyliques, qu'on a pu séparer sur une colonne OV-17 et détecter par ionisation de flamme. L'arécoline a été dosée sans formation de dérivés. Cette méthode sert à déterminer les concentrations d'alcaloïdes dans les noix de bétel et à étudier la libération de ces composés à partir de la noix de bétel, en présence ou non de chaux et dans des conditions *in vitro* qui simulent la mastication du bétel.

On a également étudié²³ les effets des différentes fractions phénoliques (extrait aqueux total, tanins, flavonoïdes, catéchines) préparées à partir de noix de bétel sur la vitesse de nitrosation de la proline et de la diéthylamine. *In vitro*, tous les extraits exerçaient des effets à la fois catalytiques et inhibiteurs sur la formation de la *N*-nitrosodiéthylamine et de la *N*-nitrosoproline, en fonction du pH et du rapport entre les concentrations des extraits de noix de bétel et le nitrite: au pH 4, on observait une catalyse de la formation de *N*-nitrosoproline avec de faibles concentrations des extraits, alors que de plus fortes concentrations inhibaient la nitrosation; au pH 1,9, les effets étaient inhibiteurs avec tous les extraits et ils augmentaient avec la concentration de polyphénoliques. En comparant la quantité de *N*-nitrosoproline excrétée dans l'urine de rats traités par des précurseurs (proline, nitrite), avec ou sans fraction polyphénolique, on a également déterminé leurs effets modifiants *in vivo* et constaté qu'ils étaient analogues à ceux observés *in vitro*, bien que les effets *in vivo* fussent en général plus faibles de 42 à 85%.

²⁰ Khanoklar, V. R. (1950) *Acta unio int. cancerum*, 15, 881-890.

²¹ Shivapurkar, N. M., DeSouza, A. V. & Bhide, S. B. (1979) *Food Cosmet. Toxicol.*, 18, 277-281.

²² Centre international de Recherche sur le Cancer (1983) *Rapport annuel 1982*, Lyon, p. 31.

²³ Stich, H. F., Dunn, B. P., Pignatelli, B., Ohshima, H. & Bartsch, H. (1984) In: *N-Nitroso Compounds: Biological Effects and Relevance to Human Cancer (CIRC, Publication scientifique n° 57)* (sous presse)

Après l'ingestion de divers extraits de noix de bétel (fractions aqueuse totale, de tanin et de catéchine) avec de la proline et du nitrate²⁴ par deux volontaires humains, on a observé, pour chacun des extraits²⁵, une inhibition relativement forte de la formation de *N*-nitrosoproline.

- iii) *Caractérisation de principes actifs dans des végétaux locaux au Pakistan* (D^r S. Riazzuddin, Institut de Recherches nucléaires pour l'Agriculture et la Biologie, Faisalabad, Pakistan; DEC/80/001)

Un extrait aqueux de «*naswar*» vert provenant de Peshawar s'est avéré mutagène dans un système bactérien d'épreuve de mutagenicité. Des échantillons de ce produit ont été extraits au moyen d'éther de pétrole, et en associant chromatographie sur colonne et chromatographie préparative en couche mince on en a isolé un composé chimique ayant la composition moléculaire C₃₄H₄₄O₉. Ce composé s'est avéré actif dans *Salmonella typhimurium* TA98 et TA1535 en présence de fractions microsomiques hépatiques de rats traités à l'Aroclor. Il n'a pas été observé d'activité dans les souches d'épreuve TA100, TA1537 ou TA1538.

Un composé anti-insectes isolé des rhizomes d'une plante locale (*Sasura lappa*) a été identifié comme étant un sesquiterpène. Ce composé s'est révélé actif contre les souches d'épreuve TA98 et TA1535 et son activité mutagène nécessitait une activation métabolique. On utilisera du sesquiterpène marqué pour étudier les interactions entre la substance chimique et l'ADN au niveau moléculaire.

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

Ce projet a pour but d'identifier, à partir de toutes les données publiées — épidémiologiques et expérimentales — sur 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 relatives à certaines substances et expositions sont résumées et évaluées par des groupes internationaux d'experts en cancérogenèse chimique et dans les disciplines connexes, et l'on publie leurs délibérations sous forme de volumes dans la série des *Monographies du CIRC*. Ces évaluations visent à aider les autorités nationales et internationales à prendre des décisions en matière de mesures préventives. Chaque volume de monographies est imprimé en 4000 exemplaires aux fins de distribution aux gouvernements, organes de réglementation et scientifiques intéressés. Le National Cancer Institute des Etats-Unis apporte, depuis 1972, son soutien financier et scientifique à ce programme.

Bon nombre d'unités du Centre contribuent à la préparation et à l'organisation des groupes de travail. Au cours de l'année écoulée, le programme a bénéficié des compétences en épidémiologie des D^{rs} R. Saracci, L. Simonato, M. Parkin et D. Zaridze; en pathologie expérimentale, toxicologie et mutagenèse des D^{rs} R. Montesano, H. Bartsch, J. R. P. Cabral, A. Likhachev et H. Yamasaki; en chimie analytique des D^{rs} I. K. O'Neill et M. Friesen; et pour les aspects statistiques de l'analyse des données, des D^{rs} J. Wahrendorf et G. Mahon.

²⁴ Ohshima, H., Pignatelli, B. & Bartsch, H. (1981) In: Magee, P. N., ed., *Nitrosamines and Human Cancer* (Banbury Report No 12), Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory, pp. 297-317

²⁵ Stich, H. F., Stich, W., Ohshima, H., Pignatelli, B., Michelon, J. & Bartsch, H. (1983) *J. natl Cancer Inst.* (sous presse)

Trois groupes de travail se sont réunis à Lyon au cours de l'année; les volumes 31, 32 et 33 des *Monographies*^{26, 27, 28} sont le fruit de leurs délibérations et conclusions.

Le volume 31 comprend 21 monographies sur des additifs alimentaires pour l'homme ou l'animal (médicaments vétérinaires ajoutés aux aliments pour animaux) et des substances naturelles. Les données de cancérogénicité chez l'animal d'expérience ont été estimées fournir des *indices suffisants* pour cinq composés — AF-2, carraghénane dégradé, gyromitrine, Trp-P-1 et Trp-P-2 — et des *indices limités* pour l'amino-2 nitro-5 thiazole, l'antranilate de cinnamyle, le nithiazide, l'ochratoxine A, la pétasiténine (et tiges de fleurs de *Petasites japonicus* Maxim.), la quercétine, la senkirkine (et *Tussilago farfara* L.) et la zéaralénone. Les données étaient *insuffisantes* pour évaluer la cancérogénicité du cholestérol, de la furazolidone, du fusarénon X, du kaempférol, de la nitrovine, de la symphytine (bien qu'il existât des *indices limités* de la cancérogénicité des feuilles et racines de *Symphytum officinale* L.) et du T₂-trichothécène. Les données disponibles sur le carraghénane naturel (non dégradé) et l'agaritine ne fournissaient pas d'indices de cancérogénicité; mais on avait des *indices limités* de la cancérogénicité des dérivés de deux métabolites fongiques de l'agaritine.

Les données épidémiologiques faisaient défaut ou ne permettaient pas d'évaluer la cancérogénicité pour l'homme de tous ces composés, à l'exception du cholestérol. Les données épidémiologiques sur le cholestérol ont été résumées et évaluées en fonction des trois contextes où l'on a mesuré cette substance — les aliments, le sang et les selles. Bien que le Groupe de travail ait estimé *insuffisants* les indices résultant d'études épidémiologiques et suggérant que le cholestérol, en tant que tel, serait cancérogène pour l'homme, il existait des *indices limités* qu'un apport alimentaire accru de cholestérol est associé à une augmentation du risque de cancers mammaire et colorectal. Pour ce qui est du cholestérol sérique, les résultats d'études d'intervention abaissant le taux de cholestérol (moindre apport de cholestérol alimentaire ou réduction provoquée par un médicament) n'indiquaient pas de modification du risque de cancer après diminution du cholestérol sérique. Mais les résultats d'études d'observation (au cours desquelles on a déterminé le risque de cancer de certains sujets en fonction de leurs taux naturels de cholestérol sérique) ont fourni des *indices limités* montrant que les sujets masculins qui accusent des concentrations relativement faibles de cholestérol sérique courent un risque accru de cancer du côlon; les données afférentes aux femmes et aux localisations autres que le côlon ne permettaient pas une évaluation.

Le volume 32 est le premier d'une série de quatre où sont évaluées la cancérogénicité des composés aromatiques polynucléaires et les expositions aux mélanges complexes contenant ces composés. Dans cet ouvrage, il est procédé à l'évaluation de la cancérogénicité pour l'animal d'expérience, et de l'activité dans les tests de courte durée, de 48 composés différents; le tableau 4 indique les composés examinés et les évaluations effectuées. Comme ces composés ne se rencontrent généralement que dans des mélanges complexes, on ne disposait, aux fins d'examen, d'aucune donnée épidémiologique sur l'exposition à tel ou tel d'entre eux en particulier.

Les noirs de carbone, les huiles minérales (huiles de graissage elles-mêmes et produits dérivés) et certains composés polynucléaires nitrés ont été évalués dans le volume 33 des *Monographies* — deuxième ouvrage de la série consacré aux hydrocarbures aromatiques polynucléaires. On a évalué

²⁶ Centre international de Recherche sur le la cancérogénicité du cholestérol, de la furazolidone, du fusarénon X, du la cancer (1983) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 31, *Some Food Additives, Feed Additives and Naturally Occurring Substances*, Lyon

²⁷ Centre international de Recherche sur le Cancer (1983) *Ibid.*, Vol. 32, *Polynuclear Aromatic Compounds*, Part 1, *Chemical, Environmental and Experimental Data*, Lyon

²⁸ Centre international de Recherche sur le Cancer (1984) *Ibid.*, Vol. 33, *Polynuclear Aromatic Compounds*, Part 2, *Carbon Blacks, Mineral Oils and Some Nitroarene Compounds*, Lyon

Tableau 4. Composés examinés et évaluations effectuées dans le volume 32 des *Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques*

Substance chimique	Indices de cancérogénicité chez l'animal	Indices d'activité dans les tests de courte durée
Anthanthrène	limités	insuffisants
Anthracène	néant	néant
Benz[<i>a</i>]acridine	insuffisants	insuffisants
Benz[<i>c</i>]acridine	limités	insuffisants
Benz[<i>a</i>]anthracène	suffisants	suffisants
Benzo[<i>b</i>]fluoranthène	suffisants	insuffisants
Benzo[<i>j</i>]fluoranthène	suffisants	insuffisants
Benzo[<i>k</i>]fluoranthène	suffisants	insuffisants
Benzo[<i>ghi</i>]fluoranthène	insuffisants	insuffisants
Benzo[<i>a</i>]fluorène	insuffisants	insuffisants
Benzo[<i>b</i>]fluorène	insuffisants	insuffisants
Benzo[<i>c</i>]fluorène	insuffisants	insuffisants
Benzo[<i>ghi</i>]pérylène	insuffisants	insuffisants
Benzo[<i>c</i>]phénanthrène	insuffisants	insuffisants
Benzo[<i>a</i>]pyrène	suffisants	suffisants
Benzo[<i>e</i>]pyrène	insuffisants	limités
Carbazole	limités	insuffisants
Chrysène	limités	limités
Coronène	insuffisants	insuffisants
Cyclopenta[<i>cd</i>]pyrène	limités	suffisants
Dibenz[<i>a,h</i>]acridine	suffisants	insuffisants
Dibenz[<i>a,j</i>]acridine	suffisants	insuffisants
Dibenz[<i>a,c</i>]anthracène	limités	suffisants
Dibenz[<i>a,h</i>]anthracène	suffisants	suffisants
Dibenz[<i>a,j</i>]anthracène	limités	insuffisants
Dibenzo[<i>c,g</i>]carbazole	suffisants	insuffisants
Dibenzo[<i>a,e</i>]fluoranthène	limités	absence de données
Dibenzo[<i>a,e</i>]pyrène	suffisants	insuffisants
Dibenzo[<i>a,h</i>]pyrène	suffisants	insuffisants
Dibenzo[<i>a,i</i>]pyrène	suffisants	insuffisants
Dibenzo[<i>a,j</i>]pyrène	suffisants	absence de données
Diméthyl-1,-4 phénanthrène	insuffisants	limités
Fluoranthène	néant	limités
Fluorène	insuffisants	insuffisants
Indéno[1,2,3- <i>cd</i>]pyrène	suffisants	insuffisants
Méthyl-1 chrysène	insuffisants	insuffisants
Méthyl-2, -3, -4 et -6 chrysènes	limités	insuffisants
Méthyl-5 chrysène	suffisants	limités
Méthyl-2 fluoranthène	limités	insuffisants
Méthyl-3 fluoranthène	insuffisants	insuffisants
Méthyl-1 phénanthrène	insuffisants	suffisants
Pérylène	insuffisants	insuffisants
Phénanthrène	insuffisants	limités
Pyrène	néant	limités
Triphénylène	insuffisants	insuffisants

la cancérogénicité des particules de noirs de carbone ainsi que des extraits par solvant des noirs de carbone. Les données disponibles ont été estimées *insuffisantes* pour évaluer la cancérogénicité des particules envers l'animal d'expérience; mais il existait des *indices suffisants* de la cancérogénicité des extraits par solvant (benzène) de la plupart des noirs de carbone testés. Les informations épidémiologiques fournissaient des *indices insuffisants* de la cancérogénicité pour l'homme des noirs de carbone.

Pour ce qui est des huiles minérales, le Groupe de travail a divisé ces substances issues du pétrole et les produits qui en sont dérivés en sept classes, en fonction généralement de la sévérité du traitement ou du raffinage. Ces classes et les évaluations de leur cancérogénicité pour l'animal d'expérience sont les suivantes: classe 1, distillats dans le vide: *indices suffisants*; classe 2, huiles traitées à l'acide: *indices suffisants*; classe 3, huiles raffinées par solvant (raffinats): *indices suffisants* de la cancérogénicité des huiles légèrement raffinées et *absence d'indices* de la cancérogénicité des huiles fortement raffinées; classe 4, huiles hydrotraitées: *indices suffisants* de la cancérogénicité des huiles légèrement traitées et *indices insuffisants* de celle des huiles sévèrement traitées; classe 5, huiles blanches et vaselines convenant pour un usage alimentaire et/ou médicinal: *absence d'indices* de la cancérogénicité des huiles blanches, lorsqu'elles sont administrées par des voies autres que l'injection intrapéritonéale; classe 6, huiles aromatiques, y compris les extraits par solvant et les huiles ayant fait l'objet d'un crackage catalytique: *indices suffisants*; et classe 7, substances diverses, y compris les formules de produits et les huiles usées: *indices insuffisants* pour évaluer leur cancérogénicité en tant que classe mais *indices suffisants* de la cancérogénicité d'un échantillon d'huile usée de moteur à essence et *indices limités* de celle de certaines huiles de coupe. Les données épidémiologiques fournissaient des *indices suffisants* de la cancérogénicité pour l'homme d'huiles minérales (contenant divers additifs et impuretés) qui ont été utilisées dans des professions comme le renvidage, le façonnage métallique et le traitement du jute.

Six nitro-arènes ont été également évalués. Comme, en général, l'homme n'est pas exposé séparément à un seul de ces composés, il n'existait pas de données épidémiologiques. Les résultats des études de cancérogénicité chez l'animal d'expérience ont été estimés fournir des *indices limités* de la cancérogénicité du nitro-1 pyrène et des *indices insuffisants* de celle du nitro-6 benzo [a] pyrène, du nitro-3 fluoranthène et du nitro-6 chrysène. Il existait des *indices limités* de l'activité du nitro-6 chrysène comme «initiateur» de la cancérogenèse sur la peau de souris. Aucune information ne permettait d'évaluer la cancérogénicité du dinitro-1,8 pyrène et du nitro-9 anthracène.

- i) *Revue du cancer professionnel* (D^r L. Simonato, D^r R. Saracci et Mme J. Lavallée-Hawken)

Le recueil systématique des études publiées sur les risques cancérogènes dans l'environnement professionnel s'est poursuivi, au moyen d'un système informatisé de bibliographie. Le Bureau international du Travail, à Genève, a publié un extrait de la revue dans son état actuel²⁹.

- f) *Utilisation des antécédents professionnels dans les études cas-témoins pour détecter les cancérogènes professionnels* (D^r A. Walker et D^r R. Saracci)

Au cours de la dernière décennie, diverses méthodes ont été élaborées pour rattacher les antécédents professionnels aux expositions chimiques. Le Centre s'emploie à organiser une conférence des principaux concepteurs et utilisateurs de matrices d'exposition professionnelle, d'index d'exposition professionnelle, d'anamnèse approfondie et d'analyses d'appellations d'emploi afin de parvenir à un consensus sur une méthodologie efficace. Dans le cadre d'un projet connexe, nous avons entrepris une étude qui vise à simplifier les systèmes de classement des emplois, à l'aide d'algorithmes méthodiques d'agrégation pour grouper les appellations d'emploi en fonction de la similitude des expositions³⁰.

²⁹ Bureau international du Travail (1983) *Occupational Health and Safety*, Vol. 1, Genève, pp. 369-375

³⁰ Hsieh, C. C., Walker, A. M. & Hoar, S. K. (1983) *Am. J. Epidemiol.*, 117, 575-589

3. ETUDES AXÉES SUR LA LOCALISATION

a) *Etudes étiologiques sur le cancer du foie*i) *Etudes sur l'aflatoxine et l'hépatite B au Swaziland* (D^r N. Muñoz et D^r F. G. Peers, Mbabane, Swaziland; contrat PNUE/CIRC FP/0107.78-03 (1391))

Cette étude a pour objectif primordial d'évaluer les effets d'un programme de développement rural sur le degré de contamination des denrées alimentaires par l'aflatoxine au Swaziland et de déterminer la prévalence des différents marqueurs de l'infection par le virus de l'hépatite B dans la même population. Les principales activités mises en œuvre au cours de l'année écoulée peuvent se résumer comme suit:

1) *Enregistrement du cancer.* Jusqu'en mars 1983, quelque 600 cas avaient été enregistrés, soit un taux brut, pour tous les cancers, d'environ 30 pour 100 000, donc bien inférieur aux taux signalés par d'autres registres africains. Sur ces 600 cas, on comptait 60 cancers du foie, dont 40 ont été confirmés après examen des dossiers cliniques. Pour 28 de ces cas, le diagnostic a été confirmé histologiquement et pour les autres par l'épreuve de l'alpha-fetoprotéine. La distribution des 40 cas de cancer primitif du foie en fonction de la région topographique fait apparaître des taux plus élevés dans la zone du bas Veld du Swaziland.

2) *Analyse des récoltes pour la recherche de l'aflatoxine.* Quelque 3000 échantillons résultant d'enquêtes agricoles réalisées par le Bureau central de Statistiques, la section de stockage des céréales et le projet FAO de prévention des pertes alimentaires ont été recueillis et font l'objet d'analyses dans les laboratoires du Centre pour le dosage de l'aflatoxine. En outre, on a reçu quelque 2000 échantillons de récolte, ou autres, provenant d'essais agronomiques et d'aliments commerciaux pour l'homme ou l'animal. A la fin de janvier 1983, 3816 échantillons avaient été analysés, dont 204 (5,3%) contenaient de l'aflatoxine. Le tableau 5 rend compte de la distribution de ces échantillons positifs par région topographique.

Tableau 5. Distribution des échantillons de récolte positifs pour l'aflatoxine, par région topographique du Swaziland

	Haut Veld	Veld moyen	Bas veld	Lubombo	Total
Nombre d'échantillons recueillis	981	1669	925	241	3816
Nombre d'échantillons positifs	27	81	77	19	204
Pourcentage	2,7	4,8	8,3	7,9	5,3

Une enquête alimentaire sur la contamination par l'aflatoxine s'est déroulée de juillet 1982 à juin 1983. Le système d'échantillonnage était analogue à celui utilisé pour l'enquête de 1972, sauf qu'on a choisi quatre *ndunas*, au lieu de deux, dans chacune des 11 régions arables. Des portions «taille d'homme» d'un repas principal et de condiments ont été recueillies séparément et pesées individuellement avant le prélèvement des échantillons aux fins d'analyse. Parallèlement, on a prélevé des échantillons de collations dans chaque ménage. Jusqu'en janvier 1983, 1329 échantillons d'aliments et de collations avaient été analysés pour la recherche de l'aflatoxine; le tableau 6 indique la distribution des échantillons positifs par région topographique.

Tableau 6. Distribution des échantillons d'aliments (repas et collations) positifs pour l'aflatoxine, par région topographique du Swaziland

	Haut Veld	Veld moyen	Bas Veld	Lubombo	Total
Nombre d'échantillons analysés	404	344	349	234	1331
Nombre d'échantillons positifs	15	21	17	5	58
Pourcentage	3,7	6,1	4,9	2,1	4,4

3) *Etudes sur le virus de l'hépatite B.* On a recueilli 3047 échantillons de sérum, par l'intermédiaire de la banque du sang du Swaziland, la plupart provenant de sujets âgés de 16 à 45 ans. Tous ont fait l'objet de tests pour la recherche des marqueurs du virus de l'hépatite B; le tableau 7 en indique les résultats préliminaires.

Tableau 7. Marqueurs du virus de l'hépatite B au Swaziland

Région topographique	Nombre de sujets testés		Sujets exposés au virus de l'hépatite B				Sujets porteurs de l'antigène de surface de l'hépatite B			
	Hommes	Femmes	Hommes		Femmes		Hommes		Femmes	
			Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
Haut Veld	569	517	488	85,8	397	76,8	118	20,7	78	15,1
Veld moyen	698	619	598	85,7	454	73,3	151	21,6	82	13,2
Bas Veld	261	225	231	88,5	187	83,1	72	27,6	38	16,9
Lubombo	96	62	87	90,6	47	75,8	27	28,1	13	21,0
Total	1624	1423	1404	86,5	1085	76,2	368	22,7	211	14,8

Par ailleurs, des échantillons de sang ont été prélevés par piqûre digitale sur 400 enfants âgés de 6 à 16 ans au cours d'une enquête sur la schistosomiase réalisée par l'USAID. On a également recherché la présence de marqueurs viraux de l'hépatite B dans ces échantillons.

Une étude est en cours sur 22 cas de cancer primitif du foie et 22 témoins appariés selon le sexe et l'âge. Treize malades et deux témoins se sont avérés positifs pour l'antigène de surface de l'hépatite B — soit un risque relatif de 14; intervalle de confiance à 95%, 2,34–147,50.

4) *Etudes diverses.* Quatre cents échantillons d'urine ont aussi été prélevés sur les enfants participant à l'enquête sur la schistosomiase; ils sont présentement stockés dans un congélateur jusqu'à ce qu'on dispose d'un test adéquat pour détecter la présence des métabolites de l'aflatoxine.

En mars 1983, une mission d'évaluation a été envoyée au Swaziland, à la demande du Programme des Nations Unies pour le Développement, pour formuler des recommandations sur l'avenir de ce projet. Sa composition était la suivante: D^r A. Linsell, ancien membre du personnel du Centre; D^r F. X. Bosch, consultant du Centre; M. K. Saita, Directeur de la Division de l'Adminis-

tration et des Finances du Centre; M. P. Smith, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres. Il a été décidé de mettre fin au projet en septembre 1983, comme prévu, mais de continuer à soutenir le registre du cancer en tant qu'activité distincte.

- ii) *Etude de cohorte sur le virus de l'hépatite B et le cancer du foie* (D^r N. Muñoz, avec le concours du Professeur Phoon Wai-On, du D^r Fong Ngon Phoon et de M. Wong Ah Fook (Département de Médecine sociale et de Santé publique, Université de Singapour, DEB/79/021)

Jusqu'en mai 1983, 5515 sujets avaient été admis dans cette cohorte, dont 4775 ont fait l'objet de tests pour la recherche des divers marqueurs du virus de l'hépatite B (tableau 8).

Tableau 8. 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 de surface de l'hépatite B	
		Nbre	%
Hôpitaux	3160	436	13,8
Service de transfusion sanguine	1085	26	2,4
Association antituberculeuse de Singapour	214	21	9,8
Praticiens privés	205	18	8,8
Groupe d'action pour les personnes âgées de Singapour	47	4	8,5
Autres	64	5	7,8
Total	4775	510	10,7

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

Tableau 9. Transmission du virus de l'hépatite B (HBV) de la mère au nourrisson aux Philippines (277 paires d'échantillons de sang mère/cordon ombilical)

Situation de la mère à l'égard de l'HBV	Nombre	%	Nourrissons			
			exposée à l'HBV		HBsAg+	
			Nbre	%	Nbre	%
HBsAg+	29	10,5	8	27,6	7	24,1
HBcAb+	34	12,3	0	—	0	—
HBcAb+ } HBsAb+ }	94	33,9	0	—	0	—
HBsAb+	3	1,1	2	66,6	1	33,3
HBV(-)	117	42,2	0	—	0	—

HBsAg, antigène de surface de l'hépatite B; HBcAb, anticorps central de l'hépatite B

1) *Transmission périnatale du virus de l'hépatite B*: On a recueilli 1 386 paires d'échantillons de sang (mère/cordon ombilical) au Fabella Memorial Hospital, Manille, entre mars 1981 et mars 1982. Au moins un échantillon de sérum a été ultérieurement prélevé sur 312 nourrissons au cours de leurs 18 premiers mois de vie et jusqu'en mai 1983; pour 277 d'entre eux on disposait d'assez de sérum pour rechercher les divers marqueurs de l'antigène de surface de l'hépatite B. Le tableau 9 résume les résultats obtenus en fonction de l'état de la mère à l'égard du virus de l'hépatite B.

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 20 malades présentant un cancer du foie et des parents et des frères ou sœurs de 10 témoins. Pour chaque cas, sont admis dans l'étude deux témoins appariés selon le sexe et l'âge — l'un indépendamment de ses caractéristiques sérologiques et l'autre en tant que porteur asymptomatique de l'antigène de surface de l'hépatite B. L'analyse préliminaire des dix premiers trios (un cas et deux témoins) n'indique pas de différence significative entre cas et témoins.

iv) *Etudes d'intervention à l'aide de vaccin contre le virus de l'hépatite B*

- 1) *Etude d'intervention à Singapour* (D^r N. Muñoz et D^r N. Day, avec le concours du Professeur Oon Chong Jin, du Professeur Chan Soh-Ha, du D^r Ewe Hui Sng et du D^r Lily Chan, Université de Singapour, Singapour; DEB/83/002)

Le Gouvernement de Singapour a approuvé un programme de lutte contre l'EBV qui vise à réduire l'incidence des maladies hépatiques aiguës et chroniques par la vaccination des groupes à haut risque ci-après: enfants nés de mères hébergeant l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg); personnel hospitalier; sujets au contact d'individus HBsAg-positifs. Ce programme devrait démarrer en 1984. Pour en mesurer les effets sur l'incidence du cancer du foie, un groupe témoin non vacciné est indispensable. Le Gouvernement de Singapour a accepté qu'on utilise un tel groupe, temporel ou rétrospectif, qui sera composé de 35 000 enfants nés vivants au cours de l'année précédant le début de la vaccination.

La collecte de sérums prénatals a commencé le 9 mars 1983, et au 31 mai 1983 on avait recueilli 4800 échantillons. Ces sérums sont soumis à des tests pour la recherche de tous les marqueurs de l'HBV. On établira un registre des 35 000 enfants nés avant le début de la vaccination, ainsi qu'un autre de tous les sujets vaccinés. La fréquence du cancer du foie dans les deux groupes sera déterminée quatre à cinq décennies plus tard par interconnexion dans le registre du cancer.

- 2) *Etude d'intervention en Gambie* (D^r N. Muñoz, D^r G. O'Connor, D^r N. E. Day et D^r M. Parkin)

Des groupes de travail spéciaux, comprenant des membres du personnel du Centre et des experts internationaux de l'HBV, se sont réunis à Lyon, les 27 et 28 janvier 1983, et à Genève, le 4 février 1983, pour examiner la faisabilité d'une étude d'intervention visant à évaluer l'efficacité du vaccin anti-HBV dans la prévention du cancer du foie en Gambie. Ces groupes ont conclu qu'en Afrique, la Gambie offre probablement les conditions optimales pour effectuer une telle étude. Le D^r R. Ryder, des Medical Research Council Laboratories, Gambie, qui a lancé cette idée, a été invité à séjourner au Centre du 18 avril au 6 mai, à titre de consultant, afin d'y rédiger l'avant-projet de

l'étude. Un projet définitif est maintenant en préparation. Comme la mise en œuvre de cette proposition nécessitera d'importants engagements financiers, plusieurs sources de financement sont envisagées.

L'étude proposée offre une occasion unique de réaliser le premier grand essai d'intervention, au moyen de vaccin anti-HBV, destiné expressément à apporter des conclusions statistiquement valables quant à l'efficacité de la vaccination pour prévenir les maladies chroniques du foie et le cancer hépatocellulaire dans une population à haut risque. Le plan d'étude permettra également d'obtenir de nouvelles informations sur l'histoire naturelle de l'hépatite B en Afrique occidentale et de déterminer la durée de l'immunité conférée par le vaccin anti-HBV.

b) *Cancers des voies digestives*

- i) *Lésions précancéreuses de l'œsophage en République populaire de Chine* (D^r N. Muñoz, D^r J. Wahrendorf et D^r N. E. Day, avec le concours des chercheurs ci-après : D^r Li Bing, D^r Zheng You Hui, D^r Zhang Cai-Yun, D^r Zheng Su-Fang, D^r Lu Shih Hsin et D^r Liu Fu Sheng, Institut du Cancer de Beijing, Beijing; D^r Yang Wen-Xian, Professeur Shen Chiun, D^r Yang Kuan-Re, D^r Qu Song Lang, D^r Quiao Si Je, Ecole de Médecine et Institut du Cancer, Henan, République populaire de Chine; Professeur M. Crespi et D^r A. Grassi, Institut Regina Elena, Rome; D^r D. Thurnham, Dudley Road Hospital, Clinical Investigation Unit, Birmingham, Royaume-Uni; D^r M. Hambidge, Medical Center, University of Colorado, Denver, CO, Etats-Unis d'Amérique)

En Iran, comme dans la République populaire de Chine³¹, les études nutritionnelles conduisent à penser que des déficits en riboflavine, et peut-être aussi en vitamine A, sont associés aux lésions précancéreuses de l'œsophage. Dans les deux pays, les enquêtes épidémiologiques ont identifié les lésions suivantes comme précancéreuses : œsophagite chronique, atrophie épithéliale et dysplasie. Afin d'élucider ces associations, on organise présentement une étude d'intervention dans le Huixian, Province de Henan, République populaire de Chine, qui permettra de déterminer si un traitement associé (rétinol, riboflavine et zinc) d'une durée d'un an peut réduire la proportion des sujets présentant une œsophagite chronique ou des lésions plus graves comme l'atrophie et la dysplasie, et accroître celle de ceux dont l'œsophage est normal, comparativement à un groupe recevant un placebo.

Dans le Huixian, comté où le risque de cancer œsophagien est élevé (120 pour 100 000), on s'emploie à choisir, dans une commune donnée, 600 personnes âgées de 35 à 65 ans qui seront réparties au hasard en deux groupes de traitement. Un groupe recevra une fois par semaine des capsules de vitamines contenant 50 000 UI de rétinol, 200 mg de riboflavine et 50 mg de zinc sous forme de gluconate de zinc. A l'autre groupe on administrera un placebo, une fois par semaine, dans des capsules identiques. La durée du traitement sera d'un an; après quoi on entreprendra des examens endoscopiques pour mesurer et comparer les prévalences des lésions précancéreuses de l'œsophage dans les deux groupes traités.

En mai 1983, une étude pilote a été réalisée, sur 50 membres de la brigade de production de Ton-Sha-Fun, Huixian, pour mettre à l'épreuve le questionnaire, et l'on a prélevé des échantillons de sang pour obtenir les valeurs de base de riboflavine, rétinol, carotènes et zinc. Pour la riboflavine et le bêta-carotène, ces valeurs étaient inférieures encore à celles observées dans le Linxian, autre région de forte incidence du cancer œsophagien.

³¹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1983) *Rapport annuel 1982*, Lyon, pp. 44-46.

- ii) *Lésions précancéreuses de la muqueuse buccale et de l'œsophage en Ouzbékistan (URSS)* (D^r D. G. Zaridze, avec le concours des chercheurs ci-après: Professeur N. N. Trapeznikov, Professeur B. K. Poddubni, D^r J. P. Kuvshinov, D^r G. V. Ungiadze, D^r B. I. Poljakov, Professeur A. S. Petrova, D^r T. T. Kondratjeva, D^r L. S. Koroleva, Professeur N. A. Krajevsky, D^r V. I. Rottenberg et D^r S. I. Parshikova, Centre national de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou; D^r M. P. Rosin et D^r H. F. Stich, Environmental Carcinogenesis Unit, British Columbia Cancer Research Center, Vancouver, BC, Canada; D^r D. Thumham, Dudley Road Hospital, Clinical Investigation Unit, Birmingham, Royaume-Uni)

Cette enquête exploratoire prolonge un programme local de dépistage dans une région où l'incidence du cancer buccal est forte et celle du cancer œsophagien modérée (région de Narpai, oblast de Samarkand). Les 2200 hommes âgés de 55 à 69 ans qui habitent dans la région ont été invités par lettre à subir un examen médical pratiqué par les infirmières locales. Les 1643 hommes ayant répondu à cette invitation ont été interviewés et ont fait l'objet d'investigations buccales et œsophagiennes.

Pour chaque sujet, on a rempli un questionnaire donnant des informations sur les caractéristiques socio-démographiques, l'utilisation du *nass*, l'usage de la cigarette, la consommation d'alcool, les habitudes alimentaires, les antécédents médicaux, les antécédents familiaux de cancer et la symptomatologie. Chaque fois que des lésions buccales ou œsophagiennes étaient constatées, on les a photographiées; aux fins de recherches cytologiques, on a recueilli du matériel de lésions buccales, et aux fins de biopsies et d'études cytologiques, des échantillons de muqueuse œsophagienne. En outre, des frottis buccaux et œsophagiens ont été prélevés pour le test de fréquence de la formation de micronoyaux^{32, 33}. Des échantillons de sang ont été prélevés sur 50% des personnes présentant une pathologie buccale et œsophagienne aux fins d'analyse ultérieure des taux de riboflavine, de rétinol et de β -carotène.

L'évaluation des résultats de cette enquête exploratoire et des investigations cytologiques et histologiques est en cours. Une fois cette analyse terminée, on examinera la possibilité d'effectuer un essai aléatoire de chimioprévention des lésions précancéreuses de la bouche et de l'œsophage.

iii) *Cancer de l'estomac*

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

L'analyse détaillée décrite dans le rapport de l'an dernier³⁴ se poursuit.

- 2) *Prévalence des lésions précancéreuses de l'estomac dans le Jiaoxian, République populaire de Chine* (D^r N. Muñoz, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r Li Bing, D^r Zheng You Hui, D^r Wang Kao Ching et D^r Lu Shin Hsin, Institut du Cancer de Beijing, Beijing; D^r Chou Hui-Min, Ecole de Médecine de Quingdao, Shandong; D^r Yang Min-Lu, Ecole de Médecine de Chang-Wei, Shandong; D^r Cao Shou-Wei, Institut de Recherche médicale du Shandong, République populaire de Chine)

³² Stich, H.F. & Rosin, M.P. (1983) In: Stich, H.F., ed., *Carcinogens and Mutagens in the Environment*, Vol. II, Boca Raton, FL, CRC Press (sous presse).

³³ Stich, H.F., Curtis, J.R. & Parida, B.B. (1982) *Int. J. Cancer*, 30, 553-559.

³⁴ Centre international de Recherche sur le Cancer (1983) *Rapport annuel 1982*, Lyon, p. 54.

On s'emploie à relier à différents facteurs de risque, dont les déficits en vitamines, la prévalence de la gastrite atrophique chronique observée chez les 251 sujets soumis à un examen endoscopique en mai 1981. Les résultats de cette étude sont en préparation aux fins de publication.

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

Les conclusions d'une conférence-atelier organisée en mai 1982 ont été résumées dans un rapport qu'on a soumis pour publication à la revue *Cancer*.

- c) *Nitrosation in vivo, déficits nutritionnels, lésions précancéreuses et cancers des voies digestives* (M. H. Ohshima, D^r N. Muñoz, D^r A. Aitio, Mlle J. Michelon, Mlle M.-C. Bourgade, Mlle M. Blettner, D^r J. Wahrendorf et D^r H. Bartsch, avec le concours des chercheurs ci-après: Professeur M. Crespi, D^r V. Cassale et D^r V. Ramazzotti, Institut Regina Elena, Rome, DEB/81/019; D^r A. Lehtonen et D^r M. Inberg, Université de Turku, Finlande, DEC/81/006; D^r H. Tulinius et D^r T.A. Jönasson, Registre islandais du Cancer et Hôpital Saint-Joseph Landakot, Reykjavik, DEC/81/020; D^r Li Ping et D^r Lu Shi Hsin, Institut du Cancer, Beijing, DEC/81/001; Professeur R. Lambert et D^r Y. Minaire, Hôpital Edouard-Herriot, Lyon, France, DEB/82/010; D^r C. Walters, British Food Manufacturing Industries Research Association, Leatherhead, Royaume-Uni, DEC/81/004; Professeur S. Kamiyama, Université d'Akita, Ecole de Médecine, Akita, Japon, DEC/83/006)

La formation endogène de composés *N*-nitrosés est depuis longtemps soupçonnée d'être associée à une augmentation du risque des cancers de l'estomac, de l'œsophage et de la vessie, mais les indices épidémiologiques probants font défaut. Ces études pilotes³⁵ ont pour objectif général de recueillir davantage d'informations sur la nitrosation endogène chez les sujets humains présentant des lésions précancéreuses de l'œsophage et de l'estomac et chez des habitants asymptomatiques de régions à risque élevé ou faible des cancers de l'œsophage et de l'estomac. Pour estimer les possibilités de nitrosation *in vivo* chez l'homme, on mesure des acides *N*-nitroso-aminés tels que la *N*-nitrosoproline excrétée dans l'urine de 24 heures³⁶.

i) *Lésions précancéreuses de l'œsophage*

Afin de mesurer l'exposition individuelle aux composés *N*-nitrosés et à leur précurseur nitrate/nitrite, on a recueilli des échantillons d'urine de 24 heures de 238 habitants de régions de forte incidence (Linxian) et de faible incidence (Fanxian) du cancer œsophagien en République populaire de Chine, soit: A) sujets non traités, B) sujets qui avaient ingéré 100 mg de L-proline trois fois par jour après chaque repas, et C) sujets qui avaient ingéré 100 mg de proline, trois fois par jour, avec 100 mg de vitamine C. Ces échantillons d'urine ont fait l'objet d'analyses pour la recherche du nitrate et de certaines *N*-nitrosamines comme la *N*-nitrosoproline, la NPRO, la *N*-nitrososarcosine, la *N*-nitrosothiazolidine acide carboxylique-4 et la *N*-nitroso-méthyl-2 thiazolidine acide carboxylique-4. Ces deux derniers composés ont récemment été identifiés dans l'urine humaine (voir p. 118: «Identification de nouveaux composés *N*-nitrosés dans l'urine humaine»).

³⁵ Centre international de Recherche sur le Cancer (1983) *Rapport annuel 1982*, Lyon, pp. 49-50.

³⁶ Ohshima, H. & Bartsch, H. (1981) *Cancer Res.*, **41**, 3658-3662.

Le tableau 10 résume les résultats de cette étude. Les quantités de nitrate et de chacun des quatre acides *N*-nitroso-aminés excrétés dans l'urine des sujets non traités du Linxian étaient notablement plus élevées que celles excrétées dans l'urine des habitants du Fanxian. Les quantités totales de ces acides *N*-nitroso-aminés excrétés dans l'urine des habitants du Linxian variaient de quelques traces à 79 $\mu\text{g}/\text{jour}/\text{personne}$, avec une valeur moyenne de 22,5 μg qui était significativement plus élevée ($p < 0,001$) que la valeur moyenne de 7,3 μg (amplitude: traces — 46) détectée chez les habitants du Fanxian. Ces données conduisent à penser que les personnes vivant dans la région de forte incidence sont exposées à des quantités plus élevées de nitrate et de composés *N*-nitrosés que celles vivant dans la région de faible incidence.

La figure 3 montre la distribution de fréquence de la quantité de NPRO excrétée dans l'urine de ces cinq groupes étudiés. Après l'ingestion de proline, les concentrations urinaires de NPRO augmentaient sensiblement chez les habitants de chaque région, comparativement à celles des sujets non traités. Mais l'apport de vitamine C réduisait notablement les concentrations d'acides *N*-nitroso-aminés, NPRO comprise (tableau 10). Ces résultats indiquent qu'une nouvelle augmentation de la formation endogène des composés *N*-nitrosés peut survenir lorsque l'estomac contient des précurseurs des amines mais que l'ingestion de vitamine C peut efficacement bloquer ce processus.

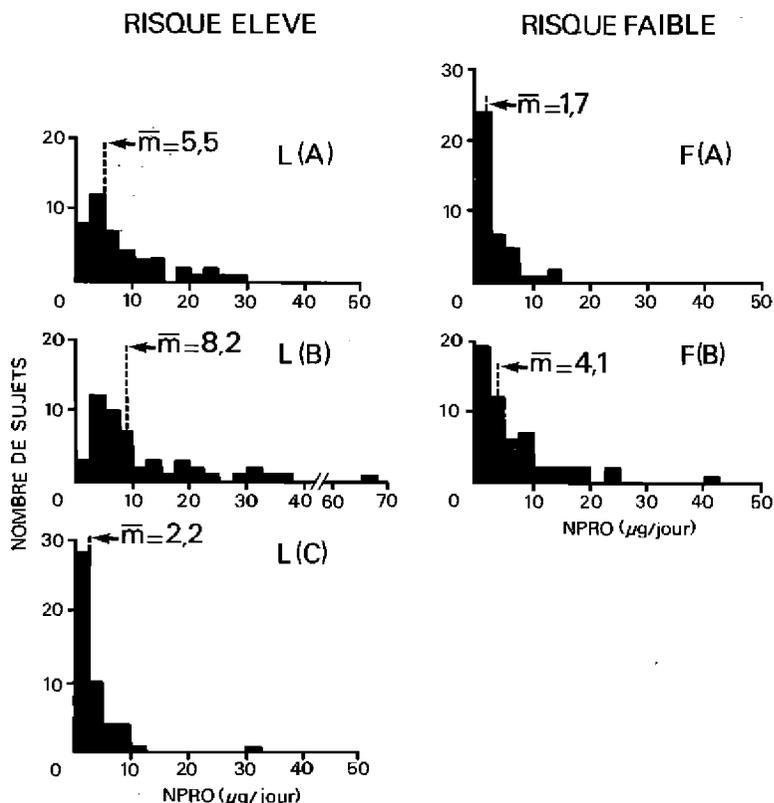


Fig. 3. Excrétion de la *N*-nitrosoproline dans l'urine d'habitants de régions de forte et faible incidences du cancer œsophagien en Chine septentrionale; L, Linxian (haut risque); F, Fanxian (risque faible); A, sujets non traités; B, proline; C, proline + vitamine C.

Tableau 10. Quantité (moyenne) d'acides *N*-nitroso-aminés^a et de nitrate excrétée dans l'urine de 24 heures d'habitants des comtés de Linxian et Fanxian, Chine septentrionale

Région et protocole	Nbre de sujets	NSAR (µg/jour par personne)	NPRO	NTCA	NMTCA	Total	Nitrate (mg/jour par personne)
<i>Linxian</i>							
Témoins (LA)	44	0,27	5,48	9,83	0,6	16,18	95
Proline (LB)	50	0,19	8,18	7,67	0,3 ^b	16,34	85
Proline/vitamine C (LC)	48	0,1	2,23	2,15	0,3 ^b	4,78	89
<i>Fanxian</i>							
Témoins (FA)	40	0,1	1,69	1,27	0,3 ^b	3,36	48
Proline (FB)	56	0,17	4,07	2,04	0,3 ^b	6,58	57
Valeurs p des comparaisons							
LA-FA		0,017	<0,001	<0,001	NS	<0,001	<0,001
LB-FB		NS	<0,002	<0,001	0,02	<0,001	<0,006
LC-LA		NS	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	NS
LC-LB		NS	<0,001	<0,001	0,01	<0,001	NS

^a NSAR, *N*-nitrosarcosine ; NPRO, *N*-nitrosoproline ; NTCA, *N*-nitrosothiazolidine acide carboxylique-4 ; NMTCA, *N*-nitroso-2-méthyl-2 thiazolidine acide carboxylique-4

^b Seuil de détection

NS, non significatif

Des études analogues sont actuellement préparées dans les mêmes comtés de Chine septentrionale mais au cours de saisons différentes, ainsi que dans des régions différentes de Chine septentrionale où le risque de cancer œsophagien est élevé.

ii) Lésions précancéreuses de l'estomac

Sont inclus dans cette étude les sujets suivants: 1) malades présentant une gastrite atrophique chronique, accompagnée ou non de métaplasie intestinale; 2) malades atteints d'anémie pernicieuse; 3) sujets ayant subi une gastrectomie partielle (Billroth type II); et 4) malades traités à la cimétidine. Pour tous ces sujets, le dénominateur commun est l'estomac achlorhydrique, qui peut constituer un milieu favorable à la formation intragastrique de composés *N*-nitrosés, en raison de la présence d'un grand nombre de bactéries pouvant intervenir dans la conversion du nitrate en nitrite et la nitrosation ultérieure dans l'estomac.

Pour chaque sujet étudié, sont incorporés au protocole les opérations suivantes³⁷: 1) application d'un questionnaire, 2) gastroscopie, 3) prélèvement de suc gastrique à jeun (mesure du pH, numération bactérienne et quantité de composés *N*-nitrosés totaux), 4) évaluation histopathologique d'échantillons biopsiques, 5) test de la *N*-nitrosoproline (NPRO).

On connaît maintenant certains résultats provisoires concernant les sujets présentant ou non une gastrite atrophique: dans la figure 4A, les concentrations de NPRO excrétée dans l'urine des sujets ayant ingéré 260 mg de nitrate dans du jus de betterave, puis 500 mg de L-proline, sont rapportées au pH de leur suc gastrique. Dans l'urine de ces sujets, la production de NPRO variait de quelques traces à 120 mg/jour par personne. De même, on a rapporté au pH du suc gastrique à jeun les quantités totales des quatre acides *N*-nitroso-aminés excrétées par les sujets (NPRO, *N*-nitrosar-

³⁷ Bartsch, H., Oshimä, H., Muñoz, N., Crespi, M. & Lu, S.H. (1983) In: Harris, C.C. & Autrup, H.N., eds, *Human Carcinogenesis* (sous presse).

cosine, *N*-nitrothiazolidine acide carboxylique-4 et *N*-nitrosométhyl-2 thiazolidine acide carboxylique-4; voir p. 118) (figure 4B). Bien qu'une confirmation définitive de ces résultats demeure nécessaire, il est apparu que les sujets fumant des cigarettes produisaient plus de NPRO et d'autres acides nitroso-aminés que les non-fumeurs.

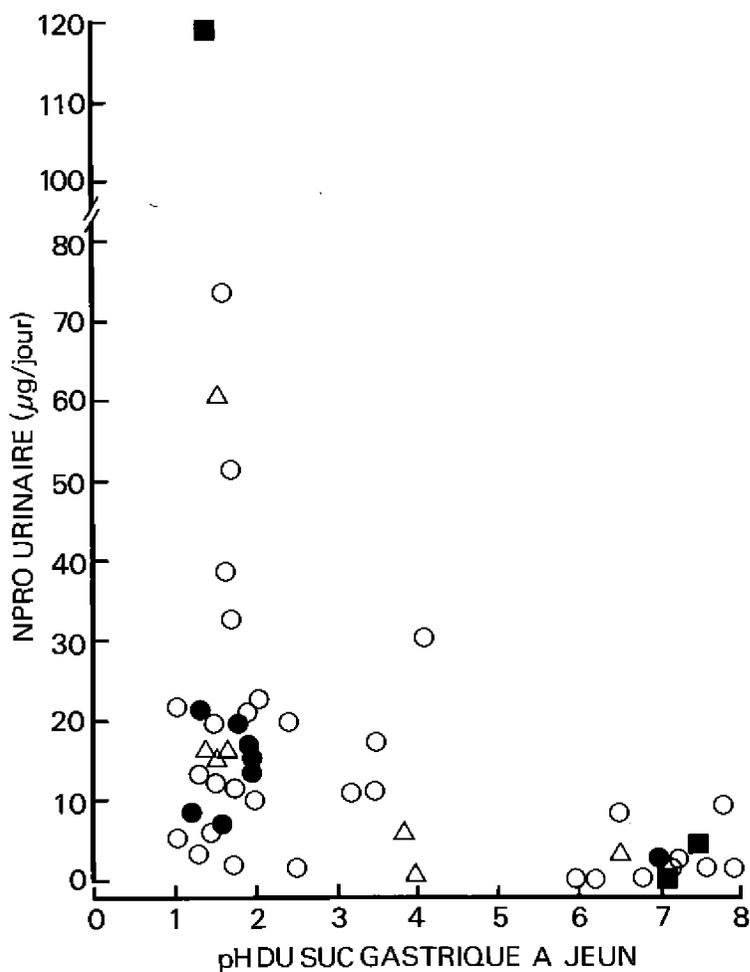


Fig. 4A. Excrétion de la *N*-nitrosoproline (NPRO) dans l'urine de sujets à jeun en fonction du pH de leur suc gastrique; ●, muqueuse normale (n = 8); Δ, gastrite superficielle (n = 7); ○, gastrite atrophique chronique (n = 31); ■, dysplasie (n = 3).

Pour comparer la nitrosation endogène chez les sujets présentant ou non des affections précancéreuses de l'estomac, on attendra de connaître toutes les évaluations histologiques, les concentrations de composés nitrosés totaux et les numérations bactériennes dans le suc gastrique à jeun.

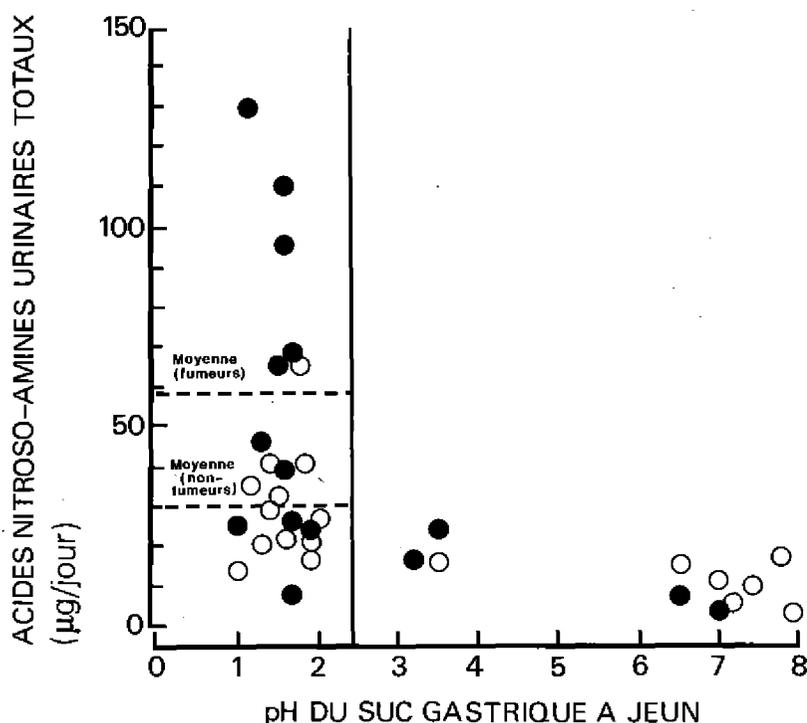


Fig. 4B. Acides *N*-nitroso-aminés urinaires totaux dans l'urine de sujets à jeun en fonction du pH de leur suc gastrique; ●, fumeurs ($n=11$); ○, non-fumeurs ($n=12$).

En 1983, une nouvelle étude pilote a été entreprise dans le nord du Japon, avec le concours du Professeur Kamiyama. On a recueilli quelque 300 échantillons d'urine de 24 heures de 100 habitants de régions d'incidence forte (Akita) ou faible (Iwate) de cancer gastrique. Trois échantillons différents ont été prélevés sur chaque sujet: 1) sans traitement, 2) après ingestion de 100 mg de L-proline trois fois par jour après chaque repas, et 3) après ingestion de 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 *N*-nitrosés. On a, en outre, recueilli un échantillon de sang de chaque sujet pour déterminer les taux de vitamines (A, B₂, C et E) et les éléments à l'état de traces (Se et Zn) en tant qu'indices de l'état nutritionnel.

- d) *Cancers du pancréas, de la vésicule et des voies biliaires* (D^r A. Walker, D^r R. Saracci et D^r J. Wahrendorf, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r A. B. Miller, National Cancer Institute, Toronto, Canada; D^r A. S. McMichael, CSIRO, Adélaïde, Australie; D^r F. de Waard, Institut royal de la Santé publique, Utrecht, Pays-Bas; D^r W. Zatonski, Institut d'Oncologie, Varsovie)

L'augmentation d'incidence du cancer du pancréas, le taux élevé de mortalité par cette maladie et les nouvelles informations biologiques fournies par les études de modèles animaux ont incité les chercheurs collaborant au programme de surveillance des aspects de l'environnement liés au cancer

humain (SEARCH) à entreprendre une étude cas-témoins du cancer du pancréas dans plusieurs centres. Les hypothèses particulières à considérer sont les suivantes: 1) les graisses d'origine animale comportent des risques qu'on peut identifier comme différents de ceux associés aux graisses d'origine végétale; 2) l'exposition aux stimulants de la libération de la cholécystokinine augmente le risque de cancer du pancréas; 3) le moment et les variations de la consommation d'aliments et d'alcool sont des facteurs de risque pour cette maladie, outre les effets simples de l'exposition quantitative totale; 4) le cancer pancréatique est associé à des endocrinopathies autres que le diabète. Par ailleurs, on recueillera des données pour évaluer les effets de facteurs de risque connus, comme l'usage du tabac, et de facteurs étiologiques récemment incriminés, comme la consommation de café. A titre exploratoire, les cancers des voies et de la vésicule biliaires seront inclus dans le même protocole.

Les principaux collaborateurs se sont réunis en avril 1983 pour établir le protocole de base et organiser des études pilotes. Plusieurs problèmes méthodologiques sont pris en considération au cours de la phase pilote: tout d'abord, il apparaît qu'un questionnaire alimentaire unique ne peut satisfaire effectivement les besoins de tous les centres participants. On a pensé pouvoir obtenir des comparaisons cas-témoins similaires pour chaque région en utilisant des questionnaires locaux élaborés à partir de principes communs. En second lieu, une difficulté majeure, dans les études du cancer pancréatique, tient au petit nombre d'interviews qu'il est possible de réaliser, en raison du pronostic très sombre de la maladie. Plusieurs études entreprises dans les centres participants portent sur les questions suivantes: quelles sortes d'interviews sont possibles par procuration? Qui peut-on interroger? Quelles questions peut-on poser et en quoi les réponses des mandataires des malades et des témoins diffèrent-elles systématiquement? On se fondera sur ces études pour déterminer les méthodes définitives de collecte des données à partir de 1984.

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

On a poursuivi en 1983 la collecte de matériel commencée en 1982 pour cette étude. A Kyoto, ont été inclus dans l'étude quelque 100 cancéreux, 300 malades présentant une hyperplasie prostatique bénigne et 100 témoins médicaux généraux appariés individuellement avec les cancéreux.

A Rotterdam, où le recueil des données a commencé en novembre 1982, on a collecté 30 cas de cancer, 30 cas d'hyperplasie prostatique bénigne et 30 témoins médicaux généraux appariés individuellement avec les cancéreux. Toutes les personnes admises dans l'étude, au Japon ou aux Pays-Bas, ont été interrogées; des échantillons de sang ont été prélevés et stockés aux fins d'analyse pour le dosage de la testostérone (fraction totale et libre), de la dihydrotestostérone, de l'oestradiol, de la globuline sérique fixant les hormones et des vitamines (rétinol et bêta-carotène). La collecte de matériel se poursuivra en 1984-1985.

Un groupe de travail réuni à Kyoto (14-16 décembre 1982) a examiné les rapports des différents centres, et les résultats de deux études pilotes lui ont, en outre, été présentés:

- 1) L'étude conduite par l'équipe de Rotterdam — comparaison de la technique du questionnaire alimentaire rétrospectif (utilisée dans ladite étude) avec les données recueillies par la méthode d'enregistrement pendant sept jours — a montré que les deux méthodes aboutissaient à des résultats

comparables, les coefficients de corrélation étant d'environ 0,60 pour des nutriments tels que les graisses totales, les graisses saturées et polyinsaturées et le cholestérol.

2) L'étude pilote des éventuelles variations des taux de testostérone dans le sang en fonction du moment du prélèvement (avant l'admission, le jour de l'admission, la veille de l'intervention chirurgicale) et du lieu d'étude (Rotterdam ou Kyoto) n'a pas mis en évidence de différence quant au premier de ces deux facteurs, mais on a noté des variations statistiquement significatives des taux de testostérone entre les échantillons de sang de Rotterdam et ceux de Kyoto.

f) *Epidémiologie descriptive de certaines localisations du cancer*

Cet élément du programme d'épidémiologie descriptive vise à rassembler des informations sur diverses localisations cancéreuses et à découvrir de nouveaux aspects de leur comportement et de leur distribution, en vue de fournir des indications sur une étiologie éventuelle.

i) *Cancer des enfants* (D^r C. S. Muir et D^r D. M. Parkin)

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. Interpréter les données publiées sur l'incidence du cancer des enfants est difficile, car ces cancers ne sont généralement classés qu'en fonction de leur localisation, alors que leur morphologie tumorale revêt une grande importance. Le Centre a organisé à Seattle, en septembre 1982, une réunion exploratoire sur le cancer des enfants. Les participants (D^r P. Boyle, Glasgow, Royaume-Uni; D^r N. E. Breslow, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique; D^r G. J. Draper, Oxford, Royaume-Uni; Professeur R. Flament, Villejuif, France; Professeur T. Hirayama, Tokyo, Japon; D^r M. McC. Cumen, Hartford, CN, Etats-Unis d'Amérique; D^r C. S. Muir, Lyon, France; D^r D. M. Parkin, Lyon, France; D^r J. A. H. Waterhouse, Birmingham, Royaume-Uni; D^r J. L. Young, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique) ont décidé que la collecte de données internationales, par sexe, année d'âge et classe histologique, était la priorité essentielle et qu'il convenait de centraliser les travaux au CIRC.

ii) *Mélanome malin* (D^r C. S. Muir et Mme J. Nectoux, avec le concours du D^r E. van der Esch, Institut du Cancer des Pays-Bas, Amsterdam, DEB 83/005)

Distribution topographique détaillée du mélanome malin: L'incidence du mélanome malin cutané continue d'augmenter au rythme de 5 à 7 pour cent par an, environ, chez les personnes à peau claire. Trente-cinq registres du cancer collaborent à une étude qui vise à mieux définir la distribution topographique de cette tumeur dans diverses régions du monde et à déterminer si ses caractéristiques sont compatibles avec l'hypothèse d'une association avec le rayonnement solaire. On a également demandé des renseignements sur les mélanomes malins oculaire et viscéral — tumeurs bien plus rares — en vue de déterminer d'éventuels indices de l'existence d'un facteur circulant. La plupart des données promises sont maintenant parvenues au Centre.

Modifications des critères de diagnostic des lésions pigmentées de la peau: Dix-sept laboratoires d'anatomopathologie, principalement européens et australiens, ont accepté, en principe, de participer à une étude qui cherche à déterminer si l'augmentation de l'incidence du mélanome malin cutané observée avec le temps pourrait résulter, en partie du moins, de modifications des critères de diagnostic. Le plan d'étude nécessite une réévaluation des diagnostics de lésions pigmentées bénignes de la peau et de mélanome malin cutané pour 1930, 1955 et 1980. Cette documentation sera aisément disponible pour 1955 et 1980, mais pour 1930 elle ne sera pas toujours suffisante. Deux laboratoires, cependant, répondront, sans doute, à toutes les conditions de l'étude.

- iii) *Cancer du larynx* (avec le concours du D^r S. Schraub, Centre hospitalier régional, Besançon, France, et du D^r P. Schaffer, Département d'Hygiène, Faculté de Médecine, Université Louis-Pasteur, Strasbourg, France)

Le Centre s'intéresse depuis longtemps au cancer du larynx³⁸, maladie dont l'incidence accuse d'importantes variations internationales et dont la mortalité continue d'augmenter dans certains pays, comme la France, alors qu'elle diminue dans la plupart des autres. Bien que ce cancer soit rare chez les femmes, on peut, néanmoins, discerner son augmentation dans une présentation par cohortes (figure 5). L'analyse des données récemment publiées pour les départements du Doubs et du Bas-Rhin, France (tableau 11), fait apparaître des taux extraordinairement élevés de cancers de la bouche, du larynx et du pharynx, avec des différences surprenantes entre les deux départements.

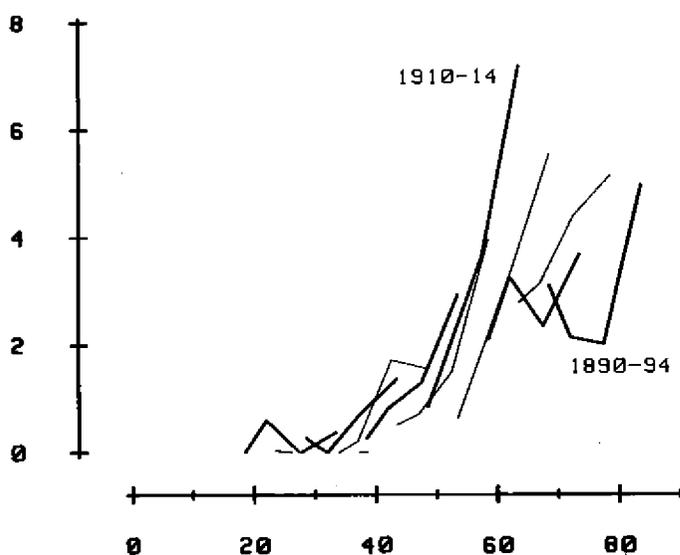


Fig. 5. Incidence du cancer du larynx chez les femmes à Liverpool, Royaume-Uni, selon la cohorte (naissance). Malgré les petits nombres en cause, d'où résulte une instabilité statistique, on constate qu'à partir d'un âge donné l'incidence augmente dans les cohortes successives.

Les analyses de données effectuées par le D^r V. Guinee (M. D. Anderson Hospital, Houston, TX, Etats-Unis d'Amérique), coordinateur de l'International Cancer Patient Data System (ICPDS), sous l'égide du Comité des Activités internationales concertées de l'UICC, et par le D^r C. Gillis (The West of Scotland Cancer Registry, Glasgow, Royaume-Uni), ont révélé l'existence de différences internationales dans la distribution anatomique du cancer à l'intérieur du larynx. Aussi s'emploie-t-on à dresser les plans d'une étude descriptive internationale de ces tumeurs.

³⁸ Tuyns, A.J. (1982) In: Magnus, K. ed., *Trends in Cancer Incidence. Causes and Practical Implications*, Washington DC, Hemisphere, pp. 199-214.

Tableau 11. Taux d'incidence et rapports de masculinité, autour de 1975, pour les cancers de la tête et du cou, de l'œsophage et du poumon dans les départements du Bas-Rhin et du Doubs, France. Comparaisons avec Bombay, Inde, et Birmingham, Royaume-Uni

N° CIM 8 ^e Rév.	Bas-Rhin			Doubs			Bombay			Birmingham		
	H	F	H/F	H	F	H/F	H	F	H/F	H	F	H/F
a) 141 Langue	7,4	0,7	11	7,9	0,5	16	10,2	4,1	2	0,8	0,5	2
b) 143-5 Cavité buccale	9,6	0,8	12	6,2	0,4	16	5,0	5,1	1	1,4	0,6	2
c) 145 Oropharynx	11,6	0,8	15	7,0	0,6	12	4,7	1,3	4	0,7	0,2	4
d) 147 Hypopharynx	10,2	0,2	51	10,0	0,1	100	8,0	2,2	4	0,7	0,6	1
e) 161 Larynx	11,2	0,1	100	13,3	0,5	26	12,9	2,6	5	4,0	0,5	8
f) 162 Poumon	54,3	4,2	13	58,9	2,6	23	15,7	10,7	1	79,9	13,7	6
g) 150 Œsophage	17,0	0,8	21	13,0	0,7	19	14,2	4,0	4	5,5	2,9	2
h) 140-209 Toutes localisations	305,0	196,3	1,6	298,0	182,5	1,3	140,5	128,5	1,1	246,9	193,6	1,3
a-e/h %	16,4 %	1,3 %	-	14,9 %	1,2 %	-	29,0 %	11,9 %	-	3,1 %	1,2 %	-
g/h %	5,6 %	0,4 %	-	4,4 %	0,4 %	-	10,1 %	3,1 %	-	2,2 %	1,5 %	-

iv) *Cancer du pancréas* (D^r A. Walker)

On a examiné l'incidence du cancer pancréatique en fonction de celle d'autres cancers qui sont des «marqueurs» de l'exposition à divers agents ou qui se sont révélés être associés au cancer du pancréas dans des études de séries de cas. A cette fin, on a extrait de la base de données du Centre des informations sur l'incidence du cancer dans les pays et régions où il existe plusieurs registres contenant au minimum 50 cas de chaque cancer étudié. La relation déjà bien établie entre le cancer du pancréas et l'usage du tabac a été confirmée sous forme d'une corrélation entre les incidences des cancers des bronches ou de la trachée d'une part, et du pancréas, d'autre part, dans les régions. Un examen des rapports entre le cancer du larynx et le cancer du pancréas, compte tenu des taux de cancer des bronches ou de la trachée, a conduit à supposer l'existence d'un autre effet complémentaire de la consommation d'alcool. Le phénomène observé dans des séries nécropsiques — le fait que de multiples cancers endocriniens peuvent accompagner le cancer du pancréas — n'a pas été confirmé dans les données d'incidence sous la forme de corrélations entre incidences des cancers endocrinien et pancréatique; ce qui conduit à penser que l'association de multiples cancers primitifs endocriniens avec le cancer pancréatique résulte d'un processus unique qui provoque ces divers cancers, plutôt que de l'action indépendante de causes exogènes communes sur les divers organes cibles.

4. NUTRITION ET CANCER

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

Le plan d'étude a été décrit dans le *rapport annuel 1982*³⁹. Au cours de l'année écoulée, on s'est employé à mettre au point un questionnaire et un agenda pour enregistrer la consommation alimentaire et à coordonner l'étude.

- b) *Etude prospective sur le rôle de l'alimentation et des facteurs connexes dans les cancers de certaines localisations* (D^r D. G. Zaridze, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r E. Trelle, Département de Médecine préventive, Université de Lund, Malmö, Suède; Professeur N. Sternby, Département de Pathologie, Université de Lund, Malmö, Suède; D^r J. Cummings et D^r S. Bingham, Medical Research Council, Dunn Clinical Nutrition Centre, Cambridge, Royaume-Uni, DEB/81/038; D^r M. Hill, Public Health Laboratory Service, Centre for Applied Microbiology and Research, Royaume-Uni, DEB/81/037; D^r D. Thurnham, Clinical Investigation Unit, Dudley Road Hospital, Birmingham, Royaume-Uni)

Le projet d'étude, décrit dans le *rapport annuel 1982*⁴⁰, a fait l'objet de diverses discussions en 1983. Des consultations ont eu lieu sur le plan d'étude, la collecte des informations alimentaires, le

³⁹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1983) *Rapport annuel 1982*, Lyon, p. 66.

⁴⁰ Centre international de Recherche sur le Cancer (1983) *Rapport annuel 1982*, Lyon, p. 66.

recueil et le stockage du matériel biologique. La faisabilité d'un tel projet de longue durée est soumise à un examen approfondi. Des études pilotes sont provisoirement programmées pour 1984.

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

Cette étude découle d'une enquête sur la mortalité par cancers de l'estomac, du côlon et du rectum qui a mis en évidence un excédent de risque de cancers gastrique et rectal dans la partie flamande du pays, mais non en Wallonie. On a mis sur pied une étude cas-témoins dans le cadre d'une vaste enquête sur l'alimentation et la santé (ELIAS: Enquête interuniversitaire sur l'Alimentation et la Santé), dont les cancers des voies digestives et les maladies cardio-vasculaires constituent les deux éléments principaux.

L'enquête sur le cancer est limitée à une seule province de chaque région. Les interviews des malades sont maintenant terminées, sauf pour les cancers de l'œsophage et du pancréas. Le groupe témoin est constitué d'un échantillon de population rectangulaire qui tient compte de la distribution géographique et entre zones urbaines et rurales. On a fini d'interroger les membres de cet échantillon dans la province de Liège et les interviews seront bientôt achevées en Flandres orientales. Des contrôles de validité sont en cours.

On étudiera les diverses hypothèses mettant en cause l'alimentation dans les cancers de l'estomac, du côlon et du rectum — hypothèses qui ont été passées en revue dans un article présenté à Bruxelles⁴¹.

- d) *Cancer du gros intestin en Grèce* (D^r N. E. Day et D^r A. Tzonou, avec le concours du Professeur D. Trichopoulos, Département d'Hygiène et d'Epidémiologie, Ecole de Médecine, Athènes)

Cette étude vise à déterminer le rôle de l'alimentation dans l'étiologie du cancer du gros intestin. En Grèce, l'incidence du cancer du gros intestin est faible, bien qu'en augmentation, et à Athènes l'alimentation de la population est variée et se modifie; on prévoyait donc que la situation y différerait de celle observée en Amérique du Nord et en Europe occidentale. Les résultats indiquent un puissant effet protecteur des légumes verts et un excédent de risque associé à une forte consommation de viandes (par rapport aux niveaux moyens enregistrés à Athènes). Si l'on associe ces deux composants alimentaires en une «cote de risque», la variation apparaît considérable (tableau 12). Comme la comparaison avec les résultats d'études analogues menées aux Etats-Unis conduit à penser qu'en Amérique du Nord la plupart des témoins entrent dans le quintile de risque le plus élevé de cette distribution, il vaudrait la peine d'étudier plus à fond, semble-t-il, l'hypothèse selon laquelle ces variables alimentaires expliqueraient, pour une large part, les variations internationales de l'incidence du cancer du gros intestin. D'autres études sont envisagées à Singapour et à Majorque.

⁴¹ Tuyns, A. J. (1982) *Acta gastroenterol. Belg.*, 45, 146-157.

Tableau 12. Distribution des cas et témoins selon une « cote de risque » calculée d'après la consommation de denrées alimentaires discriminatoires

Cote de risque	Cas	Témoins	Risque relatif	Intervalle de confiance à 95 %
1	18	27	1,0	
2	11	28	0,6	0,2–1,6
3	14	27	0,8	0,3–2,1
4	25	12	3,1	1,1–8,7
5	32	6	8,0	2,5–26,7
Total	100	100		

- e) *Etude de l'alimentation en épidémiologie du cancer* (D^r J. Wahrendorf et D^r A. Geser, avec le concours du D^r O. M. Jensen, Registre danois du Cancer, Copenhague; DEB/81/012)

Dans les recherches sur la nutrition et le cancer, une difficulté méthodologique majeure tient à l'instrument avec lequel on recueille les informations sur les habitudes alimentaires. Il est difficile d'étudier l'exactitude des données rétrospectives obtenues par questionnaire — et souvent utilisées dans les études épidémiologiques cas-témoins — et des conditions particulières doivent être réunies pour ce faire. Une situation intéressante s'est présentée au Danemark, où l'Association agricole du Jutland avait mené dès 1927 des enquêtes d'une durée de 28 jours dans des ménages de volontaires. On a retrouvé les sujets ayant participé à ces enquêtes au cours de deux périodes (1954–1957 et 1964–1966) et on leur a demandé de se soumettre à une interview, ce qui a permis de recueillir des informations quantitatives sur leurs habitudes alimentaires présentes et passées (soit lors de l'enquête initiale), ainsi que certains renseignements sur les aspects démographiques et l'évolution générale des habitudes alimentaires. Les informations obtenues par interrogatoire ont été comparées aux résultats de l'enquête initiale. Pour plusieurs aliments et nutriments, on a procédé à des comparaisons distinctes en classant tout d'abord les individus en quatre catégories de taille égale («quarts») selon leur consommation indiquée par chacune des trois sources différentes d'information. Cette catégorisation a permis de dresser des tableaux 4×4 pour mettre en contraste le classement des sujets en deux sources différentes d'information. Le tableau 13 oppose de cette manière l'énergie totale et les trois macronutriments dans l'enquête initiale et dans le nouvel interrogatoire sur les habitudes alimentaires lors de cette enquête.

S'il y avait concordance totale entre les deux sources, tous les sujets devraient figurer sur la principale diagonale d'un tel tableau. Or, de toute évidence, tel n'est pas le cas dans les exemples donnés, ni non plus pour d'autres aliments ou nutriments. On note, cependant, une certaine agrégation autour de la diagonale. Les informations contenues dans ces tableaux ont ensuite été condensées en coefficients de corrélation des rangs. L'examen de ces coefficients conduit aux conclusions suivantes:

- 1) les corrélations les plus fortes des classements s'observaient entre les interrogatoires sur la consommation alimentaire actuelle et sur la consommation passée;
- 2) on constatait une bonne corrélation des classements résultant de l'enquête initiale et de l'interrogatoire sur l'alimentation passée pour l'énergie totale, les graisses, le lait et la consommation de poisson;

Tableau 13. Classement de la population étudiée en «quarts» de sa consommation des principaux nutriments — telle qu'elle ressort de l'enquête initiale et de l'interrogatoire sur la consommation alimentaire passée

Dernière alimentaire	Enquête initiale	Nouvel interrogatoire				Corrélation des rangs
		Premier ^a	Deuxième	Troisième	Quatrième	
Energie totale	Premier	10	6	4	0	0,417
	Deuxième	4	7	6	3	
	Troisième	3	3	6	8	
	Quatrième	3	4	4	8	
Graisses	Premier	8	9	3	0	0,405
	Deuxième	4	4	9	3	
	Troisième	5	5	4	6	
	Quatrième	3	2	4	10	
Glucides	Premier	9	6	4	1	0,335
	Deuxième	4	5	8	1	
	Troisième	4	4	6	6	
	Quatrième	3	5	2	9	
Protéines	Premier	9	6	4	1	0,314
	Deuxième	4	6	6	4	
	Troisième	2	5	8	5	
	Quatrième	5	3	2	9	

^a 25 % les plus faibles de la distribution

- 3) à tous égards, les informations obtenues pour les hommes faisaient apparaître des corrélations plus étroites que celles afférentes aux femmes; il en allait de même des sujets qui, d'une manière générale, indiquaient qu'ils n'avaient pas modifié leurs habitudes alimentaires au cours des ans, comparativement à ceux qui disaient l'avoir fait;
 - 4) en complétant les renseignements sur la consommation alimentaire actuelle par des informations sur des modifications particulières des habitudes alimentaires, on obtenait le même degré de prédiction qu'avec l'interrogatoire détaillé sur les habitudes alimentaires passées.
- Jensen *et al.* rendent compte plus en détail des résultats de cette étude⁴².

Tableau 14. Données artificielles résultant d'une étude cas-témoins avec classement erroné

		Catégorie 1	2	3	4
Données « vraies »	cas	10	40	60	100
	témoins	100	100	100	100
risque relatif		1,0	4,0	6,0	10,0
Données « observées »	cas	38	47	53	72
	témoins	101	101	101	97
	risque relatif	1,0	1,24	1,39	1,97

⁴² Jensen, O. M., Wahrendorf, J., Rosenquist, A. & Geser A. (1983) (soumis pour publication).

Un exemple permettra de mettre en lumière les conséquences d'un tel classement erroné pour les études cas-témoins sur l'alimentation et le cancer. Dans le tableau 14 nous avons examiné un classement «vrai» des cas et témoins en quatre catégories d'exposition, avec un net gradient des risques relatifs. Si les données «observées» étaient ainsi obtenues par un classement erroné de l'ordre de grandeur jusqu'ici constaté — énergie totale dans l'étude décrite ci-dessus (tableau 13) — elles produiraient un gradient bien moins prononcé du risque relatif. Donc, les effets d'un classement erroné et, en outre, de l'hétérogénéité des populations étudiées, pourraient paraître modérés dans les études cas-témoins sur l'alimentation et le cancer, mais représenter en réalité des gradients de risque importants et réels.

f) *Etudes sur l'alcool et le cancer*

Ce programme a été initialement entrepris pour étudier le rôle de l'alcool dans le cancer œsophagien en Bretagne et en Normandie. Mais, avec le temps, on l'a progressivement étendu à d'autres localisations cancéreuses dans divers pays et à l'étude simultanée d'autres facteurs de risque comme l'usage du tabac et l'alimentation, car, dès l'origine, la conjugaison de ces divers facteurs est apparue revêtir une importance majeure.

- i) *Cancers œsophagien et autres en Normandie* (D^r A. J. Tuyns, D^r J. Estève et Mme A. Arslan, avec le concours du D^r A. Péquignot, Section Nutrition, INSERM, Le Vésinet, France)

On a continué d'analyser la consommation des boissons dans l'échantillon de population servant de groupe témoin pour les diverses études effectuées dans le Calvados. L'évolution d'une génération à l'autre est évidente: d'une part, si les sujets jeunes boivent souvent moins de cidre et de digestifs que leurs parents, en revanche ils consomment davantage de bière⁴³; d'autre part, la plus faible consommation journalière moyenne d'alcool chez les hommes âgés, comparativement aux adultes d'âge mûr, peut se comprendre si l'on analyse les informations disponibles sur la consommation antérieure d'alcool. Après 45 ans, les hommes tendent progressivement à boire moins. Une comparaison entre la consommation actuelle et la consommation au cours de la vie a également montré que les changements concernent les quantités consommées mais non le type de boisson. Ces analyses sont utiles pour définir le comportement des individus envers les boissons alcooliques. Elles montrent aussi que, pour étudier le risque de maladie liée à l'éthanol, il faut utiliser un paramètre de consommation qui tienne compte de la consommation antérieure — l'apport journalier moyen au cours de la vie, par exemple⁴⁴. Un exercice analogue relatif aux habitudes tabagiques a conduit à des conclusions semblables concernant la consommation de tabac⁴⁵.

La cirrhose du foie est l'une des conséquences les plus fréquemment observées de la consommation d'alcool. L'effet direct dose-réponse reliant le risque de cirrhose ascitique à l'apport journalier moyen d'alcool, effet précédemment décrit lors d'une première étude cas-témoins en Ille-et-Vilaine, a maintenant été confirmé par une analyse analogue effectuée dans le Calvados. On a, en outre, observé que le risque augmente bien plus rapidement chez les femmes que chez les hommes; en d'autres termes, pour un niveau semblable de consommation journalière, le risque de cirrhose est bien plus élevé chez les femmes que chez les hommes; ce qui confirme une observation effectuée par

⁴³ Tuyns, A. J., Péquignot, G. & Hu, M. X. (1983) *Rev. Epidemiol. Santé publ.* (sous presse).

⁴⁴ Tuyns, A. J. & Estève, J. (1983) *Rev. Epidemiol. Santé publ.* (soumis pour publication).

⁴⁵ Tuyns, A. J. & Hu, M. X. (1982) *Br. J. Addict.*, 77, 167-183.

les cliniciens⁴⁶. Comme cet effet peut être associé à la sensibilité particulière du foie féminin, peut-être concerne-t-il aussi les localisations cancéreuses connues pour être liées à la consommation d'alcool. Une étude préliminaire de l'influence de l'alcool et du tabac sur divers segments de l'appareil digestif a montré qu'aucun cancer gastro-intestinal n'était lié de manière notable à l'alcool ou au tabac, exception faite, bien entendu, du cancer œsophagien⁴⁷.

De nouvelles études sont maintenant entreprises sur cette localisation particulière. Dans un premier effort pour considérer un risque «pur» lié à l'alcool ou au tabac, on a calculé les risques de cancer œsophagien pour les fumeurs non buveurs et pour les buveurs non fumeurs⁴⁸. Chaque facteur s'est avéré exercer un effet indépendant de l'autre; observation compatible avec le modèle multiplicatif décrit précédemment en Ille-et-Vilaine, mais non avec le concept selon lequel on peut ramener le rôle de l'éthanol à un renforcement du rôle cancérigène du tabac. Cette observation est encore confirmée par le fait que, dans le petit groupe de femmes (39 sur 743 cas au total), aucune ne fumait mais beaucoup buvaient de l'alcool. Le calcul des risques liés à l'alcool indiquait des valeurs très analogues à celles observées chez les hommes; de sorte que, contrairement à ce que nous avons constaté pour la cirrhose, un niveau donné de consommation d'alcool comporte le même danger pour les femmes que pour les hommes. Il résulte de cette observation que le rapport très élevé de masculinité (presque 20:1) pourrait être entièrement imputé au gradient de sexe de la consommation des boissons, dans le contexte particulier du Calvados.

On a soupçonné le sel d'être associé au cancer gastrique et peut-être à d'autres tumeurs de l'appareil digestif. La consommation de diverses catégories d'aliments salés s'est avérée entraîner une augmentation du risque de cancer de l'estomac dans plusieurs régions du monde. Le matériel recueilli dans le Calvados a fourni l'occasion d'examiner le rôle du sel dans le cancer des voies digestives: le risque était sensiblement augmenté pour le cancer de l'œsophage, ainsi que pour les cancers de l'estomac et du côlon et, constatation assez surprenante, pour la cirrhose ascitique⁴⁹; ce qui suggérait l'éventualité d'un effet secondaire associé à la consommation d'alcool. Mais après ajustement pour tenir compte de cette consommation, le rôle du sel disparaissait totalement pour le cancer œsophagien et pour la cirrhose et il diminuait pour le cancer gastrique⁵⁰. Cette observation souligne toute la prudence qui s'impose lorsqu'on examine des facteurs occasionnant des risques relatifs modérément accrus et qui peuvent être dus à une association avec un autre facteur de risque — plus important.

L'acide ascorbique (vitamine C) est estimé jouer un rôle protecteur contre les cancers de plusieurs localisations dans l'appareil digestif, car il pourrait entraver la formation des *N*-nitrosamines (voir p. 56). Dans le Calvados, les agrumes et leurs jus constituent la source la plus importante de vitamine C, et l'on a pu calculer le risque de cancer œsophagien chez les consommateurs de ces produits, comparativement aux personnes qui n'en consomment pas: une réduction de quelque 50% a été observée. Quand on a examiné cet effet séparément pour deux niveaux de consommation d'alcool, on a obtenu les mêmes résultats; aussi est-il indépendant du rôle de l'alcool⁵¹. Cette constatation confirme des observations analogues faites dans d'autres régions.

⁴⁶ Tuyns, A. J., Péquignot, G. & Estève, J. (1983) *Int. J. Epidemiol.* (sous presse).

⁴⁷ Tuyns, A. J., Péquignot, G., Gignoux, M. & Valla, A. (1982) *Int. J. Cancer*, 30, 9-11.

⁴⁸ Tuyns, A. J. (1983) *Int. J. Cancer* (soumis pour publication).

⁴⁹ Tuyns, A. J. (1983) *Nutr. Cancer*, 4, 198-205.

⁵⁰ Tuyns, A. J. (1983) *Nutr. Cancer* (sous presse).

⁵¹ Tuyns, A. J. (1983) *Nutr. Cancer* (soumis pour publication).

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

Les cancers du larynx et de l'hypopharynx étant particulièrement fréquents dans les pays du sud de l'Europe, on a organisé une étude avec le concours des centres énumérés ci-dessus. Les rôles du tabac, de l'alcool et de la profession seront pris en considération. La collecte d'informations sur les cas et témoins est pratiquement terminée dans la plupart des centres; on a introduit ces données dans un ordinateur et entrepris des contrôles de validité. Ces premières analyses se dérouleront au cours de la deuxième moitié de 1983.

Le D^r W. Lehmann, Genève, qui fait office d'expert pour la partie clinique de cette étude, est également chargé de coder le questionnaire clinique. Ce travail, qui est maintenant terminé pour les cas observés à Caen, Calvados, était nécessaire pour déterminer exactement le point de départ du cancer, car les facteurs environnementaux agissant sur les diverses sous-localisations peuvent varier d'intensité, comme l'a suggéré l'analyse préliminaire.

- iii) *Articles de critique sur l'alcool et le cancer* (D^r A. J. Tuyns)

Le rôle joué par l'alcool dans le cancer humain suscite beaucoup d'intérêt dans la communauté scientifique. Cette question a été analysée à plusieurs reprises lors de réunions et dans des publications⁵²⁻⁵⁵.

5. GÉNÉTIQUE ET CANCER

- a) *Détermination de conditions génétiques prédisposantes* (D^r G. Lenoir)

Un nouveau projet, présentement mis en œuvre, vise à déterminer s'il est possible d'identifier des conditions génétiques prédisposantes pour des cancers apparaissant dans la population générale. La méthode proposée consiste à effectuer des couplages de données dans des familles à cas multiples, en analysant la constitution génétique des sujets au moyen de marqueurs de l'ADN hautement polymorphes. Dans un premier temps, on constituera une collection de lignées cellulaires lymphoblastoïdes — comme source d'ADN constitutionnel — issues de membres de familles où des cas multiples de cancer sont apparus; cette étude est entreprise pour le cancer du sein, le cancer du rhinopharynx et le rétinoblastome.

⁵² Tuyns, A. J. (1982) In: Schottenfeld, D. & Fraumeni, J. F., eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, Philadelphia, Saunders, pp. 293-303.

⁵³ Tuyns, A. J. (1982) In: Pfeiffer, C. J., ed., *Cancer of the Esophagus*, Vol. 3, Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 3-18.

⁵⁴ Tuyns, A. J. (1983) In: Schliker, G., ed., *Ernährung und Krebs*, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

⁵⁵ Tuyns, A. J. (1983) In: Morgan, M. Y., ed., *Alcohol and Disease*, Londres, Churchill Livingstone (en préparation).

b) Association entre le profil HLA et le cancer du rhinopharynx (Professeur S. H. Chan)

Au cours de l'année, le Professeur Chan (Département de Microbiologie, Université de Singapour) a rendu visite à l'unité de Biostatistique. Un article résumant l'association entre le cancer du rhinopharynx et le système HLA, loci A et B, a été accepté pour publication⁵⁶. Le tableau 15 indique les résultats du typage tissulaire réalisé depuis l'identification de l'antigène SIN-2 (maintenant dénommé BW46) en 1973.

Tableau 15. Fréquences antigéniques HLA chez les Chinois de Singapour nouvellement diagnostiqués comme atteints de cancer du rhinopharynx (NPC) et chez les témoins, lors de trois études distinctes

Locus HLA	ETUDE 1		ETUDE 2		ETUDE 3		TOTAL	
	NPC n = 141	Témoins n = 238	NPC n = 172	Témoins n = 92	NPC n = 63	Témoins n = 38	NPC n = 366	Témoins n = 368
A								
1	0,7	0	3,5	0	0	2,6	1,9	0,3
2	61,0	52,9	64,5	57,6	64,2	44,7	63,1	53,3 ^a
3	0,7	0,4	1,7	1,1	1,9	2,6	1,4	0,8
9	33,3	27,3	29,1	28,3	35,8	26,3	31,7	27,4
10	9,2	5,0	3,5	9,8	7,5	13,2	6,3	7,1
11	40,4	60,5	44,2	53,3	37,7	60,5	41,8	58,7 ^b
28	0	0,4	0	0	1,9	2,6	0,3	0,5
29	0,7	1,3	0,6	0	0	0	0,5	0,8
AW19	15,6	20,6	26,7	21,7	24,5	23,8	22,1	20,4
B								
5	13,5	12,6	11,6	8,7	13,2	18,4	12,6	12,2
7	0,7	1,7	0,6	1,1	0	0	0,5	1,4
8	0,7	0,4	0	0	0	5,3	0,3	0,8
12	1,4	3,4	2,3	3,3	3,8	0	2,2	3,0
13	13,5	20,2	7,6	16,3	7,5	15,8	9,8	13,8 ^c
14	0	0	0	0	0	0	0	0
15	18,4	22,3	25,6	19,6	24,5	28,9	22,7	22,3
17	28,4	14,3	25,6	13,0	24,5	18,4	26,5	14,4 ^d
18	0,7	1,7	1,7	0	3,8	0	1,6	1,1
27	2,8	7,1	2,3	6,5	3,8	0	2,7	6,3
37	1,4	0,4	0	0	0	0	0,5	0,3
40	37,6	41,2	43,6	46,7	30,2	44,7	39,3	42,9
BW16	9,9	10,9	13,4	14,1	9,4	23,7	11,5	13,0
21			0	0	0	0	0	0
22	6,4	12,2	7,6	12,0	9,4	15,8	7,4	12,5
35	5,7	5,0	3,5	7,6	13,2	2,6	5,7	5,4
46	34,0	22,7	37,2	27,2	37,7	15,8	36,1	23,1 ^e

Différences entre NPC et témoins (nombre total) :

	χ	P	Pc	RR
a	6,92	<0,01	NS	1,5
b	20,28	3×10^{-9}	8×10^{-6}	0,5
c	11,18	<0,001	<0,02	0,47
d	15,79	$6,8 \times 10^{-4}$	0,002	2,14
e	14,20	$1,7 \times 10^{-4}$	0,004	1,88

⁵⁶ Chan, S. H., Day, N. E., Kunaratnam, N., Chia, K. B. & Simons, M. J. (1983) *Int. J. Cancer*, 32, 171-176.

6. RÔLE DES VIRUS DANS L'ÉTIOLOGIE DU CANCER HUMAIN (D^r G. Lenoir, Mlle C. Bonnardel, Mme M.-F. Lavoué et Mme S. Pauly; D^r A. Geser, D^r D.M. Parkin et D^r N. E. Day, avec le concours du D^r G. Brubaker, Shirati Mission Hospital, Tanzanie, DEB/71/007, et du D^r C. C. Draper, Ross Institute, London School of Hygiene and Tropical Medicine, DEB/82/018)

Ce programme a pour principal objectif d'évaluer, grâce à des recherches en laboratoire liées à des études épidémiologiques, le rôle des virus et des réarrangements chromosomiques dans l'étiologie du cancer humain. La plupart des études ont porté sur le lymphome de type Burkitt (BL) — cancer qu'on sait accuser d'importantes variations géographiques d'incidence et être associé à un virus, le virus d'Epstein-Barr (EBV). Alors que les études antérieures avaient une orientation principalement séro-épidémiologique, on a, ces quatre dernières années, étudié des tumeurs BL, recueillies dans différentes régions géographiques, des points de vue cytologique, virologique, immunologique, cytogénétique et biochimique. Cette approche a récemment conduit à découvrir que si, dans les cas de BL, l'association avec l'EBV n'est pas une caractéristique constante, les cellules tumorales, cependant, présentent toujours des réarrangements chromosomiques spécifiques (voir p. 96) — lesquels peuvent constituer une étape capitale dans le développement du processus malin, par la transposition et l'activation d'oncogènes cellulaires.

a) *Etudes sur le lymphome de Burkitt en Afrique centrale*

La plupart des études sur le rôle de l'EBV dans les régions africaines de forte incidence étant maintenant achevées, on s'emploie à en analyser et publier les résultats.

Un rapport final de l'étude prospective conduite dans le district ougandais de West Nile⁵⁷ 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 du virus dans le BL.

La détection des marqueurs de l'EBV par des moyens moléculaires a révélé qu'en Afrique orientale une faible proportion (4%) des BL apparaissant dans les régions de forte incidence — comme en Afrique centrale — 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 Nord⁵⁸.

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, une enquête sérologique a été réalisée, avec le concours du D^r G. Brubaker (Shirati Mission Hospital, Musoma, Tanzanie), sur deux séries successives de 300 enfants. L'analyse statistique des résultats est en cours.

- b) *Etudes sur le lymphome de type Burkitt en Afrique du Nord (avec le concours du D^r M. Aboulola, CHU Mustapha, Alger, Algérie, DEC/82/015, et du D^r T. Philip, Centre Léon-Bérard, Lyon, France)*

⁵⁷ Geser A., de Thé, G., Lenoir G., Day N. E. & Williams E. H. (1982) *Int. J. Cancer*, 29, 397-400.

⁵⁸ Geser, A., Lenoir, G. M., Andersson-Anvret, M., Bornkamm, G., Klein, G., Williams, E. H., Wright, D. H. & de Thé, G. (1983) *Eur. J. Cancer clin. Oncol.* (sous presse).

L'Algérie est depuis toujours considérée comme une région de faible incidence du lymphome de Burkitt. Notre étude, qui se fonde sur l'analyse de quelque 50 cas, a indiqué que le tableau clinique de la maladie est, en Algérie, comparable à celui qu'on observe aux Etats-Unis d'Amérique et en Europe. Mais, lorsqu'on évalue l'association EBV-BL en détectant les marqueurs viraux dans les cellules malignes, la grande majorité des cas algériens de BL (plus de 95 %) se révèlent être associés à l'EBV, comme dans les régions de forte incidence d'Afrique centrale; ce qui conduit à penser que l'association est peut-être liée aux conditions socio-économiques et donc à l'âge au moment de la primo-infection.

- c) *Etudes sur le lymphome de type Burkitt en France* (avec le concours du D^r T. Philip, Centre Léon-Bérard, Lyon, France)

Les études antérieures ont permis une meilleure caractérisation clinique et anatomopathologique de la maladie dans une région de faible incidence⁵⁹. Des recherches virologiques ont maintenant montré que moins de 20% des tumeurs sont associées à l'EBV et que certains des rares lymphomes associés à ce virus pourraient être consécutifs à une mononucléose infectieuse ou à une maladie de Hodgkin.

7. LES PARAMÈTRES BIOCHIMIQUES, MÉTABOLIQUES ET CYTOGÉNÉTIQUES COMME INDICATEURS DE LA SENSIBILITÉ INDIVIDUELLE AU CANCER CHIMIO-INDUIT

- a) *Les paramètres biochimiques et cytogénétiques comme indicateurs de la sensibilité individuelle au cancer induit par les composés N-nitrosés chez le rongeur* (D^r A. Aitio, D^r M.-L. Aitio, Mlle A.-M. Camus, D^r M. Friesen, D^r J. R. P. Cabral, Mlle R. Cartier, Mme L. Garren, Mme E. Robert et Mme D. Galendo, avec le concours du D^r H. Norppa, du D^r M. Sorsa, du D^r K. Hemminki et de Mlle H. Lax, Institut de Médecine du Travail, Helsinki, DEC/81/032)

Les paramètres métaboliques susceptibles de déterminer des différences de sensibilité individuelle au cancer chimio-induit font l'objet d'investigations chez le rat. 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 avant l'administration du cancérogène. On a mesuré les activités enzymatiques ci-après (les substrats sont indiqués entre parenthèses): mono-oxygénases (éthoxycoumarine, benzo[a]pyrène, N-nitrosodiméthylamine), époxyde hydrolase (benzo[a]pyrène-oxyde-4,5), glutathion S-transférase (benzo[a]pyrène-oxyde-4,5) et UDP-glucuronosyl transférase (méthyl-4 umbelliféron).

L'aptitude enzymatique des fractions de foie de rat à éliminer l'éthyl-*O*⁶ guanine du modèle d'ADN éthylyé *in vitro* a été également mesurée. On a déterminé les capacités métaboliques individuelles *in vivo* en contrôlant dans l'urine les métabolites de deux médicaments prédictifs, l'anti-

⁵⁹ Philip, T., Lenoir, G. M., Bryon, P. A., Gérard-Marchant, R., Souillet, G., Philippe, N., Freycon, F. & Brunat-Mentigny, M. (1982) *Br. J. Cancer*, 45, 670-678.

pyrine et le disopyramide, avant de commencer d'administrer le cancérogène et à deux reprises pendant le traitement.

Les rats exogames ont ensuite reçu de la *N*-nitrosodiéthylamine (NDEA), hépatocancérigène qui nécessite une activation métabolique par des mono-oxygénases hépatiques. Au cours de l'administration de la NDEA, on s'est efforcé de contrôler les produits de liaison covalente excrétés dans l'urine. Lors d'expériences préliminaires, on a administré aux rats de la NDEA et de la *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA) radiomarquées: les urines de quatre jours contenaient respectivement 15% et 2,4% des doses de NDEA et de NDMA; mais 0,003% seulement de la radioactivité urinaire a été identifiée en tant qu'éthyl-7 guanine, alors que la proportion était de 1% pour la méthyl-7 guanine. L'excrétion de l'éthyl-7 guanine dans l'urine était donc si faible qu'on n'a pu valablement déterminer des résultats chez tel ou tel rat. Lorsqu'on a injecté aux rats de l'éthyl-7 guanine, elle a été excrétée dans l'urine presque en totalité. En outre, l'administration de NDEA n'a pas entraîné d'importante excrétion de résidus de cystéine alcoylée, contrairement aux résultats obtenus avec la NDMA. Lorsqu'on a injecté aux rats de l'éthylcystéine purifiée, elle a été excrétée presque en totalité dans l'urine sous forme de *N*-acétyléthylcystéine. Ces résultats font apparaître d'importantes différences dans le devenir métabolique des carbones issus de la NDEA et de la NDMA: alors que les produits de la NDEA excrétés dans l'urine semblaient être pour la plupart des métabolites communs, les produits de la réaction de la NDMA comprenaient des produits d'addition identifiables de bases d'ADN méthylées⁶⁰.

Pendant l'administration du cancérigène, on a contrôlé certains produits de sa réaction avec l'ADN et les protéines — alcoylation de l'hémoglobine et excrétion urinaire des thio-éthers. La sensibilité individuelle au cancérigène (absence ou présence de tumeurs et durée de la période de latence) sera corrélée avec les marqueurs biochimiques mesurés. On s'emploie à étudier la valeur des paramètres cytogénétiques pour prévoir la sensibilité tumorale, en corrélatant les taux d'échanges de chromatides sœurs dans les lymphocytes avec la présence ou l'absence de tumeurs et avec la période de latence chez des rats ayant reçu de la *N*-éthyl-*N*-nitroso-urée.

Dans le cadre d'autres expériences, on s'attache à mesurer la teneur en ribonucléosides de l'urine des rats traités et témoins, afin de vérifier l'hypothèse selon laquelle une excrétion accrue de ribonucléosides serait un signal précoce du développement tumoral⁶¹.

- b) *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^r E. Hietanen, D^r A. Aitio, Mlle A.-M. Camus et D^r R. Saracci, avec le concours du Professeur C. Giuntini, Conseil national de la Recherche, Université de Pise, Italie, et du D^r H. V. Gelboin, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique)

Les activités enzymatiques liées à l'activation métabolique des cancérigènes (hydroxylation du benzo[a]pyrène et *O*-dééthylation de l'éthoxycoumarine) et à l'inactivation des produits intermédiaires réactifs (hydratation d'époxyde, conjugaison avec le glutathion-S, glucuro-conjugaison et teneur en glutathion) sont déterminées dans des échantillons de tissu pulmonaire de sujets présentant un cancer du poumon ou d'autres maladies pulmonaires. Le rôle des différentes espèces d'isozymes dépendant du cytochrome P-450 sera déterminé au moyen d'anticorps monoclonaux.

⁶⁰ Hemminki, K. (1983) *Arch. Toxicol.*, **52**, 249-285

⁶¹ Thomale, J. & Nass, G. (1982) *Cancer Lett.*, **15**, 149.

Les données recueillies seront reliées aux informations concernant les habitudes de vie, la profession, les tests de la fonction pulmonaire et l'état pathologique des poumons. Cette étude se poursuit.

- c) *Purification du cytochrome P-450 catalysant la déméthylation de la N-nitrosodiméthylamine et préparation de son anticorps* (D^r E. Hietanen et Mlle A.-M. Camus, avec le concours du D^r M. Lang, Département de Pharmacologie et de Toxicologie, Université de Kuopio, Finlande; DEC/83/004)

La réaction de *N*-déméthylation catalysée par le cytochrome P-450 est une phase essentielle de l'activation de nombreux composés *N*-nitrosés en leurs cancérigènes finals. Le défaut de sensibilité des méthodes actuelles a entravé les recherches sur cette réaction. Les composés *N*-nitrosés exercent leurs effets cancérigènes dans nombre de tissus extra-hépatiques chez l'animal d'expérience, et peut-être aussi chez l'homme (œsophage, estomac, côlon, pancréas et cerveau); dans certains de ces tissus, l'existence de cette activité de *N*-déméthylase n'a pas été mise en évidence.

Cette étude a pour but d'élaborer des méthodes sensibles de mesure des activités enzymatiques responsables du métabolisme des composés nitrosés. En premier lieu, on caractérisera l'activité de *N*-nitrosodiméthylamine *N*-déméthylase, puis on purifiera et l'on caractérisera l'espèce de cytochrome P-450 responsable de cette réaction. En second lieu, un anticorps dirigé contre cette isozyme dépendant du cytochrome P-450 sera préparé et l'on mettra au point des épreuves immunologiques. Ces épreuves seront fondées sur la technique de titrage avec immuno-adsorbant lié à une enzyme et sur la détection de cette enzyme dans les tissus.

- d) *Métabolisme hépatique des médicaments et mutagénicité, à médiation de microsomes hépatiques, des cancérigènes dans des souches murines caractérisées comme métabolisant lentement ou rapidement la débrisoquine* (D^r E. Hietanen, M. C. Malaveille, Mlle A.-M. Camus, M. J.-C. Béréziat et Mme G. Brun, avec le concours du D^r J. C. Idle et du D^r J. C. Ritchie, St Mary's Hospital Medical School, Londres)

L'hydroxylation de la débrisoquine *in vivo* a été proposée comme moyen de mesurer l'aptitude individuelle à traiter les médicaments et de classer les sujets selon leur rapidité de métabolisation⁶². Pour étudier ce polymorphisme génétique chez l'animal, on a utilisé les souches de rats DA et Lewis (qui métabolisent lentement et rapidement); ces souches ont manifesté des réponses toxicologiques remarquablement différentes à l'aflatoxine B₁, les rats Lewis étant les plus sensibles⁶³.

Nous avons donc étudié les activités microsomiques hépatiques et la mutagénèse à médiation de fraction surnageante hépatique (9000 × *g*) chez des rattes DA et Lewis. Les différences observées quant à la teneur en cytochrome P-450 et aux activités de mono-oxygénase ne dépassaient cependant pas 30 à 40%, exception faite du métabolisme de la testostérone totale, qui était inférieur de 50% dans le foie des rattes DA par rapport aux rattes Lewis. Des études de mutagénicité utilisant comme promutagènes le *N*-nitrosomorpholine acétylamino-2 fluorène, le benzo[*a*]pyrène 7,8-diol et l'aflatoxine B₁ a révélé une activation mutagène de l'aflatoxine B₁ quatre fois plus forte lorsqu'on utilisait une fraction surnageante issue des rattes Lewis, comparativement aux rattes de la souche

⁶² Ritchie, J. C. & Idle, J. R. (1982) 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. 391-394.

⁶³ Al-Dabbagh, S. G., Idle, J. R. & Smith, R. L. (1981) *J. Pharm. Pharmacol.*, 33, 161-164.

DA. Ces données suggèrent donc l'existence d'une isozyme mineure spécifique dépendant du cytochrome P-450 et qui serait responsable de l'hydroxylation-4 de la débrisoquine⁶⁴. D'autres études d'induction sont en cours pour caractériser ce cytochrome.

- e) *Effets des constituants alimentaires sur la peroxydation des lipides/le métabolisme des composés étrangers et rôle dans l'initiation/la progression tumorale* (D^r E. Hietanen, D^r V. Koblyakov, M. J.-C. Béréziat et Mlle A.-M. Camus, avec le concours du D^r T. Heinonen, Institut de Médecine du Travail, Helsinki, et du D^r H. V. Gelboin, National Institutes of Health, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique)

On a attribué un rôle important aux composants alimentaires dans le développement du cancer humain^{65, 66}. Doivent être prises en considération l'action des xénobiotiques pénétrant dans l'organisme en tant que contaminants des aliments, la modulation de la formation du cancer par les nutriments et les produits naturels eux-mêmes⁶⁷; la question de savoir si les nutriments agissent comme « promoteurs » tumoraux ou modulent le processus d'initiation n'est pas encore résolue. Nombre d'études épidémiologiques qui ont comparé l'apport de graisses alimentaires et de cholestérol à l'incidence du cancer, ou à sa mortalité, ont mis en évidence une relation entre les lipides alimentaires et le risque de cancers du sein, du côlon et du poumon^{68, 69}, mais certaines études ont fait apparaître une relation inverse entre la mortalité totale par cancer (du côlon en particulier) et la concentration sérique de cholestérol^{70, 71}, bien que l'apport de lipides alimentaires (cholestérol) augmente généralement le taux de cholestérol sérique.

Si des études expérimentales ont établi l'existence d'un lien entre les lipides alimentaires — polyinsaturés surtout — et le cancer chimio-induit^{72, 73}, les mécanismes sous-jacents sont assez mal connus. Plusieurs hypothèses ont été avancées: 1) les constituants alimentaires moduleraient les concentrations hormonales et les réponses tissulaires aux hormones dans le cas des cancers hormono-sensibles⁷⁴; 2) les constituants alimentaires — lipides, protéines ou vitamines, par exemple — modifieraient les activités des enzymes générant des produits intermédiaires réactifs à partir de xénobiotiques ou moduleraient les réactions des radicaux libres^{75, 76}. Quel que soit le mode d'action en cause, il en résulterait des altérations de l'ADN et la formation d'une tumeur^{77, 78}. On a précédemment montré que les constituants alimentaires jouent un rôle important dans la régulation du

⁶⁴ Hietanen, E., Malaveille, C., Camus, A.-M., Béréziat, J.-C., Brun, G., Idle, J. R., Ritchie, J. C. & Bartsch, H. (1983) Abstract, Proceedings of Meeting on Cancer and Genetics, June 1983, Tromsø, Norvège.

⁶⁵ Howard, J. K. (1981) *Practitioner*, **225**, 811-817.

⁶⁶ Wynder, E. L. (1976) *Fed. Proc.*, **35**, 1309-1315.

⁶⁷ Doll, R. & Peto, R. (1981) *J. natl. Cancer Inst.*, **66**, 1192-1308.

⁶⁸ Carrol, K. K. (1980) *J. environ. Pathol. Toxicol.*, **3**, 252-271.

⁶⁹ Hinds, M. W., Kolonel, L. N., Lee, J. & Hantin, J. H. (1983) *Am. J. clin. Nutr.*, **37**, 192-193.

⁷⁰ Bjelke, E. (1974) *Lancet*, **i**, 1116-1117.

⁷¹ Miller, S. R., Tartler, P. L., Papatostas, A. E., Salter, G. & Autses, A. H., Jr (1981) *J. natl. Cancer Inst.*, **67**, 297-300.

⁷² Reddy, B. S., Watanabe, K. & Weisburger, J. H. (1977) *Cancer Res.*, **37**, 4156-4159.

⁷³ Weisburger, J. H., Reddy, B. S., Hill, P., Cohen, L. A. & Wynder, E. L. (1980) *Bull. N. Y. Acad. Med.*, **56**, 673-696.

⁷⁴ Welsch, C. W. & Aylsworth, C. F. (1983) *J. natl. Cancer Inst.*, **70**, 215-221.

⁷⁵ Demopoulos, H. B., Pietromigro, D. D., Flamm, E. S. & Seligman, M. L. (1980) *J. environ. Pathol. Toxicol.*, **3**, 273-303.

⁷⁶ Trush, M. A., Minnaugh, E. G. & Gram, T. E. (1982) *Biochem. Pharmacol.*, **31**, 3335-3346.

⁷⁷ Moody, C. S. C. & Hassan, H. M. (1982) *Proc. natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 2855-2859.

⁷⁸ Ames, B. N., Hollstein, M. C. & Cathcart, R. (1980) In: Yagi, K., ed., *Lipid Peroxides in Biology and Medicine*, New York, Academic Press, pp. 339-351.

métabolisme hépatique et extra-hépatique des médicaments, chez l'homme⁷⁹, ⁸⁰ comme chez l'animal d'expérience, mais l'importance de ces modifications pour l'induction tumorale n'a pas été évaluée.

Nous avons donc entrepris deux séries d'expériences: 1) des expériences *in vitro* où l'on étudie les effets de certains cancérrogènes et d'autres xénobiotiques sur la formation de radicaux libres (mesurée par l'activation de la chimioluminescence provoquée par l'oxygène et par la peroxydation des lipides dans des hépatocytes primaires de rat) et où l'on évalue le rôle des isozymes dépendant du cytochrome P-450 dans la formation des radicaux libres de cancérrogènes (d'après la consommation de radicaux libres par des agents de piégeage comme le glutathion); 2) des études d'induction de courte durée sur le rôle de diverses isozymes dépendant du cytochrome P-450 dans l'activation métabolique des cancérrogènes dans le foie de souris (inhibition des différentes isozymes P-450 par les anticorps monoclonaux respectifs). Pour ce faire, on utilise des souris «réactives» et «non réactives». Des études de courte durée par ingestion chez le rat sont en cours pour élucider le rôle des lipides alimentaires (graisses et cholestérol) dans la modulation du cytochrome P-450 catalysant l'hydroxylation des substrats endogènes. Ainsi, on évaluera la modulation alimentaire de la formation de radicaux libres à partir de xénobiotiques, en utilisant des hépatocytes de ces animaux traités comme modèle biologique et en mesurant les effets des radicaux libres sous forme de modifications de la chimioluminescence et de la peroxydation induite des lipides.

Dans le cadre d'études de longue durée par ingestion, un groupe de rats recevra des aliments riches ou pauvres en graisses ou riches en cholestérol ou exempts de cholestérol. Auparavant, une dose «initiatrice» de cancérrogènes leur sera administrée. Au cours de l'étude, on mesurera la concentration de glutathion dans le sang, ainsi que les activités de glutathion peroxydase et de superoxyde dismutase. Les animaux feront aussi l'objet d'analyses pour déterminer les activités d'enzymes métabolisant les médicaments dans le foie et dans les tissus extra-hépatiques et la formation de radicaux libres (peroxydation des lipides, chimioluminescence) dans les hépatocytes. Ces paramètres biochimiques seront corrélés avec l'absence ou la présence de cancer dans chaque groupe.

Ces études ont les objectifs suivants: 1) examiner le rôle des lipides alimentaires en cancérogénèse expérimentale; 2) étudier les modifications successives des «marqueurs» biochimiques dans la formation tumorale; et 3) choisir d'éventuels marqueurs sanguins ou urinaires des modifications biochimiques intervenant dans l'induction/la progression tumorale. Au cas où ils seraient découverts, ces marqueurs pourraient faire l'objet d'études chez l'homme.

⁷⁹ Alvares, A. P., Anderson, K. E., Conney, A. H. & Kappas, A. (1976) *Proc. natl Acad. Sci., USA*, 73, 2501-2504.

⁸⁰ Pantuck, E. J., Pantuck, C. B., Garland, W. A., Min, B., Wattenberg, L. W., Anderson, K. E., Kappas, A. & Conney, A. H. (1979) *Clin. pharmacol. Ther.*, 25, 88-95.

ÉTUDES SUR LES MÉCANISMES DE LA CANCÉROGÈNE

1. ÉTUDES SUR LA RÉPARATION DE L'ADN ET LE MÉTABOLISME DES CANCÉROGÈNES

Au cours de l'année écoulée, on s'est particulièrement attaché à examiner l'aptitude de tissus et de cellules d'homme, de singe et de diverses autres espèces mammaliennes à réparer les produits d'addition des agents alcoylants sur l'ADN. Ces études visent à évaluer le rôle des processus de réparation de l'ADN dans la détermination, qualitative et quantitative, des sensibilités de divers tissus ou espèces aux agents cancérogènes.

- a) *Modulation de la réparation de l'ADN dans des cellules de foie de rat parenchymateuses et non parenchymateuses* (D^r A. Likhachev, D^r R. Montesano, Mme G. Planche-Martel et Mlle O. Deblock)

Des études antérieures¹ ont montré que l'administration chronique de *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA) à des rats provoque un accroissement de la réparation de la méthyl-*O*⁶ guanine dans l'ADN hépatique. On a élargi l'étude actuelle à l'examen de cette capacité accrue de réparation dans des cellules hépatiques parenchymateuses et non parenchymateuses. Les résultats préliminaires indiquent qu'elle est limitée aux cellules parenchymateuses et qu'elle ne s'observe pas dans les cellules endothéliales ou de Küppfer. Constatation intéressante, la grande majorité des tumeurs hépatiques induites par la NDMA chez les rats BD sont des sarcomes hémangio-endothéliaux et non des tumeurs hépatocellulaires.

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

Les premières expériences ont montré que, chez les rats jeunes exposés à la *N*-méthyl-*N*-acétoxyméthylnitrosamine, la formation d'espèces méthylantes s'effectue plus rapidement que chez les rats adultes soumis au même traitement, et que les modalités de la méthylation et de la réparation de l'ADN dans divers tissus diffèrent chez les animaux de ces deux groupes d'âge².

Des expériences sont en cours pour étudier les effets du vieillissement sur la persistance des purines méthylées de l'ADN dans divers tissus murins exposés à la *N*-méthyl-*N*-nitroso-urée.

¹ Montesano, R., Brésil, H., Planche-Martel, G., Margison, G. P. & Pegg, A. E. (1983), *Cancer Res.* (sous presse).

² Likhachev, A. J., Oshima, H., Anisimov, V. N., Ovsyannikov, A. I., Revskoy, S. Y., Keefe, L. K. & Reist, E. J. (1983), *Carcinogenesis* (sous presse).

- c) *Élimination de la méthyl-O⁶ guanine de l'ADN par des extraits de tissu mammalien* (D^r J. Hall, Mlle H. Brésil et D^r R. Montesano, avec le concours du D^r C. von Bahr, Institut Karolinska, Laboratoire de Pharmacologie clinique, Huddinge, Suède, DEC/81/025)

On a précédemment démontré que les foies d'homme et de rat manifestent une activité enzymatique capable de réparer la méthyl-O⁶ guanine par un mécanisme analogue à celui observé chez les bactéries^{3,4}. Ces études ont été élargies à d'autres tissus mammaliens — extra-hépatiques en particulier — et à la réparation des dérivés alcoylés supérieurs, au moyen d'un système d'épreuve *in vitro* qui permet de mesurer l'élimination de l'alcoyl-O⁶ guanine à partir d'un substrat d'ADN radiomarqué. On a accru la sensibilité de ce système d'épreuve en éliminant l'ADN « carrier » au cours de la période d'incubation; ce qui s'est avéré particulièrement important lorsqu'on utilisait des substrats peu modifiés. Afin d'augmenter encore la sensibilité du système, on a eu recours à des techniques de chromatographie liquide à haute performance pour séparer les bases alcoylées.

Chez les singes, on a observé une activité de réparation de la méthyl-O⁶ guanine dans le foie et les extraits de tissu extra-hépatique (poumon, rein et cerveau), le foie manifestant le degré d'activité le plus élevé (figure 6); des taux analogues ont été constatés dans les foies de singe et d'homme (figure 7).

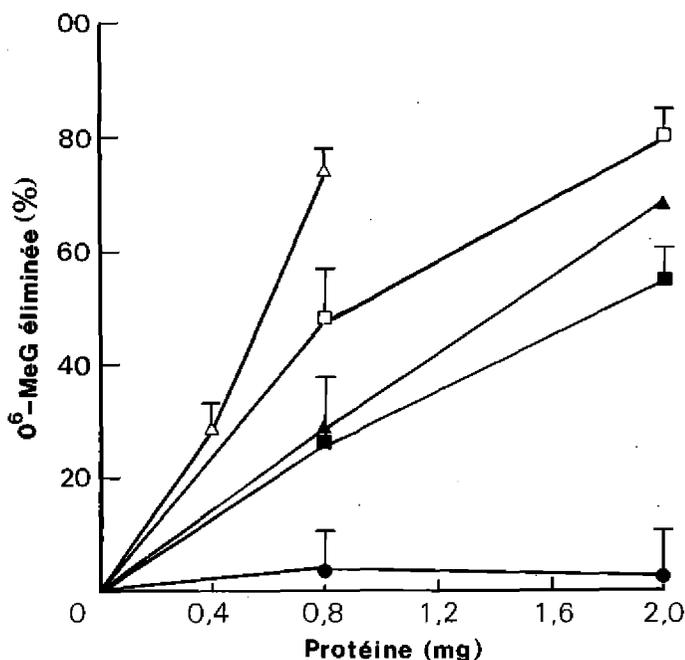


Fig. 6 Réparation de la méthyl-O⁶ guanine (O⁶-MeG) par des extraits de tissu extra-hépatique de singe. Δ, foie; □, poumon; ▲, rein; ■, cerveau; ●, muqueuse du côlon. ADN alcoylé contenant 0,32 pmol d'O⁶-MeG; absence d'ADN « carrier » pendant l'incubation (60 min, 37°C).

³ 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.

⁴ Montesano, R., Brésil, H. & Pegg, A. E. (1982) In: Magee, P. N., ed., *Nitrosamines and Human Cancer (Banbury Report 12)*, Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory, pp. 141-152.

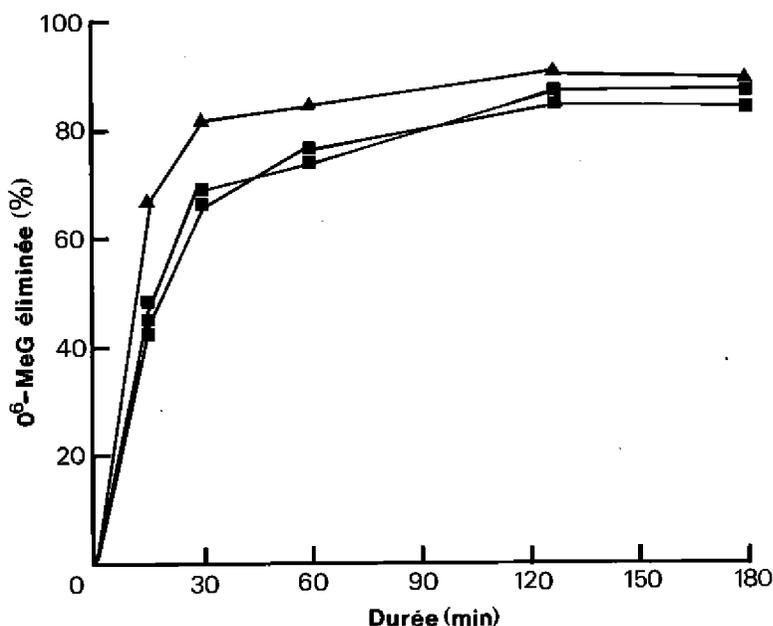


Fig. 7 Élimination de la méthyl- O^6 guanine (O^6 -MeG) par des extraits de foie d'homme (▲) et de singe (■) (2) ; addition de 0,8 mg de protéine. ADN alcoylé contenant 0,32 pmol d' O^6 -MeG ; absence d'ADN « carrier » pendant l'incubation.

On a étudié l'élimination de la méthyl- O^6 guanine dans neuf lignées cellulaires lymphoblastoïdes AT : six manifestaient des niveaux analogues d'activité d'élimination, alors que pour trois aucune activité n'était décelable. Ces différences font l'objet d'investigations approfondies.

- d) *Activation du dibenzo [a,e] fluoranthène en mutagènes bactériens* (M. C. Malaveille et Mme A. Hautefeuille, avec le concours des chercheurs ci-après : D^r O. Périn-Roussel ; D^r S. Saguem, D^r M. Croisy-Delcey et D^r F. Zajdela, INSERM, Fondation Curie, Institut du Radium, Orsay, France)

La présence de dibenzo [a,e] fluoranthène, substance puissamment cancérigène chez la souris, a été signalée dans des produits de combustion incomplète. Comme l'épreuve *Salmonella*/microsome s'est avérée utile pour repérer les produits intermédiaires réactifs des hydrocarbures aromatiques polynucléaires, nous avons comparé les mutagénicités à médiation de surnageant de foie de rat et de souris (9000×g) du DBF et de ses dérivés monohydroxy-7, diol-3,4 et-12,13 dans la souche TA 100 de *S. typhimurium* ; trois hydrocarbures synthétiques, structurellement voisins, ont été également testés. Parmi ces composés, le dihydro-12,13 diol a manifesté l'activité la plus forte, s'avérant 6 à 10 fois plus mutagène que le composé initial. S'ajoutant aux résultats d'études antérieures sur le métabolisme microsomique hépatique et la liaison à l'ADN du dibenzo [a,e] fluoranthène et de ses dihydrodiols, nos données indiquent que leur activation en mutagènes bactériens

peut s'effectuer, de préférence, par l'intermédiaire d'un époxyde dihydro-12, 13 diol vicinal de la région non-bay⁵.

- e) *Activation de la diméthylnitramine en agents alcoylants et mutagènes* (M. C. Malaveille, Mme G. Brun et D^r A. Likhachev, avec le concours du D^r A. Croisy, INSERM, Fondation Curie, Institut du Radium, Orsay, France, DEC/80/018, et du D^r H. Rosenkranz, Case Western Reserve, University of Cleveland, OH, Etats-Unis d'Amérique)

Des *N*-nitramines peuvent être produites sous forme de polluants atmosphériques lorsque le peroxyde d'azote réagit avec des amines secondaires. La diméthylnitramine (DMNO) et la diéthyl-nitramine se sont révélées provoquer des tumeurs du foie et du rein chez les rongeurs; en outre, la DMNO et certaines autres nitramines sont métabolisées en mutagènes bactériens en présence de surnageant post-mitochondrial de foie de rat⁶ (S9). Donnant suite à des études, nous avons examiné plus en détail les processus d'activation métabolique de la DMNO⁷: la DMNO subit une hydroxylation, en présence de fraction S9 de foie de rat, et donne une hydroxyméthyl-méthylnitramine (OH-MNO), qui a manifesté une activité mutagène 100 fois plus forte que la DMNO dans la souche TA 100 de *Salmonella typhimurium*. En présence de S9 la mutagénicité de la DMNO était parallèle à la formation d'OH-MNO. L'OH-MNO ne possédait pas d'activité alcoylante envers le nicotinamide, ce qui l'impliquait comme métabolite mutagène prochain de la DMNO. La DMNO s'est avérée être plus mutagène dans une souche riche en nitroréductase(s) (TA 100) que dans une souche qui en manquait (TA 100NR); après réduction de l'OH-MNO avec du chlorure de zinc-ammonium, on obtenait un ou des agents qui alcoylaient le nicotinamide, ce qui supposait une réduction du groupe nitré en OH-MNO donnant un dérivé hydroxylaminé comme le métabolite mutagène final (ou pénultième). On s'emploie maintenant à élucider les produits de liaison à l'ADN générés par la DMNO après son activation métabolique et à caractériser la ou les nitroréductase(s) en cause.

2. CONSÉQUENCES BIOLOGIQUES DES PRODUITS D'ADDITION CANCÉROGÈNE-ADN ET DÉTECTION DE CES PRODUITS PAR DES ANTICORPS

- a) *Etudes sur le chlorure de vinyle* (M. A. Barbin et M. J.-C. Béréziat, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r R. J. Laib, Institut de Pharmacologie, Unité de Toxicologie, Université de Mayence, RFA; Professeur M. F. Rajewsky, Institut de Biologie cellulaire, Université d'Essen, RFA, DEC/81/003; Professeur G. Michel, Université Claude-Bernard, Lyon, France; D^r M. Radman, Département de Biologie moléculaire, Université libre de Bruxelles, Rhode St-Genèse, Belgique)

On pense que les effets mutagènes et cancérigènes du chlorure de vinyle résultent de la réaction de métabolites, l'oxyde de chloréthylène en particulier, avec l'ADN. A ce jour, trois produits d'addition chlorure de vinyle-ADN ont été identifiés *in vitro* et *in vivo*: *N*⁶-éthéno-1 adénine, *N*⁴-éthéno-3 cytosine et *N*-(oxo-2 éthyl)-7 guanine⁸. La *N*⁶-éthéno-1 adénine et la *N*⁴-éthéno-3

⁵ Malaveille, C., Hautefeuille, A., Périn-Roussel, O., Saguem, S., Croisy-Delcey, M., Zajdela, F. & Bartsch, H. (1983) (soumis pour publication).

⁶ Khudoley, V., Malaveille, C. & Bartsch, H. (1981), *Cancer Res.*, **41**, 3205-3210.

⁷ Malaveille, C., Croisy, A., Brun, G. & Bartsch, H. (1983), *Carcinogenesis* (sous presse).

⁸ Laib, R. J., Gwinner, L. M. & Bolt, H. M. (1981), *Chem.-biol. Interact.*, **37**, 219-231.

cytosine sont apparues posséder des propriétés génératrices d'erreurs de codage pour l'ADN polymérase I d'*Escherichia coli*⁹, mais la présence de ces produits d'addition dans l'ADN *in vivo* est mise en doute⁸. Aussi avons-nous étudié les propriétés de codage du principal produit d'addition, la *N*-(oxo-2 éthyl)-7 guanine, en utilisant le poly (dG-dC) traité à l'oxyde de chloréthylène comme modèle et la polymérase I. Les modèles contenant jusqu'à 50% de *N*-(oxo-2 éthyl)-7 guanine et 1 à 5% de *N*⁴-éthéno-3 cytosine (analyse par chromatographie liquide à haute performance) ont été répliqués en présence de nucléotides complémentaires et non complémentaires et soumis à l'analyse dite « du voisin le plus proche ». On a également étudié les effets de coupure (« nicking ») au niveau des sites apyrimidiniques/apuriniques sur les taux d'erreurs d'incorporation. On a observé que la plupart des erreurs de codage étaient dues aux sites apyrimidiniques et à d'autres lésions de désoxycytidine non identifiées; cette observation a permis de prédire des transitions GC->AT. La *N*-(oxo-2 éthyl)-7 guanine possédait essentiellement les propriétés de codage de la guanine, ce qui éliminait l'hypothèse antérieure selon laquelle ce produit d'addition à l'ADN pourrait être une lésion promutagène du chlorure de vinyle¹⁰. Comme des études antérieures¹¹, nos résultats indiquent que les trois produits d'addition chlorure de vinyle-ADN connus et leurs lésions secondaires peuvent modifier la fidélité et le processus de répllication.

L'oxyde de chloréthylène est un mutagène « missense » dans les bactéries. Nous avons étudié les types de substitutions de paires de bases induites par ce composé dans *E. coli*, en utilisant le système de tryptophane synthétase A mis au point par Yanofsky¹¹. Sept souches mutantes *trp*⁻ ont été traitées par quatre doses différentes d'oxyde de chloréthylène et l'on a caractérisé biochimiquement les prototrophes. Les courbes dose-réponse ont montré que les fréquences d'induction des transitions GC->AT et des transversions AT<->TA étaient respectivement vingt et trois fois plus fortes que les fréquences des autres substitutions de paires de bases. Malgré le nombre limité des sites mutants étudiés, on observe une bonne corrélation entre ces données et les prévisions tirées des épreuves d'erreur d'incorporation. Par conséquent, comme les agents méthylants et éthylants, l'oxyde de chloréthylène (chlorure de vinyle) induit principalement des transitions GC->AT; mais la principale lésion promutagène ne semble pas être une alcoyl-*O*⁶ guanine mais un site apyrimidinique.

Des études ont été entreprises pour préparer des anticorps spécifiques dirigés contre les produits d'addition chlorure de vinyle-ADN. On a obtenu des antisérums contre la *N*⁶-éthéno-1 désoxy-adénosine et la *N*⁴-éthéno-3 désoxycytidine à partir de rats et de souris immunisés avec des conjugués nucléoside-protéine; une constante de forte affinité, 6×10^8 L/mol, a été observée avec un sérum de rat anti-éthéno-désoxy-adénosine. Afin d'obtenir des anticorps monoclonaux, on a incorporé des cellules spléniques d'animaux immunisés à des lignées cellulaires de myélome et l'on a recherché dans les cultures la présence d'anticorps spécifiques par titrage radio-immunologique ou avec immuno-adsorbant lié à une enzyme; les tentatives d'isolement de clones positifs ont jusqu'ici échoué. L'immunisation de rongeurs contre la *N*-(oxo-2 éthyl)-7 guanine, au moyen de conjugués nucléoside-protéine ou de polynucléotides synthétiques, a donné des résultats négatifs, peut-être en raison de la dégradation chimique et/ou enzymatique des dérivés de l'oxo-éthylguanine.

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

¹⁰ Scherer, E., Van der Laken, G. J., Gwinner, L. M., Laib, R. J. & Emmelot, P. (1981), *Carcinogenesis*, **2**, 671-677.

¹¹ Yanofsky, C., Ito, J. & Horn, V. (1966), *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **31**, 151-162.

- b) *Influence de l'âge sur l'induction de foyers prénéoplasiques et sur l'alcoylation de l'ADN hépatique de rat par le chlorure de vinyle* (Mlle R. Cartier, avec le concours du D^r R. J. Laib et du D^r H. M. Bolt, Institut de Pharmacologie, Unité de Toxicologie, Université de Mayence, RFA)

L'hépatocarcinogénèse par le chlorure de vinyle offre un exemple frappant de l'influence de l'âge sur la réponse néoplasique: l'exposition subchronique de rats nouveau-nés détermine une incidence à peu près identique d'angiosarcomes et de tumeurs hépatocellulaires, alors que chez les animaux plus âgés (13 semaines), la même exposition n'a aucun effet sur le foie¹². On a étudié la subordination à l'âge de la sensibilité hépatique chez des rats exposés au chlorure de vinyle pendant divers intervalles de temps et à différentes périodes après la naissance, en évaluant les foyers hépatocellulaires prénéoplasiques déficients en ATPase (nucléoside-5'-triphosphatase).

«L'initiation» des lésions prénéoplasiques par le chlorure de vinyle se limite à une période bien définie du début de la vie (7^e au 21^e jour). La comparaison de la période au cours de laquelle le foie est sensible à l'initiation de foyers avec la croissance du foie dans le temps révèle que la période la plus sensible est immédiatement suivie d'une brusque augmentation pondérale du foie.

L'exposition de rats âgés de 12 jours et d'animaux adultes au ¹⁴C-chlorure de vinyle et l'analyse ultérieure de l'ADN hépatique ont mis en évidence des produits d'addition comparables [*N*-(*oxo*-2 éthyl)-7 guanine mais ni éthénodésoxy-adenosine, ni éthéno-désoxycytidine]; chez les animaux jeunes, le taux de *N*-(*oxo*-2 éthyl)-7 guanine était sextuplé¹³. Ces résultats indiquent que la forte sensibilité du rat jeune à la carcinogénèse hépatique induite par le chlorure de vinyle est peut-être liée à une diminution de la réparation de l'ADN au cours de la phase de prolifération cellulaire accrue.

3. MODES D'ACTION DES PROMOTEURS TUMORAUX

Comme les années précédentes, les promoteurs tumoraux de type ester de phorbol ont servi de composés types pour étudier le mode d'action de ces composés. Les interactions entre les promoteurs tumoraux et la membrane cellulaire ont fait l'objet, au cours de l'année, de nouvelles études, car elles étaient apparues jouer un rôle crucial.

- a) *Caractérisation d'un facteur placentaire humain qui inhibe la liaison spécifique des esters de phorbol* (D^r Y. Hamasaki, Mlle E. Hamel et Mlle N. Martel, avec le concours du D^r J. L. Tayot, Institut Mérieux, Marcy-l'Etoile, France)

Il est maintenant bien démontré que les esters de phorbol promoteurs tumoraux se lient à diverses cellules par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de forte affinité¹⁴. En vue de découvrir le ou les éventuels coordinats endogènes pour le récepteur, nous nous sommes servis, comme source possible, du placenta humain. Nous avons partiellement purifié un facteur inhibiteur de la liaison de

¹² Maltoni, C. (1977), *Environ. Health Perspect.*, **21**, 1-5.

¹³ Laib, R. J., Cartier, R., Bartsch, H. & Bolt, H. M. (1983), *Cancer Res. clin. Oncol.*, **105**, A21.

¹⁴ Blumberg, P. M., Delclos, K. B., Dunphy, W. G. & Jaken, S. (1982) In: Hecker, E., Fusenig, N. E., Kunz, W., Marks, F. & Thielmann, H. W., eds, *Cocarcinogenesis and Biological Effects of Tumor Promoters*, New York, Raven Press, pp. 519-535.

l'ester de phorbol (PEBIF) qui peut inhiber la liaison du [^3H]-phorbol-dibutyrate-12, 13 (^3H -PDBu) sur différents types de cellules, par fractionnement de l'alcool, chromatographie sur CM Sephadex, chromatographie d'affinité sur Con A Sepharose et filtration sur Sephadex G 100. Le PEBIF ne perdait pas son activité inhibitrice après chauffage, traitement à l'acide (pH 3) ou précipitation avec de l'alcool (80%).

Le PEBIF inhibe la liaison du ^3H -PDBu aux cellules de membrane amniotique humaine, aux cellules de l'érythroleucémie murine et aux cellules épithéliales de foie de rat en culture. Cette inhibition s'observait à 37°C et à 4°C et elle était réversible. Dans la plupart des cas, le PEBIF inhibe la liaison du ^3H -PDBu de manière non compétitive, mais on a observé une inhibition compétitive avec deux lignées de cellules épithéliales de foie de rat. La raison de cette différence n'apparaît pas clairement.

Afin de déterminer si le PEBIF agit comme agoniste ou antagoniste de l'*O*-tétradécanoyl-12 phorbol-acétate-13 (TPA), nous avons examiné plusieurs de ses effets biologiques. Le TPA et le PEBIF sont apparus avoir deux effets en commun: inhibition de la différenciation terminale des clones TPA-sensibles et des clones non TPA-résistants dans les cellules de l'érythroleucémie de Friend et stimulation de l'absorption du désoxy-2 glucose dans les cellules BALB/3T3. Le PEBIF, cependant, n'a pu reproduire trois autres effets du TPA: induction du virus EB dans une lignée cellulaire lymphoblastoïde Raji, inhibition de la communication intercellulaire et induction de la différenciation des cellules de la leucémie promyéloïde humaine (HL 60).

On a récemment montré que les sites de liaison spécifiques des esters de phorbol peuvent consister en une protéine kinase dépendante du calcium et du phospholipide (protéine kinase C)^{15, 16}. Le TPA et les promoteurs tumoraux voisins activent cette kinase *in vitro*. Lorsqu'on a ajouté le PEBIF à un mélange d'épreuve avec la protéine kinase C, on a observé une inhibition plutôt qu'une activation. D'autres études sont en cours pour examiner la relation entre le PEBIF et la protéine kinase C.

b) *Inhibition de la communication intercellulaire par les promoteurs tumoraux*
(M. T. Enomoto et D^r H. Yamasaki)

Nous avons précédemment démontré que les esters de phorbol promoteurs tumoraux inhibent de manière réversible le couplage électrique (transfert d'ions) entre cellules en culture^{17, 18}. Comme on ne peut mesurer le couplage électrique avec précision que dans des cellules appariées et non en culture confluente, et comme cette mesure exige un travail énorme, nous avons décidé de recourir à un autre moyen d'évaluation de la communication intercellulaire — la méthode de «transfert de colorant»: un colorant fluorescent (jaune Lucifer CH, par exemple) est micro-injecté directement dans différentes cellules sous microscope, au moyen d'un injectoscope Olympus¹⁹.

Cette méthode de transfert de colorant nous a permis également de mettre en évidence l'inhibition réversible de la communication intercellulaire des cellules en culture. L'inhibition du transfert intercellulaire des molécules fluorescentes était presque complète avec les cellules

¹⁵ Castagna, M., Takai, Y., Kaibuchi, K., Sano, K., Kikkawa, U. & Nishizuka, Y. (1982) *J. biol. Chem.*, **257**, 7847-7851.

¹⁶ Ashendel, C. L., Staller, J. M. & Boutwell, R. K. (1983) *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **111**, 340-345.

¹⁷ Enomoto, T., Sasaki, Y., Shiba, Y., Kanno, Y. & Yamasaki, H. (1981) *Proc. natl Acad. Sci. USA*, **78**, 5628-5632.

¹⁸ Yamasaki, H., Enomoto, T., Martel, N., Shiba, Y. & Kanno, Y. (1983) *Exp. Cell Res.*, **146**, 297-308.

¹⁹ Yamamoto, F. & Furusawa, M. (1978) *Exp. Cell Res.*, **117**, 441-445.

BALB/3T3 et les cellules V79 de hamster de Chine. La figure 8 (C,D) montre un effet caractéristique du TPA. Cette méthode devrait s'avérer utile pour étudier le mécanisme par lequel les promoteurs tumoraux inhibent la communication intercellulaire.

Au cours de nos recherches sur l'inhibition de la communication intercellulaire par les esters de phorbol, nous avons constaté que le dbcAMP ainsi que les inhibiteurs de la phosphodiesterase (aminophylline et caféine) peuvent protéger contre les effets du TPA (figure 8 G,H); ce qui est compatible avec l'observation récente selon laquelle le cAMP est un facteur endogène de régulation à effet croissant dans la communication intercellulaire²⁰.

c) *Effets membranaires des esters de phorbol dans les cellules épithéliales de foie de rat en culture* (Dr H. Yamasaki, Dr A. V. Lyubimov et Mlle N. Martel)

Le traitement au TPA entraîne la formation d'agrégats de type caténaire (arêtes) de cellules viables sur la monocouche des cellules IAR-6-1²¹, mais non dans trois autres lignées cellulaires testées (IAR 20, IAR 6, IAR 6-7). Pour élucider les mécanismes de la réponse morphologique de la lignée IAR 6-1 au TPA, nous avons eu recours à divers moyens: détermination des récepteurs d'esters de phorbol, analyse des fucoprotéines cellulaires, galactoprotéines de surface et protéines de surface iodables, et immunofluorescence spécifique pour plusieurs composants définis de la matrice extracellulaire (fibronectine, laminine-entactine, procollagène type III).

Dans les quatre lignées cellulaires nous avons mis en évidence, au moyen d'une épreuve classique de liaison du ³H-PDBu, une classe de récepteurs spécifiques et saturables pour les esters de phorbol de forte affinité. Les constantes de dissociation étaient analogues dans les lignées cellulaires étudiées, mais dans la lignée IAR 6-1 les récepteurs étaient environ deux fois plus nombreux par cellule que dans les autres lignées. Les protéines de surface iodables et les glycoprotéines de surface contenant du galactose ne manifestaient pas de réponse au TPA, et l'on n'a pas détecté de différence notable entre les lignées cellulaires quant à ces composants. Le TPA n'influe pas sur la distribution de la fibronectine, de la laminine-entactine ou du procollagène type III. La lignée cellulaire TPA-sensible, IAR 6-1, contenait nettement moins de laminine-entactine que les autres lignées. Le TPA n'agissait pas sur le marquage métabolique de la glycoprotéine cellulaire contenant du [³H]-fucose dans les cellules IAR 6-1. Une protéine particulière, la 77,5 KD, était plus fortement marquée par le [³H]-fucose dans les cellules IAR 6-1 que dans les autres lignées cellulaires.

Ces résultats montrent que, malgré la présence d'une classe de sites de liaison de forte affinité pour les esters de phorbol, le TPA n'influe pas sur les divers paramètres membranaires des lignées cellulaires épithéliales de foie de rat en culture, exception faite de modifications morphologiques dans une lignée cellulaire, IAR 6-1. Les cellules réactives différaient des cellules non réactives par les particularités suivantes: plus grand nombre de récepteurs spécifiques des esters de phorbol; fucosylation accrue d'une glycoprotéine spécifique et moindre dépôt de laminine-entactine dans la matrice extracellulaire. Ces propriétés de la surface des cellules IAR 6-1 contribuent peut-être à leur capacité de réponse au TPA.

²⁰ Flagg-Newton, J. L., Dahl, G. & Loewenstein, W. R. (1981) *J. Membrane Biol.*, **63**, 105-121.

²¹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1980) *Rapport annuel 1980*, Lyon, p. 95.

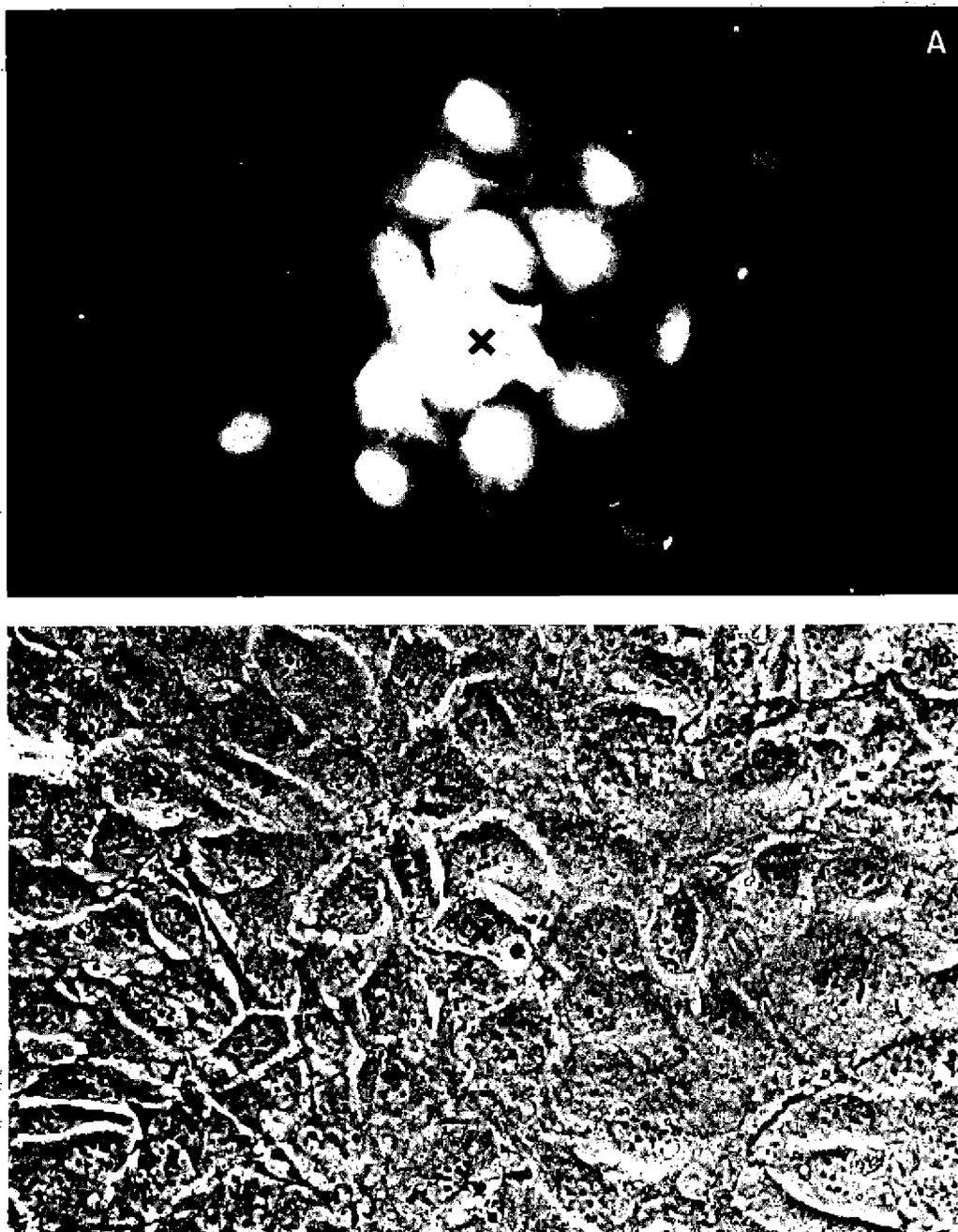
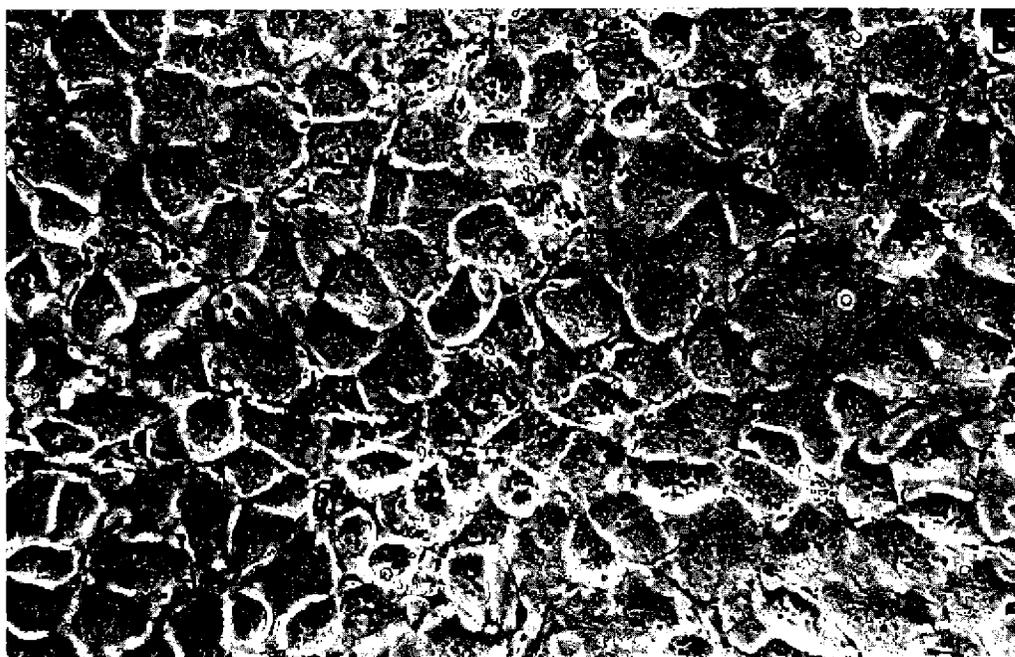
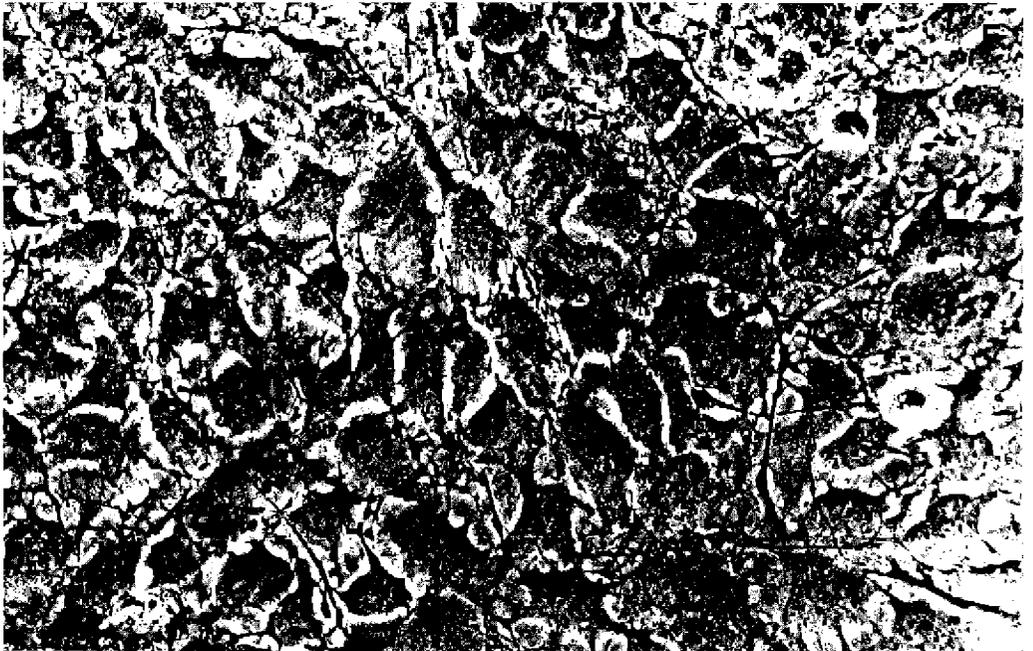
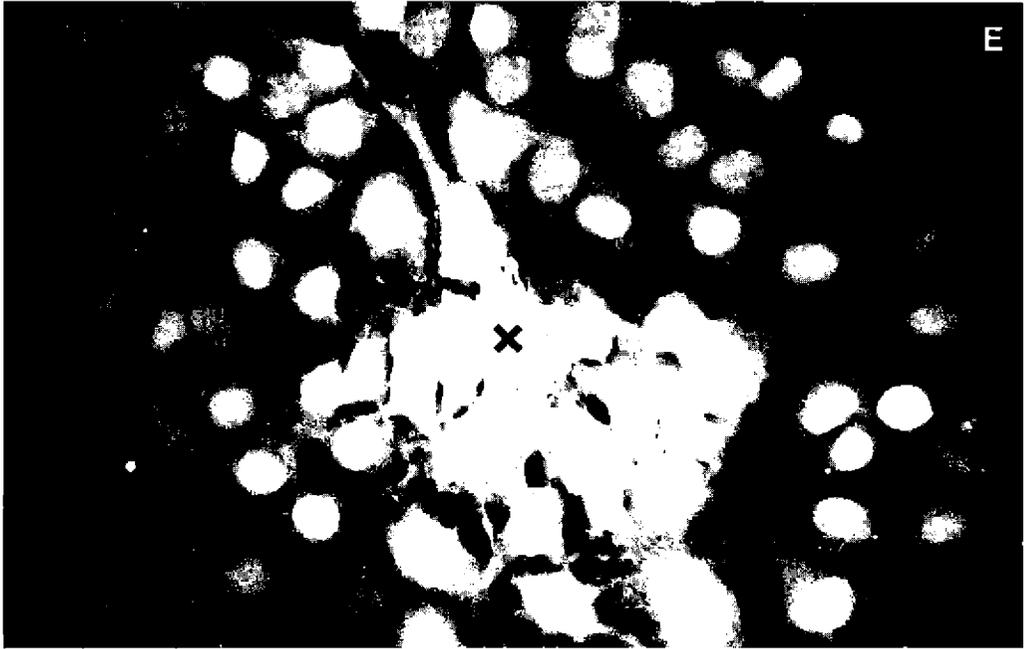
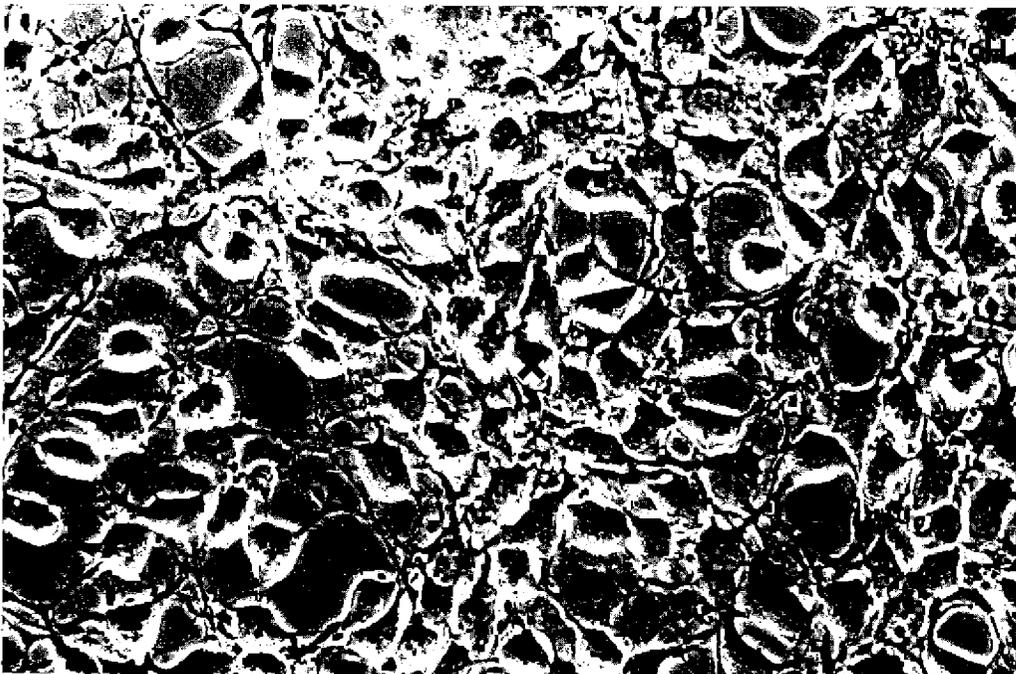
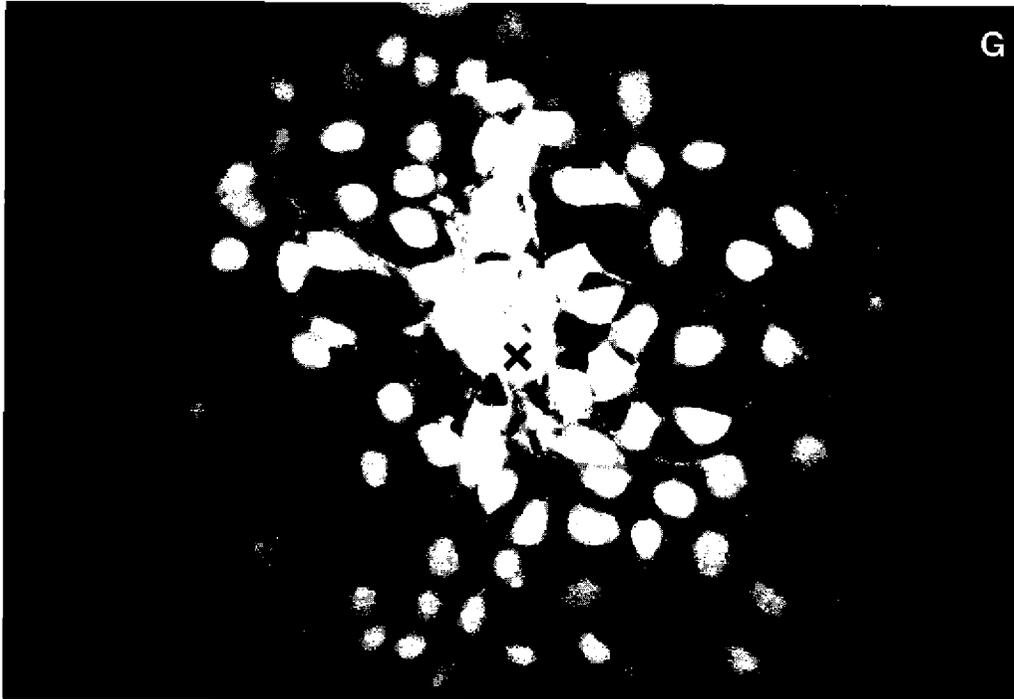


Fig. 8 Effets de l'*O*-tétradécanoyl-12 phorbol-acétate 13 (TPA) et du cAMP sur la communication intercellulaire, mesurés par transfert de colorant fluorescent entre cellules BALB/3T3. A, B, culture témoin; C, D, culture traitée par 100 ng de TPA pendant 8 heures; E, F, culture traitée par 1 mmol/L de dbcAMP et 1 mmol/L de caféine pendant 8 heures; G, H, culture traitée au TPA, au dbcAMP et à la caféine.







- d) *Transformation cellulaire biphasée in vitro* (D^r H. Yamasaki et Mme A.-M. Aguelon, avec le concours du D^r T. Kakunaga, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique)

Nous poursuivons nos efforts pour créer un modèle biphasé de la transformation cellulaire *in vitro* en utilisant le clone 13-1-1 des cellules BALB/3T3. Lorsque les cellules ont été traitées par le méthyl-3 cholanthrène (MCA, 0,1 µg/ml) puis par le TPA, la mézéréine ou l'*O*-rétinoyl-12 phorbol-acétate-13 (RPA), les activités respectives de promotion de la transformation cellulaire se sont classées dans l'ordre suivant: mézéréine > TPA > RPA. La figure 9A indique la dose-réponse à la mézéréine dans la promotion *in vitro* de la transformation cellulaire. La cause de la moindre activité d'un puissant promoteur tumoral sur la peau de souris, dans la transformation cellulaire *in vitro* n'apparaît pas clairement, mais on a récemment suggéré que l'inactivation métabolique du TPA pourrait expliquer partiellement cette observation²².

Après le déclenchement de la transformation cellulaire par le MCA, un traitement continu à la mézéréine, pendant au moins trois semaines, s'est avéré nécessaire pour obtenir une augmentation maximale de la transformation. Lorsque le traitement a été interrompu au bout de deux semaines, on n'a obtenu que 20% de transformation cellulaire après trois semaines ou plus de traitement (figure 9B). Ce système *in vitro* devrait se révéler utile pour étudier les mécanismes cellulaires de la promotion tumorale.

- e) *Cancérogenèse biphasée in vivo* (D^r H. Yamasaki, D^r J. R. P. Cabral, Mme D. Galendo et D^r L. Tomatis)

Afin de déterminer si les esters de phorbol stimulent la tumorigénèse organique interne de même que la tumorigénèse cutanée, on s'est livré, sur des souris C57BL/6, à une expérience d'initiation transplacentaire-promotion postnatale. Les souris ont reçu du benzo[a]pyrène par voie transplacentaire et les nouveau-nés ont été traités au TPA soit par badigeonnage sur la peau du dos, soit par injection intrapéritonéale. Le TPA n'a exercé d'effet de promotion dans aucun organe. Comme il est reconnu que les souris C57BL/6 sont relativement résistantes à la tumorigénèse par initiation-promotion, on a maintenant entrepris une nouvelle série d'expériences avec des souris CD-1.

- f) *Effets quantitatifs des initiateurs et des promoteurs tumoraux* (D^r H. Yamasaki, D^r J. R. P. Cabral, D^r N. E. Day, D^r J. Wahrendorf et Mme D. Galendo, avec le concours du D^r I. Chouroulinkov, Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer, Villejuif, France)

Rares sont les études quantitatives sur l'initiation et la promotion tumorales²³, bien que l'existence d'une dose liminale pour les promoteurs tumoraux fasse l'objet de fréquentes discussions. Nous avons entrepris des expériences qui visent à examiner la dose-réponse d'un initiateur (benzo [a]pyrène), en présence ou non d'un promoteur (TPA), dans les souris C57BL/6 et à déterminer la réponse quantitative aux promoteurs tumoraux, en présence d'un initiateur, chez les souris

²² Hirakawa, T., Kakunaga, T., Fujiki, H. & Sugimura, T. (1982) *Science*, 216, 527-529.

²³ Yamasaki, H., & Weinstein, I. B. (1983) In: *Proceedings of SGOMSEC Workshop on Quantitative Estimation of Risk to Human Health from Chemicals*, New York, Wiley (sous presse).

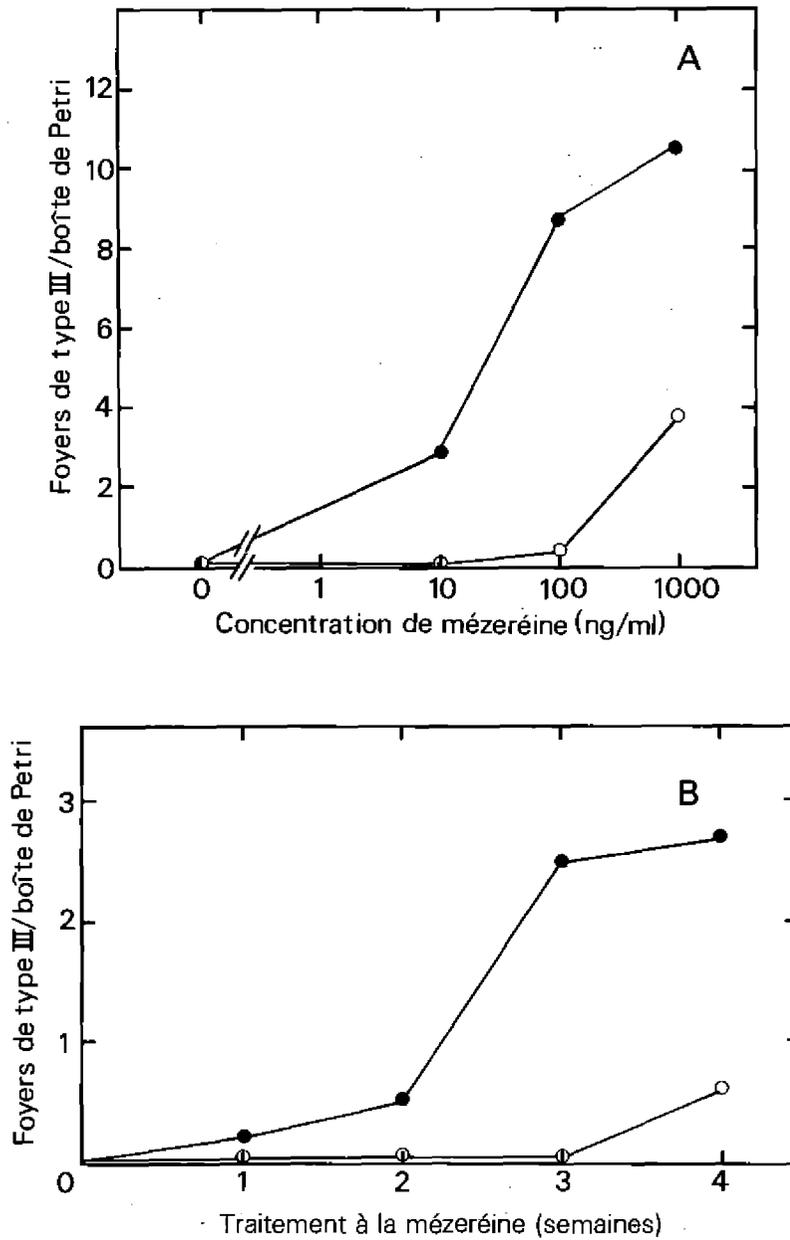


Fig 9 Transformation biphasée *in vitro* des cellules BALB/3T3. A, dose-réponse au traitement par la mézéréine avec (●) et sans (○) déclenchement de la transformation cellulaire par le MCA ; B, effets de la durée du traitement par la mézéréine sur la transformation cellulaire.

CD-1. Dans cette dernière étude, on a administré diverses doses du promoteur, à divers intervalles de temps, afin de déterminer une réponse quantitative, en fonction du temps, au promoteur tumoral — aspect qui paraît important dans l'estimation du risque que comportent ces composés. Ces expériences sont réalisées par badigeonnage cutané et leur achèvement est prévu pour la fin de 1984.

g) *Action des esters de phorbol promoteurs tumoraux sur les cellules épidermiques humaines* (D^r T. Kuroki, Institut des Sciences médicales, Université de Tokyo, DEC/79/006)

L'aptitude des cellules d'épiderme humain en culture à métaboliser le benzo [a]pyrène et les variations existant entre espèces, individus et types cellulaires, ont fait l'objet d'investigations^{24, 25}. Plus récemment, on a examiné l'action du TPA et des composés voisins sur ces cellules et on l'a comparée aux divers effets pléiotropiques du TPA dans d'autres types de cellules²⁶. La liaison des esters de phorbol aux cellules épidermiques humaines semble présenter des particularités uniques: existence d'un grand nombre de sites de liaison comparativement aux cellules épidermiques murines, et absence de régulation à effet décroissant. On a étudié plus à fond l'importance fonctionnelle de la présence de ces sites de liaison en examinant les réponses biologiques de ces cellules au TPA et à d'autres promoteurs tumoraux.

Dans les cellules d'épiderme humain, le TPA inhibe la synthèse de l'ADN et l'absorption d'un analogue du sucre, le désoxy-2-D-glucose, et il ne provoque pas d'induction d'ornithine décarboxylase. La téléocidine B, promoteur tumoral structuralement non apparenté au TPA mais manifestant dans la peau de souris une inductibilité d'ornithine décarboxylase analogue à celle du TPA, n'a pas non plus induit d'activité d'ornithine décarboxylase dans les cellules épidermiques humaines.

Après l'addition de TPA, les cellules épidermiques de souris ont réagi différemment des cellules épidermiques humaines: stimulation de la synthèse de l'ADN — absorption du sucre et synthèse de polyamine. La stimulation de ces trois réactions semble être associée à la régulation à effet décroissant des sites de liaison pour les esters de phorbol plutôt qu'aux quantités fixées.

h) *Rôle des cocancérogènes et des promoteurs en cancérogenèse humaine et expérimentale, Budapest, 16-18 mai 1983* (D^r W. Davis, D^r N. E. Day et D^r Y. Hamasaki, avec le concours du D^r M. Börzsönyi, Institut national d'Hygiène, Budapest)

Ce symposium, organisé à Budapest par l'Association hongroise contre le Cancer, avec le concours du Centre et sous le patronage de l'Association européenne pour la Recherche sur le Cancer, a réuni 102 scientifiques venus de 17 pays. Faisant suite à un symposium organisé en 1980, il avait pour objectif de rassembler expérimentateurs et épidémiologistes, ces deux groupes abordant d'une manière tout à fait différente les problèmes de la cocancérogenèse et de la promotion.

Les communications et affiches présentées à la réunion ont mis en évidence les notables progrès récemment accomplis en la matière. Elles seront publiées dans la série des *Publications scientifiques du CIRC* (n° 56).

²⁴ Kuroki, T., Nemoto, N. & Kitano, Y. (1980) *Carcinogenesis*, 1, 559-565.

²⁵ Kuroki, T., Hosomi, J., Munakata, K., Onizuka, T., Terauchi, M. & Nemoto, M. (1982) *Cancer Res.*, 42, 1859-1865.

²⁶ Chida, K. & Kurochi, T. (1983) *Cancer Res.*, 43, 3638-3642.

4. CANCÉROGÈNE ET MUTAGÈNE CHIMIQUES DANS DES CELLULES EN CULTURE

- a) *Mutagenèse et transformation dans les cellules BALB/3T3* (D^r H. Yamasaki, Mme C. Piccoli et D^r K. Fujie, avec le concours du D^r T. Kakunaga, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique)

Les participants à une récente réunion spéciale sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques ont conclu que 23 substances et groupes de substances sont étiologiquement associés au cancer humain²⁷. Lorsqu'on a résumé les résultats de diverses épreuves de courte durée, il est apparu que ces 23 substances cancérogènes pour l'homme ne s'avèrent pas toutes positives dans les tests qui mesurent l'activité génétique²⁷.

Afin de détecter l'activité génétique et non génétique des substances chimiques, nous élaborons un système qui permet de mesurer la mutation et la transformation dans les mêmes cellules. En utilisant des cellules BALB/3T3 ainsi que le méthyl-3 cholanthrène et la *N*-méthyl-*N*-nitroso-urée comme substances témoins positives, nous avons optimisé les conditions de la transformation cellulaire et de la mutation, comme l'indique la figure 10. Avec ce système, nous nous employons à déterminer l'activité de mutation et de transformation cellulaire du diéthylstilboestrol et du benzène. Au nombre des substances que nous nous proposons de tester par ce moyen figurent le DDT, l'éthylène thio-urée, le dioxane-1,4, le γ -hexachlorocyclohexane et le méthoxychlore.

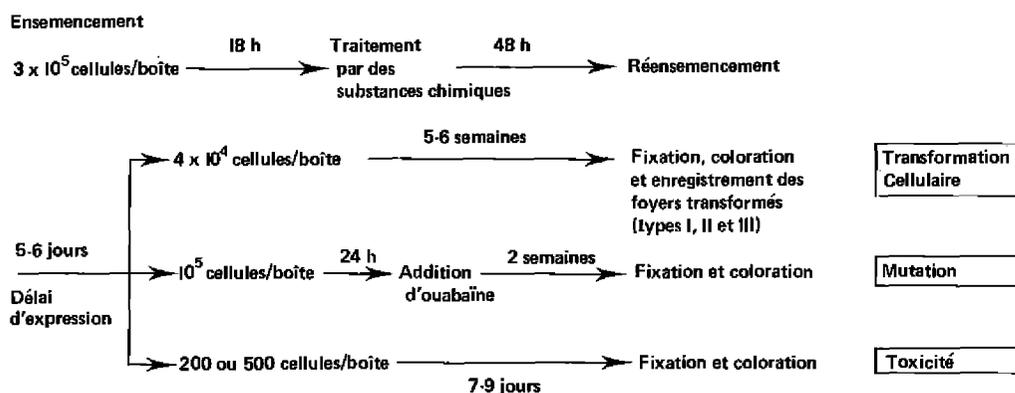


Fig. 10. Méthodes de mesure de la mutation et de la transformation avec des cellules BALB/3T3.

- b) *Marqueurs cellulaires et biochimiques de la transformation néoplasique dans des cellules épithéliales en culture* (D^r J. M. Vasiliev, Centre de Recherche sur le Cancer de l'Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou, DEC/79/010)

On a continué de mieux caractériser les cellules IAR néoplasiques et non néoplasiques, tout d'abord en étudiant les filaments intermédiaires du cytosquelette qui sont spécifiques de tissu, afin

²⁷ Centre international de Recherche sur le Cancer (1982) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Suppl. 4, *Chemicals, Industrial Processes and Industries Associated with Cancer in Humans* (Monographies du CIRC, Volumes 1 à 29), Lyon.

d'élucider l'origine des cellules IAR et de déterminer les mécanismes moléculaires qui sont à la base des altérations de la morphologie cellulaire après une transformation néoplasique²⁸.

On a eu recours à la technique de production d'anticorps monoclonaux pour obtenir des clones sécrétant des anticorps spécifiques contre les constituants protéiques des filaments intermédiaires de foie de rat. Un clone a sécrété des anticorps anti-prékératine, spécifiques des cellules épithéliales; un autre a produit des anticorps anti-vimentine, spécifiques des cellules mésenchymateuses; un troisième des anticorps reconnaissant un déterminant antigénique commun sur la prékeratine et la vimentine. Par immunofluorescence et «immunoblotting», on a montré qu'à la différence des hépatocytes, les cellules IAR ne contiennent que de la vimentine. Dans les cellules IAR non tumorigènes, on observait une codistribution des filaments intermédiaires et des microtubules; cette codistribution était modifiée dans les cellules tumorigènes, ce qui conduit à penser que la transformation néoplasique provoque des modifications du cytosquelette des cellules IAR.

L'étude de la γ -glutamyltranspeptidase, seul marqueur enzymatique épithélial contenu dans les cellules IAR, a montré que son expression dépend inversement du degré de prolifération cellulaire sur le substrat. Ces données suggèrent que l'expression de cette enzyme, dans les cellules néoplasiques, est due à des altérations dans leurs interactions avec le substrat.

- c) *Les agents cancérigènes comme facteurs déterminants de la vitesse de croissance tumorale et du pouvoir métastatique* (D^r S. Plesnicar et D^r G. Sersa, Institut d'Oncologie et Faculté de Médecine, Ljubljana, Yougoslavie, DEC/83/002)

Cette étude a expressément pour but de rechercher dans quelle mesure le degré de malignité d'une tumeur induite est déterminé par la nature de l'agent cancérigène utilisé. Les caractéristiques biologiques des tumeurs mammaires induites par différents cancérigènes feront l'objet d'investigations dans un modèle murin. Plus précisément, on étudiera le degré de malignité en déterminant la vitesse de croissance des tumeurs mammaires par les moyens suivants: mesure des temps de doublement, observation du délai entre l'apparition des tumeurs primitives et celle des métastases à distance, étude de la vitesse de croissance des métastases pulmonaires.

- d) *Mutagenèse d'un gène bactérien, ECogpt, dans des cellules humaines* (D^r C. Drevon, D^r C. F. Arlett, D^r J. F. Burke et D^r M. R. James, MRC Cell Mutation Unit, University of Sussex, Falmer, Brighton, Royaume-Uni, DEC/82/021)

Les altérations induites par les rayons ultraviolets et γ dans la structure d'un petit gène bactérien incorporé à des cellules humaines ont été étudiées au moyen d'un recombinant SV40 pBR322 (pSV2) contenant la séquence ECogpt d'*Escherichia coli* qui code pour l'XPRT, analogue bactérien de l'enzyme mammalienne HGPRT. Des fibroblastes de peau humaine dépourvus de HGPRT ont été «transfectés» par la technique de précipitation du phosphate de calcium avec différentes concentrations du plasmide en présence ou non d'ADN «carrier», afin d'obtenir un clone contenant une seule copie du gène bactérien. Dans certains groupes expérimentaux, la «transfection» a été réalisée au moyen de pSV2gpt lié au $\pi\delta$ lac, plasmide contenant un suppresseur des mutations «amber», ce qui sera utile pour les futures investigations lorsqu'on aura extrait et séquencé les gènes ECogpt mutés.

²⁸ 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.

On a jusqu'ici isolé plus de 20 transformants *gpt*^r, après sélection dans un milieu approprié et le nombre de copies du gène *gpt* par cellule dans chacun de ces clones fait maintenant l'objet de recherches au moyen de la technique Southern. La stabilité phénotypique et génotypique de ces clones est également étudiée.

e) *Étude d'une épreuve in vitro pour la mesure des modifications génétiques dans les cellules mammaliennes* (D^r M. Radman et Mlle G. Maenhaut, Département de Biologie moléculaire, Université libre, Bruxelles, DEC/82/016)

On s'emploie à mettre au point une méthode nouvelle, très sensible et bien définie, pour mesurer les modifications génétiques dans les cellules humaines ou autres *in vivo* et *in vitro*. Les altérations génétiques que nous envisageons de détecter sont les modifications de la séquence de nucléotides de l'ADN (substitutions uniques de paires de bases et mutations à trame décalée) dans les cellules somatiques ou les gamètes. Cette méthode se fonde sur les propriétés des enzymes capables de reconnaître les paires de bases ou les régions mal appariées dans l'ADN reconstitué.

Des paires de bases mal appariées peuvent s'observer dans l'ADN par suite soit d'erreurs de replication (hétéroduplex replicationnel) soit d'échange de brins d'ADN entre séquences homologues mais non identiques (hétéroduplex recombinationnel), soit encore de modifications chimiques particulières des bases de l'ADN. Les hétéroduplex replicationnels font l'objet d'une correction très efficace, à direction caténaire, qui aboutit à la préservation des séquences de nucléotides de l'ADN, alors que les hétéroduplex recombinationnels font l'objet d'une réparation aléatoire qui conduit à une diversification des séquences de nucléotides. Dans *E. coli*, la réparation des erreurs d'appariement dépend des gènes *mutH*, *mutL*, *mutS* et *mutU*.

Nos résultats indiquent que le double rôle du système de réparation des erreurs d'appariement dépend de la méthylation de l'adénine dans les séquences GATC: la méthylation caténaire empêche la réparation, orientant ainsi la correction sur le brin non méthylé, alors qu'en l'absence de séquences GATC ou de méthylation, la réparation peut s'effectuer au hasard. Nous avons mis au point deux systèmes expérimentaux différents pour purifier les enzymes de réparation des erreurs d'appariement: 1) un système *in vitro* utilisant l'ADN hétéroduplex du phage $\phi \times 174$ qui est dépourvu de séquences GATC et contient une courte (60 nucléotides environ) insertion intergénique de l'ADN plasmidique pBR322 avec ou sans séquences GATC et erreur d'appariement *amber*⁺. Ces substrats servent à détecter la correction des erreurs d'appariement *in vitro* et à en déterminer les conditions. 2) Un système génétique qui utilise un dérivé du bactériophage Mu:d lac Ap (Casadaban) pour obtenir des fusions protéiques *mut*/ β -gal par l'insertion du phage Mu:d lac Ap dans les gènes *mutH*, *mutL*, *mutS* et *mutU*. Nous avons isolé neuf candidats différents où le phage Mu semble être inséré dans l'un des gènes *mut* selon la bonne orientation et le bon cadre de lecture. On s'en servira pour isoler les protéines «hybrides» *mut*/ β -gal fusionnées et purifier les enzymes de réparation des erreurs d'appariement par précipitation des anticorps spécifiques.

Parallèlement à nos efforts pour purifier les protéines reconnaissant les erreurs d'appariement (*mutH*, *L*, *S* et *U*), on a entrepris une étude génétique (au moyen d'un répertoire complet des erreurs d'appariement de paires de bases survenant dans l'ADN hétéroduplex λ , pour déterminer la spécificité de reconnaissance des erreurs d'appariement des différentes protéines *mut in vivo*. Cette information est capitale pour l'utilisation des protéines *mut* aux fins de mesures de la divergence des séquences d'ADN.

5. RÔLE DES ANOMALIES CYTOGÉNÉTIQUES DANS L'ÉTIOLOGIE DU CANCER HUMAIN

- a) *Sérologie du virus d'Epstein-Barr* (D^r G. Lenoir et Mme M.-F. Lavoué, avec le concours du Professeur J. Daillie, Faculté de Médecine Alexis-Carrel, Lyon, France, DEC/81/026)

Les investigations sérologiques visant à soutenir les programmes de recherches sur le BL 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 secondaires²⁹ et leucémie, notamment — ont eu pour objet d'identifier les facteurs biologiques intervenant dans la défense contre les infections par l'EBV.

- b) *Cultures cellulaires de lymphomes de type Burkitt* (D^r 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. Soixante-dix nouvelles lignées de BL, issues de cas apparus dans des régions de faible incidence, ont été constituées, dont 14 à partir de lymphomes exempts d'EBV. Cette collection est la plus importante de lignées de lymphome malin BL actuellement disponible. Ces lignées servent à des études collectives du phénotype, du génotype et des caractéristiques cytogénétiques des cellules BL (voir ci-après), par exemple pour caractériser un anticorps monoclonal possédant une spécificité anti-BL³⁰. Avec le concours de l'équipe du D^r J.-C. Dreyfus (Institut de Pathologie moléculaire, Paris), nous avons montré qu'une activité élevée de glycohydrolase peut être un éventuel marqueur enzymatique de la malignité dans les cellules BL³¹. Ce matériel fait également l'objet d'investigations cytologiques et immunologiques approfondies.

- c) *Recherches cytogénétiques sur les cellules lymphoïdes* (Mme E. Mark-Vendel et Mme O. Maritaz, avec le concours du D^r R. Berger, Institut de Recherches sur les Maladies du Sang, Paris et du D^r J. Fraisse, Centre de Transfusion sanguine, St-Étienne, France)

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 japonais³². Tous les cas de BL étudiés dans le cadre de ce programme présentaient l'une des translocations spécifiques et l'on a pu estimer les proportions relatives des trois types de translocations (tableau 16).

²⁹ Vilmer, E., Lenoir, G. M., Virelizier, J. L. & Griscelli, C. (1983) *Clin. exp. Immunol.* (sous presse).

³⁰ Wiels, J., Lenoir, G. M., Fellous, M., Lipinski, M., Salomon, J. C., Tétaud, C. & Tursz, T. (1982) *Int. J. Cancer*, **29**, 653-658.

³¹ Skala, H., Lenoir, G. M., Pichard, A. L., Vuillaume, M. & Dreyfus, J.-C. (1982) *Blood*, **60**, 912-917.

³² Bernheim, A., Berger, R. & Lenoir, G. M. (1981) *Cancer Genet. Cytogenet.*, **3**, 307-315.

Tableau 16. Estimations de la proportion des divers types de translocations spécifiques observées dans le lymphome de type Burkitt, à partir de l'analyse de 50 cas

Translocation	Nbre de cas	Pourcentage
t(8 ; 14)	36	72 %
t(2 ; 8)	4	8 %
t(8 ; 22)	10	20 %

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. Notre étude sur la corrélation entre expression des chaînes légères Ig et translocation variante dans le BL³³ 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 cancérogenèse (voir ci-après).

On a également détecté des modifications chromosomiques secondaires impliquant souvent le chromosome 1³⁴. Leur importance biologique fait l'objet d'investigations.

Afin d'étudier le mécanisme par lequel une translocation peut survenir dans les cellules lymphoïdes, on a élaboré un modèle qui utilise des lignées cellulaires lymphoïdes de malades atteints d'ataxie télangiectasie. Un clone porteur d'un marqueur 14q+ a été obtenu et est en cours de caractérisation.

- d) *Etudes moléculaires sur les cellules de lymphome de Burkitt* (avec le concours du D^r P. Leder, Harvard Medical School, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique, et du D^r G. Bornkamm, Institut für Virologie im Zentrum für Hygiene, Fribourg, RFA)

Après que la présence sur le chromosome 8(q24) de séquences d'ADN intervenant dans la prolifération cellulaire eut été suggérée³⁵, des études moléculaires ont indiqué que ce segment du chromosome 8 est porteur de l'un des oncogènes connus, dénommé « myc »³⁶. L'analyse des lignées BL a montré qu'à la suite de la translocation chromosomique ce gène vient à proximité étroite des gènes de l'immunoglobuline. Pour la première fois, on peut ainsi étudier un mode « d'activation » d'un oncogène au niveau moléculaire chez l'homme, au moyen de cellules BL.

- e) *Etudes chromosomiques sur les cellules du sarcome d'Ewing* (avec le concours de Mme C. Turc, Faculté de Médecine du CHU, Dijon, France et du D^r T. Philip, Centre Léon-Bérard, Lyon, France)

Afin de déterminer si une transposition génétique s'observe également dans des affections autres que les troubles hématopoïétiques, où plusieurs translocations chromosomiques particulières ont été signalées, on a étudié d'autres maladies malignes de l'enfance. Des lignées cellulaires ont été

³³ Lenoir, G. M., Preud'homme, J. L., Bernheim, A. & Berger, R. (1982) *Nature*, **298**, 474-476.

³⁴ Bernheim, A., Berger, R. & Lenoir, G. M. (1983) *Cancer Genet. Cytogenet.*, **8**, 223-229.

³⁵ Klein, G. & Lenoir, G. M. (1982) *Adv. Cancer Res.*, **37**, 381-387.

³⁶ Taub, R., Kirsch, I., Morton, C., Lenoir, G. M., Swan, D., Tronick, S., Aaronson, S. & Leder, P. (1982) *Proc. natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 7837-7841.

constituées à partir de sarcomes d'Ewing, et notre étude³⁷ a indiqué qu'une translocation t(11;22) (q24;q12) pourrait être une caractéristique de ces cellules malignes (figure 11). La présence d'un oncogène cellulaire, C-sis, sur le chromosome 22 (q24) conduit à penser que ce cancer devrait faire l'objet de nouvelles investigations et que la transposition génétique, par l'intermédiaire d'une translocation chromosomique, ne se limite pas aux maladies malignes hématopoïétiques.

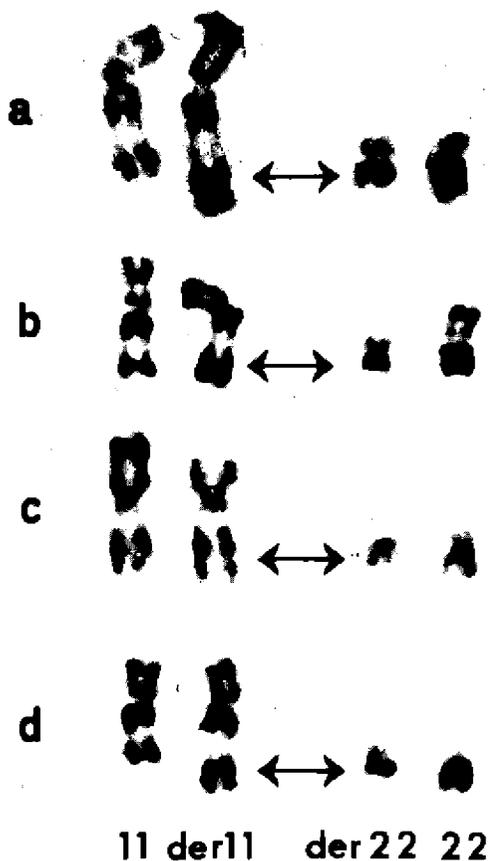


Fig. 11. Caryotypes partiels montrant la translocation réciproque (11;22) (q24;q12) dans quatre lignées cellulaires de sarcome d'Ewing. a, b, d: lignées IARC-EW 1, IARC-EW 2 et IARC-EW 11, technique R-banding; c: lignée IARC-EW 7, technique G-banding. Les astérisques indiquent d'autres anomalies sur les chromosomes non dérivés.

- f) *Relations entre le caryotype des cellules cancéreuses et les facteurs étiologiques*
(D^r F. Mitelman, Département de Génétique clinique, Université de Lund, Suède, DEC/78/013)

³⁷ Turc-Carel, C., Philip, I., Berger, M. P., Philip, T. & Lenoir, G. M. (1983) *New Engl. J. Med.* (sous presse).

Des données caryotypiques détaillées sur les aberrations chromosomiques, identifiées par des techniques de détermination des bandes, sont consignées systématiquement dans un registre depuis 1970. Ce matériel a trois sources principales: cas publiés et obtenus par trois investigations informatisées de la littérature, cas non publiés provenant de notre laboratoire et cas non publiés aimablement fournis par de nombreux collègues à travers le monde. En 1980, la complexité des informations recueillies a conduit à adopter des méthodes informatiques pour le rassemblement, la révision et l'indexage des données.

Le registre contient aujourd'hui 3877 cas au total. Les données informatisées sont codées en fonction de plusieurs paramètres:

diagnostic morphologique détaillé, localisation tumorale, état clinique et survie;
caryotype, type de tissu étudié, technique utilisée pour la préparation chromosomique et durée de la culture;
mode de détermination: le cas appartient-il ou non à une série consécutive aléatoire de malades étudiés dans un laboratoire?
âge, sexe, groupe ethnique et région géographique;
tumeur antérieure — diagnostic morphologique, topographie et nature du traitement utilisé;
anomalie héréditaire, aberrations chromosomiques constitutionnelles chez le malade ou ses parents notamment;
exposition environnementale ou professionnelle évidente à d'éventuels agents mutagènes ou cancérogènes.

Tous ces renseignements peuvent être aisément retrouvés et utilisés à des fins scientifiques. Sur demande, les chercheurs travaillant dans ce domaine peuvent obtenir directement des informations du D^r Mitelman.

6. CANCÉROGÈNE PÉRINATALE (D^r A. Likhachev, D^r J. R. P. Cabral, D^r L. Tomatis, Mme D. Galendo et Mlle M. Collard, avec le concours du D^r N. P. Napalkov, Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS, DEC/81/033, et du D^r B. N. Hensworth, Life Science Laboratory, Teeside Polytechnic, Cleveland, Royaume-Uni, DEC/82/001)

On a maintenant achevé les expériences visant à étudier s'il est possible que l'exposition de rattes gravides à la *N*-éthyl-*N*-nitroso-urée entraîne un risque accru de cancer dans des générations successives³⁸.

Des investigations ont été entreprises pour étudier les effets de l'application postnatale de divers facteurs modifiants sur la cancérogenèse dans deux générations successives de rats et de souris exposés par voie transplacentaire à différents cancérogènes. Les applications cutanées d'*O*-tétradécanoïl-12 phorbol-acétate-13 aux descendants F1 et F2 de souris femelles exposées au diméthyl-7,12 benz[*a*]anthracène au cours de la gestation ont provoqué l'apparition de tumeurs de la peau. Des tumeurs du système nerveux et du rein ont été observées chez la plupart des animaux exposés *in*

³⁸ Cabral, J. R. P., Tomatis, L., Likhachev, A. J., Ponomarkov, V. & Euzeby, B. (1983) *Toxicologist*, 3, 34.

utero à la *N*-méthyl-*N*-nitroso-urée, et ces tissus manifestaient une moindre capacité de réparation de la méthyl-*O*⁶ guanine dans l'ADN³⁹. Chez la plupart des descendants F1 et F2 ayant ensuite subi une thyroïdectomie, ou été exposés au méthylthio-uracile, des tumeurs sont apparues dans la thyroïde et certains autres organes. Chez les rattes F1 et F2 exposées au diméthyl-7,12 benz[*a*] anthracène ou à la *N*-méthyl-*N*-nitroso-urée au cours de l'embryogenèse, l'œstrus constant induit après la naissance s'est traduit par un renforcement des effets cancérigènes de ces agents.

Le traitement de rats mâles par la *N*-éthyl-*N*-nitroso-urée avant l'accouplement a provoqué l'apparition de tumeurs neurogènes chez les descendants⁴⁰. Dans le cadre d'une étude élargie, on s'emploie à examiner l'apparition de tumeurs chez les descendants de rats et de souris mâles traités par la *N*-éthyl- ou la *N*-méthyl-*N*-nitroso-urée et accouplés ultérieurement.

Une autre étude a pour objet l'éventuelle cancérigénicité de la bromo-5 désoxy-uridine (BUdR), analogue de la thymidine qui est générateur d'erreurs de codage et d'effets mutagènes et qui persiste dans l'ADN de divers tissus murins pendant de longues périodes⁴¹. La BUdR est administrée aux rattes gestantes, puis à leurs descendants au cours de la période néonatale. Des expériences antérieures ayant montré que la BUdR provoque des lésions rénales et l'éthylméthane-sulfonate des tumeurs du rein, l'administration conjointe de ces deux composés fait également l'objet d'investigations. La BUdR a été également administrée aux rats à plusieurs reprises au cours de la période néonatale, et l'on a ensuite soumis les animaux soit à une néphrectomie monolatérale (mâles), soit à un œstrus constant induit par implantation sous-cutanée de l'ovaire dans la queue après ovariectomie bilatérale.

7. MÉTHODES DE CLASSEMENT DES CANCÉROGÈNES CHIMIQUES SELON LEUR MODE D'ACTION (Mlle L. Haroun, M. J. Wilbourn et D^r H. Vainio, avec le concours du D^r M. Hollstein, University of California, Berkeley, CA, Etats-Unis d'Amérique)

Du 11 au 15 avril 1983, un Groupe de travail s'est réuni pour conseiller le CIRC sur l'état des connaissances en matière de définition des mécanismes de l'induction tumorale, puis sur la classification des agents cancérigènes en fonction de leur mode d'action présumé. Des sous-groupes ont examiné comment l'épidémiologie, les études de cancérogenèse chez l'animal et les épreuves de courte durée peuvent fournir des données pouvant être interprétées sous l'angle des mécanismes de la cancérogenèse. Le compte rendu de cette réunion est paru en tant que *Rapport technique interne du CIRC* n° 83/001.

Les trois sous-groupes ont adhéré au concept fondamental de la cancérogenèse envisagée comme un processus polyphasé et comportant des mécanismes multiples. Les conclusions tirées des études épidémiologiques se limitent à la question de savoir si l'exposition influe sur les stades précoce, tardif ou les deux. Les données sur l'administration de cancérogènes chez l'animal d'expérience, en différentes combinaisons de dose et de temps, peuvent indiquer si un agent donné a une activité d'initiation, de promotion ou les deux. En revanche, les épreuves de courte durée peuvent servir à l'identification de mécanismes particuliers susceptibles d'intervenir à un stade quelconque du processus de cancérogenèse. Les trois sous-groupes ont utilisé les termes ci-après:

³⁹ Likhachev, A. J., Alexandrov, V. A., Anisimov, V. N., Beshpalov, V. G., Korsakov, M. V., Cvsyannikov, A. I., Popovic, I. G., Napalkov, N. P. & Tomatis, L. (1983) *Int. J. Cancer*, **31**, 779-784.

⁴⁰ Tomatis, L., Cabral, J. R. P., Likhachev, A. J. & Ponomarkov, V. I. (1981) *Int. J. Cancer*, **28**, 475-478.

⁴¹ Likhachev, A. J., Tomatis, L. & Margison, G. P. (1983) *Chem. Biol. Interact.* **46**, 31-38.

- Epidémiologie: – stade précoce
 – stade tardif
- Cancérogenèse animale: – initiation
 – promotion
- Epreuves de courte durée: – induction de cellules modifiées
 a) génétique
 b) épigénétique
 – sélection des cellules modifiées
 a) inhibition des cellules non modifiées
 b) croissance des cellules modifiées

On a estimé impossible, pour l'instant, de corréler catégoriquement les termes utilisés par chaque sous-groupe, en raison des différences de nature des indices sur lesquels repose chaque série de termes. Par exemple, la distinction épidémiologique entre actions du stade précoce et du stade tardif ne se fonde sur aucune des considérations particulières des épreuves de courte durée ou des études de cancérogenèse chez l'animal.

Lorsqu'on compare la cancérogenèse chez l'animal aux points finals des épreuves de courte durée, il existe une correspondance conceptuelle entre l'initiation et l'induction de cellules modifiées par des effets génétiques. La grande majorité des substances chimiques possédant une activité initiatrice donnent des résultats positifs dans les tests des effets génétiques. Mais le Groupe de travail a conclu que les indices d'une activité génétique ne prouvent pas qu'une substance soit cancérogène ni, si elle l'est, que ses effets cancérogènes soient dus à son activité génétique.

Les épreuves de courte durée concernant la promotion ne sont pas suffisamment au point pour qu'on puisse établir leurs relations avec les propriétés de promoteurs connus.

Tout en reconnaissant la nécessité d'acquérir des connaissances sur le mode d'action des cancérogènes, le Groupe de travail a estimé que, pour l'instant, aucun classement complet ou définitif des cancérogènes selon le mécanisme n'était possible.

AMÉLIORATION DE LA COLLECTE DES DONNÉES ET DES MÉTHODES DE RECHERCHE

1. AMÉLIORATION DE LA COLLECTE DES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

a) *Registres du cancer* (D^r C. S. Muir)

Une collaboration permanente avec les registres du cancer est indispensable au succès du programme d'épidémiologie descriptive. Les principaux projets récents impliquant cette collaboration ont été la préparation du volume IV de *Cancer Incidence in Five Continents* (voir p. 29) 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. 104) et ils ont contribué à diverses enquêtes.

- i) *Association internationale des Registres du Cancer* (D^r C. S. Muir, Mme A. Romanoff et Mlle S. Whelan, avec le concours du Professeur Pelayo Correa, Louisiana Tumor Registry, New Orleans, LA, Etats-Unis d'Amérique, DEB/73/016)

Le Centre continue d'assurer un secrétariat pour l'Association. Après une réunion des registres SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), financés par le National Cancer Institute des Etats-Unis (D^r J. Young), à laquelle le fonctionnement du système SEER a été examiné et des communications scientifiques ont été présentées, l'Association a organisé à Seattle, Etats-Unis d'Amérique, du 6 au 8 septembre 1982, une réunion scientifique suivie par 83 participants. Les discussions ont eu pour thème principal «les systèmes de collecte des données». Tout un éventail de communications traitaient des divers aspects des méthodes d'enregistrement. Sur place, le Registre du Cancer de l'Etat de Washington (Drs D. Thomas et N. Breslow) avait pris des arrangements remarquables.

La prochaine réunion de l'Association se tiendra au Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne, du 1^{er} au 3 septembre 1983, sur le sujet «avantages de l'enregistrement du cancer pour le cancéreux et la société». Le comité du programme est composé du Professeur G. Riotton (Registre genevois des Tumeurs), du D^r O. M. Jensen (Registre danois du Cancer), du Professeur G. Wagner (Institut d'Information, de Documentation et de Statistiques du Centre allemand de Recherche sur le Cancer), du D^r H. Tulinus (Registre islandais du Cancer) et du D^r C. S. Muir. Le Professeur G. Wagner prendra sur place les dispositions nécessaires.

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

Comme les années précédentes, le Groupe s'est réuni le jour de l'Ascension et le vendredi suivant. La réunion s'est tenue à Raguse, Sicile, à l'invitation du Professeur L. Gafa et du D^r L. Dardoni. La conférence inaugurale, qui portait sur l'expérimentation animale et la recherche épi-

démiologique, a été prononcée par le Professeur B. Terracini. Au cours des quatre séances de travail, quelque 25 communications ont été présentées sur des sujets méthodologiques et techniques et sur diverses localisations cancéreuses. Au nombre des questions traitées figuraient l'influence de la classe sociale sur l'incidence du cancer des voies digestives et sur la survie à ce cancer, la leucémie aiguë de l'enfant et une étude cas-témoins du cancer de la lèvre.

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

Une enquête sur les fondements juridiques de l'enregistrement du cancer (*Rapport technique interne du CIRC 82/003*) a mis en évidence que de nombreux registres souhaitent disposer d'un manuel de directives internationalement acceptées en matière de confidentialité. Après consultation de l'unité de Législation sanitaire du Bureau régional pour l'Europe de l'OMS (Mlle G. Pinet), un groupe de travail a été chargé de préparer une approche du problème. Sa composition est la suivante : D^r J. T. P. Bonte, Bureau central de Statistiques des Pays-Bas, Voorburg, Pays-Bas; D^r T. Hakulinen, Registre finlandais du Cancer, Institut de Recherches statistiques et épidémiologiques sur le Cancer, Helsinki; D^r W. Hunter, Commission des Communautés européennes, Luxembourg; membres désignés du CIRC et de l'OMS.

b) *Ordinateurs et enregistrement du cancer*

i) *Enquête sur l'utilisation de l'ordinateur dans les registres du cancer* (D^r D. M. Parkin et Mme E. Démaret, avec le concours du D^r P. Crosignani, Institut national pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Milan, Italie)

L'analyse de cette enquête est achevée et les résultats en ont été présentés à la réunion de l'Association internationale des Registres du Cancer tenue à Seattle (voir p. 102). Un résumé des conclusions a été publié¹.

ii) *Système micro-informatique pour les registres du cancer* (D^r D. M. Parkin)

Un micro-ordinateur a été acheté en 1982; Mlle R. Goossens et M. P. Delfosse (Université de Namur, Belgique) ont élaboré le logiciel nécessaire pour obtenir un système qui convienne aux petits registres du cancer n'ayant pas encore eu accès au traitement automatique de l'information. L'objectif est de procurer aux registres des pays en développement un système relativement peu coûteux. En permettant de coder et de contrôler semi-automatiquement les cas de cancer notifiés, avec la possibilité d'extraire et d'analyser les données, le système devrait permettre d'améliorer tant la qualité que l'utilité de l'enregistrement du cancer. La demande d'un tel service s'avère manifestement considérable.

Après une période de mise à l'épreuve au Registre des Tumeurs de Lausanne (D^r F. Levi), un système prototype a fait l'objet d'une démonstration en mai 1983. Ce système sera encore perfectionné et testé sur le terrain avec les manuels d'instructions adéquats, puis on en démontrera le fonctionnement aux registres du cancer intéressés.

¹ Parkin, D. M., Démaret, E. & Crosignani, P. C. (1983) The use of the computer in the cancer registry. *Meth. Inf. Med.*, 22, 151-155.

c) *Classification et nomenclature: normalisation*

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 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 Classification internationale des Maladies*
(D^r C. S. Muir et Mme J. Nectoux)

Avec le concours du Centre français OMS de la Classification des Maladies, INSERM, Le Vésinet, France (23-26 novembre 1982), le Bureau régional pour l'Europe de l'OMS a organisé une réunion afin de déterminer les principaux problèmes que pose l'application de la 9^e Révision de la Classification internationale des Maladies (CIM-9) et de formuler des propositions quant aux principes devant régir la 10^e Révision.

Le représentant du CIRC à cette réunion a soulevé plusieurs questions concernant le cancer. La recommandation a été faite de tenir compte, dans la prochaine révision, de la formulation pratique de la classification des lymphomes non hodgkiniens². On a aussi souligné que la comparabilité spatio-temporelle des statistiques du cancer et de l'épithélioma *in situ* du col utérin serait sans doute compromise si une nouvelle appellation³, Néoplasie intra-épithéliale cervicale (NIC), qui groupe en une seule catégorie la dysplasie grave et l'épithélioma *in situ*, venait à être largement acceptée; ce qui serait particulièrement malencontreux pour l'évaluation des programmes de dépistage des cancers du col utérin. Une solution répondant aux besoins des deux utilisateurs a été proposée⁴.

ii) *Tumeurs multiples* (D^r 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.

Un groupe de travail — D^r F. Levi (Registre vaudois des Tumeurs, Suisse), D^r P. Schaffer (Registre des Tumeurs du Bas-Rhin, France), D^r P. Prior (Birmingham and West Midlands Regional Cancer Registry, Royaume-Uni), D^r C. R. Key (Cancer Registry of New Mexico, Albuquerque, NM, Etats-Unis d'Amérique) — a examiné les systèmes actuels de classement des tumeurs primitives multiples et les méthodes permettant de présenter les données sur ces tumeurs; son rapport (CIRC, *Rapport technique interne* n° 83/002) a été envoyé aux membres de l'Association inter-

² *The Non-Hodgkin's Lymphomas Pathologic Classification Project* (1982) *Cancer*, 49, 2112-2135.

³ Buckler, C. H., Butler, E. B., Fox, H. (1982) *J. clin. Pathol.*, 35, 1-13.

⁴ Alderson, M., Correa, P., Ford, J., Jensen, O. M., Kupla, K., Miller, A. B., Muir, C. S., Nectoux, J., Waterhouse, J. A. H. & Young, J. L. (1983) *Lancet*, i, 1166.

nationale des Registres du Cancer, accompagné d'une série de règles de codage proposées par le D^r J. Staszewski, ex-membre du Registre du Cancer de Gliwice, Pologne. Trente-huit registres ont fait parvenir des réponses, dont beaucoup contiennent des observations détaillées. Une fois ces réponses analysées, une réglementation sera proposée pour ces tumeurs.

d) *Cartographie du cancer* (D^r C. S. Muir et M. M. Smans)

i) *Atlas de mortalité*

Après la parution du *Rapport technique interne du CIRC 82/002*, qui recommandait que le Centre entreprenne l'élaboration d'une série d'atlas internationaux de mortalité et d'incidence, M. Smans et le D^r P. Boyle (West of Scotland Cancer Intelligence Unit, Glasgow, Royaume-Uni) ont rendu visite aux bureaux nationaux européens de statistiques démographiques pour évaluer la faisabilité du projet. Ils ont reçu un accueil très favorable et des promesses de collaboration. L'accord s'est fait sur la période de temps et la taille des divisions administratives à couvrir. Il a été établi un schéma du texte qui accompagnera les cartes. Des données ont déjà été reçues de la République d'Irlande, du Luxembourg et des Pays-Bas. Contribueront également au projet les régions suivantes: Allemagne (République fédérale d'), Angleterre et pays de Galles, Belgique, Danemark, Ecosse, France, Irlande du Nord et Italie.

Les programmes nécessaires pour le dessin des cartes sur ordinateur ont été rédigés. On s'emploie toujours à déterminer la méthode optimale de présentation des données; trois possibilités s'offrent: a) diverses nuances de la même couleur, dont l'intensité croissante représenterait l'accroissement de la mortalité; b) transition du vert foncé, pour les taux très faibles, au rouge foncé, pour les taux très élevés; et c) comme b) ci-dessus, mais avec emploi d'une troisième couleur pour indiquer la moyenne nationale.

ii) *Atlas d'incidence du cancer*

Ecosse: la préparation d'un atlas écossais de l'incidence du cancer se poursuit. Les directeurs des registres régionaux écossais ont accepté de communiquer leurs données, et les travaux sont coordonnés par le D^r I. Kemp, Scottish Information Services Division, Edimbourg. On a résolu les problèmes posés par les modifications des limites administratives et un texte descriptif du pays a été préparé. Les limites administratives ont maintenant été codifiées en numérique et l'on a déterminé la structure générale des cartes (voir la figure 12).

République démocratique allemande: le Registre du Cancer de la République démocratique allemande (Professeur S. Tanneberger, Akademie der Wissenschaften der DDR, Berlin-Buch; et D^r W. H. Mehnert, Nationales Krebsregister, Académie des Sciences de la RDA, Berlin-Johannisthal) collaborera peut-être à l'établissement d'un atlas de l'incidence du cancer dans ce pays.

Pays nordiques: les registres nordiques du cancer se proposent de préparer un atlas d'incidence. Les programmes cartographiques élaborés au Centre ont été mis à la disposition du coordinateur de l'atlas envisagé, le D^r O. M. Jensen, du Registre danois du Cancer. M. Gert Schou est venu à Lyon pour codifier la carte des pays nordiques en numérique sur le matériel du Centre.

Etat de New York: le D^r W. Burnett (State of New York, Department of Health, Albany, NY, Etats-Unis d'Amérique) s'est déclaré intéressé par la préparation en commun d'un atlas pour cet Etat.

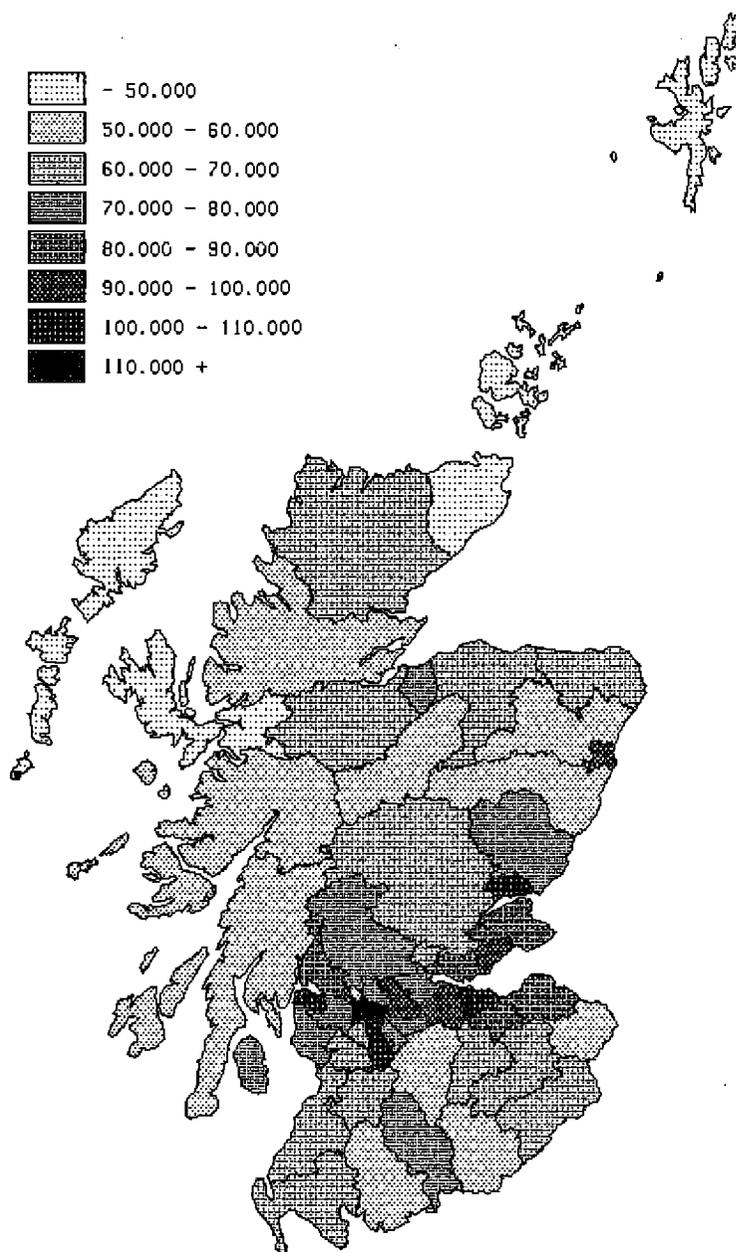


Fig. 12. Structure générale des cartes pour un atlas de l'incidence du cancer en Ecosse.

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 chez les migrants en Israël* (D^r D. M. Parkin, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r R. Steinitz et D^r L. Katz, Registre du Cancer d'Israël, Centre israélien pour l'Enregistrement du Cancer et des Maladies apparentées, Jérusalem; D^r J. Young, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique)

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

- ii) *Incidence du cancer à Singapour* (D^r N. Day, et Mme A. Arslan, avec le concours du Professeur K. Shanmugaratnam et du D^r H. P. Lee, Registre du Cancer de Singapour)

Une monographie a été publiée sur l'incidence du cancer à Singapour⁵. On continue d'évaluer l'évolution de l'incidence du cancer et les données résultant de 15 années d'enregistrement seront bientôt disponibles.

2. ÉLABORATION DE MÉTHODES STATISTIQUES

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

- i) *Méthodes statistiques pour les études épidémiologiques* (D^r N. E. Day, D^r J. Wahrendorf et Mlle M. Blettner, avec le concours des chercheurs ci-après: Professeur N. E. Breslow, University of Washington, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique; D^r C. C. Brown, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique; M. P. Smith, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres)

On a achevé d'examiner les effets de l'appariement sur l'efficacité des épreuves, soit pour les effets principaux, soit pour les interactions, et un manuscrit est maintenant en cours d'impression⁶. On s'est ensuite intéressé aux effets des erreurs de mesure sur les estimations des relations dose-réponse et sur les interactions. Des moyens d'exprimer les effets interactifs comme paramètres sont à l'étude.

⁵ 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.

⁶ Smith, P. G. & Day, N. E. (1983) (soumis pour publication).

Les recherches méthodologiques sur l'évaluation des effets conjoints de plusieurs expositions se sont poursuivies. L'accent est mis sur les approches qui montrent la variation stochastique des données en fonction simultanément d'un ou de plusieurs modèles présumés; ce qui peut être réalisé par l'utilisation de la méthode «bootstrap», technique statistique nouvelle qui semble pouvoir être largement appliquée en épidémiologie.

Comme dans la recherche épidémiologique nombre de variables sont de type ordinal — gravité de la maladie, évaluation anatomopathologique, par exemple — on s'emploie à passer en revue, et à adapter à l'utilisation dans le contexte épidémiologique, des méthodes expressément mises au point pour de telles données.

ii) *Méthodes statistiques pour les études de cancérogénicité* (D^r J. Wahrendorf)

Après la découverte, par des méthodes statistiques particulières⁷, d'une association négative entre la fréquence des tumeurs du foie et des lymphomes et le traitement au DDT chez la souris CF-1, les recherches se sont poursuivies sur l'application de ces méthodes à d'autres séries de données de nature analogue et sur leur extension en fonction des aspects pratiques. Sont envisagés, à cette fin, les résultats de l'étude dite «ED₀₁» portant sur 24 192 souris traitées à l'acétylamino-2 fluorène.

iii) *Aspects statistiques des expériences de mutagénicité* (D^r J. Wahrendorf et D^r G. A. T. Mahon, avec le concours du D^r M. Schumacher, Université de Heidelberg, RFA)

Une méthode a été mise au point pour évaluer la signification des résultats du test d'Ames⁸. Cette méthode, fondée sur les fonctions de l'ordre (rangs) des observations, nécessite simplement la consultation d'un tableau pour déterminer la signification de la numération moyenne la plus forte pour les boîtes traitées, comparativement aux numérations moyennes pour les boîtes témoins. Elle vise spécialement à faciliter l'interprétation des résultats marginaux.

Les recherches sur les méthodes non paramétriques se sont également poursuivies. Une évaluation critique des possibilités de ces méthodes pour l'analyse des expériences de mutagénicité indique qu'elles sont simples, suffisamment robustes et aisément applicables aux tests de signification. A des fins descriptives, il est indispensable d'y inclure certains postulats de nature paramétrique, qu'on peut cependant maintenir à un minimum. Ces résultats ont conduit à des discussions sur des plans normalisés d'expériences de mutagénicité.

b) *Diffusion de méthodes statistiques pour la recherche sur le cancer*

i) *L'analyse des études de cohorte*

La préparation de cette publication, qui fait pendant à la monographie sur les études cas-témoins⁹, a bénéficié de la présence du Professeur N. E. Breslow, à titre de boursier Humboldt, au Centre allemand de Recherche sur le Cancer. Des progrès notables ont été accomplis au cours de l'année. La monographie devrait avoir le contenu suivant:

Chapitre 1. Introduction — examen du rôle des études de cohorte

Chapitre 2. Normalisation des taux et des proportions

⁷ Wahrendorf, J. (1983) *J. natl. Cancer Inst.*, **70**, 915-921.

⁸ Mahon, G. A. T. (1983) (soumis pour publication).

⁹ Breslow, N. E. & Day, N. E. (1980) *Statistical Methods in Cancer Research, Vol. 1, The Analysis of Case-Control Studies* (CIRC, Publication scientifique n° 32), Lyon.

Chapitre 3. Approches élémentaires de l'analyse dose-réponse

Chapitre 4. Analyse des résultats d'études de cohorte utilisant des données groupées

Chapitre 5. Analyse des résultats d'études de cohorte utilisant des variables individuelles de durée et d'exposition

Chapitre 6. Modélisation de relations dose-temps différentes — interprétation du point de vue des modèles polyphasés

Chapitre 7. Répercussions sur le plan d'étude

Les avant-projets de la plupart des chapitres ont été préparés. On a choisi les séries de données à utiliser comme exemples tout au long du texte.

- ii) *Analyse statistique des expériences de longue durée sur l'animal* (D^r J. Wahrendorf, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r J. J. Gart et D^r R. E. Tarone, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique; D^r D. Krewski, Health and Welfare, Ottawa; M. P. N. Lee, Londres)

Les expériences de longue durée sur l'animal jouent un rôle important dans l'identification des risques de cancer. Maintes améliorations méthodologiques ont contribué à la reconnaissance de ce fait: conception et conduite améliorées des expériences, contrôle de la variabilité génétique, normalisation de l'évaluation anatomopathologique, perfectionnement des méthodes statistiques d'analyse. Lors de la préparation du Supplément N° 2 de la série des *Monographies du CIRC*¹⁰, où sont définies des «Normes fondamentales pour les épreuves de cancérogénicité de longue durée» et des «Directives pour les tests sensibles simples des effets cancérogènes dans les expériences de longue durée sur l'animal», il est apparu qu'un examen complet de tous les aspects statistiques de la question serait opportun et s'insérerait très bien dans la série des publications du CIRC en développement et intitulée *Statistical Methods in Cancer Research*.

Un Groupe de travail s'était réuni en février 1981¹¹ pour établir le schéma de ce projet. Les travaux se sont poursuivis en 1982, et en juin 1983 une autre réunion a été convoquée pour faire le point des activités. Près des trois quarts du manuscrit étaient alors disponibles, et l'espoir a été formulé que le texte définitif serait prêt en 1984. Cette monographie traitera des sujets ci-après: 1) considérations générales sur les aspects statistiques des expériences de longue durée chez l'animal; 2) aspects qualitatifs et quantitatifs du protocole expérimental; 3) méthodes classiques d'analyse de l'incidence tumorale; 4) ajustement des modèles statistiques; 5) sujets spéciaux divers, tels que comparaisons statistiques multiples, tumeurs multiples, effets de portée, associations entre types tumoraux, utilisation de témoins rétrospectifs, expériences sur plusieurs générations; 6) emploi des informations concomitantes sur la survie et le poids corporel; et 7) intégration des analyses statistiques dans l'interprétation et l'évaluation des expériences de longue durée sur l'animal.

- c) *Estimation quantitative du risque de cancer* (D^r J. Wahrendorf, D^r N. E. Day, D^r G. A. T. Mahon, D^r H. Yamasaki et D^r J. R. P. Cabral, avec le concours du D^r J. Kaldor, University of California, Berkeley, CA, Etats-Unis d'Amérique; projet financé par la Communauté économique européenne)

¹⁰ CIRC (1980) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Suppl. 2, *Long-term and Short-term Screening Assays for Carcinogens: a Critical Appraisal*, Lyon.

¹¹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1981) *Rapport annuel 1981*, p. 58.

On a entrepris d'examiner systématiquement les études épidémiologiques publiées sur les substances chimiques pour lesquelles, dans le Supplément N° 4 de la série des *Monographies du CIRC*¹², les indices de cancérogénicité chez l'homme ont été classés comme suffisants, et ce afin d'évaluer les données disponibles pour des estimations quantitatives du risque. Pour la plupart de ces substances, on manque d'informations précises sur les doses d'exposition; mais souvent il existe des informations sur les variables temporelles liées à l'exposition. On prendra en considération la durée de l'exposition, le délai écoulé depuis la première exposition, depuis la dernière exposition, et l'âge en tant que facteurs déterminants de l'excédent de risque. Les premières analyses de ces données ont été préparées aux fins de publication^{13, 14}, et l'on s'est efforcé de les interpréter sous forme de mode d'action dans le cadre d'un processus polyphasé.

En mai, le CIRC a accueilli la première réunion du Groupe de travail sur les relations temporelles en épidémiologie professionnelle (présidée conjointement par le D^r J. Goldsmith et le D^r D. C. Thomas). Le Groupe a dressé les plans d'une monographie qu'il espère préparer aux fins de publication dans la série des *Publications scientifiques du CIRC*.

En tant qu'élément expérimental de l'estimation quantitative du risque de cancer, des expériences d'initiation-promotion de grande envergure sont en cours sur la peau de souris (voir p. 90). L'analyse statistique des résultats de ces expériences s'effectuera en relation étroite avec l'analyse des résultats épidémiologiques. Seront pris en considération, à cette fin, des modèles admettant les différentes modalités de l'application fractionnée du promoteur et se référant à la théorie de la cancérogenèse polyphasée.

d) *Evaluation des programmes de dépistage précoce*

- i) *Estimation de paramètres — sensibilité et histoire naturelle — dans le cancer du col utérin* (D^r N. E. Day, D^r D. M. Parkin et Mme A. Arslan, avec le concours des chercheurs ci-après: Professeur N. W. Choi, Manitoba Cancer Treatment and Research Foundation, Canada; D^r E. A. Clarke, Ontario Cancer Treatment and Research Foundation, Toronto, Canada; D^r J. D. F. Habbema, Département de Santé publique et de Médecine sociale, Université Erasme, Rotterdam, Pays-Bas; D^r M. Hakama, Registre finlandais du Cancer, Helsinki; D^r J. E. Macgregor, Department of Pathology, University of Aberdeen, Ecosse, Royaume-Uni; D^r K. Magnus, Registre norvégien du Cancer, Oslo; D^r B. Malke, Registre suédois du Cancer, Conseil national de la Santé et de la Prévoyance sociale, Stockholm; D^r O. Møller-Jensen, Registre danois du Cancer, Copenhague, DEB/81/017; D^r F. Pettersson, Département de Pathologie, Radium-hemmet, Stockholm; D^r P. Poll, Département de Pathologie, Hôpital central, Nykøbing F., Danemark; D^r P. Prorok, Biometry Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique; M. L. Raymond, Registre genevois des Tumeurs, Suisse; D^r H. Tulinius, Registre islandais du Cancer, Reykjavik, DEB/81/018)

¹² CIRC (1982) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Suppl. 4, *Chemicals, Industrial Processes and Industries Associated with Cancer in Humans (Monographies du CIRC, Volumes 1 à 29)*, Lyon.

¹³ Day, N. E. (1983) *Cancer Surv.* (sous presse).

¹⁴ Day, N. E. & Breslow, N. E. (1983) In: Börzsönyi, M., Day, N. E., Lapis, K. & Yamasaki, H., eds, *Role of Cocarcinogens and Promoters in Human and Experimental Carcinogenesis (CIRC, Publication scientifique n° 56)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse).

Avec le soutien du Registre danois du Cancer et du Bureau européen de l'OMS, une réunion se tiendra en octobre 1983 pour évaluer les résultats définitifs de ce programme collectif. Outre les centres qui participaient déjà à l'étude, le Registre genevois des Tumeurs a élaboré les résultats d'une étude cas-témoins de tous les cancers du col utérin enregistrés entre 1971 et 1976.

Un chapitre sur la prévention du cancer du col a été préparé aux fins d'inclusion dans une monographie de l'OMS sur les stratégies de prévention du cancer.

- ii) *Cancer du sein* (avec le concours du D^r B. J. A. Collette, Preventicon, Utrecht, Pays-Bas, et du D^r A. Verbeek, Université de Nimègue, Pays-Bas)

Les effets du dépistage précoce du cancer du sein par la mammographie, accompagnée ou non d'un examen physique, font l'objet d'une étude aux Pays-Bas et en Suède depuis le milieu des années 1970. Le Centre a été invité à participer à une réunion bilatérale qui s'est tenue à Uto, Suède, en août 1982.

On a établi des contacts étroits avec les deux groupes néerlandais; une étude cas-témoins a été organisée à Utrecht pour évaluer les effets exercés sur la mortalité par cancer du sein.

- iii) *Modèle de simulation informatique du dépistage par cytologie cervicale* (D^r D. M. Parkin et D^r N. E. Day)

Un grand nombre des variables inhérentes aux programmes de dépistage sont susceptibles de modifications: groupes à examiner (définis par l'âge, la situation conjugale, la parité, etc.), fréquence des campagnes et méthodologie de la technique d'épreuve, par exemple. Les modèles de simulation se sont avérés être un moyen commode pour examiner les résultats éventuels de politiques de dépistages différentes, qu'il serait logiquement impossible d'évaluer par des essais prospectifs. Mais les 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. 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 conséquences de différentes politiques de dépistage recommandées peuvent ainsi être étudiées.

2) Ces modèles ne peuvent simuler que des politiques de dépistage très simplistes. En réalité, les programmes de dépistage sont complexes et ils n'impliquent pas l'examen des femmes à des âges déterminés. Pour une grande part, le dépistage s'effectue à l'occasion d'autres soins de santé (pendant la grossesse, lors d'exams gynécologiques, de consultations de planification familiale), et des facteurs individuels autres que l'âge (participation antérieure, situation conjugale, par exemple) peuvent déterminer le choix de fréquences différentes d'appel ou de rappel.

Le défaut principal demeure l'absence de connaissances exactes sur l'histoire naturelle du cancer préclinique du col utérin, et les études n'ont jusqu'ici guère éclairé la question. Les résultats des enquêtes en cours dans les pays nordiques et en Ecosse, et coordonnées par le Centre, aideront à définir avec plus de précision l'histoire naturelle du cancer du col.

- e) *Elaboration de bases de données statistiques en épidémiologie du cancer*

- i) *Etude internationale visant à évaluer les dangers de l'exposition aux rayonnements chez les malades atteintes de cancer du col utérin* (D^r R. Saracci, D^r G. Engholm, D^r N. E. Day, D^r J. Estève, Mlle M. Blettner et Mlle D. Magnin, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r P. Fraser et D^r M. Coleman, London School of Hygiene and

Tropical Medicine, Londres, DEB/81/027; D^r O. M. Jensen et D^r H. Storm, Registre danois du Cancer, Copenhague, DEB/81/018; D^r M. Hakama et D^r R. A. Rimpelä, Registre finlandais du Cancer, Helsinki, DEB/81/029; D^r K. E. Kjørstad, Hôpital radiologique norvégien et Association norvégienne contre le Cancer, Oslo, DEB/81/030, DEB/83/004; D^r F. Pettersson, Hôpital Karolinska, Stockholm, DEB/81/031; D^r V. Pompe-Kirn, Registre slovène du Cancer, Institut d'Oncologie, Ljubljana, Yougoslavie, DEB/81/036; D^r A. B. Miller, National Cancer Institute of Canada, Toronto, Canada, DEB/82/003; D^r F. Berrino, Institut national pour l'Étude et le Traitement des Tumeurs, Milan, Italie, DEB/82/004; D^r R. Frischkorn, Clinique universitaire des Femmes, Göttingen, RFA, DEB/82/005; D^r Z. Hlasivec et D^r V. Kubec, Institut de Radiothérapie, Centre d'Oncologie, Prague, DEB/82/007; Professeur V. Fournier, Clinique universitaire des Femmes, Heidelberg, RFA, DEB/82/008; Professeur A. Lochmuller, Clinique universitaire des Femmes, Munich, RFA, DEB/82/009; D^r A. Clarke, Ontario Cancer Treatment and Research Foundation, Toronto, Canada, DEB/82/011; D^r H. Kucera, Clinique de Gynécologie, Université de Vienne, DEB/82/012; D^r N. W. Choi, Manitoba Cancer Treatment and Research Foundation, Winnipeg, Manitoba, Canada, DEB/82/013; D^r K. Sigurdsson et D^r H. Tulinius, Registre islandais du Cancer, Reykjavik, DEB/83/003; D^r J. D. Boice, National Cancer Institute, Bethesda, MD, États-Unis d'Amérique; M. P. Smith, London School of Hygiene and Tropical Medicine; projet financé au titre du contrat NO1-CP-11017 conclu avec le National Cancer Institute des États-Unis).

Les rapports annuels antérieurs ont décrit cette étude, qui a pour objet d'éclaircir les risques associés à l'exposition aux rayonnements ionisants et qui prolonge une étude internationale sur les rayonnements et la leucémie chez les malades atteintes de cancer du col utérin — étude effectuée en 1969–1970 sous le patronage de l'OMS dans un grand nombre de cliniques européennes et américaines. La plupart des cliniques qui avaient participé à l'enquête initiale collaborent également à l'étude actuelle, ainsi que de nombreux registres du cancer d'Europe et d'Amérique du Nord. L'étude comporte deux axes d'investigation :

1) *Étude de cohorte dans les registres du cancer*

Sur la base des données émanant de 15 registres du cancer d'Europe, du Canada et des États-Unis d'Amérique, on a comparé l'incidence des deuxièmes tumeurs primitives (toutes localisations), chez les malades atteintes de cancer du col utérin et ayant fait l'objet d'une radiothérapie, à l'incidence des cancers primitifs dans la population générale. Les résultats de cette étude seront présentés dans une monographie, dont le projet a été examiné lors d'une réunion tenue à Lyon en janvier 1983 et qui paraîtra dans la deuxième moitié de 1983.

2) *Études cas-témoins dans les registres et cliniques du cancer*

L'étude de cohorte n'apportait pas de renseignements précis sur la radiothérapie des malades. Afin de décrire les relations dose-réponse, on a entrepris des études cas-témoins où la radiothérapie de chaque malade sera exposée en détail. Le comité de dosimétrie, présidé par le D^r M. Stovall, M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute, Houston, Texas, États-Unis d'Amérique, s'emploie à élaborer des méthodes d'estimation des doses délivrées aux divers organes, à partir d'informations précises concernant la radiothérapie.

Les cas ont été choisis parmi les malades qui avaient été atteints d'un deuxième cancer primitif répondant à certains critères de localisation et de temps, critères que le Groupe de travail avait fixés essentiellement en fonction des résultats de l'étude de cohorte. Pour chaque cas, on choisira deux témoins (quatre pour les leucémiques), appariés selon l'année et l'âge au moment du diagnostic de cancer du col et la durée de la survie après ledit cancer. Les témoins seront choisis parmi les malades n'ayant pas été atteints de deuxième cancer primitif. On choisira cas et témoins aussi bien dans les registres du cancer participants que dans les cliniques collaborant à l'étude.

Dans les registres, les cas et les témoins ont été choisis parmi les sujets inclus dans l'étude de cohorte, et certains registres ont pu, en outre, recruter de nouvelles cohortes. Le nombre total des cas à inclure est maintenant de l'ordre de 2350. Certains registres ont déjà achevé l'exploitation des archives hospitalières pour les malades choisis.

Dans les cliniques, sont incluses la plupart des 30 000 malades admises dans l'étude initiale sur la leucémie, plus 10 000 autres recrutées par plusieurs cliniques. Cette étude comporte deux phases, la première consistant à suivre les cohortes et la deuxième à exploiter les dossiers hospitaliers des malades choisies comme cas ou témoins. La plupart des cliniques ont maintenant achevé les opérations de la première phase et commencé l'exploitation des archives hospitalières.

- ii) *Effets cancérigènes de la chimiothérapie du cancer* (D^r N. E. Day, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r W. H. Mehnert, Registre du Cancer de la République démocratique allemande, Berlin, RDA, DEB/83/009; D^r R. Simard et M. P. Ghadirian, Institut du Cancer de Montréal, Québec, Canada, DEB/83/008)

L'induction de la leucémie par certains, ou par une conjugaison, des agents utilisés en chimiothérapie est un fait bien connu. Il est intéressant de déterminer:

- 1) si une augmentation du risque de tumeurs solides apparaîtra sous forme de séquelle lointaine (un cancer de la vessie après traitement au cyclophosphamide a déjà été observé);
- 2) si le risque peut être spécifiquement relié à certaines modalités de la chimiothérapie;
- 3) si l'on peut établir des relations dose-réponse quantitatives chez l'homme. A cet égard, l'étude des agents chimiothérapeutiques offre peut-être la situation la plus favorable pour déterminer avec précision la dose et la réponse.

Pour acquérir des connaissances utiles dans ces domaines, de vastes études sont nécessaires, de préférence dans plusieurs régions où le recours à la chimiothérapie diffère. La réussite de l'étude radiologique sur le cancer du col utérin a conduit à penser qu'il serait utile d'organiser une étude collective internationale dans les registres du cancer. On a donc pressenti les registres participant à l'étude sur le cancer du col et organisé une réunion en janvier 1983. Il a été décidé d'entreprendre une étude de faisabilité axée sur les deuxièmes tumeurs malignes chez les malades enregistrés comme atteints de cancer de l'ovaire ou des testicules, ou de maladie de Hodgkin. On s'emploie à dresser des tableaux des deuxièmes tumeurs malignes observées et théoriques, selon la localisation de la deuxième tumeur, l'intervalle de temps écoulé entre les deux tumeurs, l'âge au moment du diagnostic du cancer initial et la grande catégorie de traitement. Outre les registres du cancer participant à l'étude radiologique, on a pris contact avec les Registres du Cancer de la République démocratique allemande, du Québec, du Canada, de la Californie du Sud, des Etats-Unis d'Amérique, ainsi qu'avec d'autres registres du Royaume-Uni.

Si ces études de faisabilité indiquent que la documentation des registres du cancer est assez sensible pour révéler un excédent de risque lié à la chimiothérapie, on espère mettre en œuvre des études cas-témoins pour obtenir des renseignements détaillés sur la chimiothérapie.

iii) *Etudes collectives en Islande* (D^r H. Tulinius, D^r N. E. Day, Mme M. Liccaga de Gonzales)

On a poursuivi l'établissement des généalogies islandaises; l'accent est mis présentement sur les cancers, autres que les tumeurs du sein, qui apparaissent dans les familles où ces tumeurs sont fréquentes. On a commencé de relier ces dossiers à d'autres bases de données existantes, l'étude sur les maladies cardio-vasculaires en particulier.

f) *Propriétés de petit échantillon de certains estimateurs d'un rapport de risque commun* (D^r A. Walker)

Le comportement asymptotique, simulé, de petit échantillon de plusieurs estimateurs d'un rapport de risque commun fait l'objet de comparaisons. Sur une échelle logarithmique, une variante de l'estimateur de Mantel-Haenszel¹⁵, initialement proposée par Rothman et Boice¹⁶, présente la déviation minimale parmi les estimateurs non récursifs. Une moyenne pondérée de variance inverse présente la variance minimale. Le rapport comparatif de mortalité n'est préférable pour aucune des deux mesures; un estimateur à deux degrés¹⁷ semble, globalement, être moins biaisé et présenter une variance plus faible que tous les estimateurs non récursifs. L'estimateur de vraisemblance maximale n'offre que d'autres avantages mineurs. Lorsque de petites cellules dominent les estimations, la distribution logarithmique de ces dernières peut être dissymétrique dans l'une ou l'autre direction et polymodale.

3. MÉTHODES DE DÉTECTION DES CANCÉROGÈNES

a) *Evaluation de systèmes d'épreuve: nitrosation in vivo et hépatocarcérogénèse* (Professeur M. Roberfroid, Ecole de Pharmacie, Université catholique de Louvain, Bruxelles, DEC/78/002)

On a mis au point, pour l'hépatocarcérogénèse chimique, une nouvelle épreuve de courte durée *in vivo*¹⁸, qui utilise le protocole suivant: des rats mâles Wistar reçoivent une injection unique d'une nitrosamine (*N*-nitrosodiéthylamine généralement, 200 mg/kg). Deux semaines plus tard, on les nourrit pendant deux semaines d'aliments contenant 0,03% d'acétylamino-2 fluorène. Après une autre semaine d'alimentation normale, les rats reçoivent des aliments contenant 0,05% de phéno-barbital (ou d'un autre agent promoteur). Ils sont sacrifiés à divers intervalles de temps (jusqu'à cinq mois), et les foies font l'objet d'une analyse morphologique et histochimique pour la recherche des lésions préneoplasiques et néoplasiques.

Les recherches actuelles visent à utiliser ce modèle pour évaluer le pouvoir hépatocarcérogène des composés *N*-nitrosés formés par nitrosation *in vivo*, la morpholine ou l'aminopyrine servant de précurseur.

¹⁵ Mantel, W. & Haenszel, W. (1959) *J. natl. Cancer Inst.*, **22**, 719-748.

¹⁶ Rothman, K. & Boice, J. (1979) *Epidemiologic Analysis with a Programmable Calculator* (NIH Publication No 79-1649), Washington DC, US Government Printing Office.

¹⁷ Anderson, J. & Walker, A. (1983) (soumis pour publication).

¹⁸ Lans, M., de Gerlache, J., Taper, H. S., Prétat, V. & Roberfroid, M. B. (1983) *Carcinogenesis*, **4**, 141-144.

Afin de vérifier les possibilités d'appliquer ce protocole, on a déjà obtenu des résultats préliminaires: la *N*-nitrosodiéthylamine et la *N*-nitrosomorpholine ont l'une et l'autre déclenché le processus hépatocancérogène, comme l'a révélé l'apparition de foyers et de nodules γ -glutamyl-transférase-positifs; les deux traitements ont entraîné une augmentation, dépendante de la dose, du nombre des lésions précancérogènes (voir p. 117). On procédera aux mêmes expériences sur des rats ayant reçu de la morpholine plus du nitrite.

Comme l'aminopyrine et le nitrite produisent aisément de la *N*-nitrosodiméthylamine, des expériences auront lieu également sur des rats recevant soit de faibles doses de cette nitrosamine (10–50 mg/kg), soit de l'aminopyrine et du nitrite en quantités qui donnent des doses équivalentes de *N*-nitrosodiméthylamine.

- b) *Tests de courte durée pour la détection des cancérogènes* (projet partiellement financé au titre du contrat CCE N°ENV-654-F(S.D.))
 - i) *Comparaison quantitative de la cancérogénicité et de la mutagénicité de huit agents agissant directement* (M. C. Malaveille, Mme A. Hautefeuille et D^r J. Wahrendorf)

Une étude antérieure n'a pas révélé de corrélation positive entre la mutagénicité de neuf agents alcoylants dans les souches TA100 et TA1535 de *Salmonella typhimurium* et leur cancérogénicité (DT₅₀) chez le rongeur¹⁹, lorsque la mutagénicité était exprimée sous forme de concentration ($\mu\text{mol/L}$) du composé d'épreuve produisant 500 révertants par boîte. Haynes *et al.*²⁰ ont suggéré la possibilité d'améliorer le classement des substances chimiques en fonction de l'efficacité mutagène exprimée comme la pente de la droite joignant l'origine au nombre maximal de mutants sur un graphique: nombre de mutants par 10⁸ bactéries traitées par rapport à la dose exprimée en tant qu'événements létaux [$-\ln(\text{fraction de survivants})$]. On s'est livré à des expériences sur la souche TA1535 pour déterminer l'efficacité mutagène de 8 agents alcoylants testés lors de notre étude antérieure¹⁹. Les résultats ont indiqué que le paramètre de Haynes *et al.* était mieux corrélé avec la cancérogénicité de ces composés que le paramètre précédemment utilisé (coefficient de corrélation des rangs de Spearman $r_s = 0,52$ et $r_s = 0,1$, respectivement). En raison peut-être du nombre limité des composés étudiés, la corrélation ne s'est pas avérée statistiquement significative.

- ii) *Expérimentation de certaines substances chimiques à l'aide de multiples épreuves de courte durée pour la détection des cancérogènes/mutagènes* (M. C. Malaveille et D^r H. Bartsch, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r A. Davis, OMS, Genève, Suisse; D^r E. Vogel, Laboratoire de Radiogénétique et de Mutagenèse chimique, Université de Leyde, Pays-Bas; D^r T. Kuroki, Institut des Sciences médicales, Université de Tokyo; D^r 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^r M. Umeda, Laboratoire de Culture tissulaire, Ecole de Médecine, Université de la Ville de Yokohama, Japon; projet soutenu financièrement par le Programme OMS des Maladies parasitaires).

¹⁹ Bartsch, H., Terracini, B., Malaveille, C., Tomatis, L., Wahrendorf, J., Brun, G. & Dodet, B. (1983) *Mutat. Res.*, **110**, 181–219.

²⁰ Haynes, R. H., Eckardt, F., Kunz, B. A. & Göggelman, W. (1982) In: Sugimura, T., Kondo, S. & Takebe, H., eds, *Environmental Mutagens and Carcinogens*, Tokyo, University of Tokyo Press/New York, Alan R. Liss, Inc., pp. 137–146.

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 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 (S9) de foie de rat traité à l'Aroclor. Le TBTO s'est avéré non mutagène, mais toxique dans les souches TA100, TA98, TA1535 et TA1538 lors d'épreuves en phase gélose et de préincubation. Dans l'épreuve *Salmonella*/hépatocyte de rat, le TBTO s'est également avéré non mutagène; mais, à des concentrations variant de 0,1 à 3 µg/ml, il était mutagène dans la souche TA100 en présence d'un système d'activation métabolique S9 de foie de rat, lorsqu'on utilisait le test de fluctuation. Comme il a été précédemment indiqué²¹, le TBTO n'était pas mutagène dans les cellules V79 de hamster de Chine.

On n'a pas constaté d'effet génétique lorsque le TBTO a été soumis aux épreuves suivantes: induction de mutations géniques dans la levure *Saccharomyces pombe*; conversions mitotiques dans la levure *Saccharomyces cerevisiae*, échanges de chromatides sœurs dans une lignée cellulaire CHO. Dans cette dernière épreuve, la présence d'aberrations structurales chromosomiques et de cellules redupliquées et polyploïdes a été observée avec une concentration de 5 µg/ml.

Lors d'un test de promotion de courte durée, le TBTO n'a pas manifesté de coopération métabolique entre cellules HGPRT⁺ et HGPRT⁻ en culture.

On s'est livré à des études subaiguës par ingestion de TBTO chez le rat pour déterminer la dose appropriée à l'épreuve de cancérogénicité. Les rats ont reçu des doses de 5, 20, 80 et 320 mg/kg poids corporel pendant quatre semaines, et l'on a évalué les points finals toxicologiques pertinents. Aucune des doses testées n'a exercé d'effet toxique; l'influence du TBTO sur l'hématopoïèse, le système immunitaire et la nature des rosettes érythrocytaires, en particulier, appelle de nouvelles investigations. D'autres expériences subaiguës et une étude de longue durée chez le rat sont en cours.

Le TBTO n'a pas induit de mutations létales récessives dans *Drosophila melanogaster*. Les tests de détection des effets tératogènes *in vitro* et *in vivo* sont en cours d'achèvement.

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

Nous avons signalé antérieurement l'efficacité de l'épreuve *Salmonella*/hépatocyte de rat pour détecter la mutagénicité des substances chimiques cancérogènes pour le foie et d'autres organes^{22, 23}. Afin de mieux évaluer cette épreuve pour les cancérogènes qui ne se sont pas avérés mutagènes dans l'épreuve *Salmonella*/microsome, nous nous sommes livrés à des expériences utilisant le diéthylstilboestrol, la *N*-diéthylnitramine et l'hydralazine (cette dernière substance n'ayant qu'une faible mutagénicité directe). Seule l'hydralazine a été métabolisée par les hépatocytes de rat en dérivés mutagènes pour la souche TA100 de *S. typhimurium*. Sur 12 cancérogènes non mutagènes dans l'épreuve *Salmonella*/microsome, quatre étaient mutagènes dans l'épreuve *Salmonella*/hépatocyte de rat. L'absence de mutagénicité observée avec certains des autres composés testés, comme le dioxane, l'uréthane et la thio-urée, suggère peut-être que la quantité de métabolites mutagènes libérés par les hépatocytes de rat pendant la coïncubation *in vitro* avec les bactéries est trop faible pour en permettre la détection. En vue de vérifier cette hypothèse, on étudiera les possibilités de

²¹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1983) *Rapport annuel 1982*, p. 99.

²² Malaveille, C., Brun, G. & Bartsch, H. (1982) *Carcinogenesis*, 4, 449-455.

²³ Centre international de Recherche sur le Cancer (1983) *Rapport annuel 1982*, p. 99.

l'épreuve de l'éluion alcaline hépatocyte de rat-ADN, qui permet d'évaluer les altérations de l'ADN dans les hépatocytes après incubation avec le composé d'épreuve.

c) *Formation endogène et détection des cancérrogènes*

- i) *Etude dose-réponse sur la formation de la N-nitrosoproline chez le rat in vivo et modèle cinétique déduit pour prévoir les effets cancérrogènes de la nitrosation endogène* (M. H. Ohshima, D^r G. A. T. Mahon, D^r J. Wahrendorf et D^r H. Bartsch)

A partir des résultats d'une étude dose-réponse sur la formation endogène de la *N*-nitrosoproline chez le rat, par l'administration conjointe de nitrite et de proline^{24, 25}, on a élaboré un modèle cinétique pour prévoir les effets cancérrogènes de la nitrosation endogène de précurseurs aminés. L'induction de tumeurs par la formation endogène de composés *N*-nitrosés cancérrogènes a été présumée dépendre principalement 1) de la vitesse de la nitrosation endogène du composé aminé et 2) de l'activité cancérrogène de la *N*-nitrosamine formée *in vivo*. Grâce aux données décrites dans la littérature sur la cinétique de nitrosation de certaines amines²⁶ et sur le pouvoir cancérrogène des nitrosamines produites²⁷, on a pu déterminer la dose précurseur (définie comme étant la dose, en μmol^3 par kg de poids corporel et par jour, dont le rendement tumoral sera de 50% après deux années d'exposition). Les quantités nécessaires de précurseurs (amine, nitrite) calculées d'après ce modèle étaient compatibles avec celles signalées lors d'expériences antérieures de cancérrogénicité. L'utilité démontrée de ce modèle cinétique pour l'estimation quantitative du risque chez l'animal d'expérience permettra peut-être aussi d'estimer la cancérrogénicité chez l'homme des composés *N*-nitrosés de formation endogène.

- ii) *Propriétés nitrosantes du bis-méthylthiodifer-tétranitrosyle (méthylester de rouge Roussin (RR)), composé nitrosé isolé de légumes marinés consommés en Chine septentrionale* (M. H. Ohshima, avec le concours du D^r A. Croisy, Institut Curie, Orsay France)

Des études épidémiologiques ont conduit à penser que la consommation de légumes marinés est un facteur de risque de cancer œsophagien dans le comté de Linxian, Chine septentrionale. L'isolement et l'identification du méthylester de rouge Roussin (RR) dans des extraits bruts de tels légumes ont récemment été signalés²⁸.

Afin d'étudier ses éventuels modes d'action comme agent d'altération de l'ADN, nous avons synthétisé ce composé et déterminé son identité par spectrométrie de masse²⁹. Ce composé de synthèse n'a pas nitrosé les amines secondaires *in vitro* en milieu anaérobie, malgré la présence de quatre groupes nitrosés dans la molécule; mais, en présence d'oxygène, la pyrrolidine et la morpholine ont été efficacement nitrosées lorsque la réaction s'opérait dans des solvants organiques ou en milieu aqueux.

On a également étudié la nitrosation de la proline par le RR chez le rat *in vivo*. Les quantités de *N*-nitrosoproline (NPRO) excrétées dans l'urine de 24 heures de rats ayant reçu de la proline dans de

²⁴ Ohshima, H., Pignatelli, B. & Bartsch, H. (1981) In: Magee, P. N., ed., *Nitrosamines and Human cancer* (Banbury Report 12), Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory, pp. 297-317.

²⁵ Ohshima, H., Mahon, G. A. T., Wahrendorf, J. & Bartsch, H. (1983) *Cancer Res.* (sous presse).

²⁶ Mirvish, S. S. (1975) *Toxicol. appl. Pharmacol.*, **31**, 325-351.

²⁷ Druckrey, H., Preussmann, R., Ivankovic, S. & Schmäl, D. (1967) *Z. Krebsforsch.*, **69**, 103-201.

²⁸ Zhang, W. H., Xu, M. S., Wang, G. H. & Wang, M. Y. (1983) *Cancer Res.*, **43**, 339-341.

²⁹ Lu, S. H., Camus, A. M., Tomatis, L. & Bartsch, H. (1981) *J. natl. Cancer Inst.*, **66**, 33-36.

l'eau et du RR dans de l'acétone, avec ou sans thiocyanate de potassium, ont été mesurées comme indice de la nitrosation endogène. L'administration conjointe de proline et de RR a entraîné une augmentation notable de la quantité de NPRO dans l'urine, comparativement aux rats qui avaient reçu de la proline ou du RR seulement. Toutefois, l'administration de thiocyanate avec ces composés n'a pas accru la quantité de NPRO urinaire, bien que le thiocyanate se soit avéré un catalyseur efficace de la nitrosation de la proline *in vivo* par le nitrite ou la *N*-nitrosodiphénylamine³⁰.

La capacité nitrosante du RR a été comparée à celle du nitrite. La production de NPRO après nitrosation par le RR *in vivo* était quelque 220 fois inférieure à celle observée chez les rats ayant reçu du nitrite de sodium et de la proline dans les mêmes conditions.

Au cours de cette étude, le RR s'est révélé être aisément oxydé en présence d'oxygène ou d'air. Lorsqu'on a administré ce RR oxydé à des rats avec de la proline, la quantité de NPRO excrétée est apparue environ deux fois plus forte que celle observée après l'administration de nitrite et de proline.

Ces résultats indiquent que le RR est un faible agent nitrosant, alors que son ou ses produits oxydés manifestent une forte activité nitrosante. La forme oxydée du RR pouvant être aisément présente ou produite dans les légumes marinés, on devra entreprendre d'autres études pour identifier et caractériser ces produits d'oxydation.

- iii) *Identification de nouveaux composés N-nitrosés dans l'urine humaine* (M. H. Ohshima, D^r M. Friesen et D^r I. K. O'Neill, avec le concours du D^r D. Fraisse et du D^r Q. T. Pham, Centre national de la Recherche scientifique, Vernaison, France)

Au cours de l'analyse, par chromatographie gazeuse, de la *N*-nitrosoproline et de la *N*-nitrososarcosine dans des échantillons d'urine de sujets humains non traités, l'analyseur d'énergie thermique (TEA) a souvent détecté plusieurs pics inconnus (figure 13, pics 3 à 5). Les composés ne s'observaient sur le chromatogramme que lorsque les extraits d'urine étaient dérivés avec du diazométhane, et ils disparaissaient après un traitement soit par irradiation ultraviolette à 365 nm, soit par le bromure d'hydrogène/acide acétique; ces données suggèrent que les substances inconnues pourraient être des composés *N*-nitrosés non volatils.

L'un des composés inconnus (pic n° 5), substance importante qu'on a décelée dans presque tous les échantillons d'urine humaine jusqu'ici analysés, a été identifié comme étant le *N*-nitrosothiazolidine acide carboxylique-4 (NTCA), sur la base de données identiques de chromatographie et de spectrométrie de masse pour la substance inconnue isolée et pour le composé authentique synthétisé. On a identifié les deux autres composés *N*-nitrosés inconnus (pics n°s 3 et 4) comme étant les isomères *trans*-2,4 et *cis*-2,4 épimériques du *N*-nitroso-méthyl-2 thiazolidine acide carboxylique-4 (NMTCA).

Ces acides *N*-nitroso-aminés ont été décelés dans nombre d'échantillons d'urine humaine recueillis en République populaire de Chine, en Finlande, en France et en Italie; les différentes concentrations sont indiquées par ailleurs (voir p. 56 et 57). Bien qu'on ignore leur origine dans l'urine humaine, une alimentation additionnée d'acide ascorbique a semblé réduire leur excrétion dans l'urine (voir p. 56). Comme l'acide ascorbique inhibe efficacement la nitrosation, ces données conduisent à penser qu'il peut y avoir formation endogène d'une certaine quantité de NTCA et de NMTCA. Le thiazolidine acide carboxylique-4 et son dérivé méthyl-2, composés aminés

³⁰ Ohshima, H., Béréziat, J.-C. & Bartsch, H. (1982) 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.

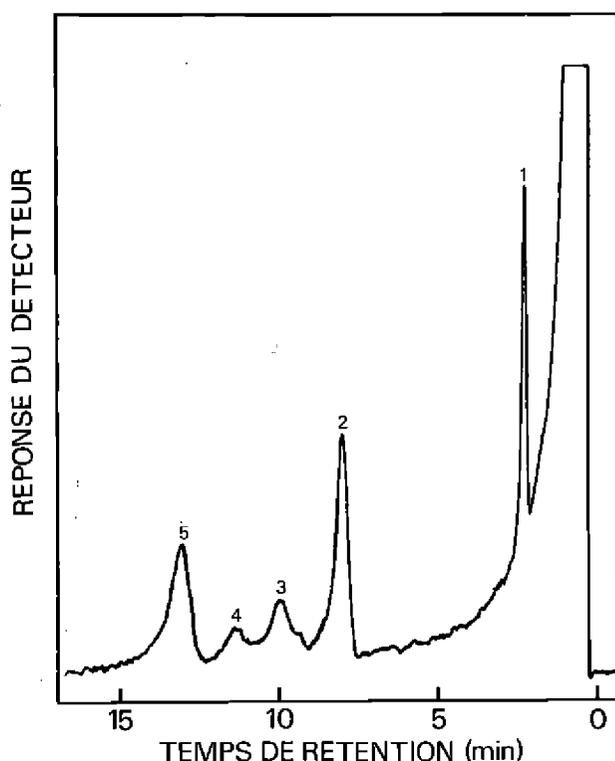


Fig. 13. Identification de nouveaux composés *N*-nitrosés dans l'urine humaine.

précurseurs du NTCA et du NMTCA, seraient aisément formés par réaction de la cystéine avec le formaldéhyde ou l'acétaldéhyde, respectivement. La mesure de ces acides *N*-nitroso-aminés dans les échantillons d'urine permet donc peut-être de surveiller l'exposition des sujets humains à des précurseurs comme les aldéhydes et le nitrate/nitrite^{31, 32}.

- iv) *Excrétion des acides N-nitroso-aminés chez les animaux axéniques et « conventionnels »* (M. H. Ohshima, avec le concours du Professeur B. Gustafsson, Département des Recherches en Milieu stérile, Institut Karolinska, Stockholm)

Comme suite à des études antérieures sur des rats « conventionnels »³³, on a entrepris des expériences parallèles chez des rats axéniques et « conventionnels » pour examiner: a) l'excrétion urinaire et fécale des acides *N*-nitroso-aminés administrés, b) leur formation *in vivo* à partir de nitrite/nitrate et d'acides aminés et c) les effets du thiocyanate et de l'acide ascorbique sur la formation des acides *N*-nitroso-aminés *in vivo*. Les résultats devraient élucider le rôle de la flore intestinale dans la formation et le métabolisme des acides *N*-nitroso-aminés.

³¹ Ohshima, H., Friesen, M., O'Neill, I. & Bartsch, H. (1983) *Cancer Lett.* 20, 183-190.

³² Ohshima, H., O'Neill, I. K., Friesen, M., Pignatelli, B. & Bartsch, H. (1983) In: *N-Nitroso Compounds: Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer* (CIRC, Publication scientifique n° 57) (sous presse).

³³ Ohshima, H., Béréziat, J.-C. & Bartsch, H. (1982) *Carcinogenesis*, 3, 115-120.

- v) *Marqueurs pour l'évaluation de l'apport individuel de nitrate alimentaire chez les sujets humains* (D^r B. Pignatelli, M. H. Ohshima et D^r H. Bartsch, avec le concours du Professeur H. Leclerc et du D^r P. Vincent, INSERM, Villeneuve-d'Ascq, France)

Deux études sont en cours à l'INSERM: 1) chez 30 volontaires humains ayant ingéré un repas normal riche en nitrate (concentration prédéterminée), on s'emploie à mesurer les taux de nitrate/nitrite dans la salive, le sang et l'urine, ainsi que le pH et l'état bactériologique de la salive; 2) les mêmes sujets ingéreront également deux doses de proline (250 mg) une et deux heures plus tard. Pour estimer la nitrosation *in vivo*, on mesurera les concentrations de *N*-nitrosoproline et d'autres acides *N*-nitroso-aminés dans l'urine de chaque sujet et au cours des deux séries d'expériences. On procédera à une intercomparaison de tous les paramètres mesurés, l'objectif final étant de choisir pour les futures études épidémiologiques ceux qui permettent d'évaluer avec le plus de fiabilité l'apport individuel de nitrate.

- vi) *Influence des catalyseurs/inhibiteurs sur la formation des composés N-nitrosés in vivo/in vitro* (D^r B. Pignatelli, M. J. C. Béréziat et D^r H. Bartsch, 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)

Les composés polyphénoliques (PPC) peuvent stimuler ou réprimer la *N*-nitrosation, en fonction de leur structure, du pH et de la concentration du nitrite par rapport à celle des PPC. La catalyse de la nitrosation de la proline par le résorcinol et la catéchine et son inhibition par l'acide chlorogénique ont récemment été mises en évidence *in vitro* et *in vivo*³⁴.

La bière contient des mélanges de PPC ainsi que d'autres composés non structuralement apparentés qui pourraient influencer sur la *N*-nitrosation. Aussi avons-nous étudié le rôle des constituants de la bière dans la formation des composés *N*-nitrosés^{35,36}. Diverses quantités de bière lyophilisée ont été administrées à des rats qui avaient reçu de la proline et du nitrite de sodium et l'on a contrôlé la *N*-nitrosoproline excrétée dans les urines de 24 heures comme indice de la nitrosation endogène. La formation de *N*-nitrosoproline *in vitro* a été déterminée après 15 minutes d'incubation de la même solution précurseur. *In vivo* (figure 14) et *in vitro*, les bières lyophilisées de différentes qualités inhibaient la nitrosation de la proline en fonction de la dose; les effets *in vitro* étaient plus accusés lorsque le pH était inférieur à 4³⁵.

On a traité certains échantillons de malt et de bière à la polyvinylpyrrolidone pour éliminer les PPC: leur action inhibitrice sur la formation de la NPRO *in vitro* au pH 2,5, bien que légèrement plus faible, n'était pas notablement modifiée³⁶. Lorsqu'on a comparé les effets des échantillons de bière non traités et traités sur la nitrosation de la morpholine *in vitro* au pH 2,5³⁷, l'inhibition la plus forte s'est révélée être exercée par la bière non traitée, qui contenait six fois plus de PPC. Les PPC semblent donc être en partie responsables de l'effet inhibiteur. On a également testé plusieurs acides phénoliques et cinnamiques contenus dans la bière pour déterminer leur influence sur la formation

³⁴ Pignatelli, B., Béréziat, J.-C., Descotes, G. & Bartsch, H. (1982) *Carcinogenesis*, 3, 1045-1049.

³⁵ Pignatelli, B., Scriban, R., Descotes, G. & Bartsch, H. (1983) *Carcinogenesis*, 4, 491-494.

³⁶ Stich, H. F., Dunn, B. P., Pignatelli, B., Ohshima, H. & Bartsch, H. (1983) In: *N-Nitroso Compounds: Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer (CIRC, Publication scientifique n° 57)* (sous presse).

³⁷ Pignatelli, B., Scriban, R., Descotes, G. & Bartsch, H. (1983) *J. Am. Soc. Brew. Chem.* (sous presse).

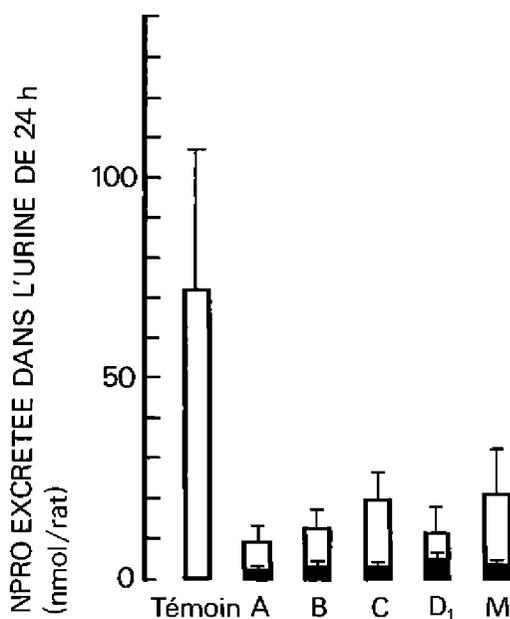


Fig. 14 Effets des bières lyophilisées (qualités A, B, C, D₁) et du malt (M) sur la formation de la *N*-nitrosoproline (NPRO) chez le rat *in vivo*.

de la NPRO: parmi les acides cinnamiques, les acides féruliques et caféïques en particulier inhibaient la nitrosation de la proline plus efficacement que les acides phénoliques, contribuant dans une proportion de 10 à 15% à l'inhibition, due essentiellement à l'acide férulique. La cystéine, dont on a également signalé la présence dans la bière, inhibait la formation de la NPRO de manière non linéaire et qui dépendait de la concentration³⁷.

Les effets inhibiteurs des ingrédients de la bière sur la *N*-nitrosation peuvent être imputables aux PPC, aux composés sulfhydrylés (cystéine, par exemple), à d'autres réducteurs et/ou à d'autres substances encore. On s'efforce d'identifier ces différents composés et leurs contributions respectives. Comme la méthode de la NPRO est applicable aux sujets humains³⁸, des études en cours visent aussi à examiner les effets modifiants des constituants de la bière sur la nitrosation de la proline chez l'homme.

- vii) *Mise au point et utilisation d'agents de piégeage micro-encapsulés* (Dr I. K. O'Neill et M. A. Povey, avec le concours du Professeur J. R. Nixon, Chelsea College, University of London)

Ce projet a pour but d'élaborer des méthodes de mesure de l'exposition aux cancérogènes endogènes et à leurs précurseurs, et d'identifier les substances encore inconnues qui altèrent l'ADN et sont formées ou contenues dans l'appareil digestif humain. L'approche choisie consiste à placer des cibles nucléophiles adéquates dans des microcapsules semi-perméables³⁹, à mettre au point des

³⁸ Ohshima, H. & Bartsch, H. (1981) *Cancer Res.*, **41**, 3658.

³⁹ Chang, T. M. S. (1964) *Science*, **146**, 254.

méthodes de récupération et à appliquer des techniques de détection très sensibles. Les membranes semi-perméables empêchent le passage des macromolécules comme les enzymes de dégradation et les macromolécules cibles, mais permettent aux petites molécules comme les cancérogènes de pénétrer dans les microcapsules. Des microcapsules constituées de polyhexaméthylènediaminophthalamide, initialement réalisées par Koishi *et al*⁴⁰, font l'objet d'investigations. On s'est efforcé d'obtenir des microcapsules possédant des caractéristiques reproductibles d'un lot à l'autre, et l'on a effectué des préparations à grande échelle en développant progressivement une méthode de Koishi *et al.* (> 100 mL de microcapsules d'un diamètre moyen de 8 µ). Des microcapsules magnétiques, obtenues par inclusion d'hématite en suspension dans l'émulsion aqueuse initiale, ont été préparées en moindre quantité. Mais, dans les deux types de capsules, il y a production de mélanges de capsules sphériques et non sphériques, ce qui indique la nécessité de nouvelles améliorations.

Les microcapsules magnétiques ont réussi à franchir l'appareil digestif des rats; la substance magnétique a grandement simplifié leur séparation des fèces.

On a préparé des microcapsules, avec ou sans magnétite, contenant 5% (poids-volume) d'hémoglobine comme agent de piégeage naturel. Lorsque ces microcapsules ont été traitées à la *N*-[méthyl-³H]-*N*-nitroso-urée, le ³H s'est lié à l'hémoglobine, bien qu'une grande part de la radioactivité adhère aussi à la membrane. Le traitement des microcapsules par des solutions aqueuses d'isothiocyanate de fluorescéine a montré que la fluorescence était rapidement fixée à travers les microcapsules; en d'autres termes, que les molécules de cette taille (poids moléculaire, 389) pouvaient aisément traverser la membrane. Le traitement aux ultrasons s'est avéré briser les microcapsules. Des travaux préliminaires ont montré que du matériel de cytométrie de flux peut servir à caractériser la distribution selon la taille et le marquage fluorescent des lots de microcapsules, aux fins de contrôle qualitatif.

- d) *Conférence de travail du CIRC sur les composés N-nitrosés – effets biologiques et importance pour le cancer humain* (D^r H. Bartsch, D^r I. K. O'Neill et D^r M. Castegnaro, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r R. C. von Borstel, University of Alberta, Edmonton, Canada; D^r J. E. Long, Health Protection Branch, Ottawa; D^r C. T. Miller, Toxic Chemicals Management Centre, Hull, Canada)

Le compte rendu de la septième réunion internationale, tenue à Tokyo, a été publié; il comprend 73 communications originales et un rapport sur les principaux aspects de la conférence⁴¹. La prochaine conférence de cette série aura lieu à Banff, Alberta, Canada, du 4 au 9 septembre 1983, et son compte rendu paraîtra également dans la série des *Publications scientifiques du CIRC*. On a modifié l'organisation de la conférence afin d'y inclure trois symposiums — sur les composés *N*-nitrosés dans la cancérogenèse tabagique; les progrès méthodologiques réalisés dans l'identification de composés (nouveaux); les données liant les composés *N*-nitrosés à la cancérogenèse humaine. Quelque 106 communications seront présentées et il sera prononcé 11 conférences sur invitation.

⁴⁰ Koishi, M., Fukuhara, N. & Kondo, T. (1969) *Chem. Pharm. Bull.*, 17, 804–809.

⁴¹ 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.

- e) *Recueils de méthodes d'analyse des cancérrogènes de l'environnement* (D^r I. K. O'Neill, D^r M. Castegnaro et D^r H. Bartsch, avec le concours du D^r L. Fishbein, National Center for Toxicological Research, Jefferson, AR, Etats-Unis d'Amérique, et du D^r H. Egan, Londres; projet financé par le PNUE au titre du contrat N° FP/1017-79-02(2070)

Cette série de recueils fournit des méthodes d'analyse des cancérrogènes (connus ou soupçonnés) dans l'environnement. Le volume 5, *Some Mycotoxins*⁴², maintenant paru, propose un ensemble de méthodes validées jusqu'ici non disponibles; il comprend aussi un abrégé d'informations générales. Le volume 6, *N-Nitroso Compounds*⁴³, également publié, offre des méthodes pour le vaste éventail d'environnements où l'on rencontre ces substances — produits de combustion du tabac, de formation endogène et expositions nutritionnelles et professionnelles notamment.

Le comité de rédaction s'est réuni pour la huitième fois (tableau 17) afin d'examiner les substances à prendre en considération en priorité dans les futurs volumes, et un comité d'examen a tenu une nouvelle réunion en février pour enregistrer la nomination du D^r L. Fishbein à la présidence du comité de rédaction, en janvier 1983. Les priorités ont été modifiées de manière à mieux refléter les informations analytiques existantes et les nombres de personnes présumées être exposées. Un autre comité d'examen sur les fibres minérales s'est réuni à Londres en juin (tableau 17).

Tableau 17. Membres du comité de rédaction (8^e réunion) et d'un comité d'examen pour les recueils de méthodes d'analyse des cancérrogènes de l'environnement

8^e réunion du comité de rédaction, 28-29 octobre 1982

Professeur E. Boyland (London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres)

Professeur E. Egan (Laboratory of the Government Chemist, Londres)

D^r L. Fishbein (National Center for Toxicological Research, Jefferson, AR, Etats-Unis d'Amérique)

D^r R. Preussmann (Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Institut de Toxicologie et de Chimiothérapie, Heidelberg, RFA)

D^r P. L. Schuller (Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas)

D^r R. W. Stephany (Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas)

D^r F. Valic (Programme international sur la Sécurité des Substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse).

Comité d'examen sur les fibres minérales, 29 juin 1983

Professeur E. Boyland (London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres)

D^r A. Critchlow (Health and Safety Executive, Sheffield, Royaume-Uni)

D^r B. Carton (Institut national de Recherche et de Sécurité, Vandœuvre, France)

Professeur H. Egan (Laboratory of the Government Chemist, Londres)

D^r P. Elmes (South Glamorgan, Royaume-Uni)

D^r T. Ogden (Health and Safety Executive, Londres)

La préparation du volume 7, qui traite de certains éléments et de leurs dérivés, a commencé; on a présenté le schéma de cet ouvrage, aux fins d'observations, au symposium international «Effets sur la santé et interactions des éléments essentiels et toxiques», organisé à Lund, Suède, et à la «Con-

⁴² Stoloff, L., Castegnaro, M., Scott, P., O'Neill, I. K. & Bartsch, H., eds (1983) *Environmental Carcinogens — Selected Methods of Analysis*, Vol. 5, *Some Mycotoxins* (CIRC, Publication scientifique n° 44), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

⁴³ Preussmann, R., O'Neill, I. K., Eisenbrand, G., Spiegelhalter, B. & Bartsch, H. (1983) *Environmental Carcinogens — Selected Methods of Analysis*, Vol. 6, *N-Nitroso Compounds* (CIRC, Publication scientifique n° 45), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

férence-atelier sur les métaux cancérigènes/mutagènes», tenue à Genève. La préparation du volume 8, sur les composés aliphatiques halogénés volatils, a été également entreprise. On a envisagé de préparer un ouvrage sur le tabagisme passif, qui proposerait des méthodes de mesure de la fumée du courant secondaire, des concentrations dans l'air ambiant et des indices biologiques d'exposition antérieure; ce volume serait coordonné avec des évaluations au Centre de la cancérogénicité de l'usage du tabac et du tabagisme passif. Pour les années à venir, sont prévus des ouvrages sur le formaldéhyde, le benzène, le dioxane et les méthodes de surveillance biologique.

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

Certains éléments et leurs dérivés, D^r P. L. Schuller, Rijks Instituut voor Volkgesondheid, Bilthoven, Pays-Bas

Alcanes et alcènes halogénés, D^r L. Fishbein, National Center for Toxicological Research, Jefferson, AR, Etats-Unis d'Amérique

Tabagisme passif, D^r D. Hoffmann, American Health Foundation, Valhalla, NY, Etats-Unis d'Amérique

Fibres minérales, D^r A. Critchlow, Health and Safety Executive, Safety in Mines Research Establishment, Sheffield, Royaume-Uni

f) *Réseau international d'épreuves de cancérogénicité* (M. J. Wilbourn, D^r H. Vainio, D^r J. R. P. Cabral et D^r R. Montesano)

Malgré l'importance croissante des tests de courte durée, les épreuves de cancérogénicité de longue durée demeurent les seules capables d'apporter des indices expérimentaux probants sur la cancérogénicité des substances chimiques. Etant donné le nombre relativement restreint des installations disponibles, le coût sans cesse accru des épreuves biologiques de longue durée et la grande quantité de substances pour lesquelles les données de cancérogénicité font défaut ou sont insuffisantes, il est devenu indispensable de fixer des critères pour le choix des substances et des mélanges complexes à soumettre à des épreuves, et de coordonner ces épreuves.

C'est pourquoi, ces dernières années, le Centre a créé, avec le concours du Programme international sur la Sécurité des Substances chimiques (OMS), un réseau de laboratoires où sont testées ces substances. Ce projet a pour but de choisir les substances qu'il importe d'étudier de toute urgence, de coordonner leur expérimentation dans divers laboratoires et, dans une mesure limitée, au Centre lui-même. La plupart des études comportent des épreuves de cancérogénicité de substances chimiques chez le rongeur, encore que certaines concernent la mise au point et la validation de nouveaux tests dans des systèmes *in vivo*. Certaines recherches sont utiles pour l'évaluation des effets cancérogènes des substances et pour l'estimation des risques qui résultent, pour la santé humaine, de l'exposition aux cancérogènes de l'environnement: investigations sur les effets conjoints (additifs, synergiques ou inhibiteurs) d'expositions à de faibles doses de divers agents; études dose-réponse, spécialement pour extrapoler des doses fortes aux doses faibles; recherches sur les effets de divers schémas de traitement — doses fractionnées et durées d'exposition différentes, par exemple; études sur la cancérogenèse transplacentaire; et expériences de cancérogénicité sur plusieurs générations.

Avec le concours d'experts consultants, on passe en revue les expérimentations prioritaires, en prenant en compte les évaluations des substances examinées dans les *Monographies du CIRC*, les études en cours ou prévues dans divers programmes nationaux de toxicologie et les priorités fixées par le Programme international sur la Sécurité des Substances chimiques (OMS). Il est aussi fait

Tableau 18. Directeurs de recherches et études en cours ou prévues dans le cadre du réseau international d'épreuves de cancérogénicité

-
- Börzsönyi, M. (Institut national de la Santé publique, Budapest, DEC/81/035):
 Etude de longue durée sur l'atrazine par administration buccale à des rats – étude préchronique achevée.
 Etude de longue durée sur la simazine par administration buccale à des rats – étude projetée.
- Cabral, J. R. P. (Centre international de Recherche sur le Cancer, Lyon, France):
 Exposition pré- et postnatale de rats à l'oxyde de styrène par administration buccale – étude achevée et rapport en préparation (observations préliminaires d'une augmentation d'incidence des lésions néoplasiques de l'estomac antérieur chez les animaux des deux sexes⁴⁴).
 Etude de longue durée sur la deltaméthrine par administration buccale à des souris et des rats – étude en cours.
 Etude de longue durée sur le fenvalérate par administration buccale à des souris – étude en cours.
- Chernozemsky, I. (Institut d'Oncologie, Sofia, DEC/80/012):
 Etude de longue durée sur la spironolactone par administration buccale à des rats – étude projetée.
- Griciute, L. (Institut d'Oncologie, Ministère de la Santé de la RSS de Lituanie, Vilnius, Lituanie, URSS, DEC/81/009):
 Etude de longue durée sur le benzo[a]pyrène, l'oxyde d'éthylène et le styrène, isolément ou en diverses associations, par administration buccale à des souris – étude en cours.
- Kung-Võsamäe, A. (Institut de Médecine expérimentale et clinique, Ministère de la Santé de la RSS d'Estonie, Tallin, Estonie, URSS, DEC/81/008):
 Etude de longue durée sur les cendres volantes d'huile de schiste estonien par administration intratrachéale à des rats – étude en cours.
- Roberfroid, M. (Laboratoire de Biotoxicologie, Université catholique, Bruxelles, DEC/82/006):
 Etude du diazépam et de l'oxazépam sur le modèle biphasé de foie de rat pour déterminer l'aptitude à induire des lésions préneoplasiques – étude en cours.
- Rossi, L. (Institut d'Oncologie, Université de Gênes, Italie, DEC/80/013):
 Etude de longue durée sur le chloramphénicol par administration buccale à des souris – étude en cours.
 Etude sur le diazépam par exposition transplacentaire chez la souris – étude en cours.
 Etude de longue durée sur le fenvalérate par administration buccale à des hamsters – étude projetée.
- Turusov, V. (Centre de Recherches oncologiques, Moscou, DEC/81/034):
 Effets de doses fractionnées et de divers schémas de traitement sur la cancérogénicité de la diméthyl-1,2 hydrazine chez la souris – étude en cours.
- van der Heijden, C. A. (Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas):
 Etude de longue durée sur le tributyltin oxyde par administration buccale à des rats – étude en cours.
-

référence aux bulletins d'information concernant l'enquête sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité (voir p. 145) pour déterminer si des études sont déjà entreprises ailleurs. Pour la sélection des substances chimiques et des mélanges complexes sont également pris en compte les facteurs ci-après:

⁴⁴ Ponomarkov, V., Cabral, J. R. P., Wahrendorf, J. & Galendo, D. (1983) *Toxicologist*, 3, 46.

- présence dans l'environnement et exposition humaine;
- segment de population (âge, nombre) potentiellement exposé;
- quantités produites et modes d'utilisation;
- stabilité et persistance dans l'environnement;
- relations de structure et d'activité avec des cancérrogènes et/ou des mutagènes connus;
- mutagénicité connue ou réactivité chimique avec l'ADN, d'autres macromolécules ou des nucléophiles;
- présence éventuelle d'impuretés cancérrogènes dans des composés précédemment signalés comme positifs dans les tests de cancérogénicité;
- disponibilité des composés; qualité technique ou purifiée;
- normes nationales.

Les épreuves de cancérogénicité des substances chimiques, y compris l'établissement des protocoles, sont réalisées conformément aux directives énoncées dans le Supplément N° 2 des *Monographies du CIRC*⁴⁵, afin d'améliorer et de normaliser les techniques d'expérimentation. Le tableau 18 énumère les directeurs de recherches et les études en cours ou prévues dans les divers laboratoires du réseau. La collaboration avec les laboratoires participants est mise en œuvre grâce à des accords de recherche spéciaux établis pour des durées limitées et définissant la tâche particulière à accomplir. Le choix des laboratoires fait l'objet d'une révision continue.

Les expériences de longue durée chez l'animal qui visent essentiellement l'étude de mécanismes particuliers de la cancérogenèse sont décrites p. 78.

- g) *Techniques immunologiques et biochimiques pour détecter l'exposition aux cancérrogènes* (avec le concours du Programme international sur la Sécurité des Substances chimiques, OMS, Genève)
- i) *Mise au point de dosages radio-immunologiques pour surveiller l'exposition à l'aflatoxine B₁* (D^r P. Sizaret, Mlle B. Chapot et D^r R. Montesano; projet financé par le Ministère de la Santé, Paris)

Des études antérieures^{46, 47} ont montré que les anticorps polyclonaux dirigés contre l'aflatoxine B₁ (couplée à la sérum-albumine bovine à la position C₆) réagissent, dans les dosages radio-immunologiques, avec divers métabolites de l'aflatoxine, dont l'aflatoxine M₁. Aussi cette méthodologie apparaît-elle particulièrement utile pour mesurer les aflatoxines dans l'urine des sujets exposés à ces cancérrogènes. Au cours de l'année, on s'est employé à mettre au point une technique de titrage avec immuno-adsorbant lié à une enzyme pour mesurer la sensibilité de l'épreuve.

- ii) *Détection des bases alcoylées de l'ADN dans les tissus humains* (D^r D. Umbenhauer, Mlle B. Chapot et D^r R. Montesano, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r M. Rajewsky, Institut de Biologie cellulaire et de Recherche sur les Tumeurs, Université d'Essen, République fédérale d'Allemagne; D^r R. Saffhill, Paterson Laboratories, Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester, Royaume-Uni; D^r S. H. Lu, Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences médicales, Beijing, DEC/81/002)

⁴⁵ Centre international de Recherche sur le Cancer (1980) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Suppl. 2, *Long-term and Short-term Screening Assays for Carcinogens: A Critical Appraisal*, Lyon.

⁴⁶ Sizaret, P., Malaveille, C., Montesano, R. & Frayssinet, C. (1982) *J. natl. Cancer Inst.*, **69**, 1375-1381.

⁴⁷ Sizaret, P. & Malaveille, C. (1983) *J. Immunol. Meth.* (sous presse).

Les études sur l'animal d'expérience font apparaître une nette corrélation entre la formation et la persistance de l'alcoyl-*O*⁶ guanine et la sensibilité de certains tissus à la cancérisation par les substances chimiques alcoylantes. Mais l'importance réelle de cette base dans l'étiologie du cancer humain n'a pas encore été mise en évidence. Des techniques sensibles de titrage radio-immunologique permettent maintenant d'analyser l'alcoyl-*O*⁶ guanine à des concentrations qui correspondent à l'exposition humaine aux cancérogènes alcoylants.

Avec le concours du D^r Lu, on a prélevé des pièces opératoires de tissu sur des malades du comté de Linxian, République populaire de Chine, région où le risque de cancer œsophagien est extrêmement élevé. Il y a de bonnes raisons de croire que les habitants de cette région sont exposés aux nitrosamines ou à leurs précurseurs, ceux, en particulier, susceptibles de former des agents méthylants ou éthylants. On a isolé l'ADN d'œsophages et d'estomacs «non atteints» et de tumeurs œsophagiennes. Un système de chromatographie liquide à haute performance est actuellement mis au point pour séparer les alcoyl-*O*⁶ désoxyguanosines des nucléosides initiaux, en sorte qu'on puisse analyser une série d'alcoyl-*O*⁶ désoxyguanosines du même échantillon d'ADN. Avec le concours des laboratoires d'Essen et de Manchester, on a recours aux anticorps monoclonaux de forte affinité contre la méthyl-, l'éthyl- et la butyl-*O*⁶ désoxyguanosine pour la détection radio-immunologique de ces produits d'addition à l'ADN.

C'est une croyance largement répandue que la présence de l'alcoyl-*O*⁶ guanine dans l'ADN au moment de la replication joue un rôle important au stade d'initiation de la cancérogenèse; l'aptitude d'un tissu à réparer la lésion peut donc déterminer en partie sa sensibilité à la cancérogenèse. On a préparé des extraits protéiques des pièces opératoires et analysé leur aptitude à éliminer la méthyl-*O*⁶ guanine d'un substrat d'ADN dans une épreuve *in vitro*. Les extraits œsophagiens éliminaient la méthyl-*O*⁶ guanine plus efficacement que le tissu stomacal, alors que le tissu tumoral manifestait, des trois, la capacité la plus forte. Des expériences sont en cours pour déterminer l'aptitude des mêmes extraits à éliminer l'éthyl-*O*⁶ guanine de l'ADN dans une épreuve analogue (voir également p. 78).

- iii) *Anticorps monoclonaux dirigés contre la méthyl-*O*⁶ guanine* (D^r R. Saffhill, D^r C. P. Wild et D^r J. M. Boyle, Paterson Laboratories, Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester, Royaume-Uni, DEC/83/001)

En vue d'améliorer la sensibilité des méthodes classiques (radiochromatographie) pour étudier l'alcoylation de l'ADN cellulaire, nous avons élaboré des épreuves radio-immunologiques très sensibles (utilisant des lignées cellulaires d'hybridome monoclonal murin) qui permettent de détecter les produits alcoylés dans l'ADN aux concentrations fmol⁴⁸, ⁴⁹. En employant ces épreuves conjointement avec une séparation chromatographique simple et rapide, nous avons pu mesurer la formation et l'élimination de la méthyl-*O*⁶ guanine dans de petits échantillons d'ADN issus de 10⁶ cellules seulement, et détecter des niveaux très faibles d'alcoylation au moyen de plus fortes quantités d'ADN. C'est ainsi qu'avec un échantillon d'ADN de 2 mg on peut déceler quelque 100 résidus de méthyl-*O*⁶ guanine par cellule. Ces méthodes devraient permettre de détecter l'exposition environnementale aux agents alcoylants.

⁴⁸ Saffhill, R., Strickland, P. T. & Boyle, J. M. (1982) *Carcinogenesis*, 3, 547-552.

⁴⁹ Wild, C. P., Smart, G., Saffhill, R. & Boyle, J. M. (en préparation).

4. ENQUÊTE SUR LES COLLECTIONS EXISTANTES DE MATÉRIEL BIOLOGIQUE HUMAIN (D^r G. Lenoir, D^r A. Walker et Professeur R. Sohler, avec le concours du D^r H. Tulinus, Registre islandais du Cancer, Reykjavik)

Le Conseil scientifique du Centre ayant conclu, en 1982, que les études épidémiologiques engendrent souvent la nécessité de mettre au point de nouvelles techniques de laboratoire (lesquelles apparaissent parfois trop tard pour être incorporées à l'analyse de l'étude qui les stimule), il a été proposé de dresser un inventaire des collections existantes de matériel biologique avant d'envisager la création de nouvelles banques.

Pour mettre en œuvre cette activité, une lettre circulaire et un questionnaire ont été envoyés, au cours de l'été 1982, à 1080 personnes dont les noms et adresses figuraient dans le fichier du centre d'échanges d'informations sur les recherches en cours en épidémiologie du cancer (voir p. 144). On a, en outre, adressé des lettres individuelles à 260 autres personnes indiquées par des scientifiques travaillant dans le domaine considéré, et l'on a pris contact avec les fonctionnaires responsables des services de laboratoire dans chaque Bureau régional de l'OMS. En octobre 1982, des lettres ont été aussi envoyées à 30 pays par la voie officielle des Ministères de la Santé. Les mêmes documents ont été adressés en avril 1983 aux doyens des 780 écoles de médecine du monde entier.

Au début de juillet 1983, on avait reçu au total 570 réponses, dont 230 contenaient des informations positives sur des collections. Ces questionnaires positifs ont fait l'objet d'un codage et d'un pointage en fonction des données suivantes: type de matériel recueilli, nombre d'échantillons individuels, délai écoulé depuis la collecte, emplacement des banques, populations cibles, possibilités de localiser l'échantillon et de suivre les sujets ayant fait don de matériel biologique; recueil de plus d'un type de matériel par individu ou d'échantillons successifs. En janvier-février 1983, a été établi un fichier informatisé de toutes les personnes auxquelles on avait écrit; ce fichier sert de source d'adresses et permet de choisir des listes selon certains critères comme l'emplacement géographique et le type d'échantillon.

L'analyse sera poursuivie suivant les mêmes principes. On examinera la possibilité d'utiliser les banques pour des projets particuliers et exemplaires.

Le Centre continue de préparer et de distribuer des sérums d'épreuve pour les études sur le virus d'Epstein-Barr. Chaque fois qu'il en a la possibilité, il procure également, sur demande, d'autres sérums et échantillons biologiques recueillis dans le cadre de ses projets.

Le CIRC continue aussi de procurer la préparation de référence 78/610 pour l'épreuve de la glycoprotéine spécifique de grossesse, SP1, ainsi que l'étalon OMS d'alpha-fœtoprotéine 72/225. Depuis avril 1983, ce matériel est distribué par le Département de la Standardisation biologique, Statens Seruminstitut, Amager Boulevard 80, 2300 Copenhague, Danemark.

5. DESTRUCTION DES DÉCHETS CANCÉROGÈNES DE LABORATOIRE (projet financé au titre du contrat conclu avec le NCI NOI-DS-2-2130)

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

- 1) collecte des données existantes sur les techniques de dégradation et la chimie des cancérogènes ou des classes de cancérogènes considérés;
- 2) évaluation de la bibliographie et préparation de documents intermédiaires;

- 3) évaluation en laboratoire de l'efficacité des méthodes proposées et, si besoin est, élaboration de nouvelles méthodes;
- 4) mise en œuvre d'études collectives pour déterminer l'efficacité des méthodes;
- 5) examen critique du document, avant sa publication finale en tant que *Publication scientifique du CIRC*, par une réunion d'experts choisis parmi les participants à l'étude collective.

a) *Collecte des données* (D^r M. Castegnaro)

Le service informatique directement connecté (« on line») a permis de mettre à jour la littérature sur les hydrocarbures aromatiques polycycliques, nitrosamides, hydrazines, chloro-éthers et amines aromatiques.

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

Un document intermédiaire a été préparé sur la décontamination des déchets contaminés par les amines aromatiques; on a révisé et mis à jour les documents relatifs aux nitrosamides, hydrazines et chloro-éthers.

c) *Epreuves et élaboration de méthodes*

- i) *Dégradation chimique des hydrazines et épreuves de mutagénicité des résidus* (D^r M. Castegnaro, Mme I. Brouet, Mlle J. Michelon et M. C. Malaville, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r E. B. Sansone, Chief, Environmental Control and Research Programme, NCI-Cancer Research Facility, Frederick, MD, Etats-Unis d'Amérique; D^r H. E. Malone, Sanitary Facilities Manager, Special Districts Department, San Bernardino, CA, Etats-Unis d'Amérique)

On a mis au point des méthodes pour l'analyse résiduelle des hydrazines après dégradation, et quatre d'entre elles ont fait l'objet d'investigations avec cinq hydrazines: hydrazine, monométhylhydrazine, diméthyl-1,1 hydrazine, diméthyl-1,2 hydrazine et procarbazine.

Ces quatre méthodes sont les suivantes:

- A) réduction par un alliage nickel/aluminium en milieu alcalin;
- B) oxydation par l'iodate de potassium en milieu acide;
- C) oxydation par le permanganate de potassium en milieu acide⁵⁰; et
- D) oxydation par les hypochlorites (sodium ou calcium).

Les trois méthodes d'oxydation ont été testées afin de déterminer tant la dégradation des hydrazines que la formation éventuelle de nitrosamines. On s'est également livré à des épreuves de mutagénicité sur les solutions résiduelles après dégradation (voir la section iii) ci-après).

Les échantillons de chacune des hydrazines testées ont été traités par les méthodes B, C et D (voir ci-dessus). Après avoir contrôlé l'efficacité de la dégradation par les méthodes C et D, on a ajouté de l'acide ascorbique aux échantillons pour détruire l'excès d'oxydant. Les milieux réaction-

⁵⁰ Castegnaro, M., Eisenbrand, G., Ellen, G., Keefer, L., 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.

nels ont ensuite été rendus alcalins, centrifugés pour l'élimination du précipité et neutralisés au pH 7,1. Les échantillons obtenus après traitement par la méthode B ont été directement neutralisés au pH 7,1. On a ensuite déterminé la mutagénicité de ces milieux, au moyen du test d'Ames sur les souches TA1530, TA1535 et TA100 de *Salmonella typhimurium*, ainsi que sur la souche TA98 pour les produits de dégradation de la procarbazine, avec ou sans activation métabolique par une préparation microsomique de foie de rat (traitement à l'Aroclor). Les résultats obtenus étaient les suivants:

- Méthode B: aucun effet mutagène n'a pu être détecté dans les souches TA1530, TA1535 ou TA100.
- Méthode C: une légère activité mutagène (deux fois le taux de mutation spontanée) a été décelée dans les souches TA1530 et TA1535, sans activation, à des concentrations équivalant à 100 µg/boîte du composé initial. Aucune mutagénicité n'a pu être détectée dans les souches TA100 ou TA98 avec les mêmes concentrations des composés initiaux non dégradés.
- Méthode D: on a observé une très forte mutagénicité, sans activation métabolique, pour les produits de dégradation de l'hydrazine et de la diméthyl-1,1 hydrazine (tableau 19), et une mutagénicité modérée pour ceux de la monométhylhydrazine, de la diméthyl-1,2 hydrazine et de la procarbazine. Lorsque le rapport de l'oxydant à l'hydrazine a été multiplié par quatre et le temps de réaction accru jusqu'à atteindre quelque 12 heures, on n'a pas détecté de mutagénicité dans les milieux de dégradation de l'hydrazine et de la monométhylhydrazine, et le taux de mutation n'était augmenté que de une à trois fois dans les souches TA1530 et TA1535 pour les milieux de dégradation de la diméthyl-1,2 hydrazine et de la procarbazine. Dans les milieux de dégradation de la diméthyl-1,1 hydrazine, l'activité mutagène atteignait jusqu'à dix fois le taux de mutation spontanée.

La mutagénicité des échantillons d'hydrazines traitées par la méthode A est à l'étude.

Tableau 19. Mutagénicité des résidus de la dégradation de l'hydrazine et de la diméthyl-1,1 hydrazine par l'hypochlorite de calcium

Souche	Système d'activation ^a	Quantité équivalente par boîte (mg)									
		Hydrazine					Diméthyl-1,1 hydrazine				
		1,4	0,7	0,35	0,18	0,09	1,4	0,7	0,35	0,18	0,09
TA1530	+	101	21	0	0	0	26	66	47	27	22
	-	867	555	373	152	63	T	T	397	565	194
TA1535	+	97	21	8	0	0	96	121	51	35	25
	-	810	479	535	170	88	T	220	841	776	282
TA100	+	26	3	1	0	0	T	71	54	65	42
	-	183	148	74	19	0	T	T	T	161	113

^a Avec (+) ou sans (-) système d'activation métabolique (surnageant 9000 x g de foie de rat traité à l'Aroclor)
T, toxique

- ii) *Dégradation chimique des nitrosamides et épreuves de mutagénicité des résidus* (D^r M. Castegnaro, Mlle J. Michelon et M. C. Malaveille, avec le concours du D^r E. B. Sansone, NCI-Cancer Research Facility, Frederick, MD, Etats-Unis d'Amérique)

Quatre méthodes ont fait l'objet d'investigations sur cinq nitrosamides: *N*-nitrosométhylurée, *N*-nitroso-éthylurée, *N*-nitrosométhyluréthane, *N*-nitroso-éthyluréthane et *N*-méthyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine. Ces méthodes étaient les suivantes:

- A) dénitrosation dans l'acide chlorhydrique (3 mol/L) en présence d'acide sulfamique;
- B) dénitrosation dans l'acide chlorhydrique (3 mol/L) en présence de limaille de fer;
- C) dénitrosation par une solution (3%) d'acide bromhydrique dans l'acide acétique glacial;
- D) oxydation par le permanganate de potassium en milieu acide.

Méthode A: 17 g de l'un quelconque des nitrosamides testés, solubilisés dans 1 L d'acide chlorhydrique (3 mol/L) sont dénitrosés en 24 heures, et 35 g d'acide sulfamique suffisent à piéger les oxydes d'azote formés.

Méthode B: 17 g de l'un quelconque des nitrosamides testés, solubilisés dans 1 L d'acide chlorhydrique (3 mol/L) sont dénitrosés en 24 heures, et 35 g de fer suffisent à provoquer la réduction des oxydes d'azote formés.

Après traitement par les méthodes A, B, C et D, des échantillons de chacun des nitrosamides précités sont soumis à des épreuves de mutagénicité au moyen du test d'Ames dans les souches TA1530, TA1535 et TA100 de *Salmonella typhimurium*.

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

Des extraits des résidus du traitement de certains hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) par la méthode A⁵¹ (solution saturée de permanganate de potassium) et la méthode B⁵¹ (permanganate de potassium en milieu acide) ont fait l'objet d'épreuves de mutagénicité, au moyen de la souche TA100 de *Salmonella typhimurium*, dans le laboratoire du D^r Coombs: les résultats étaient très comparables à ceux obtenus au Centre⁵². Ces données ont été présentées à une conférence tenue à Battelle (Columbus, OH, Etats-Unis d'Amérique)⁵³.

On a réétudié la méthode C⁵¹ (traitement à l'acide sulfurique (18 mol/L)) et l'on a testé la mutagénicité des résidus extraits au cyclohexane et à l'acétate d'éthyle, à l'aide des souches TA98 et TA100 de *S. typhimurium* et avec ou sans activation métabolique. Lorsque le rapport acide sulfurique: HAP était multiplié par deux, les effets mutagènes s'avéraient inférieurs à deux fois le taux de mutation spontanée pour l'équivalent de 900 µg de HAP par boîte.

Les extraits au cyclohexane et à l'acétate d'éthyle des résidus obtenus après traitement de certains HAP par la méthode D⁵⁴ (mélange, dilué à 50%, d'acide chromique/acide sulfurique) ont été également soumis au test d'Ames, comme il est indiqué ci-dessus. On n'a que rarement détecté un

⁵¹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1983) *Rapport annuel 1982*, pp. 114-115.

⁵² Centre international de Recherche sur le Cancer (1983) *Rapport annuel 1982*, p. 115.

⁵³ Castegnaro, M., Coombs, M., Phillipson, M., Bourgade, M.-C. & Michelon, J. (1982) In: *Proceedings of the 7th International Symposium on Polynuclear Hydrocarbons, Battelle, Columbus Laboratories, 26-28 October 1982* (sous presse).

⁵⁴ Centre international de Recherche sur le Cancer (1983) *Rapport annuel 1982*, pp. 114-115.

effet mutagène inférieur au double du taux de mutation spontanée; tous les autres échantillons étaient non mutagènes.

- iv) *Evaluation de techniques de décontamination* (D^r M. Castegnaro, avec le concours du D^r P. Chambon, Faculté de Pharmacie, Lyon, France, de M. B. Langlais, « Trailigaz » Installation d'Ozone, Chlore et Dérivés, Garges-lès-Gonesse, France, et du D^r M. Coombs, Imperial Cancer Research Fund, Londres)

1) *Ozonisation*: l'efficacité de l'ozonisation pour traiter les solutions de benz[*a*]anthracène, de diméthyl-7,12 benz[*a*]anthracène et de méthyl-3 choranthrène a fait l'objet d'une étude. Dans des conditions d'expérience analogues à celles de la dégradation du benzo[*a*]pyrène⁵⁵, on a obtenu une dégradation supérieure à 99,9%. Les résidus obtenus par cette méthode sont soumis à des épreuves de mutagénicité.

2) *Pyrolyse catalytique*: l'installation de pyrolyse catalytique, construite au Centre et qui s'est avérée efficace pour la dégradation des aflatoxines, dans des solutions de chloroforme, de méthanol ou d'eau, a été transférée au laboratoire du D^r Coombs. Le D^r Coombs a maintenant évalué son efficacité pour la dégradation des hydrocarbures aromatiques polycycliques.

Pour dégrader 10 mg du composé initial solubilisé dans le méthanol, on a appliqué les conditions ci-après à des solutions contenant 0,5 mg/ml: débit du solvant dans le four, 0,5 ml/min; température du catalyseur, 500°C. Les coefficients de dégradation étaient les suivants: benzo[*a*]pyrène (98,6%), chrysène (94%), benz[*a*]anthracène (98,3%), dihydro-15,16 méthylcyclo-11 penta[*a*]phénanthrène-one-17 (96,8%) et acétylamino-2 fluorène (90%).

On s'emploie à optimiser les conditions d'expérience en vue d'obtenir de meilleurs coefficients de dégradation.

- v) *Dégradation des amines aromatiques et épreuves de mutagénicité des résidus* (D^r M. Castegnaro, avec le concours du D^r M. Lafontaine, INRS, Vandœuvre, France, et du D^r J. Barek, Université Charles, Prague)

L'INRS a évalué une méthode qui utilise la diazotation pour le traitement du composé méthylène-4,4' bis (chloro-2 aniline). On a obtenu une dégradation chimique très efficace, et les résidus résultant de cette méthode ont donc fait l'objet d'une épreuve de mutagénicité au Centre et à l'INRS: de nets effets mutagènes ont été détectés, avec ou sans activation métabolique. Aussi la méthode sera-t-elle réexaminée.

Le laboratoire du D^r Barek a pu évaluer, pour la benzidine, l'*o*-tolidine et l'*o*-anisidine, la méthode de dégradation des amines aromatiques qui utilise l'oxydation au permanganate de potassium en milieu acide. Ce même laboratoire s'emploie à apprécier l'efficacité de cette méthode pour d'autres amines aromatiques, tandis que le Centre étudie la mutagénicité des résidus.

- vi) *Extraction d'hydrocarbures aromatiques polycycliques de solutions huileuses* (D^r M. Castegnaro, avec le concours du D^r W. Karcher, Petten Establishment, Joint Research Center, Commission des Communautés européennes, Petten, Pays-Bas)

A la demande du comité chargé de réviser le document sur les méthodes de destruction des hydrocarbures aromatiques polycycliques, le laboratoire du D^r Karcher a mis au point une méthode simple pour extraire ces composés de l'huile d'olive; on l'a ensuite testée avec succès dans le cadre d'une étude collective (voir ci-après).

⁵⁵ Centre international de Recherche sur le Cancer (1983) *Rapport annuel 1982*, p. 115.

d) *Mise en œuvre d'études collectives* (D^r M. Castegnaro)

A la demande du comité chargé de réviser le document sur les méthodes de dégradation des hydrocarbures aromatiques polycycliques, on a entrepris une petite étude afin de vérifier l'efficacité de l'acide sulfurique concentré comme moyen de décontamination de la verrerie et des composés purs, et de tester la méthode d'extraction conçue dans le laboratoire du D^r Karcher pour extraire les HAP de solutions huileuses.

Deux études collectives ont été organisées pour mettre à l'épreuve les méthodes de dégradation des hydrazines et des nitrosamines. A la première participent six laboratoires des Etats-Unis d'Amérique, de France et des Pays-Bas; et à la deuxième, 11 laboratoires des Etats-Unis d'Amérique, de France, d'Italie, des Pays-Bas, de RFA et du Royaume-Uni.

e) *Evaluation finale de documents et publication*

Une fois connus les résultats de l'étude collective organisée à Lyon au cours du printemps de 1982 pour évaluer les méthodes de dégradation des hydrocarbures aromatiques polycycliques, une réunion s'est tenue en septembre 1982 afin de réviser le document correspondant. Trois des quatre méthodes proposées ont été maintenues dans le document; on a écarté la quatrième — traitement par un mélange (dilué à 50%) d'acide chromique/acide sulfurique — bien qu'elle ait un bon rendement et que ses résidus soient très faiblement mutagènes, parce que dans plusieurs pays la législation interdit le rejet de chromate. Les résultats de l'étude complémentaire organisée en décembre 1982 (voir la section d), ci-dessus) ont été inclus dans l'ouvrage, qui a paru au début de 1983⁵⁶.

Des réunions ont eu lieu en juin 1983 pour mettre au point les documents sur les hydrazines et les nitrosamides.

⁵⁶ Castegnaro, M., Grimmer, G., Hutzinger, O., Karcher, W., Kunte, H., Lafontaine, M., Sansone, E. B., Telling, G. & Tucker, S. P., eds (1983) *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Polycyclic Aromatic Hydrocarbons* (CIRC, Publication scientifique n° 49), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

SOUTIEN TECHNIQUE

1. SERVICES DE CALCUL ET SOUTIEN STATISTIQUE (D^r J. Estève, M. M. Smans, D^r J. Wahrendorf, Mlle B. Charnay, M. P. Damielki, Mme A. Arslan, M. M. Jaboulin et Mme B. Kajo)

Outre sa collaboration aux divers programmes scientifiques décrits dans les sections antérieures du rapport, l'unité de Biostatistique a pour tâche traditionnelle de donner des conseils en matière de statistique et de calcul. Cette activité se développe, et avec la mise au point et la prise de conscience de techniques modernes de calcul, la demande de diverses consultations en la matière ne cesse d'augmenter et devra probablement faire l'objet d'un examen particulier dans l'avenir.

L'élaboration de logiciel spécial se poursuit et deux nouveaux instruments interactifs ont été ajoutés à l'ensemble actuel « d'usage facile » à l'intention des scientifiques. Le premier rend directement disponibles (« on line ») les données émanant de *Cancer Incidence in Five Continents* et permet de consulter rapidement les taux d'incidence selon la localisation, le registre, l'âge, etc. Le deuxième est un instrument de référence bibliographique qui permet de gérer les collections individuelles de tirés à part en fonction de divers critères définis par l'utilisateur.

Le nombre des consultations statistiques données pour résoudre des problèmes quotidiens de recherche expérimentale ne cesse d'augmenter. Dans bien des cas, ces consultations constituent le point de départ d'activités conjointes comme celles décrites dans les sections antérieures du présent rapport.

2. SOUTIEN BIBLIOGRAPHIQUE

- a) *Services de bibliothèque* (Mme A. Nagy-Tiborcz et Mme L. Ossetian)

Le Centre est abonné à 230 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 6000 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* (Mme M. Coudert)

Le terminal du Centre donne maintenant accès aux fichiers de la National Library of Medicine and Dialog, Etats-Unis d'Amérique, ainsi qu'au Télésystème, France, et, en particulier, au Can-

cernet-CNRS, Villejuif, France, fichier hautement spécialisé dans le cancer qui vise à fournir une liste pertinente, mais non exhaustive, de références.

Au cours de l'année écoulée, 159 heures ont été consacrées à 380 recherches directes (« on-line ») et 48 recherches autonomes (« off-line ») pour des membres du personnel. Il a été procédé à 24 mises à jour mensuelles pour le compte de membres du personnel.

3. SERVICES COMMUNS DE LABORATOIRE (D^r J. R. P. Cabral et D^r 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 ils ont 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 (D^r R. Montesano, Mme M. Davis et Mlle E. Welton).

Depuis sa création, ce programme était dirigé par le D^r Walter Davis, qui a pris sa retraite en octobre 1982; le D^r Ruggero Montesano a alors été nommé Président du Comité de Sélection des Boursiers.

a) Comité de Sélection des Boursiers

Le Comité de Sélection des Boursiers s'est réuni à Lyon les 21 et 22 avril 1983 afin d'examiner les candidatures; il comprenait les personnalités suivantes:

D ^r N. N. Blinov	Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS
D ^r R. Kroes	Division TNO de Recherches sur la Nutrition et les Aliments, Zeist, Pays-Bas
D ^r T. Kuroki	Département de Recherches cellulaires pathobiochimiques, Université de Tokyo
D ^r G. B. Mansourian	Bureau de la Promotion et du Développement de la Recherche, OMS, Genève, Suisse
D ^r T. J. Slaga	The University of Texas System Cancer Center, Smithville, Texas, Etats-Unis d'Amérique (représentant l'UICC)

Le Centre était représenté par le D^r G. Lenoir, le D^r R. Montesano (Président) et le D^r R. Saracci.

Avant d'examiner les candidatures reçues, le Comité de Sélection des Boursiers a discuté de divers points touchant l'orientation générale de ce programme. Il a proposé qu'après quelque 15 années d'activité, on dresse un bilan du programme, afin de déterminer sa contribution à la recherche cancérologique, des points de vue, notamment, de la formation en épidémiologie, de l'attribution de bourses aux candidats de pays en développement et de la complémentarité avec les autres programmes de bourses d'études. Le Comité de Sélection des Boursiers a également examiné les critères à observer pour la création d'une allocation destinée à des spécialistes scientifiques extérieurs de haut niveau et à mettre en œuvre au Centre dans le cadre d'un projet de recherches collectives.

b) Bourses attribuées

Sur les 77 candidatures reçues, il est apparu que 20 ne pouvaient être prises en considération car les travaux qu'elles proposaient n'entraient pas dans le cadre du programme. Le Comité a recom-

mandé l'attribution de bourses à 16 des 57 candidats retenus ; cinq de ces bourses étaient à mettre en œuvre au Centre. L'allocation destinée à un spécialiste scientifique extérieur a été octroyée au D^r S. Preston-Martin, Department of Family and Preventive Medicine, University of Southern California, Los Angeles, Californie, Etats-Unis d'Amérique, qui collaborera avec l'unité d'Epidémiologie analytique à l'exécution d'un projet intitulé « Etude cas-témoins des tumeurs du cerveau chez l'enfant en Europe ». Le tableau 20 indique la répartition par discipline des bourses attribuées et le tableau 21 énumère les boursiers.

Tableau 20. Répartition des bourses de formation à la recherche par discipline, 1983

Discipline scientifique	Nombre de bourses
Biochimie et biologie moléculaire	2
Biologie cellulaire, différenciation cellulaire et génétique cellulaire	3
Cancérogenèse chimique	3
Cancérogenèse virale	1
Epidémiologie et biostatistique	6
Autre	1

Tableau 21. Bourses attribuées en 1983

Nom	Institut d'origine	Institut d'accueil
BOSCH, F. X.	Servei d'Oncologia Hospital Provincial Gérone, Espagne	Unité d'Epidémiologie analytique, CIRC, Lyon, France
BUONAGURO, F. M.	Division d'Oncologie virale Institut national du Cancer « Fondazione Pascale » Naples, Italie	Tumor Biology Program Fred Hutchinson Research Center Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique
CHIEN FANG	Département d'Étiologie et de Cancérogenèse chimiques Institut du Cancer (Hôpital) Académie chinoise des Sciences médicales, Beijing	Department of Biological and Medical Research Argonne National Laboratory Argonne, IL, Etats-Unis d'Amérique
ENOMOTO, T.	Département de Physiologie Université d'Hiroshima Ecole de Dentisterie Hiroshima, Japon	Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, CIRC, Lyon, France
GUREVICIUS, R.	Département de Lutte contre le Cancer Institut lituanien de Recherche cancérologique, Vilnius, RSS de Lituanie, URSS	Unité de Biostatistique, CIRC, Lyon, France
ISLAM, S. S.	Centre international de Recherche sur les Maladies diarrhéiques, Dacca, Bangladesh	Department of Epidemiology University of Alabama in Birmingham School of Public Health, Birmingham, AL, Etats-Unis d'Amérique
JAMES, M. R.	Medical Research Council Cell Mutation Unit University of Sussex Brighton, Sussex, Royaume-Uni	Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer Villejuif, France

Nom	Institut d'origine	Institut d'accueil
KIMURA, A.	Département de Biochimie Université de Kyushu 60 Ecole de Médecine Fukuoka, Japon	Unité de Biologie moléculaire du Gène E.R. C.N.R.S. 201 et S.C. I.N.S.E.R.M. 20 Institut Pasteur, Paris
MENEGOS, F.	Registre du Cancer du Département de l'Isère, Grenoble, France	Department of Epidemiology, Fred Hutchinson Cancer Research Center Division of Public Health Services Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique
NAIR, J.	Division de la Cancérogénèse Institut de Recherche sur le Cancer Tata Memorial Centre Bombay, Inde	Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte CIRC, Lyon, France
NARA, N.	1 ^{er} Département de Médecine interne Université médicale et dentaire Tokyo	Division of Biological Research The Ontario Cancer Institute Toronto, Ont., Canada
RESTREPO, M.	Instituto Nacional de Salud Grupo de Sanidad del Ambiente Bogotá	Department of Epidemiology Harvard University School of Public Health Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique
ROTHBLATT, J. A.	Department of Pathology Albert Einstein College of Medicine Bronx, N.Y., Etats-Unis d'Amérique	Laboratoire européen de Biologie moléculaire Heidelberg, RFA
SAITO, I.	Département de Microbiologie Université de Tokyo Faculté de Médecine Tokyo	The Imperial Cancer Research Fund Londres
SAITOH, N.	Institut central de la Santé Chemins de Fer nationaux japonais Tokyo	MRC Environmental Epidemiology Unit University of Southampton Southampton General Hospital Southampton, Royaume-Uni
UMBENHAUER, D. R.	Physiology Department The Milton S. Hershey Medical Center The Pennsylvania State University Hershey, PA, Etats-Unis d'Amérique	Unité des Mécanismes de la Cancérogénèse, CIRC, Lyon, France

2. COURS DE FORMATION (D^r W. Davis et Mme C. Déchaux)

a) *Méthodes statistiques en épidémiologie du cancer, Lyon, 19-23 juillet 1982*

Ce cours, qui était le deuxième du genre à être organisé par le Centre, a suscité — comme le premier — un très vif intérêt, et le nombre des candidatures reçues s'est élevé à plus d'une centaine. Malheureusement, n'ont pu être acceptés que 43 participants venus de 22 pays différents. Le D^r N. E. Day, de l'unité de Biostatistique du CIRC, a assuré la préparation et la coordination du programme; les autres conférenciers étaient les suivants: Professeur N. E. Breslow (University of Washington, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique), D^r D. Hémon (Unité de Recherches épidémiologiques et statistiques, INSERM U. 170, Villejuif, France), M. J. Peto (ICRF Cancer Epidemiology and Clinical Trials Unit, University of Oxford, Royaume-Uni), M. P. Smith (Tropical Epidemiology Unit, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres), Professeur D. Trichopoulos (Département d'Hygiène et d'Epidémiologie, Université d'Athènes) et D^{rs} J. Estève, R. Saracci et J. Wahrendorf, du Centre.

b) Aspects épidémiologiques du cancer professionnel, Kitakyushu, Japon, 12-22 octobre 1982

Avec le concours de l'Université de Médecine du Travail et d'Hygiène du Milieu (Président: D^r K. Tsuchiya) et avec le soutien du Bureau régional pour le Pacifique occidental, le Centre a organisé un cours international sur les aspects épidémiologiques du cancer professionnel. Sur place, l'organisation du cours était confiée au D^r Takesumi Yoshimura, qui s'est occupé de tous les moyens d'enseignement et arrangements internes. Le D^r Rodolfo Saracci, de l'unité d'Epidémiologie analytique du CIRC, a assuré la coordination du programme. Les autres conférenciers étaient les suivants: D^r M. Gardner (MCR Environmental Epidemiology Unit, University of Southampton, Royaume-Uni), Professeur T. Hirayama (Institut de Recherche du Centre national du Cancer, Tokyo), D^r Geneviève Matanoski (The Johns Hopkins University, Baltimore, MD, Etats-Unis d'Amérique), D^r A. H. Smith (Wellington Clinical School of Medicine, University of Otago, Wellington), D^r L. Simonato et D^r W. Davis, du Centre. Le D^r K. Tsuchiya, le D^r M. Kuratsune (Université de Kyushu) et le D^r W. Lloyd (précédemment membre du National Institute for Occupational Safety and Health, Etats-Unis d'Amérique) ont aussi contribué à cet enseignement par des conférences particulières.

Vingt-sept participants étaient venus du Japon, un était venu de Thaïlande, un de Hong Kong et un de la République populaire de Chine.

c) Conférence-atelier sur les épreuves de mutagénicité et de cancérogénicité, Nairobi, 24 janvier-5 février 1983

Au nom du Programme des Nations Unies pour l'Environnement, le Centre a organisé à Nairobi, au début de 1983, une conférence-atelier sur les épreuves de mutagénicité et de cancérogénicité — avec le concours de l'Université de Nairobi (D^r H. N. B. Gopalan), de l'Association internationale des Sociétés des Mutations dans le Milieu (Professeur T. Sugimura) et d'Associated Universities Inc. (D^r A. Hollaender). Le D^r Reuben Olembo (Directeur du service d'Aménagement de l'Environnement, PNUE) a aidé, par ses conseils, à planifier la conférence et lui a permis de bénéficier d'un soutien de secrétariat. Sur place, le D^r Gopalan était chargé de prendre les arrangements nécessaires et, notamment, de préparer les séances de travaux pratiques, qui ont eu lieu à l'Institut de Recherches médicales du Kenya (grâce à l'amabilité du D^r S. N. Kinoti). Les conférenciers étaient les suivants: D^r I. D. Adler (Institut de Génétique du GSF, Neuherberg, RFA), D^r O. U. Alozie (PNUE), Professeur E. A. Bababunmi (Université d'Ibadan), D^r R. J. Kavlock (US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique), D^r B. K. Kilbey (Institute of Animal Genetics, University of Edinburgh, Royaume-Uni), D^r V. S. Turusov (Centre national de Recherche sur le Cancer, Laboratoire de Cancérogenèse chimique, Moscou), D^r P. Voytek (US Environmental Protection Agency, Washington DC) et D^r W. Davis et H. Yamasaki, du Centre. Vingt et un participants étaient venus de quatre pays africains (Kenya, Nigeria, Ghana et Ouganda).

d) Epidémiologie du cancer, Karachi, Pakistan, 18 mars-12 avril 1983

Avec le concours du Bureau régional pour la Méditerranée orientale et du Jinnah Postgraduate Medical Centre, Karachi, le Centre a organisé un cours sur l'épidémiologie du cancer, analogue à celui donné à Karachi en 1977. Sur place, les arrangements ont été pris par le Professeur N. A. Jafarey. Le Professeur S. Gruffèrman (Duke University Medical Center, Durham, NC, Etats-Unis

d'Amérique) a assuré la coordination du programme; les autres conférenciers étaient les suivants: D^r F. Merletti (Institut de Pathologie, Turin, Italie), D^r J. Osborn (Centre for Population Studies, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres), D^r T. Yoshimura (Université de Médecine du Travail et d'Hygiène du Milieu, Kitakyushu, Japon), D^{rs} C. S. Muir et W. Davis du Centre, et D^r A. Modjtabei, du Bureau régional. A Karachi, avaient été spécialement invités les conférenciers ci-après: M. S. M. Ishaq, D^r N. A. Jafarey, D^r S. N. Jafarey, D^r S. H. Mansoor Zaidi et D^r S. J. Zuberi.

La Bégum Afifa Mamdot, Ministre d'Etat et Ministre de la Santé, de l'Enseignement spécialisé et de la Prévoyance sociale a remis leurs certificats aux participants.

Vingt-neuf participants étaient venus de 4 pays (Pakistan, Egypte, Chypre et Soudan).

e) Méthodes statistiques en épidémiologie du cancer, Lyon, 27 juin–1^{er} juillet 1983

Troisième d'une série commencée en 1981, ce cours a connu le même succès que les deux précédents: 47 participants venus de 18 pays différents y ont été admis. Le D^r N. E. Day, de l'unité de Biostatistique du CIRC, a assuré la coordination du programme; les autres conférenciers étaient les suivants: Professeur N. E. Breslow (University of Washington, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique), M. J. Peto (ICRF Cancer Epidemiology and Clinical Trials Unit, University of Oxford, Royaume-Uni), M. P. Smith (Tropical Epidemiology Unit, London school of Hygiene and Tropical Medicine, Londres) et D^{rs} J. Estève, R. Saracci et J. Wahrendorf, du Centre. Le D^r (Mme) S. Richardson, de l'unité de Recherches épidémiologiques et statistiques, INSERM U. 170, Villejuif, France, avait été invitée mais n'a pu participer au cours, pour raisons de santé.

f) Futurs cours

Sont prévus pour 1983–1984 les cours ci-après sur l'épidémiologie du cancer:

- (en français), Yaoundé, 14–27 novembre 1983
- (en espagnol), Lima, 27 février–10 mars 1984
- Rome, 19–31 mars 1984
- Sydney, 20–31 août 1984
- Bangkok (date à déterminer)

3. RÉUNIONS

Le Nickel dans l'Environnement humain, Lyon, 8–11 mars 1983 [D^r W. Davis, D^r R. Saracci, Mme M. Davis et Mme C. Déchaux, avec le concours des organismes ci-après: Programme international sur la Sécurité des Substances chimiques (Professeur M. Mercier), Bureau international du Travail, Service de la Sécurité et de l'Hygiène du Travail (D^r J. Sedlak), Direction générale de la Science, de la Recherche et du Développement, Commission des Communautés européennes (D^r H. Ott et D^r A. Sors), Direction de la Santé et de la Sécurité, Commission des Communautés européennes (D^r A. Berlin), et Ministère français de l'Environnement (M. A. Yana, D^r P. C. Jacquignon et D^r C. Rosenfeld)]

Les études des dangers, pour la santé, de l'exposition au nickel portent principalement sur le risque de cancer associé à la production de ce métal, mais on s'intéresse de plus en plus aux autres

effets toxiques de l'exposition au nickel, comme l'a montré le symposium organisé dans l'auditorium du Centre et qui a réuni 150 participants venus de 23 pays.

Seize intervenants avaient été spécialement invités à présenter des communications; 23 exposés ont été également inclus dans le programme.

Le compte rendu du symposium sera publié en anglais par le Centre (*CIRC, Publication scientifique n° 53*) et en français par l'Institut national de la Santé et de la Recherche médicale.

4. PUBLICATIONS (Mme E. Heseltine, Mme M. Coudert, Mme J. Thévenoux, Mlle E. Welton et Mme M.-M. Courcier)

Le Dr W. Davis, qui assumait la responsabilité du programme de publications du Centre depuis sa création, en 1971, a pris sa retraite en octobre 1982.

Le service d'édition/rédaction et des publications a connu une expansion régulière et 16 publications ont paru au cours de l'année 1982. La mise en place au Centre de matériel de traitement de texte a facilité les travaux: plusieurs ouvrages ont été imprimés par photocomposition électronique à partir de bandes informatiques préparées au moyen de disquettes.

a) Nouveaux ouvrages

Depuis le dernier *rapport annuel*¹, 15 publications sont parues:

Pathology of Tumours in Laboratory Animals, Vol. III, Tumours of the Hamster (CIRC, Publication scientifique n° 34)

Host Factors in Human Carcinogenesis (CIRC, Publication scientifique n° 39)

N-Nitroso Compounds: Occurrence and Biological Effects (CIRC, Publication scientifique n° 41)

Cancer Incidence in Five Continents. Vol. IV (CIRC, Publication scientifique n° 42)

Environmental Carcinogens. Selected Methods of Analysis, Vol. 5, Some Mycotoxins (CIRC, Publication scientifique n° 44)

Environmental Carcinogens. Selected Methods of Analysis, Vol. 6, N-Nitroso-Compounds (CIRC, Publication scientifique n° 45)

Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1982 (CIRC, Publication scientifique n° 46)

Cancer Incidence in Singapore (CIRC, Publication scientifique n° 47)

Cancer Incidence in the USSR (CIRC, Publication scientifique n° 48)

Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (CIRC, Publication scientifique n° 49)

Information Bulletin on the Survey of Chemicals Being Tested for Carcinogenicity N° 10 (publication hors série).

IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 30, Miscellaneous Pesticides

IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 31, Some Food Additives, Feed Additives and Naturally Occurring Substances

IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Suppl. 3, Cross Index of Synonyms and Trade Names in Volumes 1 to 26

IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Suppl. 4, Chemicals, Industrial Processes and Industries Associated with Cancer in Humans (Monographies du CIRC, Volumes 1 à 29)

¹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1983) *Rapport annuel 1982*, Lyon, pp. 121-125.

On trouvera la liste complète des publications du CIRC à l'intérieur de la couverture postérieure du présent rapport.

b) Publications en préparation

Les ouvrages ci-après sont en cours de préparation aux fins de publication:

- Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1983 (CIRC, Publication scientifique n° 50)*
Modulators of Experimental Carcinogenesis (CIRC, Publication scientifique n° 51)
Second Cancer in Relation to Radiation Treatment for Cervical Cancer: Results of a Cancer Registry Collaboration (CIRC, Publication scientifique n° 52)
Nickel in the Human Environment (CIRC, Publication scientifique n° 53)
Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Hydrazines (CIRC, Publication scientifique n° 54)
Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Nitrosamides (CIRC, Publication scientifique n° 55)
Mechanisms, Models and Etiology of Tumour Promotion (CIRC, Publication scientifique n° 56)
N-Nitroso Compounds: Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer (CIRC, Publication scientifique n° 57)
Environmental Carcinogens. Selected Methods of Analysis, Vol. 7, Some Metals
IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 32, Polynuclear Aromatic Compounds, Part 1, Chemical Environmental and Experimental Data
IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 33, Polynuclear Aromatic Compounds, Part 2, Carbon Blacks, Mineral Oils and Some Nitroarene Compounds

c) Distribution et ventes

Toutes les publications du CIRC sont diffusées par l'OMS, Genève. Le tableau 22 rend compte du nombre d'exemplaires des *Publications scientifiques du CIRC* et des *Monographies du CIRC* qui avaient été distribués et vendus jusqu'à la fin de 1982.

Tableau 22. Diffusion et ventes des publications du CIRC jusqu'à la fin de 1982

	Diffusion officielle	Ventes
<i>Publications scientifiques</i>		
N° 1	767	984
2	854	1491
3	1018	1066
4	979	1002
5	1113	1647
6	972	1416
7	1117	874
8	1105	1146
9	1055	954
10	1085	1080
11—Partie 1	1143	682
11—Partie 2	1147	696
12	1327	1248
13	1019	930
14	1021	911

	Difusion officielle	Ventes
15	1062	1109
16	1098	886
17	1043	536
18	1031	773
19	1170	679
20	964	530
21	1306	882
22	997	551
23	1096	969
24—Partie 1	908	538
24—Partie 2	910	537
25	1150	701
26	1085	510
27	1158	737
28	989	498
29	983	659
30—Partie 1	1187	657
30—Partie 2	1187	640
31	1090	724
32	1864	2663
33	1360	1524
34	934	547
35	647	490
36	917	460
37	1752	566
38	921	546
39	1206	577
40	1376	146
41	1196	564
42	1240	628
43	1481	562
46	948	388
48	732	529
<i>Publications hors série</i>		
Alcool et Cancer	679	175
Cancer Morbidity and Causes of Death among Danish Brewery Workers	743	462
Information Bulletin No. 8	359	348
Information Bulletin No. 9	227	342
<i>Série de Monographies</i>		
N° 1	2638	2099
2	2052	2410
3	2103	2388
4	1887	2280
5	2108	1962
6	1925	1973
7	2192	1748
8	2117	1750
9	2087	1595
10	2171	1770
11	2316	1451
12	2203	1608
13	2154	1442
14	2361	2078
15	2238	1600
16	2205	1524
17	3248	1412

	Difusion officielle	Ventes
18	2251	144
19	2207	1398
20	2206	1290
21	2176	1077
22	2143	1174
23	2308	1183
24	2332	1084
25	2162	988
26	2239	846
27	2233	860
28	2268	836
29	2239	720
Suppl. 1	2460	1450
Suppl. 2	2489	1507
Suppl. 3	2077	735

d) *Illustrations scientifiques* (M. J. Déchaux et M. G. Mollon)

Un dessinateur et un photographe préparent les illustrations destinées aux publications du CIRC, conférences, articles de revues, affiches, ou utilisées à d'autres fins. Le photographe travaille également pour le compte de diverses activités de laboratoire.

5. ENQUÊTES SUR LES TRAVAUX DE RECHERCHE EN COURS

- a) *Centre d'échanges d'informations sur les recherches en cours en épidémiologie du cancer* (D^r C. S. Muir, Mme A. Nagy-Tiborcz, Mme E. Démaret et D^r D. M. Parkin, avec le concours du Professeur G. Wagner et de M. K. Schlaefer, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne, DEB/74/003) (projet financé au titre du contrat N° 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.

Sept répertoires annuels ont maintenant été publiés. Bien que son contenu ait doublé entre 1976 (622 projets) et 1982 (1275 projets), le répertoire semble tendre vers une stabilisation; en 1982, le nombre des projets entrepris égalait à peu près celui des projets achevés ou abandonnés. Dans le premier répertoire, 65 pays avaient fourni de la documentation; en 1982, leur nombre s'était élevé à 74. Le répertoire de 1983 renseigne sur 1302 études effectuées dans 80 pays.

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 (le classement s'avère presque identique si l'on rapporte le nombre de projets au produit national brut par habitant).

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.

Pour faciliter l'identification des études sur l'exposition humaine, le répertoire du centre d'échanges est doté d'un index des substances chimiques; en 1983, quelque 147 substances y étaient mentionnées. Comme on s'intéresse de plus en plus au risque couru par des groupes professionnels déterminés, le centre d'échanges a été amené à créer un index où étaient énumérées, en 1983, 132 professions étudiées. Ces dernières années, l'attention s'est portée, notamment, sur les effets protecteurs de denrées alimentaires comme les vitamines A et C, les aliments contenant du rétinol et les fibres, et sur les relations entre facteurs psychologiques et cancer. Contrairement à ce que permettait de prévoir l'importance présentement accordée à la promotion en cancérogenèse expérimentale, peu d'études épidémiologiques ont été effectuées sur ce sujet.

La documentation du centre d'échanges est largement utilisée: elle est incorporée aux bases de données CANCERPROJ et RPROJ, 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).

b) *Enquête sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité*
(Mme M.-J. Ghess et M. J. Wilbourn)

Ce projet a pour but d'enquêter sur les recherches en cours concernant les épreuves de cancérogénicité de longue durée à travers le monde. Entrepris en 1973, il est financé par le National Cancer Institute des Etats-Unis. Il 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 autres scientifiques intéressés; on peut aussi se les procurer par l'intermédiaire du Service de Distribution et de Vente de l'OMS.

Les *bulletins* énumèrent les substances en fonction des données suivantes: investigation, catégorie d'utilisation, espèce animale, souche et nombre d'animaux des groupes traités et témoins, voie d'exposition et doses, stade de l'expérience, directeur(s) de recherches. 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, qualités techniques pures ou formules de produits, combinaisons et mélanges) sont classées par ordre alphabétique. Le Dr H. Bartsch (unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte) donne ses avis sur la nomenclature chimique.

En février 1982, des questionnaires ont été envoyés aux laboratoires participant déjà à l'enquête ainsi qu'aux chercheurs nouvellement identifiés. En outre, on a pris contact avec 92 instituts et sociétés pharmaceutiques et industrielles en vue d'obtenir leur participation; mais sur les 14 réponses reçues, 5 seulement fournissaient des informations sur des épreuves de cancérogénicité de longue durée.

Le *bulletin d'information n° 10*, publié en décembre 1982, contient des données émanant de 103 instituts de 16 pays et portant sur 1043 substances chimiques. On s'est spécialement attaché à

vérifier que les études terminées avaient été publiées et que les études déjà mentionnées n'avaient pas été interrompues. Deux cent-quatorze rapports sur 220 substances chimiques sont énumérés dans le document.

Sur les 1043 composés soumis à des épreuves de cancérogénicité de longue durée, 182 (17,5%) ont déjà été évalués dans les 31 premiers volumes des *Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques*. Pour quinze de ces substances, une association positive avec le cancer humain a déjà été établie ou fortement soupçonnée; et pour 73 d'entre elles, il existe des *indices suffisants* de cancérogénicité chez l'animal d'expérience. Pour deux des composés, les évaluations d'*indices suffisants* de cancérogénicité effectuées dans les *Monographies* reposaient sur les résultats d'études notifiées dans le *bulletin n° 10*. Quant aux 861 substances non encore évaluées dans le cadre du programme des *Monographies du CIRC*, l'enquête fournit des indications utiles pour le choix de celles à prendre en considération dans les futures monographies.

Chaque *bulletin* comprend une section qui indique des renvois aux études épidémiologiques énumérées dans le répertoire *IARC Directory of On-Going Research in Cancer Epidemiology*; ce qui permet de relier les données sur les substances notifiées dans le *bulletin* aux informations sur les risques de cancer dans les populations humaines susceptibles d'être exposées à ces substances. Sur les 1247 projets entrepris dans 64 pays et énumérés dans le répertoire de 1982, quelque 210 concernent totalement ou partiellement 51 des substances chimiques figurant dans le *bulletin d'information n° 10*.

En septembre 1983, un onzième questionnaire sera envoyé aux laboratoires ayant notifié des projets dans le *bulletin n° 10*, pour leur demander une documentation mise à jour sur les substances énumérées. On s'efforce de prendre contact avec d'autres chercheurs effectuant des épreuves de cancérogénicité de longue durée mais qui ne les notifient pas au *bulletin*. Tout chercheur qui n'a pas connaissance du *bulletin* mais qui aimerait en recevoir un exemplaire, à titre d'information, avant de présenter des données sur des épreuves de longue durée en cours, est encouragé à se mettre en relation avec l'unité d'Identification et d'Evaluation des Cancérogènes, Division des Cancérogènes de l'Environnement, CIRC.

6. SPÉCIALISTES SCIENTIFIQUES EXTÉRIEURS

Le *Professeur S. H. Chan* (Département de Microbiologie, Université de Singapour) a séjourné à l'unité de Biostatistique pour y préparer un document résumant l'association entre le cancer du rhinopharynx et le système HLA. Des plans d'expansion des études épidémiologiques à Singapour au cours du prochain biennat ont en outre été élaborés à cette occasion.

Le *D^r B. P. Dunn* (Environmental Carcinogenesis Unit, British Columbia Cancer Research Centre, Vancouver, Canada) a passé quelques jours dans l'unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte pour s'y familiariser avec les recherches en cours sur les nitrosamines. Il s'est également rendu à l'unité des Mécanismes de la Cancérogenèse pour s'y initier aux méthodes radio-immunologiques de détection de l'ADN modifié par des agents cancérogènes.

Le *D^r L. Fishbein* (National Center for Toxicological Research, Jefferson, AR, Etats-Unis d'Amérique) a fait un bref séjour dans l'unité d'Identification et d'Evaluation des Cancérogènes pour y collaborer à ses activités.

Le *D^r L. Gričiute* (Institut d'Oncologie, Ministère de la Santé, Vilnius, RSS de Lituanie, URSS) a collaboré à des projets de recherches collectives dans l'unité des Mécanismes de la Cancérogénèse.

Le *D^r T. Heinonen* (Institut de Médecine du Travail, Helsinki, Finlande) a fait un séjour d'un mois dans l'unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte pour y collaborer à un projet de recherche qui vise à mesurer le métabolisme xénobiotique et la peroxydation lipidique dans les hépatocytes isolés.

Le *D^r M. Hollstein* (University of California, Berkeley, Etats-Unis d'Amérique) a fait plusieurs séjours de courte durée dans l'unité d'Identification et d'Evaluation des Cancérogènes pour y aider à l'organisation d'une réunion sur les mécanismes de la cancérogénèse chimique.

Le *D^r P. Kalliokoski* (Université de Kuopio, Kuopio, Finlande) a séjourné un mois dans l'unité d'Identification et d'Evaluation des Cancérogènes pour y contribuer à la préparation de monographies sur les composés aromatiques polynucléaires.

Le *D^r V. Koblakov* (Centre national de Recherche sur le Cancer, Moscou) fait un séjour d'une année dans l'unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte, à titre de boursier du CIRC, pour y étudier les effets des composés alimentaires sur l'initiation/la progression tumorale.

Le *D^r J. H. Koziorowska* (Institut du Cancer, Varsovie) a fait un stage dans les laboratoires de l'unité des Mécanismes de la Cancérogénèse et de l'unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte pour y mettre à jour ses connaissances en matière de techniques de culture tissulaire.

Le *D^r R. H. Laib* (Université de Mayence, RFA) a passé une semaine dans l'unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte pour y mener des expériences sur les produits d'addition chlorure de vinyle-ADN.

Le *D^r M. Lang* (EF-Lab, Helsinki et Département de Pharmacologie et de Toxicologie, Université de Kuopio, Finlande) a fait un séjour dans les laboratoires de l'unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte pour y discuter de futurs projets de recherches collectives sur les techniques immuno-enzymatiques dans les études des altérations de l'ADN provoquées par les cancérogènes chimiques.

Mlle F. Marcenac (Institut national des Sciences appliquées, Villeurbanne, France) a séjourné un mois dans l'unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte pour s'y familiariser avec des méthodes de recherche expérimentale.

Le *D^r F. Merletti* (Université de Turin, Italie) a fait plusieurs séjours de courte durée dans l'unité d'Identification et d'Evaluation des Cancérogènes pour y collaborer à une étude des organes cibles de l'exposition aux cancérogènes.

M. A. C. Povey (Chelsea College, London University) travaille dans les laboratoires de l'unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte à un projet de microcapsule, dans le cadre de la préparation de sa thèse de doctorat.

Le *D^r B. Singer* (University of California, Berkeley, CA, Etats-Unis d'Amérique) a rendu visite à l'unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte pour y examiner la préparation d'une réunion sur les produits d'addition cancérogène cyclique-base d'acide nucléique, qui aura lieu au Centre en septembre 1984.

Le *D^r A. Tzonou* (Université d'Athènes) a fait un séjour d'un an à l'unité de Biostatistique, à titre de boursière du CIRC. Elle a participé à l'analyse d'études cas-témoins et, notamment, d'une étude du cancer du gros intestin effectuée à Athènes.

Annexe 1

ÉTATS PARTICIPANTS ET REPRÉSENTANTS
À LA VINGT-QUATRIÈME SESSION
DU CONSEIL DE DIRECTION DU CIRC
28–29 avril 1983

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^r B. P. KEAN (*Vice-Président*)
Assistant Director-General
International Health and Tuberculosis Branch
Australian Department of Health
Woden, A.C.T.

Belgique

D^r J. FRANÇOIS
Directeur général
Ministère de la Santé publique et de la Famille
Bruxelles

Canada

D^r E. SOMERS
Director-General
Environmental Health Directorate
Department of National Health and Welfare
Ottawa

D^r R. SIMARD (*Rapporteur*)
Directeur scientifique
Institut du Cancer de Montréal
Montréal, P.Q.

Etats-Unis d'Amérique

D^r 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
U.S. Department of State
Washington, DC

France

Professeur J. ROUX
Directeur général de la Santé
Ministère de la Santé
Paris

D^r A. LELLOUCH
Conseiller technique au Ministère des Affaires
sociales et de la Solidarité nationale
Direction générale de la Santé
Sous-Direction des Programmes et des Soins
médicaux
Paris

Professeur P. LOUISOT
Faculté de Médecine Lyon-Sud
Laboratoire de Biochimie générale et médicale
Groupe de Recherches INSERM U.189
Oullins

Mlle M. A. MARTIN-SANÉ
Coordonnateur multilatéral
Direction générale des Relations culturelles,
scientifiques et techniques
Ministère des Relations extérieures
Paris

Mme M. STAKIC
Secrétaire adjoint
Direction générale des Relations culturelles,
scientifiques et techniques
Ministère des Relations extérieures
Paris

Italie

Professeur R. VANNUGLI
 Directeur
 Bureau des Relations internationales
 Ministère de la Santé
 Rome

Japon

D^r E. NAKAMURA
 Directeur général
 Département de Statistiques et d'Information
 Ministère de la Santé et de la Prévoyance sociale
 Tokyo

D^r N. KOINUMA
 Directeur adjoint
 Division des Affaires internationales
 Ministère de la Santé et de la Prévoyance sociale
 Tokyo

Pays-Bas

D^r J. SPAANDER
 Ancien Directeur général de l'Institut national de
 la Santé publique
 Bilthoven

Ir. A. P. M. BERSEE
 Bureau des Affaires sanitaires internationales
 Ministère de la Prévoyance sociale, de la Santé
 publique et des Affaires culturelles
 Leidschendam

Royaume-Uni

Sir James LEARMONTH GOWANS
 Medical Research Council
 Londres

D^r R. J. WRIGHTON
 Senior Medical Officer
 Department of Health and Social Security
 Londres

Suède

Professeur H. DANIELSSON
 Secrétaire général
 Conseil suédois de la Recherche médicale
 Stockholm

Professeur L. ENERBÄCK
 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^r Y. I. PUCHKOV
 Directeur du Département des Relations scientifi-
 ques internationales
 Centre de Recherche sur le Cancer
 Moscou

D^r (Mme) T. A. SHAMARO
 Médecin en chef
 Département des Relations extérieures
 Ministère de la Santé de l'URSS
 Moscou

Organisation mondiale de la Santé

D^r LU RUSHAN
 Sous-Directeur général

D^r I. S. GLASUNOV
 Directeur de la Division des Maladies non trans-
 missibles

M. A. GROENENDIJK
 Directeur de la Division du Budget et des Finan-
 ces

D^r J. STJERNWARD
 Chef de l'unité du Cancer

D^r C.-H. VIGNES
 Conseiller juridique

Observateurs

D^r A. ENGLUND
 Directeur exécutif
 Union internationale contre le Cancer
 Genève
 Suisse

D^r N. E. GRAY
 Président élu du Conseil scientifique

Annexe 2

MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DU CIRC
À LA DIX-NEUVIÈME SESSION, 11-13 JANVIER 1983

D^r N. GRAY (*Président*)

Director
Anti Cancer Council of Victoria
East Melbourne, Vic.
Australie

Professeur A. GEORGI (*Vice-Président*)

Secrétaire général, Association allemande contre
le Cancer
Directeur de l'Institut de Pathologie
Ecole de Médecine
Hanovre
République fédérale d'Allemagne

Professeur A. B. MILLER (*Rapporteur*)

Director
Epidemiology Unit
National Cancer Institute of Canada
Faculty of Medicine
Toronto, Ontario
Canada

Professeur G. DELLA PORTA

Directeur
Division d'Oncologie expérimentale A
Institut national pour l'Etude et le Traitement des
Tumeurs
Milan, Italie

Professeur H. J. EVANS

Director
Medical Research Council
Clinical and Population Cytogenetics Unit
Western General Hospital
Edimbourg, Royaume-Uni

Professeur R. FLAMANT

Chef du Département de Statistique médicale
Institut Gustave-Roussy
Villejuif, France

Professeur B. E. GUSTAFSSON

Président, Département des Recherches en Milieu
stérile
Institut Karolinska
Stockholm

D^r B. HENDERSON

Chairman, Department of Family and Preventive
Medicine
University of Southern California
Los Angeles, CA
Etats-Unis d'Amérique

D^r T. HIRAYAMA

Directeur de la Division d'Epidémiologie
Institut de Recherche du Centre national du
Cancer
Tokyo

D^r R. KROES

Directeur
Institut CIVO de Toxicologie et de Nutrition
TNO
Zeist, Pays-Bas

Professeur A. R. M. LAFONTAINE

Directeur
Institut national d'Hygiène et d'Epidémiologie
Ministère de la Santé publique et de la Famille
Bruxelles

Professeur N. N. TRAPEZNIKOV

Directeur général adjoint
Centre de Recherche sur le Cancer
Académie des Sciences médicales de l'URSS
Moscou

Observateur

D^r G. P. WARWICK

Secrétaire exécutif, Comité des Activités
internationales concertées,
UICC, Genève

Organisation mondiale de la Santé

D^r I. S. GLASUNOV

Directeur de la Division des Maladies
non transmissibles

D^r J. STJERNSWARD

Chef de l'unité du Cancer

Annexe 3

ACCORDS DE RECHERCHE CONCLUS PAR LE CIRC
AVEC DIVERSES INSTITUTIONS
ET EN COURS D'EXÉCUTION
1^{er} juillet 1982–30 juin 1983

Centres collaborateurs

- DEB/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)
- DEB/81/019 Institut Regina Elena pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Rome
(Centre de référence pour l'épidémiologie des lésions précancéreuses et les cancérogènes de l'environnement)

Registres du cancer/Etudes d'incidence

- DEB/73/016 Association internationale des Registres du Cancer
(Fourniture d'un secrétariat et autres services de soutien)
- DEB/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)
- DEB/81/023 Ministère de la Santé, Suva
(Création d'un registre général du cancer dans les îles Fidji)
- DEB/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)
- DEB/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)
- DEB/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)

- DEB/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)
- DEB/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)
- DEB/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)
- DEB/81/042 Département d'Urologie, Université Erasme, Rotterdam, Pays-Bas
(Etude CIRC/néerlandais-japonaise de cas et de témoins sur le cancer de la prostate)
- DEB/82/003 Unité d'Epidémiologie, Institut national du Cancer du Canada, Toronto, Canada
(Etude cas-témoins des malades atteintes de cancer du col utérin consignées dans certains registres du cancer du Canada, afin d'évaluer le risque de deuxièmes tumeurs primitives, autres que la leucémie, chez celles exposées aux rayonnements)
- DEB/82/004 Département d'Epidémiologie, Institut national pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Milan, Italie
(Surveillance de malades atteintes de cancer du col utérin afin de déterminer le risque de deuxièmes tumeurs primitives après radiothérapie)
- DEB/82/005 Département de Gynécologie, Clinique universitaire des Femmes, Göttingen, République fédérale d'Allemagne
(Surveillance de malades atteintes de cancer du col utérin afin de déterminer le risque de deuxièmes tumeurs primitives après radiothérapie)
- DEB/82/007 Institut de Radiothérapie, Centre d'Oncologie, Prague
(Surveillance de malades atteintes de cancer du col utérin afin de déterminer le risque de deuxièmes tumeurs primitives après radiothérapie)
- DEB/82/008 Clinique des Femmes, Université de Heidelberg, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
(Surveillance de malades atteintes de cancer du col utérin afin de déterminer le risque de deuxièmes tumeurs primitives après radiothérapie)
- DEB/82/009 Département des Rayonnements, Clinique universitaire des Femmes, Munich, République fédérale d'Allemagne
(Surveillance de malades atteintes de cancer du col utérin afin de déterminer le risque de deuxièmes tumeurs primitives après radiothérapie)
- DEB/82/011 Ontario Cancer Treatment and Research Foundation, Toronto, Ontario, Canada
(Etude cas-témoins des malades atteintes de cancer du col utérin enregistrées par l'Ontario Cancer Treatment and Research Foundation, afin de déterminer le risque de deuxièmes tumeurs primitives, autres que la leucémie, chez celles exposées aux rayonnements)
- DEB/82/012 Département de Radiologie, Clinique de Gynécologie, Université de Vienne, Vienne
(Surveillance de malades atteintes de cancer du col utérin afin de déterminer le risque de deuxièmes tumeurs primitives après radiothérapie)

- DEB/82/013 Unit of Epidemiology and Biostatistics, Manitoba Cancer Treatment and Research Foundation, Winnipeg, Manitoba, Canada
(Etude cas-témoins des malades atteintes de cancer du col utérin enregistrées au Manitoba, afin de déterminer le risque de deuxième tumeurs primitives, autres que la leucémie, chez celles exposées aux rayonnements)
- DEB/82/014 Département des Maladies pulmonaires, Université Hacettepe, Ankara
(Enquête sur le mésothéliome en Turquie centrale)
- DEB/83/003 Registre islandais du Cancer, Reykjavik
(Etude cas-témoins des malades atteintes de cancer du col utérin enregistrées en Islande, afin de déterminer le risque de deuxième tumeurs primitives chez celles exposées aux rayonnements)
- DEB/83/004 Association nationale norvégienne contre le Cancer, Oslo
(Etude cas-témoins des malades atteintes de cancer du col utérin enregistrées en Norvège, afin de déterminer le risque de deuxième tumeurs primitives, autres que la leucémie, chez celles exposées aux rayonnements)
- DEB/83/008 Institut du Cancer de Montréal, Canada
(Risques cancérigènes, à long terme, de la chimiothérapie du cancer)
- DEB/83/009 Registre du Cancer, Institut central de Recherche sur le Cancer, Berlin-Buch
(Risques cancérigènes, à long terme, de la chimiothérapie du cancer)

Etudes sur les cancers liés aux virus herpétiques

- DEB/71/007 Shirati Mission Hospital, District de Tarime, Tanzanie
(Etude de l'épidémiologie du lymphome de Burkitt dans le district de North Mara, Tanzanie)
- DEC/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)
- DEC/82/015 Département de Chirurgie pédiatrique, Hôpital universitaire Mustapha, Alger
(Caractérisation du lymphome de Burkitt en Algérie)
- DEB/82/018 Ross Institute, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres
(Analyse des données sur le paludisme et le lymphome de Burkitt recueillies, aux fins des projets patronnés par le CIRC, dans le district ougandais de West Nile et la région Mara de Tanzanie)

Etudes sur le cancer du foie

- DEB/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)
- DEB/81/011 Section d'Immunologie, Université des Philippines, Manille
(Etude des parents de malades présentant un cancer hépatocellulaire et de malades témoins)

DEB/83/002 Département de Médecine de l'Université, Hôpital général de Singapour, Singapour
(Surveillance de l'évolution du cancer du foie avant et après l'introduction du vaccin contre l'hépatite B)

Etudes sur la nutrition et sur le cancer des voies digestives

- DEC/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)
- DEC/81/004 Leatherhead Food Research Association, Leatherhead, Royaume-Uni
(Dosage des composés *N*-nitrosés totaux dans le suc gastrique de malades présentant des lésions précancéreuses)
- DEB/81/012 Registre danois du Cancer, Copenhague
(Etude préliminaire sur la capacité de personnes à se remémorer les caractéristiques de leur alimentation)
- DEB/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)
- DEB/81/038 Medical Research Council, Londres
(Etude internationale, coordonnée par le CIRC, des caractéristiques alimentaires et fécales en fonction des cancers colorectal et autres)
- DEB/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)
- DEB/81/040 Institut Regina Elena pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Rome
(Etude cas-témoins des polypes adénomateux du gros intestin)
- DEB/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)
- DEB/81/043 CSIRO Division of Human Nutrition, Adélaïde, Australie
(Etude cas-témoins du cancer du gros intestin chez les migrants sud-européens en Australie)
- DEB/82/010 Hôpital Edouard-Herriot, Lyon, France
(Composés nitrosés du suc gastrique)
- DEC/83/006 Ecole de Médecine de l'Université d'Aikita, Aikita, Japon
(Etude sur la formation endogène des composés *N*-nitrosés et l'état nutritionnel d'habitants de régions de faible ou de forte incidence du cancer de l'estomac au Japon)

Etudes sur diverses autres formes de cancer

- DEC/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)

- DEB/81/017 Registre danois du Cancer, Copenhague
(Evaluation des programmes de dépistage du cancer du col utérin)
- DEB/81/018 Clinique islandaise de Dépistage du Cancer, Reykjavik
(Etude sur l'évaluation des programmes de dépistage du cancer du col utérin)
- DEB/82/019 Registre islandais du Cancer, Reykjavik
(Evaluation des facteurs familiaux par la détermination du risque des cancers du sein et d'autres localisations)
- DEB/83/005 Manitoba Cancer Treatment and Research Foundation, Winnipeg, Manitoba, Canada
(Etude internationale du mélanome malin)

Etudes sur les cancérrogènes chimiques

- DEC/78/002 Ecole de Pharmacie, Université catholique de Louvain, Bruxelles
(Création d'un centre de référence du CIRC pour la surveillance *in vivo* des enzymes métabolisant les médicaments)
- DEC/79/006 Institut des Sciences médicales, Université de Tokyo, Tokyo
(Mutagenèse et transformation néoplasique *in vitro* des cellules en culture par des substances chimiques environnementales)
- DEC/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)
- DEC/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)
- DEC/80/012 Institut d'Oncologie, Académie médicale, Sofia
(Epreuves de cancérogénicité de longue durée de substances chimiques environnementales)
- DEC/80/013 Institut d'Oncologie, Université de Gênes, Gênes, Italie
(Epreuves de cancérogénicité de longue durée de substances chimiques environnementales)
- DEC/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)
- DEC/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)
- DEC/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)

- DEC/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)
- DEC/81/009 Institut d'Oncologie, Ministère de la Santé, Vilnius, RSS de Lituanie, URSS
(Epreuves de cancérogénicité de longue durée de substances chimiques environnementales)
- DEC/81/020 Registre islandais du Cancer, Reykjavik
(Etude sur le rôle de la formation intragastrique des composés *N*-nitrosés)
- DEC/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)
- DEC/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)
- DEC/81/032 Institut de Médecine du Travail, Helsinki
(Etude sur les taux d'échanges de chromatides sœurs comme indicateur du risque de cancer en cancérogenèse chimique)
- DEC/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 désoxy-uridine)
- DEC/81/034 Centre de Recherches oncologiques, Moscou
(Epreuves de cancérogénicité de longue durée de substances chimiques environnementales)
- DEC/81/035 Institut national d'Hygiène, Budapest
(Epreuves de cancérogénicité de longue durée de substances chimiques environnementales)
- DEC/82/001 The Life Science Laboratory, Teeside Polytechnic, Cleveland, Royaume-Uni
(Etude des effets cancérogènes chez les descendants de souris Swiss mâles traitées à la MNU ou à l'ENU avant l'accouplement)
- DEC/82/006 Ecole de pharmacie, Université catholique de Louvain, Bruxelles
(Etude sur l'activité de promotion du diazépam et des composés apparentés)
- DEC/82/016 Laboratoire de Biophysique et de Radiobiologie, Université libre de Bruxelles, Rhode-Saint-Genèse, Belgique
(Etude d'une épreuve *in vitro* pour mesurer les modifications génétiques dans les cellules mammaliennes)
- DEC/82/021 Centre for Medical Research, University of Sussex, Brighton, Royaume-Uni
(Etudes d'une épreuve *in vitro* pour mesurer les modifications génétiques dans les cellules mammaliennes)
- DEC/82/022 Centre commun de Spectrométrie de Masse, Université Claude-Bernard, Lyon, France
(Etude sur l'élaboration de méthodes d'analyse des cancérogènes associant la chromatographie liquide à haute performance et la spectrométrie de masse)

- DEC/83/001 Paterson Laboratories, Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester, Royaume-Uni
(Préparation et caractérisation des anticorps dirigés contre les modifications de l'ADN induites par les nitrosamines et à utiliser pour mesurer l'exposition humaine à ce groupe de cancérogènes)
- DEC/83/002 Institut d'Oncologie, Ljubljana, Yougoslavie
(Etude sur le rôle des agents cancérogènes dans la détermination de l'activité métastatique de la tumeur induite)
- DEC/83/003 Institute of Industrial and Environmental Health and Safety, University of Surrey, Royaume-Uni
(Etudes sur l'hyperplasie analgésique du bassinet, urétérale et urothéliale et le cancer)
- DEC/83/004 Université de Kuopio, Kuopio, Finlande
(Purification de la cytochrome P-450-DMN déméthylase et préparation de son anti-corps)

SPÉCIALISTES SCIENTIFIQUES COLLABORANT AVEC LE CENTRE

D^r M. ABOULOLA
CHU Mustapha, Alger, Algérie

D^r M. ABRIGO
*Département de Médecine interne, Hôpital général
des Philippines, Manille*

Professeur E. D. ACHESON
*MRC Environmental Epidemiology Unit, University
of Southampton, Royaume-Uni*

D^r I. D. ADLER
Institut de Génétique du GSF, Neuherberg, RFA

D^r O. U. ALOZIE
PNUE, Nairobi

D^r A. ANDERSEN
*Registre norvégien du Cancer, Hôpital radiologique,
Oslo*

D^r V. ANISIMOV
*Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov,
Leningrad, URSS*

D^r C. F. ARLETT
*MRC Cell Mutation Unit, University of Sussex,
Falmer, Brighton, Royaume-Uni*

D^r M. ARTVINLI
*Département des Maladies pulmonaires, Université
Hacettepe, Ankara*

Professeur A. BABABUNMI
Université d'Ibadan, Nigeria

D^r C. von BAHR
Institut Karolinska, Huddinge, Suède

D^r J. BAREK
Université Charles, Prague

D^r Y. I. BARIS
*Département des Maladies pulmonaires, Université
Hacettepe, Ankara*

D^r E. BENHAMOU
Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France

D^r R. BERGER
*Institut de Recherches sur les Maladies du Sang,
Paris*

D^r F. BERRINO
Institut national du Cancer, Milan, Italie

D^r P. A. BERTAZZI
*Clinique de Médecine du Travail Luigi Devoto, Uni-
versité de Milan, Italie*

D^r S. BINGHAM
*Dunn Clinical Nutrition, Centre, Cambridge,
Royaume-Uni*

D^r J. D. BOICE
*National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-
Unis d'Amérique*

D^r H. M. BOLT
*Université de Mayence, Institut de Pharmacologie,
Mayence, RFA*

D^r G. BORNKAMM
*Institut de Virologie, Centre de Santé, Fribourg,
République fédérale d'Allemagne*

D^r R. C. von BORSTEL
Université d'Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

D^r J. M. BOYLE
*Christie Hospital and Holt Radium Institute,
Manchester, Royaume-Uni*

Professeur N. BRESLOW
*University of Washington, School of Public Health
and Community Medicine, Seattle, WA, Etats-
Unis d'Amérique*

D^r C. C. BROWN
*National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-
Unis d'Amérique*

D^r G. BRUBAKER
Shirati Mission Hospital, Tanzanie

- D^r J. BULATAO-JAIME
Institut de Recherche sur l'Alimentation et la Nutrition, Manille
- D^r J. F. BURKE
MRC Cell Mutation Unit, University of Sussex, Falmer, Brighton, Royaume-Uni
- D^r CAO SHOU-WEI
Institut de Recherche médicale, Shandong, République populaire de Chine
- D^r V. CASSALE
Institut Regina Elena, Rome
- D^r P. CHAMBON
Faculté de Pharmacie, Lyon, France
- Professeur CHAN SOH-HA
Université de Singapour, Singapour
- M. L. CHARPENET
Faculté des Sciences, Saint-Cyr-l'Ecole, France
- D^r I. CHERNOZEMSKY
Institut d'Oncologie, Académie médicale, Sofia
- Professeur N. W. CHOI
Manitoba Cancer Treatment and Research Foundation, Canada
- D^r CHOU HUI-MIN
Ecole de Médecine de Qingdao, Shandong, République populaire de Chine
- D^r I. CHOUROULINKOV
Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer, Villejuif, France
- D^r E. A. CLARKE
Ontario Cancer Treatment and Research Foundation, Toronto, Canada
- D^r J. CLAUDE
Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, RFA
- D^r M. COLEMAN
London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres
- D^r B. J. A. COLLETTE
Preventicon, Utrecht, Pays-Bas
- D^r M. COOMBS
Imperial Cancer Research Fund, Londres
- Professeur M. CRESPI
Institut Regina Elena, Rome
- D^r A. CROISY
Fondation Curie, Institut du Radium, Orsay, France
- D^r M. CROISY-DELCEY
Fondation Curie, Institut du Radium, Orsay, France
- D^r P. CROSIGNANI
Institut national pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Milan, Italie
- D^r J. CUMMINGS
Dunn Clinical Nutrition Centre, Cambridge, Royaume-Uni
- D^r J. DAVIES
Department of Epidemiology and Public Health, University of Miami, Miami, FL, Etats-Unis d'Amérique
- D^r A. DAVIS
OMS, Genève, Suisse
- Professeur G. DESCOTES
Université Claude-Bernard et Ecole supérieure de Chimie industrielle, Lyon, France
- D^r E. DOMINGO
Hôpital général des Philippines, Manille
- D^r C. C. DRAPER
Ross Institute, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres
- D^r H. EGAN
Laboratory of the Government Chemist, Londres
- D^r E. van ESCH
Institut du Cancer des Pays-Bas, Amsterdam
- Professeur H. J. EVANS
MRC Clinical and Population Cytogenetics Unit, Western General Hospital, Edimbourg, Ecosse, Royaume-Uni
- D^r L. FISHBEIN
National Center for Toxicological Research, Jefferson, AR, Etats-Unis d'Amérique
- D^r FONG NGON PHOON
Département de Médecine sociale et de Santé publique, Université de Singapour, Singapour
- Professeur V. FOURNIER
Clinique universitaire des Femmes, Heidelberg, RFA

- D^r D. FRAISSE
Centre national de la Recherche scientifique, Vernaison, France
- D^r J. FRAISSE
Centre de Transfusion sanguine, Saint-Etienne, France
- D^r P. FRASER
London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres
- D^r R. R. FRENTZEL-BEYME
Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, RFA
- D^r R. FRISCHKORN
Clinique universitaire des Femmes, Göttingen, RFA
- D^r M. GARDNER
MRC Environmental Epidemiology Unit, University of Southampton, Royaume-Uni
- D^r J. J. GART
National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r H. V. GELBOIN
National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- M. P. GHADIRIAN
Institut du Cancer, Montréal, Québec, Canada
- D^r A. GIRALDO
Institut national de la Santé, Bogotá
- Professeur C. GIUNTINI
Conseil national italien de la Recherche, Université de Pise, Pise, Italie
- D^r H. N. B. GOPALAN
Université de Nairobi, Nairobi
- D^r C. GORODETSKY
National Institute on Drug Abuse, Lexington, KY, Etats-Unis d'Amérique
- D^r A. GRASSI
Institut Regina Elena, Rome
- D^r G. GRIMMER
Institut de Biochimie pour les Cancérogènes de l'Environnement, Ahrensburg, République fédérale d'Allemagne
- Professeur S. GRUFFERMAN
Duke University Medical Center, Durham, NC, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur B. GUSTAFSSON
Département des Recherches en Milieu stérile, Institut Karolinska, Stockholm
- D^r J. D. F. HABBEMA
Département de Santé publique et de Médecine sociale, Université Erasme, Rotterdam, Pays-Bas
- D^r M. HAKAMA
Registre finlandais du Cancer, Helsinki
- D^r M. HAMBIDGE
Medical Center, University of Colorado, Denver, CO, Etats-Unis d'Amérique
- M. D. HARRIS
Office statistique des Communautés européennes (Eurostat), Luxembourg
- D^r R. HAYES
Fondation anticancéreuse néerlandaise, Rotterdam, Pays-Bas
- D^r C. A. van der HEIJDEN
Laboratoire de Cancérogénèse et de Mutagenèse, Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas
- D^r T. HEINONEN
Institut de Médecine du Travail, Helsinki
- D^r K. HEMMINKI
Institut de Médecine du Travail, Helsinki
- D^r D. HÉMON
U. 170, INSERM, Villejuif, France
- D^r B. N. HEMSWORTH
Life Science Laboratory, Teeside Polytechnic, Cleveland, Royaume-Uni
- D^r M. HILL
Public Health Laboratory Services, Centre for Applied Microbiology & Research, Salisbury, Royaume-Uni
- Professeur T. HIRAYAMA
Institut de Recherche du Centre national du Cancer, Tokyo
- D^r Z. HLASIVEC
Institut de Radiothérapie, Centre d'Oncologie, Prague
- D^r M. HOLLSTEIN
University of California, Berkeley, CA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r J. C. IDLE
St Mary's Hospital Medical School, Londres

- D^r M. INBERG
Université de Turku, Turku, Finlande
- M. S. M. ISHAQ
Federal Bureau of Statisticians, Karachi, Pakistan
- Professeur N. A. JAFAREY
Jinnah Postgraduate Medical Centre, Karachi, Pakistan
- D^r S. N. JAFAREY
Jinnah Postgraduate Medical Centre, Karachi, Pakistan
- D^r M. R. JAMES
MRC Cell Mutation Unit, University of Sussex, Falmer, Brighton, Royaume-Uni
- D^r O. M. JENSEN
Directeur, Registre danois du Cancer, Copenhague
- D^r T. A. JONASSON
Registre islandais du Cancer et Hôpital Saint-Joseph Landakot, Reykjavik
- D^r F. H. de JONG
Université Erasme, Rotterdam, Pays-Bas
- D^r T. KAKUNAGA
National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r J. KALDOR
University of California, Berkeley, CA, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur S. KAMIYAMA
Université d'Aikita, Ecole de Médecine, Aikita, Japon
- D^r W. KARCHER
Petten Establishment, Joint Research Center, Commission des Communautés européennes, Petten, Pays-Bas
- D^r F. J. W. ten KATE
Université d'Erasme, Rotterdam, Pays-Bas
- D^r L. KATZ
Registre du Cancer, Ministère de la Santé, Jérusalem
- D^r R. J. KAVLOCK
United States Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique
- D^r I. KEMP
Scottish Information Services Division, Scottish Regional Cancer Registries, Edimbourg, Ecosse, Royaume-Uni
- D^r I. KHADRY
Institut du Cancer Tanta, Le Caire
- D^r B. K. KILBEY
Institute of Animal Genetics, University of Edinburgh, Ecosse, Royaume-Uni
- D^r S. N. KINOTI
Institut de Recherche médicale du Kenya, Nairobi
- D^r K. E. KJØRSTAD
Hôpital radiologique norvégien et Association norvégienne contre le Cancer, Oslo
- D^r J. KMET
Clinique de Gastro-entérologie du Centre clinique universitaire de Ljubljana, Yougoslavie
- D^r T. T. KONDRATJEVA
Centre national de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou
- D^r L. S. KOROLEVA
Centre national de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou
- D^r M. KORSAKOV
Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS
- Professeur N. A. KRAJEVSKY
Centre national de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou
- D^r D. KREWSKI
Health and Welfare, Ottawa, Canada
- D^r V. KUBEC
Institut de Radiothérapie, Centre d'Oncologie, Prague
- D^r H. KUCERA
Clinique gynécologique, Université de Vienne, Vienne
- D^r M. KURATSUNE
Université de Kyushu, Fukuoka, Japon
- D^r T. KUROKI
Institut des Sciences médicales, Université de Tokyo, Tokyo
- D^r J. P. KUVSHINOV
Centre national de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou
- D^r M. LAFONTAINE
INRS, Vandœuvre, France

- D^r R. J. LAIB
*Institut de Pharmacologie, Unité de Toxicologie,
Université de Mayence, RFA*
- Professeur R. LAMBERT
Hôpital Edouard-Herriot, Lyon, France
- D^r M. LANG
*Département de Pharmacologie et de Toxicologie,
Université de Kuopio, Finlande*
- M. B. LANGLAIS
*'Trailigaz' Installation d'Ozone, Chlore et Dérivés,
Garges-lès-Gonèsse, France*
- Mlle H. LAX
Institut de Médecine du Travail, Helsinki
- Professeur H. LECLERC
INSERM, Villeneuve d'Ascq, France
- D^r P. LEDER
*Harvard Medical School, Boston, MA, Etats-Unis
d'Amérique*
- D^r H. P. LEE
Registre du Cancer de Singapour
- M. P. N. LEE
Sutton, Royaume-Uni
- D^r A. LEHTONEN
Université de Turku, Turku, Finlande
- D^r LI PING
*Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences
médicales, Beijing*
- D^r A. LINGAO
*Département de Médecine interne, Hôpital général
des Philippines, Manille*
- D^r LIU FU SHENG
Institut du Cancer de Beijing, Beijing
- D^r W. LLOYD
*Précédemment, National Institute for Occupational
Safety and Health, Etats-Unis d'Amérique*
- Professeur A. LOCHMULLER
Clinique universitaire des Femmes, Munich, RFA
- D^r J. E. LONG
Health Protection Branch, Ottawa
- Professeur N. LOPRIENO
*Laboratoire de Génétique, Institut d'Anthropologie
et de Paléontologie humaine, Université de Pise,
Italie*
- D^r LU SHIH HSIN
Institut du Cancer, Beijing
- Professeur U. LUTHRA
Indian Council of Medical Research, New Delhi
- M. R. MAASING
Kabi AB Drug Co-operation, Stockholm
- D^r J. E. MACGREGOR
*Department of Pathology, University of Aberdeen,
Ecosse, Royaume-Uni*
- Mlle G. MAENHAUT
*Département de Biologie moléculaire, Université
libre de Bruxelles, Rhode-St-Genèse, Bruxelles*
- D^r K. MAGNUS
Registre norvégien du Cancer, Oslo
- D^r B. MALKER
*Registre suédois du Cancer, Conseil national de la
Santé et de la Prévoyance sociale, Stockholm*
- D^r H. E. MALONE
*Sanitary Facilities Manager, Special Districts De-
partment, San Bernardino, CA, Etats-Unis
d'Amérique*
- D^r S. H. MANSOOR ZAIDI
*Jinnah Postgraduate Medical Centre, Karachi,
Pakistan*
- D^r R. MASSEY
*Ministry of Agriculture, Fisheries & Food, Norwich,
Royaume-Uni*
- D^r G. MATANOSKI
*The Johns Hopkins University, Baltimore, MD,
Etats-Unis d'Amérique*
- D^r I. MATKO
*Centre clinique de Gastro-entérologie, Clinique uni-
versitaire Ljubljana, Yougoslavie*
- D^r A. S. MC MICHAEL
*Commonwealth Scientific and Industrial Research
Organisation (CSIRO), Adélaïde, Australie*
- D^r W. H. MEHNERT
*Registre national du Cancer, Académie des Sciences
de la RDA, Berlin-Johannisthal*
- D^r F. MERLETTI
Institut de Pathologie, Turin, Italie
- Professeur G. MICHEL
Université Claude-Bernard, Lyon, France

- D^r A. B. MILLER
National Cancer Institute, Toronto, Canada
- D^r C. T. MILLER
Toxic Chemicals Management Centre, Hull, Québec, Canada
- D^r Y. MINAIRE
Hôpital Edouard-Herriot, Lyon, France
- D^r S. MING
Temple University Medical School, Philadelphie, PA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r F. MITELMAN
Département de Génétique clinique, Université de Lund, Suède
- Professeur U. MOHR
Ecole de Médecine, Hanovre, République fédérale d'Allemagne
- D^r A. del MORAL
Département de la Santé de Navarre, Pampelune, Espagne
- D^r N. P. NAPALCOV
Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS
- Professeur J. R. NIXON
Chelsea College, University of London
- D^r H. NORPPA
Institut de Médecine du Travail, Helsinki
- D^r Y. OHNO
Université de Nagoya, Nagoya, Japon
- D^r K. OISHI
Université de Kyoto, Kyoto, Japon
- Professeur K. OKADA
Université de Kyoto, Kyoto, Japon
- D^r R. OLEMBO
Director, Environmental Management Service, PNUÉ, Nairobi
- D^r J. OLSEN
Registre danois du Cancer, Copenhague
- D^r Y. OMAR
Directeur, Centre de Lutte contre le Cancer, Koweït
- D^r ONG YANG-WAN
Directeur, Banque du Sang, Singapour
- D^r OON CHONG-JIN
Département universitaire de Médecine, Hôpital général de Singapour, Singapour
- D^r J. OSBORN
Centre for Population Studies, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres
- D^r A. OVSYANNIKOV
Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS
- D^r S. I. PARSHIKOVA
Centre national de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou
- D^r F. C. PEERS
Mbabane, Swaziland
- Professeur PELAYO CORREA
Louisiana Tumor Registry, New Orleans, LA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r A. PÉQUIGNOT
Section Nutrition, INSERM, Le Vésinet, France
- M. J. PETO
ICRF Cancer Epidemiology and Clinical Trials Unit, University of Oxford, Royaume-Uni
- Professeur A. S. PETROVA
Centre national de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou
- D^r F. PETTERSSON
Département de Pathologie Radium-hemmet, Stockholm
- D^r C. PFAFFENBERGER
Department of Epidemiology and Public Health, University of Miami, Miami, FL, Etats-Unis d'Amérique
- D^r Q. T. PHAM
Centre national de la Recherche scientifique, Vernaison, France
- D^r T. PHILIP
Centre Léon-Bérard, Lyon, France
- Professeur PHOON WAI-ON
Département de Médecine sociale et de Santé publique, Université de Singapour, Singapour
- D^r S. PLESNICAR
Institut d'Oncologie et Faculté de Médecine, Ljubljana, Yougoslavie

- Professeur B. K. PODDUBNI
Centre national de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou
- D^r B. I. POLJAKOV
Centre national de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou
- D^r P. POLL
Département de Pathologie, Hôpital central, Nykøbing, F., Danemark
- D^r V. POMPE-KIRN
Registre slovène du Cancer, Institut d'Oncologie, Ljubljana, Yougoslavie
- Mlle J. POWELL
Birmingham Regional Cancer Registry, Queen Elizabeth Medical Centre, Birmingham, Royaume-Uni
- D^r P. PROROK
Biometry Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r QU SONG LANG
Ecole de Médecine et Institut du Cancer, Henan, République populaire de Chine
- D^r QUITAO SI JE
Ecole de Médecine et Institut du Cancer, Henan, République populaire de Chine
- D^r M. RADMAN
Département de Biologie moléculaire, Université libre de Bruxelles, Rhode-St-Genèse, Belgique
- Professeur M. F. RAJEWSKY
Institut de Biologie cellulaire, Université d'Essen, RFA
- D^r V. RAMAZOTTI
Institut Regina Elena, Rome
- Mme L. RAVET-RAMIOUL
Laboratoire d'Epidémiologie, Ecole de Santé publique, Bruxelles
- M. L. RAYMOND
Registre genevois des Tumeurs, Genève, Suisse
- D^r M. RESTIREPO
Institut national de la Santé, Bogotà
- D^r S. RICHARDSON
Unité de Recherches épidémiologiques et statistiques, INSERM, Villejuif, France
- D^r R. A. RIMPELA
Registre finlandais du Cancer, Helsinki
- D^r J. C. RITCHIE
St Mary's Hospital Medical School, Londres
- Professeur M. ROBERFROID
Université catholique de Louvain, Laboratoire de Biotoxicologie, Ecole de Pharmacie, Bruxelles
- D^r H. ROSENKRANZ
Case Western Reserve, University of Cleveland, OH, Etats-Unis d'Amérique
- D^r M. P. ROSIN
Environmental Carcinogenesis Unit, British Columbia Cancer Research Center, Vancouver, BC, Canada
- D^r V. I. ROTTENBERG
Centre national de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou
- D^r R. SAFFHILL
Paterson Laboratories, Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester, Royaume-Uni
- D^r S. SAGUEM
Fondation Curie, Institut du Radium, Orsay, France
- D^r H. SANCHO-GARNIER
Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France
- D^r L. D. SANGHVI
Head, Epidemiology Division, Tata Memorial Centre, Cancer Research Institute, Bombay, Inde
- D^r E. B. SANSONE
Chief, Environmental Control and Research Program, NCI-Cancer Research Facility, Frederick, MD, Etats-Unis d'Amérique
- M. K. SCHLAEFER
Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, RFA
- D^r G. von SCHMALENSEE
Buggälsan, Stockholm
- Professeur F. H. SCHROEDER
Université Erasme, Rotterdam, Pays-Bas
- D^r M. SCHUMACHER
Université de Heidelberg, RFA
- Professeur E. SCRIBAN
Ecole nationale supérieure des Industries agricoles et alimentaires, Douai, France
- D^r G. SERSA
Institut d'Oncologie et Faculté de Médecine, Ljubljana, Yougoslavie

Professeur K. SHANMUGARATNAM
Registre du Cancer de Singapour

Professeur SHEN CHIUN
Ecole de Médecine et Institut du Cancer, Henan,
République populaire de Chine

D^r K. SIGURDSSON
Registre islandais du Cancer, Reykjavik

D^r R. SIMARD
Institut du Cancer, Montréal, Québec, Canada

D^r K. SINGH
Department of Pathology, CWM Hospital, Suva

D^r J. SKIDMORE
MRC Pneumoconiosis Unit, Llandough Hospital,
Penarth, pays de Galles, Royaume-Uni

D^r A. H. SMITH
Wellington Clinical School of Medicine, University
of Otago, Wellington, Nouvelle-Zélande

M. P. SMITH
London School of Hygiene and Tropical Medicine,
Londres

D^r M. SORSA
Institut de Médecine du Travail, Helsinki

D^r R. STEINITZ
Registre du Cancer, Ministère de la Santé, Jérusalem

Professeur N. STERNBY
Département de Pathologie, Université de Malmö,
Lund, Suède

D^r H. STICH
Head, Environmental Carcinogenesis Unit, British
Columbia Cancer Research Centre, Vancouver,
BC, Canada

D^r H. STORM
Registre danois du Cancer, Copenhague

Professeur T. SUGIMURA
Directeur, Institut de Recherche du Centre national
du Cancer, Tokyo

D^r K. SZENDREI
Ecole de Médecine de l'Université, Szeged,
Hongrie

Professeur S. TANNEBERGER
Académie des Sciences de la RDA, Berlin-Buch,
RDA

D^r R. E. TARONE
National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-
Unis d'Amérique

D^r J. L. TAYOT
Institut Mérieux, Marcy-l'Etoile, France

D^r L. TEPPÖ
Registre finlandais du Cancer, Helsinki

D^r B. TERRACINI
Institut de Pathologie, Université de Turin, Turin,
Italie

D^r D. THURNHAM
Dudley Road Hospital, Clinical Investigation Unit,
Birmingham, Royaume-Uni

D^r N. TORRES
Département de Médecine interne, Hôpital général
des Philippines, Manille

D^r E. TRELL
Département de Médecine préventive, Université de
Lund, 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^r K. TSUCHIYA
Université de Médecine du Travail et d'Hygiène du
Milieu, Kitakyushu, Japon

D^r H. TULINIUS
Registre finlandais du Cancer, Reykjavik

Mme C. TURC
CHU, Faculté de Médecine, Dijon, France

D^r V. S. TURUSOV
Centre national de Recherche sur le Cancer, Académie
des Sciences médicales de l'URSS, Moscou

D^r M. UMEDA
Laboratoire de Culture tissulaire, Ecole de Médecine
de l'Université, Yokohama, Japon

D^r G. V. UNGIADZE
Centre national de Recherche sur le Cancer, Académie
des Sciences médicales de l'URSS, Moscou

D^r J. M. VASILIEV
Centre national de Recherche sur le Cancer, Académie
des Sciences médicales de l'URSS, Moscou

- D^r A. VERBEEK
Université de Nîmègue, Pays-Bas
- D^r P. VINCENT
INSERM, Villeneuve d'Ascq, France
- D^r E. VOGEL
Laboratoire de Génétique radiologique et de Mutagenèse chimique, Université de Leyde, Pays-Bas
- D^r P. VOYTEK
United States Environmental Protection Agency, Washington, DC
- D^r F. de WAARD
Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas
- Professeur G. WAGNER
Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, RFA
- M. E. A. WALKER
Londres
- M. R. WALKER
Office statistique des Communautés européennes (Eurostat), Luxembourg
- D^r C. L. WALTERS
British Food Manufacturing Industries Research Association, Leatherhead, Royaume-Uni
- D^r WANG KAO CHING
Institut du Cancer, Beijing
- D^r J. A. H. WATERHOUSE
Birmingham Regional Cancer Registry, Queen Elizabeth Medical Centre, Birmingham, Royaume-Uni
- D^r P. WESTERHOLM
Conseil national suédois de la Sécurité et de l'Hygiène professionnelles, Stockholm
- D^r C. P. WILD
Paterson Laboratories, Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester, Royaume-Uni
- M. WONG AH FOOK
Département de Médecine sociale et de Santé publique, Université de Singapour, Singapour
- D^r H. YAMABE
Université de Kyoto, Kyoto, Japon
- D^r YANG KUANG-RE
Ecole de Médecine et Institut du Cancer, Henan, République populaire de Chine
- D^r YANG MING-LU
Ecole de Médecine de Chang-Wei, Shandong, République populaire de Chine
- D^r YANG WEN-XIAN
Ecole de Médecine et Institut du Cancer, Henan, République populaire de Chine
- Professeur O. YOSHIDA
Université de Kyoto, Kyoto, Japon
- D^r T. YOSHIMURA
Université de Médecine du Travail et d'Hygiène du Milieu, Kitakyushu, Japon
- D^r J. YOUNG
National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r F. ZAJDELA
Fondation Curie, Institut du Radium, Orsay, France
- Professeur G. ZAMPI
Université de Florence, Florence, Italie
- D^r W. ZATONSKI
Institut d'Oncologie, Varsovie
- D^r ZHANG CAI-YUN
Institut du Cancer, Beijing
- D^r ZHANG YOU HUI
Institut du Cancer, Beijing
- D^r ZHENG SU-FANG
Institut du Cancer, Beijing
- D^r C. ZOCCHETTI
Clinique de Médecine du Travail Luigi Devoto, Milan, Italie
- D^r S. J. ZUBERI
Jinnah Postgraduate Medical Centre, Karachi, Pakistan
- D^r A. ZUBIRI
Registre du Cancer de Saragosse, Saragosse, Espagne

Annexe 5

RÉUNIONS ET CONFÉRENCES-ATELIERS
ORGANISÉES PAR LE CIRC
EN 1982-1983

Réunion du comité d'examen pour les recueils: <i>Environmental Carcinogens — Selected Methods of Analysis</i> (œstrogènes de synthèse)	Lyon, 5 juillet 1982
Groupe d'experts du CIRC sur la surveillance des aspects de l'environnement liés au cancer humain	Lyon, 7-9 juillet 1982
Cours succinct sur les méthodes statistiques en épidémiologie du cancer	Lyon, 19-23 juillet 1982
Réunion du comité de planification pour l'organisation d'un symposium sur le lymphome de Burkitt	Lyon, 20-21 juillet 1982
Réunion du comité de rédaction pour une monographie sur les études du CIRC concernant le cancer œsophagien en Iran	Lyon, 3 septembre 1982
Réunion de l'Association internationale des Registres du Cancer	Lyon, 6-8 septembre 1982
Réunion du comité du programme du 8 ^e Symposium international sur les composés <i>N</i> -nitrosés, prévu à Banff, Canada, en septembre 1983	Seattle, Etats-Unis d'Amérique, 10 septembre 1982
Comité d'examen pour les recueils: <i>Selected Methods of Analysis</i>	Seattle, Etats-Unis d'Amérique, 13 septembre 1982
Etude collective sur la destruction des hydrocarbures aromatiques polycycliques	Lyon, 21 septembre 1982
Réunion du comité de planification pour l'organisation de la réunion sur «Le cancer et le vieillissement», prévue à Leningrad, en décembre 1983	Lyon, 29 septembre 1982
Réunion du sous-comité du Conseil scientifique	Lyon 30 septembre – 1 ^{er} octobre 1982
Examen des études du Centre en cours et proposées sur la nutrition et le cancer	Lyon, 30 septembre – 1 ^{er} octobre 1982
Réunion du Groupe de travail sur l'étude concernant le cancer du larynx	Lyon, 7-8 octobre 1982
Cours international sur le cancer professionnel	Kitakyushu, Japon, 12-22 octobre 1982

Réunion du Groupe de travail sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques: additifs alimentaires pour l'homme et l'animal et certaines substances naturelles	Lyon, 19-26 octobre 1982
Comité de rédaction des recueils: <i>Selected Methods of Analysis</i>	Lyon, 28-29 octobre 1982
Réunion sur l'étude du CIRC concernant les fibres minérales artificielles	Lyon, 1 ^{er} décembre 1982
Réunion du comité du programme pour l'organisation d'un symposium sur « Le nickel dans l'environnement humain », organisé à Lyon du 8 au 11 mars 1983	Luxembourg, 13-14 décembre 1982
Conseil scientifique	Lyon, 11-13 janvier 1983
Conférence-atelier sur les épreuves de mutagénicité et de cancérogénicité (avec le concours du PNUE)	Nairobi, 24 janvier - 5 février 1983
Etude internationale visant à évaluer les dangers de l'exposition aux rayonnements chez les malades atteints de cancer du col utérin	Lyon, 25-26 janvier 1983
Groupe de travail du CIRC pour la mise à jour du volume 3 des <i>Monographies du CIRC</i> : certains hydrocarbures aromatiques polycycliques et composés hétérocycliques	Lyon, 1 ^{er} -8 février 1983
Réunion intérimaire pour les recueils: <i>Selected Methods of Analysis</i>	Lyon, 10 février 1983
Réunion du comité du programme pour le 8 ^e Symposium international sur les composés N-nitrosés	Lyon, 15-16 février 1983
Symposium international sur le Nickel dans l'Environnement humain (avec le concours de la CCE, de l'IPCS, de l'POIT et du Ministère français de l'Environnement)	Lyon, 8-11 mars 1983
Réunion du comité du programme pour un symposium sur le rôle des cocancérogènes et des promoteurs chez l'homme et en cancérogenèse expérimentale (organisé à Budapest, 16-18 mai 1983)	Lyon, 22 mars 1983
Cours international sur l'épidémiologie du cancer	Karachi, Pakistan, 28 mars-12 avril 1983
Groupe de travail sur les mécanismes de la cancérogenèse chimique	Lyon, 11-15 avril 1983
Comité de Sélection des Boursiers du CIRC	Lyon, 21-22 avril 1983
Réunion sur le cancer du pancréas	Lyon, 25 avril 1983
Conseil de Direction	Lyon, 28-29 avril 1983
Symposium international sur le rôle des cocancérogènes et des promoteurs chez l'homme et en cancérogenèse expérimentale (avec le concours de l'Association hongroise contre le Cancer)	Budapest, 16-18 mai 1983

- Groupe de travail sur les relations temporelles en épidémiologie professionnelle Lyon, 24 mai 1983
- Réunion de planification pour la préparation d'une monographie sur l'analyse statistique des études de cohortes Lyon, 25-27 mai 1983
- Groupe de travail du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques: noirs de carbone, huiles minérales et certains composés nitropolycycliques Lyon, 7-14 juin 1983
- Réunion de planification pour une étude multinationale sur l'épidémiologie des néoplasies lymphoïdes Lyon, 9 juin 1983
- Réunion sur les études collectives pour les manuels sur la destruction et l'élimination des déchets de laboratoire (hydrazines) Lyon, 16-17 juin 1983
- Réunion sur les études collectives pour les manuels sur la destruction et l'élimination des déchets de laboratoire (nitrosamides) Lyon, 20-21 juin 1983
- Réunion de planification pour la préparation d'une monographie sur l'analyse statistique des épreuves de cancérogénicité de longue durée Lyon, 23-24 juin 1983
- Réunion du comité du programme pour une conférence-atelier sur le rôle de l'eau de boisson dans le cancer humain Lyon, 23 juin 1983
- Cours succinct sur les méthodes statistiques en épidémiologie du cancer Lyon, 27 juin-1^{er} juillet 1983
- Réunion du comité d'examen pour les recueils: *Selected Methods of Analysis* (fibres minérales) Londres, 29 juin 1983
- Groupe de travail sur certains aspects des recherches épidémiologiques concernant le risque éventuel de cancer dû à l'exposition à la silice. Lyon, 30 juin 1983

TRAVAILLEURS SCIENTIFIQUES ET PERSONNALITÉS
VENUS EN VISITE AU CIRC
(juillet 1982 – juin 1983)

D^r S. AARONSON*

Chemical Laboratory of Cellular and Molecular
Biology, Division of Cancer Cause and Preven-
tion, National Cancer Institute, Bethesda, MD,
Etats-Unis d'Amérique

Professeur E. D. ACHESON*

Director, MRC Unit of Environmental Epidemiology,
Southampton General Hospital, Southamp-
ton, Royaume-Uni

D^r M. ADENA

The Australian National University,
Sydney, N.S.W., Australie

D^r C. AGTHE*

Nyon, Suisse

D^r A. ANDERSEN**

Registre norvégien du Cancer, Hôpital radiologique
norvégien, Oslo

D^r V. ANISIMOV**

Laboratoire des Tumeurs expérimentales, Institut
de Recherches oncologiques N.N. Petrov, Lenin-
grad, URSS

D^r B. K. ARMSTRONG*

Director, Research Unit in Epidemiology and Pre-
ventive Medicine, The Queen Elizabeth II Medi-
cal Centre, Nedlands, W.A., Australie

D^r J. E. ASVALL

Directeur de la Gestion des Programmes, Bureau
régional pour l'Europe, Organisation mondiale de
la Santé, Copenhague

D^r F. BARIN

Laboratoire de Virologie, Centre hospitalier régio-
nal de Tours, France

D^r J. C. BARRETT*

National Institute of Environmental Health Scien-
ces, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis
d'Amérique

D^r N. BECKER

Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Hei-
delberg, République fédérale d'Allemagne

D^r G. BELVEDERE**

Institut de Recherche pharmacologique Mario Ne-
gri, Milan, Italie

D^r E. BENHAMOU

Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France

D^r A. BERLIN*

Direction de la Santé et de la Sécurité, Commission
des Communautés européennes, Luxembourg

Professeur H. B. BERN*

University of California, Berkeley, CA, Etats-Unis
d'Amérique

D^r F. BERRINO*

Institut national pour l'Etude et le Traitement des
Tumeurs, Milan, Italie

D^r P. BERTAZZI**

Clinique de Médecine du Travail Luigi Devoto,
Milan, Italie

Professeur E. BJELKE*

Institut d'Hygiène et de Médecine sociale, Univer-
sité de Bergen, Hôpital d'Haukeland, Bergen,
Norvège

D^r A. BJORNSSON*

Hadleknisdeild, Landspítalans, Reykjavik

D^r S. BINGHAM**

Dunn Clinical Nutrition Centre, Cambridge,
Royaume-Uni

D^r A. L. BLACK

Medical Services Adviser, Australian Department
of Health, Woden, A.C.T., Australie

* Membre d'un groupe de travail

** Consultant ou conseiller temporaire

- D^r N. N. BLINOV**
Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov,
Leningrad, URSS
- D^r P. M. BLUMBERG**
Laboratory of Experimental Pathology, National
Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis
d'Amérique
- D^r B. BLUMENSTEIN**
University of Washington, Seattle, WA, Etats-Unis
d'Amérique
- D^r H. BLUMENTHAL*
Director, Division of Toxicology, Bureau of Foods,
Food and Drug Administration, Washington,
DC
- Professeur P. BOGOVSKI*
Directeur, Institut de Médecine expérimentale &
clinique, Tallinn, Estonie, URSS
- D^r J. D. BOICE, Jr*
National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-
Unis d'Amérique
- D^r A. M. BOLANDER**
Bureau central de Statistiques, Stockholm
- D^r R. C. VON BORSTEL*
Department of Genetics, University of Alberta,
Edmonton, Alberta, Canada
- D^r F. X. BOSCH**
Hôpital provincial, Gérone, Espagne
- Professeur E. BOYLAND*
London School of Hygiene and Tropical Medicine,
Londres
- D^r P. BOYLE**
West of Scotland Cancer Surveillance Unit, Greater
Glasgow Health Board, Glasgow, Ecosse, Royau-
me-Uni
- D^r M. BRACH*
Département des Rayonnements, Clinique univer-
sitaire des Femmes, Munich, RFA
- Professeur N. BRESLOW**
Department of Biostatistics, University of Wa-
shington, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r L. W. van BROEKHOVEN*
Centre de Recherches agrobiologiques, Wagenin-
gen, Pays-Bas
- D^r P. BROOKES
Institute of Cancer Research, Chalfont St Giles,
Royaume-Uni
- D^r G. BRUBAKER**
Shirati Hospital, Musoma, Tanzanie
- D^r W. R. BRUCE*
Director, Ludwig Institute for Cancer Research,
Toronto, Ontario, Canada
- D^r G. T. BRYAN*
Wisconsin Clinical Cancer Center, University of
Wisconsin, Madison, WI, Etats-Unis d'Amé-
rique
- D^r T. CALLIHAN*
St. Jude Children's Research Hospital, Memphis,
TN, Etats-Unis d'Amérique
- D^r R. A. CARTWRIGHT**
Yorkshire Regional Cancer Organization, Cook-
ridge Hospital, Leeds, Royaume-Uni
- D^r N. CASCINELLI*
Institut national pour l'Etude et le Traitement des
Tumeurs, Milan, Italie
- D^r W. CAVENEE*
Howard Hughes Medical Institute, University of
Utah, Salt Lake City, UT, Etats-Unis d'Amé-
rique
- D^r P. A. CERUTTI*
Directeur, Département de la Cancérogenèse, Insti-
tut suisse de Recherches expérimentales sur le
Cancer, Epalinges-sur-Lausanne, Suisse
- M. P. CHAVEAS
Consul général, Consulat des Etats-Unis, Lyon,
France
- Professeur N. W. CHOI*
Epidemiology and Biostatistics, Manitoba Cancer
Treatment and Research Foundation, Winnipeg,
Manitoba, Canada
- D^r I. CHOUROULINKOV**
Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer,
Villejuif, France
- D^r E. A. CLARKE*
Division of Epidemiology and Statistics, The Onta-
rio Cancer Treatment and Research Foundation,
Toronto, Ontario, Canada

- Mme J. CLAUDE**
Institut de Documentation, d'Information et de Statistiques, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
- D^r P. COLE*
Department of Public Health, University of Alabama, Birmingham, AL, Etats-Unis d'Amérique
- D^r M. COLEMAN*
Epidemiological Monitoring Unit, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres
- D^r H. J. A. COLLETTE**
Preventicon, Utrecht, Pays-Bas
- D^r H. CONTI**
Service de Cancérogénèse environnementale, d'Epidémiologie et de Prévention, Institut Regina Elena, Rome
- Mme P. COOK-MOZZAFFARI**
Department of Social and Community Medicine, University of Oxford, Royaume-Uni
- M. COURSAGET
Institut de Virologie, Tours, France
- D^r R. A. F. COX*
Phillips Petroleum Co. Europe Africa, Londres
- D^r V. CRADDOCK**
Medical Research Council Laboratories, Carshalton, Surrey, Royaume-Uni
- Professeur M. CREPET*
Institut de Médecine du Travail, Padoue, Italie
- Professeur M. CRESPI**
Centre de Prévention des Tumeurs, Institut Regina Elena, Rome
- D^r D. M. CRIPPS
Department of Human Oncology, University of Wisconsin, Madison, WI, Etats-Unis d'Amérique
- D^r P. CROSIGNANI**
Institut national pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Milan, Italie
- D^r J. W. CULLEN
National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r C. C. CULVENOR*
Commonwealth Scientific & Industrial Research Organization, Division of Animal Health, Parkville, Victoria, Australie
- D^r J. CUMMINGS**
Dunn Clinical Nutrition Centre, Cambridge, Royaume-Uni
- D^r P. B. CZEDICK-EYSEMBERG**
Autriche Unilever GmbH, Vienne
- D^r D. L. DAVIS
Environmental Law Institute, Washington, DC
- D^r P. DECOUPLÉ*
Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health-Related Professions, University of Arizona, Tucson, AZ, Etats-Unis d'Amérique
- M. P. DELFOSSE**
Crisnée, Belgique
- D^r G. DELLA PORTA
Directeur, Division d'Oncologie expérimentale, Institut national pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Milan, Italie
- D^r L. DOBROSSY
Fonctionnaire régional pour le Cancer, Bureau régional de l'Europe, Copenhague
- M. J. DODGSON**
Institute of Occupational Medicine, Edimbourg, Ecosse, Royaume-Uni
- Professeur J. DUDECK
Université de Giessen, République fédérale d'Allemagne
- D^r J. F. DUNNE**
Secrétariat, Comité sur les projets de recherche portant sur l'être humain, OMS, Genève, Suisse
- D^r D. DUNSTAN
Medical Research Council, Londres
- Professeur H. EGAN*
Laboratory of the Government Chemist, Londres
- D^r G. ELLEN*
Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas
- D^r J. M. ELWOOD*
Department of Community Health, University of Nottingham, Royaume-Uni

- D^r A. ENGLUND*
Directeur exécutif, Union internationale contre le
Cancer, Genève, Suisse
- Professeur M. A. EPSTEIN
Chairman, MRC Cell Board Subcommittee, Medi-
cal Research Council, Londres
- D^r E. P. van der ESCH
Institut du Cancer des Pays-Bas, Amsterdam
- Professeur H. J. EVANS*
MRC Clinical & Population Cytogenetics Unit,
Western General Hospital, Edimbourg, Ecosse,
Royaume-Uni
- D^r V. J. FERON*
Division TNO de Recherches sur la Nutrition et
l'Alimentation, Zeist, Pays-Bas
- D^r D. FINE*
New England Institute for Life Sciences, Waltham,
MA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r L. FISHBEIN*
National Center for Toxicological Research, Jeffer-
son, AR, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur R. FLAMANT*
Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France
- Professeur V. FOURNIER*
Centre universitaire de Gynécologie et d'Obsté-
trique, Heidelberg, République fédérale d'Al-
lemagne
- Professeur A. J. FOX*
City University, Londres
- D^r P. FRASER*
London School of Hygiene and Tropical Medicine,
Londres
- D^r J. FRAUMENI*
National Cancer Institute, National Institutes of
Health, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r R. FRENTZEL-BEYME*
Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Hei-
delberg, République fédérale d'Allemagne
- Mme I. FREUND*
Département de Radiologie gynécologique, Clini-
que universitaire des Femmes, Göttingen, Répu-
blique fédérale d'Allemagne
- Professeur R. FRISCHKORN*
Département de Radiologie gynécologique, Clini-
que universitaire des Femmes, Göttingen, Répu-
blique fédérale d'Allemagne
- Professeur E. GALLO
Service de la Santé publique, Pordenone, Italie
- D^r C. GARDNER*
Cancer Research Unit, University of York, York,
Royaume-Uni
- D^r M. GARDNER**
MRC Environmental Epidemiology Unit, South-
ampton General Hospital, Southampton, Royau-
me-Uni
- D^r J. J. GART*
National Cancer Institute, Biometry Branch, Be-
thesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- M. J. GEDDES**
Cape Insulation Ltd, Stirling, Royaume-Uni
- D^r M. GEDDES
Centre pour l'Etude et la Prévention oncologiques,
Florence, Italie
- Professeur A. GEORGI**
Institut de Pathologie, Hannover-Kleefeld, Répu-
blique fédérale d'Allemagne
- D^r A. GESER*
Ecully, France
- D^r C. R. GILLIS
West of Scotland Cancer Intelligence Unit, Glas-
gow, Ecosse, Royaume-Uni
- D^r I. GLASUNOV*
Division des Maladies non transmissibles, Organi-
sation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- D^r A. GOCMEN
Wisconsin Clinical Cancer Center, University of
Wisconsin, Madison, WI, Etats-Unis d'Amé-
rique
- Professeur J. R. GOLDSMITH*
Unité d'Epidémiologie et d'Evaluation sanitaire,
Centre universitaire des Sciences de la Santé,
Beersheva, Israël
- Mlle R. GOOSENS**
Belgrade, Namur, Belgique
- D^r A. GOUDEAU
Laboratoire de Virologie, Tours, France
- D^r V. I. GRABAIKAS
Division des Maladies non transmissibles, Organi-
sation mondiale de la Santé, Genève, Suisse

- D^r T. B. GRAGE*
Department of Surgery, Medical School, Minneapolis, MN, Etats-Unis d'Amérique
- D^r S. GRAHAM*
Department of Social & Preventive Medicine, State University of New York, Buffalo, NY, Etats-Unis d'Amérique
- D^r A. GRASSI**
Institut Regina Elena, Rome
- D^r M. GREAVES*
Imperial Cancer Research Foundation, Londres
- D^r L. GRICIUTE**
Institut d'Oncologie, Ministère de la Santé, Vilnius, RSS de Lituanie, URSS
- D^r R. A. GRIESEMER*
Biology Division, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN, Etats-Unis d'Amérique
- D^r G. W. GRIGG
Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization, Sydney, N.S.W., Australie
- Professeur G. GRIMMER**
Institut de Biochimie pour les Cancérogènes de l'Environnement, République fédérale d'Allemagne
- D^r P. GROVER*
Institute of Cancer Research, Chester Beatty Research Institute, Londres
- Professeur B. GUSTAFSSON*
Département des Recherches en Milieu stérile, Institut Karolinska, Stockholm
- Professeur J. A. GUSTAFSSON
Département de Nutrition médicale, Institut Karolinska, Stockholm
- D^r M. HAKAMA**
Registre finlandais du Cancer, Helsinki
- Professeur S. HAKAMORI
Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r A. HAMBERGER*
Department of Radiotherapy, M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute, Texas Medical Center, Houston, TX, Etats-Unis d'Amérique
- D^r M. HAMBIDGE**
Medical Center, University of Colorado, Denver, CO, Etats-Unis d'Amérique
- D^r M. L. HATTULA
Département de Biologie cellulaire, Université de Jyväskylä, Jyväskylä, Finlande
- Professeur H. zur HAUSEN*
Institut de Virologie, Centre d'Hygiène, Clinique universitaire Albert Ludwig, Fribourg-en-Brisgau, République fédérale d'Allemagne
- D^r R. HAYES*
Institut d'Oncologie sociale, Rotterdam, Pays-Bas
- D^r R. G. HAYES**
Joint European Medical Research Board, Craven Arms, Shropshire, Royaume-Uni
- D^r R. A. HEACOCK
Research Programs Directorate, Health and Welfare, Ottawa
- D^r C. A. van der HEIJDEN*
Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas
- D^r T. HEINONEN**
Institut de Médecine du Travail, Helsinki
- D^r H. HELLBERG
Directeur, Coordination de la stratégie de la santé pour tous, OMS, Genève, Suisse
- D^r D. HÉMON
U. 170, INSERM, Villejuif, France
- Mme M. HERMANN*
Institut français du Pétrole, Rueil-Malmaison, France
- D^r C. HILL*
Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France
- D^r J. HILL**
Pilkington Brothers Ltd, St. Helens, Royaume-Uni
- D^r M. HILL*
The Bacterial Metabolism Research Laboratory, PHLS CAMR, Salisbury, Royaume-Uni
- D^r T. HIRAYAMA**
Institut de Recherche du Centre national du Cancer, Tokyo
- D^r I. HIRONO*
Institut des Sciences médicales, Université de Tokyo, Tokyo

- D^r Z. HLASIVEC*
Centre de Radiothérapie, Institut d'Oncologie,
Prague
- D^r J. C. M. van der HOEVEN*
Université agricole, Biotechnion, Wageningen,
Pays-Bas
- D^r D. HOFFMANN*
Naylor Dana Institute for Disease Prevention, Ame-
rican Health Foundation, Valhalla, NY, Etats-
Unis d'Amérique
- D^r M. HOFNUNG*
Institut Pasteur, Paris
- D^r M. HOLLSTEIN**
The University of California, Berkeley, CA, Etats-
Unis d'Amérique
- Professeur B. HOLMBERG*
Conseil national de la Sécurité et de l'Hygiène pro-
fessionnelles, Solna, Suède
- D^r B. HOOD**
Département de Médecine interne, Hôpital général,
Malmö, Suède
- M. J. B. HORN*
Cabot Carbon Ltd, South Wirral, Royaume-Uni
- D^r G. HOWE*
NCIC Epidemiology Unit, University of Toronto,
Toronto, Ontario, Canada
- D^r E. HUBERMAN*
Argonne National Laboratory, Argonne, IL, Etats-
Unis d'Amérique
- Professeur G. B. HUTCHISON*
Department of Epidemiology, Harvard School of
Public Health, Boston, MA, Etats-Unis d'Amé-
rique
- D^r J. IDLE
Department of Pathology, St. Mary's Hospital Me-
dical School, Londres
- D^r N. ITO*
Ecole de Médecine de l'Université, Nagoya, Ja-
pon
- Professeur O. H. IVERSEN**
Université d'Oslo, Institut de Pathologie, Oslo
- Professeur J. JACOB*
Institut de Biochimie pour les Cancérogènes de l'En-
vironnement, Ahrensburg, République fédérale
d'Allemagne
- D^r P. C. JACQUIGNON*
Chargé de Mission, Mission des Etudes et de la
Recherche, Ministère de l'Urbanisme et du Loge-
ment, Neuilly-sur-Seine, France
- D^r O. M. JENSEN*
Directeur, Registre danois du Cancer, Copen-
hague
- D^r J. G. T. JOHANSSON*
Chemical-Environment Department, SRI Interna-
tional, Menlo Park, CA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r J. KALDOR**
Nedlands, W.A., Australie
- Professeur P. J. KALLIOKOSKI*
Département d'Hygiène industrielle, Université de
Kuopio, Kuopio, Finlande
- D^r W. W. KAMEL
King Faisal Speciality Hospital, Riyad, Arabie
Saoudite
- D^r A. KAPLAN
Frederik Cancer Research Center, Frederick, MD,
Etats-Unis d'Amérique
- D^r W. KARCHER*
Petten Establishment, Commission des Commu-
nautés européennes, Petten, Pays-Bas
- D^r M. I. KELSEY*
Division of Cancer Cause and Prevention, National
Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis
d'Amérique
- D^r I. KEMP**
Information Services Division, Common Services
Agency for Scottish Health Service, Edimbourg,
Ecosse, Royaume-Uni
- D^r V. KHUDDOLEY*
Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov,
Leningrad, URSS
- D^r J. KIELER
Laboratoire Fibiger, Copenhague
- D^r L. KINLEN*
Imperial Cancer Research Fund, Radcliffe Infirma-
ry, Oxford, Royaume-Uni
- D^r U. W. E. KIRSTEIN
Université d'Essen, Essen, République fédérale
d'Allemagne

- D^r T. KITAGAWA**
Institut du Cancer, Tokyo
- D^r K. E. KJØRSTAD*
Hôpital radiologique norvégien, Oslo
- D^r P. KLEIHUES**
Clinique universitaire Albert Ludwig, Institut de
Pathologie, Fribourg-en-Brisgau, République fédé-
rurale d'Allemagne
- D^r J. KMET**
Ljubljana, Yougoslavie
- D^r N. KOBAYASHI
Université de Tokyo, Tokyo
- D^r G. KOLAR
Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Hei-
delberg, République fédérale d'Allemagne
- D^r H. W. de KONING
Risques de l'Environnement et Protection alimen-
taire, Division de l'Hygiène du Milieu, OMS,
Genève, Suisse
- D^r J. KOZIOROWSKA**
Institut de Recherche sur les Médicaments et de
Pharmacovigilance, Varsovie
- Professeur M. KRAMER*
Société Hoechst, Francfort-sur-le-Main, Républi-
que fédérale d'Allemagne
- D^r D. KREWSKI*
Environmental Health Center, Ottawa, Ontario,
Canada
- D^r R. KROES*
Institut CIVO — Toxicologie & Nutrition, Zeist,
Pays-Bas
- D^r H. M. A. de KRUIFF*
Institut national de l'Approvisionnement en Eau,
Leidschendam, Pays-Bas
- D^r V. A. KRUTOVSKIKH*
Centre national de Recherche sur le Cancer, Mos-
cou
- D^r H. KUCERA*
Département des Rayonnements, Clinique univer-
sitaire des Femmes I et II, Vienne
- D^r H. KUNTE*
Institut d'Hygiène, Mayence, République fédérale
d'Allemagne
- Professeur W. KUNZ
Institut de Biochimie, Centre allemand de Recher-
che sur le Cancer, Heidelberg, République fédé-
rale d'Allemagne
- D^r T. KUROKI**
Institut des Sciences médicales, Université de To-
kyo, Tokyo
- D^r K. KURPPA*
Institut de Médecine du Travail, Helsinki
- D^r E. N. LADOV*
Manager, Production Safety Information, Mobil Oil
Corporation, New York, NY, Etats-Unis d'Amé-
rique
- Professeur A. R. M. LAFONTAINE*
Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie, Ministère de
la Santé publique et de la Famille, Bruxelles
- D^r M. LAFONTAINE*
I.N.R.S., Centre de Recherche de Nancy, Vandœu-
vre, France
- D^r R. J. LAIB**
Institut de Pharmacologie, Département de Toxi-
cologie, Mayence, République fédérale d'Alle-
magne
- D^r M. LANG**
EFLAB OY, Helsinki
- D^r B. LANGHOLTZ**
Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Hei-
delberg, République fédérale d'Allemagne
- Mme J. LEE
Medical Research Council, Londres
- D^r P. N. LEE*
Sutton, Royaume-Uni
- D^r W. LEHMANN*
Clinique universitaire d'Otorhinolaryngologie, Hô-
pital cantonal, Genève, Suisse
- D^r E. LEPARSKI
Lutte contre la Maladie, Bureau régional de l'Eu-
rope, Copenhague
- D^r L. S. LEVY*
The University of Aston in Birmingham, Birming-
ham, Royaume-Uni
- D^r H. LIBER*
Department of Nutrition and Food Science, Massa-
chusetts Institute of Technology, Cambridge,
MA, Etats-Unis d'Amérique

D^r J. C. LIMASSET*

Institut national de Recherche et de Sécurité, Vandœuvre-lès-Nancy, France

D^r W. LINANDER**

European Insulation Manufacturers Association, Roskilde, Danemark

D^r A. LINSSELL**

Londres

D^r H. LISCO**

Harvard Medical School, Department of Anatomy, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique

Professeur A. LOCHMULLER*

Département des Rayonnements, Clinique universitaire des Femmes, Munich, République fédérale d'Allemagne

D^r P. B. LODER

Medical Research Council, Londres

D^r A. D. LOPEZ

Diffusion des Renseignements statistiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse

D^r P. LOUISOT

Faculté de médecine Lyon-Sud, Oullins, France

Professeur A. B. LOWENFELS

New York Medical College, Westchester County Medical Center, Valhalla, NY, Etats-Unis d'Amérique

D^r J. W. LOWN**

Department of Chemistry, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

D^r G. W. LUCIER*

Laboratory of Pharmacology, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique

D^r E. de LUSTIG

Institut d'Oncologie Angel H. Roffo, Faculté de Médecine, Buenos Aires

Mlle E. LYNGE*

Registre danois du Cancer, Copenhague

Professeur T. MACK*

Cancer Surveillance Program, University of Southern California, 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*

Fels Research Institute, Temple University, School of Medicine, Philadelphie, PA, Etats-Unis d'Amérique

D^r I. MAGRATH*

National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique

D^r V. MAHER**

Michigan State University, Carcinogenesis Laboratory, College of Osteopathic Medicine, East Lansing, MI, Etats-Unis d'Amérique

D^r H. MAHLER

Directeur général, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse

Mme N. MAMELLE

INSERM, Université Claude-Bernard, Villeurbanne, France

D^r B. MANSOURIAN

Bureau de la Promotion et du Développement de la Recherche, OMS, Genève, Suisse

Mlle F. MARCENAC

INSA, Villeurbanne, France

D^r C. MARTIN*

Cancer Research Unit, University of York, Heslington, Royaume-Uni

D^r R. MASIRONI*

Division des Maladies non transmissibles, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse

D^r R. MASSEY

Ministry of Agriculture, Fisheries & Food, Norwich, Royaume-Uni

D^r D. MATKIN

Group Research and Development Centre, British American Tobacco Co., Ltd, Southampton, Royaume-Uni

D^r E. MATSUNAGA*

Institut national de Génétique, Mishima, Japon

Professeur T. MATSUSHIMA*

Institut des Sciences médicales, Département d'Oncologie moléculaire, Tokyo

- D^r F. de MATTEIS
Medical Research Council, Toxicology Unit, Carshalton, Surrey, Royaume-Uni
- D^r K. E. McCALEB*
Chemical-Environmental Department, Stanford Research Institute International, Menlo Park, CA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r J. J. McCORMICK**
Michigan State University, Carcinogenesis Laboratory, College of Osteopathic Medicine, East Lansing, MI, Etats-Unis d'Amérique
- D^r A. J. McMICHAEL**
Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization, Adélaïde, S.A., Australie
- D^r B. MECHLER**
Centre universitaire de Biologie, Bâle, Suisse
- D^r W. H. MEHNERT*
Institut central de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences de la République démocratique allemande, Berlin-Buch
- D^r L. MELENDEZ
Office international des Epizooties, Paris
- D^r M. L. MENDELSON*
Biomedical Division, Laurence Livermore Laboratory, Livermore, CA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r F. MENÉGOZ
Registre des Tumeurs, Grenoble, France
- Professeur M. MERCIER*
Programme international sur la Sécurité des Substances chimiques, Division de l'Hygiène du Milieu, OMS, Genève, Suisse
- D^r F. MERLETTI**
Institut d'Anatomie pathologique, Turin, Italie
- D^r R. MERMELSTEIN*
Xerox Corporation, Rochester, NY, Etats-Unis d'Amérique
- D^r H. MÉTIVIER
Institut de Protection et de Sûreté nucléaires, Montrouge, France
- M. J. MEYER
Centre interdépartemental médico-chirurgical, Hauteville, France
- Professeur A. B. MILLER**
Director, Epidemiology Unit, National Cancer Institute, Toronto, Ontario, Canada
- D^r N. MIRONOV**
Centre national de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou
- Professeur U. MOHR*
Ecole de Médecine de Hanovre, Hanovre, République fédérale d'Allemagne
- D^r R. M. MOLE*
Heath Barrows, Oxford, Royaume-Uni
- D^r W. C. MOLONEY*
Hematology Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur R. MONIER**
Centre national de la Recherche scientifique, Paris
- D^r A. del MORAL ALDAZ*
Directeur, Institut de la Santé, Pampelune, Espagne
- Professeur R. MORNEX*
Président du Comité de Coordination des Etudes médicales, Lyon, France
- D^r R. MOUSTACCHI
Institut Curie, Orsay, France
- D^r L. A. MOUSTAFA*
Programme international sur la Sécurité des Substances chimiques, Unité de recherche interrégionale, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique
- D^r F. E. NEAL*
Weston Park Hospital, Sheffield, Royaume-Uni
- Professeur A. L. NERI
Department of Epidemiology, University of Ottawa
- D^r S. NESNOW*
Health Effects Research Laboratory, US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique
- D^r P. NETTESHEIM*
National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique
- D^r N. NEUBERGER*
Institut d'Hygiène du Milieu, Université de Vienne, Vienne

Professeur D. NEUBERT*

Institut de Toxicologie et de Pharmacologie embryonnaire, Université libre de Berlin, Berlin (Ouest)

D^r K. NISHIOKA**

Institut métropolitain des Sciences médicales, Tokyo

D^r J. R. NIXON**

Chelsea College, University of London, Londres

D^r G. T. O'CONNOR*

Office of International Affairs, National Cancer Institute, Department of Health and Human Services, Washington, DC

D^r E. OLAYA

Annonay, France

D^r J. OLSEN**

Registre danois du Cancer, Copenhague

D^r C. OLWENY*

Consultant extérieur, Centre de Recherche sur les Maladies tropicales, Ndola, Zambie

Professeur OON CHONG-JIN

Département universitaire de Médecine, Hôpital général, Singapour

D^r J. OSPINA

Institut national du Cancer, Bogotá, Colombie

D^r R. OSTROWSKI*

Division of Safety, National Institutes of Health, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique

D^r H. OTT*

Commission des Communautés européennes, Bruxelles

M. F. PAGAN

«Il Piccolo», Trieste, Italie

D^r M. PALMER*

Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester, Royaume-Uni

D^r R. PANG

Hôpital D^r Cipto Mangundusumo, Djakarta, Indonésie

Professeur D. de PAOLA

Université fédérale de Rio de Janeiro, Brésil

Professeur di PAOLO

Directeur général de la Santé publique, Pordenone, Italie

D^r J. PAUL

The Beatson Institute for Cancer Research, Wolfson Laboratory for Molecular Pathology, Glasgow, Ecosse, Royaume-Uni

D^r A. E. PEGG**

Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, PA, Etats-Unis d'Amérique

D^r M.-H. PÉJOVIC*

Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France

D^r E. de la PENA

Conseil de la Recherche scientifique, Madrid

D^r G. PÉQUIGNOT*

Chef de la Section Nutrition, Division de la Recherche médico-sociale, INSERM, le Vésinet, France

Professeur G. PERIN

Direction multizonale de la Prévention, Pordenone, Italie

D^r F. PERRELLA**

McArdle Laboratory for Cancer Research, Madison, WI, Etats-Unis d'Amérique

D^r H. A. PETERS

Department of Human Oncology, Wisconsin Clinical Cancer Center, Madison, WI, Etats-Unis d'Amérique

M. J. PETO**

ICRF Cancer Epidemiology and Clinical Trials Unit, University of Oxford, Oxford, Royaume-Uni

D^r R. PETO*

Clinical Trials Service Unit, Radcliffe Infirmary, Oxford, Royaume-Uni

D^r F. PETTERSSON*

Département de Gynécologie, Hôpital Karolinska, Stockholm

D^r Q. T. PHAM

INSERM, Vandœuvre-lès-Nancy, France

D^r H. C. PITOT*

Director, McArdle Laboratory for Cancer Research, University of Wisconsin, Madison, WI, Etats-Unis d'Amérique

- D^r V. POMPE-KIRN*
Registre du Cancer de Slovénie, Institut d'Oncologie, Ljubljana, Yougoslavie
- D^r V. PONOMARKOV*
Laboratoire d'Oncologie, Centre national de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou
- Mlle J. POWELL**
Birmingham Cancer Registry, Queen Elizabeth Medical Centre, Birmingham, Royaume-Uni
- D^r R. PREUSSMANN*
Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Institut de Toxicologie et de Chimiothérapie, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
- D^r P. PRIOR*
Birmingham Cancer Registry, Queen Elizabeth Medical Centre, Birmingham, Royaume-Uni
- Professeur G. C. RABOTTI**
Collège de France, Paris
- D^r N. T. RACOVEANU*
Unité de Médecine radiologique, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- Professeur M. F. RAJEWSKY*
Institut de Biologie cellulaire, Université d'Essen, Essen, République fédérale d'Allemagne
- D^r C. RAMEL*
Laboratoire Wallenberg, Université de Stockholm, Stockholm
- D^r C. RAPPE*
Département de Chimie organique, Université d'Umeå, Umeå, Suède
- M. L. RAYMOND**
Registre genevois des Tumeurs, Genève, Suisse
- D^r F. REPETTO*
Comité consultatif régional pour la Santé, Milan, Italie
- D^r S. RIAZUDDIN*
The Nuclear Institute for Agriculture and Biology, Faisalabad, Pakistan
- D^r J. M. RICE
National Cancer Institute, Department of Health and Human Services, Frederick, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r A. RIMPELA*
Registre finlandais du Cancer, Helsinki
- Professeur G. RIOTTON**
Registre genevois des Tumeurs, Genève, Suisse
- Professeur M. ROBERFROID*
Université catholique de Louvain, Bruxelles
- D^r C. ROSENFELD*
Directeur, Unité de Recherche sur la Différenciation hématopoïétique normale et pathologique, Villejuif, France
- Professeur H. S. ROSENKRANZ*
Director, Case Western Reserve University, Center for the Environmental Health Sciences, School of Medicine, Cleveland, OH, Etats-Unis d'Amérique
- D^r A. ROSENQUIST*
Bureau domestique de l'Association des Agriculteurs danois, Skanderborg, Danemark
- D^r L. ROSSI
Laboratoire de Cancérogenèse *in vivo*, Institut pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Gênes, Italie
- D^r C. RUMEAU-ROUQUETTE
Rédacteur en chef, Revue d'Epidémiologie et de Santé publique, Villejuif, France
- D^r R. W. RYDER**
Medical Research Council Laboratories, Fajara, Gambie
- D^r R. SAFFHILL**
Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester, Royaume-Uni
- D^r U. SAFFIOTTI*
Division of Cancer Cause and Prevention, National Cancer Institute, Frederick, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r H. SANCHO-GARNIER
Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France
- D^r E. B. SANSONE*
Environmental Control and Research Laboratory, National Cancer Institute, Frederick, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r G. SARFATY
New South Wales State Cancer Council, Sydney, Australie

- D^r R. SCALA***
Exxon Corporation, East Millstone, NJ, Etats-Unis
d'Amérique
- D^r P. SCHAFFER**
Département d'Hygiène, Faculté de Médecine, Uni-
versité Louis-Pasteur, Strasbourg, France
- D^r E. SCHIFFLERS**
Facultés de Namur, Département de Mathématis-
ques, Namur, Belgique
- M. K. SCHLAEFER**
Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Insti-
tut de Documentation, d'Information et de Sta-
tistique, Heidelberg
- D^r H. SCHMID***
Centre universitaire de Gynécologie et d'Obsté-
trique, Heidelberg, République fédérale d'Alle-
magne
- D^r G. SCHOU**
Registre danois du Cancer, Copenhague
- Professeur S. SCHRAUB**
Registre des Tumeurs du Doubs, Besançon,
France
- D^r P. L. SCHULLER***
Institut national de la Santé publique, Bilthoven,
Pays-Bas
- Professeur R. SCHULTE-HERMANN****
Institut de Toxicologie et de Pharmacologie, Uni-
versité Philipps, Marbourg, République fédérale
d'Allemagne
- D^r M. D. SCHULZ***
Department of Radiation Medicine, Massachusetts
General Hospital, Boston, MA, Etats-Unis
d'Amérique
- D^r M. SCHUMACHER****
Institut de Statistiques médicales, Université de
Heidelberg, Heidelberg, République fédérale
d'Allemagne
- D^r R. SCRIBAN***
Ecole nationale supérieure des Industries agricoles
et alimentaires, Douai, France
- D^r J. K. SELKIRK***
Biology Division, Oak Ridge National Laboratory,
Oak Ridge, TN, Etats-Unis d'Amérique
- D^r N. P. SEN***
Food Research Division, Health Protection Branch,
Sir F. Banting Research Center, Ottawa, Ontario,
Canada
- D^r A. P. SENIORI****
Centre pour les Maladies sociales et la Médecine
préventive, Florence, Italie
- Professeur M. SEPETJAN**
Université Claude-Bernard, Lyon, France
- Général SEPETJAN**
Ecole de Santé militaire, Lyon, France
- D^r M. SHARRAIT***
The British Petroleum Company Ltd, Medical De-
partment, Sunbury-on-Thames, Royaume-Uni
- D^r P. SHUBIK***
Green College, Radcliffe Observatory, Oxford,
Royaume-Uni
- D^r S. M. SIEBER***
National Cancer Institute, National Institutes of
Health, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r K. SIGURDSSON**
Directeur, Clinique de Dépistage du Cancer du Col
utérin, Association islandaise contre le Cancer,
Reykjavik
- D^r L. SIMINOVITCH***
Department of Medical Genetics, University of
Toronto, Toronto, Canada
- D^r R. C. SIMPSON***
Nutrition and Quality, Nabisco Branch, Wilton,
CT, Etats-Unis d'Amérique
- D^r B. SINGER**
Department of Molecular Biology, University of
California, Berkeley, CA, Etats-Unis d'Amé-
rique
- D^r T. J. SLAGA***
University of Texas System Cancer Center, Smiths-
ville, TX, Etats-Unis d'Amérique
- D^r P. SMITH***
British Food Manufacturers Industries Research
Association, Leatherhead, Royaume-Uni
- M. P. G. SMITH****
Department of Medical Statistics and Epidemiol-
ogy, London School of Hygiene and Tropical Me-
dicine, Londres

- Professeur A. SOMOGYI*
Institut fédéral de la Santé, Berlin (Ouest)
- D^r A. SORS*
Commission des Communautés européennes,
Bruxelles
- D^r B. SPIEGELHALDER*
Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Insti-
tut de Toxicologie et de Chimiothérapie, Heidel-
berg, République fédérale d'Allemagne
- D^r A. STACCHINI*
Institut supérieur de la Santé, Rome
- D^r R. STAHLMANN*
Institut de Toxicologie et de Pharmacologie em-
bryonnaire, Berlin (Ouest)
- D^r M. STAQUET*
Centre des Données de l'OERTC, Bruxelles
- Professeur R. STEELE
Department of Community Health and Epidemio-
logy, Kingston, Ontario, Canada
- D^r R. W. STEPHANY*
Institut national de la Santé publique, Bilthoven,
Pays-Bas
- D^r N. H. STERNBY**
Département de Pathologie, Université de Lund,
Hôpital général, Malmö, Suède
- D^r B. W. STEWART*
New South Wales Cancer Council, School of Patho-
logy, Kensington, NSW, Australie
- D^r H. F. STICH
Environmental Carcinogenesis Unit, B. C. Cancer
Research Center, Vancouver, BC, Canada
- D^r H. H. STORM
Registre danois du Cancer, Copenhague
- D^r M. STOVALL*
Physics Department, M.D. Andersen Hospital and
Tumor Institute, Texas Medical Center, Houston,
TX, Etats-Unis d'Amérique
- D^r H. SUGAWARA
Institut de Recherches physiques et chimiques,
Saitama-ken, Japon
- Professeur T. SUGIMURA**
Institut de Recherche du Centre national du Cancer,
Tokyo
- D^r F. M. SULLIVAN*
Department of Pharmacology, Guy's Hospital Me-
dical School, Londres
- D^r S. R. TANNENBAUM*
Massachusetts Institute of Technology, Cambridge,
MA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r R. TARDIFF*
National Research Council, Assembly of Life Scien-
ces, Washington, DC
- D^r R. E. TARONE*
National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-
Unis d'Amérique
- D^r H. TASKINEN*
Institut de Médecine du Travail, Helsinki
- D^r D. TECULESCU
INSERM, Vandœuvre-lès-Nancy, France
- D^r B. TEICHMANN*
Académie des Sciences de la République démocra-
tique allemande, Institut central de Recherche sur
le Cancer, Berlin-Buch
- D^r G. TELLING*
Unilever Research Laboratory, Sharnbrook,
Royaume-Uni
- D^r L. TEPPO*
Registre finlandais du Cancer, Institut de Recher-
ches statistiques et épidémiologiques sur le Can-
cer, Helsinki
- D^r B. TERRACINI*
Institut d'Anatomie pathologique, Université de
Turin, Turin, Italie
- D^r W. G. THILLY*
Department of Nutrition and Food Science, Massa-
chusetts Institute of Technology, Cambridge,
MA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r D. C. THOMAS**
Département d'Epidémiologie et de la Santé, Uni-
versité McGill, Montréal, Québec, Canada
- M. G. K. THOMPSON**
Conseil interorganisations, Nations Unies, Genève,
Suisse
- M. P. THORPE**
Directeur, Section d'Information et de Documenta-
tion agricoles, Institut royal tropical, Amsterdam.
Pays-Bas

- D^r THORTIM
British American Tobacco Co. Ltd, Southampton,
Royaume-Uni
- D^r D. THURNHAM
London School of Hygiene and Tropical Medicine,
Londres
- D^r E. TRELL**
Département de Médecine interne, Hôpital général,
Malmö, Suède
- Professeur D. TRICHOPOULOS**
Université d'Athènes, Athènes
- M. P. TROTNER**
Common Services Agency for Scottish Health Ser-
vice, Edimbourg, Ecosse, Royaume-Uni
- Professeur R. TRUHAUT*
Centre de Recherches toxicologiques, Faculté des
Sciences pharmaceutiques et biologiques, Uni-
versité René-Descartes, Paris
- D^r S. P. TUCKER*
National Institute for Occupational Safety and
Health, Public Health Service, Robert A. Taft
Laboratories, Cincinnati, OH, Etats-Unis
d'Amérique
- D^r H. TULINIUS**
Registre islandais du Cancer, Reykjavik
- Professeur H. A. TYROLER*
The School of Public Health, The University of
North Carolina, Chapel Hill, NC, Etats-Unis
d'Amérique
- D^r F. VALIC*
Programme international sur la Sécurité des Subs-
tances chimiques, Organisation mondiale de la
Santé, Genève, Suisse
- D^r J. J. VALLON*
Faculté de Médecine et de Pharmacie, Lyon,
France
- D^r C. VENEGONI
«Tempo Medico», Milan, Italie
- Mme M.-T. van der VENNE*
Direction de la Santé et de la Sécurité, Commission
des Communautés européennes, Luxembourg
- D^r U. VERONESI*
Institut pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs,
Milan, Italie
- D^r P. VINEIS*
Institut d'Anatomie pathologique, Université de
Turin, Turin, Italie
- Professeur F. de WAARD*
Institut national de la Santé publique, Bilthoven,
Pays-Bas
- Professeur G. WAGNER**
Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Insti-
tut de Documentation, d'Information et de Sta-
tistique, Heidelberg, République fédérale d'Alle-
magne
- D^r N. WALD
ICRF Cancer Epidemiology and Clinical Trials
Unit, Oxford, Royaume-Uni
- D^r A. WALKER*
Harvard School of Medicine, Department of Epide-
miology, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique
- M. R. WALKER
Office statistique des Communautés européennes,
Luxembourg
- D^r S. D. WALTER**
McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada
- Professeur J. A. H. WATERHOUSE*
Director, Regional Cancer Registry, Queen Eliza-
beth Medical Centre, Birmingham, Royaume-
Uni
- D^r M. D. WATERS*
Director, Genetic Toxicology Division, US Envi-
ronmental Protection Agency, Health Effects Re-
search Laboratory, Research Triangle Park, NC,
Etats-Unis d'Amérique
- D^r E. K. WEISBURGER*
Division of Cancer Cause and Prevention, National
Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis
d'Amérique
- D^r P. WESTERHOLM*
Confédération des Syndicats suédois, Stockholm
- D^r R. WHITE
Howard Hughes Medical Institute, University of
Utah, Salt Lake City, UT, Etats-Unis d'Amé-
rique
- D^r A. WHITTEMORE**
Stanford University School of Medicine, Stanford,
CA, Etats-Unis d'Amérique

Mme K. WIKLUND*

Registre du Cancer du Conseil national de la Santé et
de la Prévoyance sociale, Stockholm

D^r G. M. WILLIAMS*

Naylor Dana Institute for Disease Prevention, American
Health Foundation, Valhalla, NY, Etats-
Unis d'Amérique

D^r A. B. WILSON

Inveresk Research International, Edimbourg,
Ecosse, Royaume-Uni

D^r A. WOOD*

Hoffmann-La Roche Inc., Nutley, NJ, Etats-Unis
d'Amérique

M. S. D. WOODWARD

Cancer Council of Western Australia, West Perth,
W.A., Australie

D^r N. M. WOOLHOUSE*

Ecole de Médecine de l'Université du Ghana,
Accra

D^r R. J. WRIGHTON

Department of Health and Social Security,
Londres

M. A. YANA*

Mission des Etudes et de la Recherche, Ministère de
l'Environnement, Neuilly-sur-Seine, France

D^r F. ZAJDELA*

INSERM, Orsay, France

D^r W. ZATONSKI**

Chef de l'Unité d'Epidémiologie, Institut d'Oncologie,
Varsovie

D^r M. ZELEN*

Division of Biostatistics and Epidemiology, Sidney
Farber Cancer Institute, Boston, MA, Etats-Unis
d'Amérique

D^r A. ZUBIRI*

Association espagnole contre le Cancer, Registre des
Tumeurs, Saragosse, Espagne

Annexe 7

CONFÉRENCIERS VENUS AU CIRC
(juillet 1982–juin 1983)

D ^r J. C. Barrett	The role of chemically induced mutagenic events in neoplastic development
D ^r G. Belvedere	Non-microsomal activation of styrene to styrene oxide
D ^r P. M. Blumberg	Phorbol ester receptors and mechanisms of action of phorbol esters
D ^r F. X. Bosch	Report on the site visit to Swaziland of the IARC/UNEP Project on Fungal Contaminants and Human Health
D ^r P. Boyle	Recent advances in descriptive epidemiology: the Cancer Atlas
D ^r W. Cavenee	Definition of polymorphic loci associated with retinoblastoma
D ^r V. Craddock	Repair and replication of <i>O</i> -methyl-guanine DNA in relation to susceptibility to cancer induction by <i>N</i> -nitroso- <i>N</i> -alkyl ureas
D ^r C. R. Gillis	Cigarette smoking and lung cancer in the West of Scotland
D ^r A. Goudeau	Hepatitis B and primary liver cancer: perspective of prevention
D ^r H. Hellberg	Health for all in the year 2000
D ^r M. Hollstein	A new <i>Salmonella</i> tester strain with A-T base pair at the mutation sites
D ^r J. R. Idle	The role of pharmacogenetics in cancer epidemiology
D ^r N. Ito	Antioxidants — Modifying activities in tumorigenesis
Professeur O. H. Iversen	Some critical remarks to the paradigm of the two-stage theory
D ^r A. Kaplan	Bioenergetic modifications in transformed cells: defective mitochondria and modified lactate dehydrogenase
D ^r T. Kitagawa	<i>In vivo</i> — <i>in vitro</i> hepatocarcinogenesis and promotion
D ^r P. Kleihues	Mechanisms of organ-specific tumour induction in the upper gastrointestinal tract
D ^r N. Kobayashi	The Childhood Cancer Registry
D ^r T. Kuroki	Can the two-stage model of mouse skin carcinogenesis be extrapolated to human skin?
D ^r M. Lang	Immuno-enzymatic techniques in studies of DNA damage caused by chemical carcinogens

D ^r A. D. Lopez	Widening sex differentials in mortality
D ^r J. W. Lown	Mechanisms of decomposition under physiological conditions and of reaction with DNA of <i>N</i> -nitroso compounds of significance in cancer chemotherapy and carcinogenesis
D ^r S. H. Lu	Occurrence and formation of nitroso compounds in mouldy food collected in China
D ^r G. A. T. Mahon	The mouse spot test
D ^r C. Martin	Identification of the major benzidine/DNA adduct <i>in vivo</i> in rat liver
D ^r F. de Matteis	Disturbance of liver porphyrin metabolism caused by drugs and environmental chemicals
D ^r J. J. McCormick D ^r V. Maher	The role of DNA repair in mutagenesis and transformation of human fibroblasts
D ^r B. Mechler	Molecular cloning of a neoplastic gene in <i>Drosophila</i> 1(2)GL-lethal(2) giant larva
D ^r N. M. Mironov	Accessibility of DNA in nuclear matrix-bound chromatin to polycyclic aromatic hydrocarbons
Professeur R. Monier	Génétique moléculaire et cancer
D ^r J. R. Nixon	Preparation and release from microcapsules
D ^r F. Perrella	Nuclear receptors for phorbol esters in mouse liver and epidermis
D ^r H. A. Peters D ^r D. J. Cripps D ^r A. Goomen	Turkish porphyria
D ^r R. Peto	Ways in which laboratory discoveries can lead to epidemiologically testable hypotheses
Professeur G. C. Rabotti	Transformation et production virale des cellules humaines diploïdes infectées par le virus du sarcome de Rous
D ^r J. M. Rice	Carcinogenesis studies in non-human primates: comparative effect of direct acting agents in adult, pregnant and fetal animals
D ^r R. W. Ryder	A proposed nationwide controlled study of EBV vaccine to prevent primary hepatocellular carcinoma in the Gambia, West Africa
D ^r R. Saffhill	Measurement of alkylthymines and their role as promutagenic lesions
Professeur R. Schulte-Hermann	Tumour promotion in the liver: mechanisms and implications
D ^r H. F. Stich	Usefulness of the micronucleus test on exfoliated cells in the identification of population groups at high risk for cancer
D ^r S. R. Tannenbaum	Endogenous formation of nitrate and <i>N</i> -nitroso compounds
D ^r R. White	DNA sequence polymorphism: oncogenes and Gardner's syndrome

Annexe 8

RAPPORTS TECHNIQUES INTERNES, 1982-1983

*Rapport technique
interne
du CIRC n°*

- 82/004 L'enregistrement du cancer en Europe — coordination et rôle dans la lutte anticancéreuse
- 83/001 Méthodes de classification des cancérogènes chimiques selon le mode d'action.
Groupe de travail commun CIRC/IPCS/CCE, Lyon, France (11-15 avril 1983)

TRAVAUX PUBLIÉS OU SOUMIS POUR PUBLICATION
PAR LE PERSONNEL ET LES BOURSIERS
DU CIRC

- Alexandrov, V. A., Pozharisski, K. M., Likhachev, A. J., Anisimov, V. N., Okulov, V. B., Ivanov, M. N. & Popovic, I. G. (1982) The results of testing remantadin for carcinogenicity, teratogenicity and embryotoxicity. *Vopr. Onkol.*, **28**, 23-28
- Barbin, A., Béréziat, J.-C. & Bartsch, H. (1983) Evaluation of DNA damage by the alkaline elution technique in liver, kidneys and lung of rats and hamsters treated with *N*-nitrosodialkylamines. *Carcinogenesis*, **4**, 541-545
- Barbin, A., Jaïb, R. L. & Bartsch, H. (1983) Analysis of chloroethylene oxide-treated poly(dG-dC) and evidence that vinyl chloride alters the processivity and fidelity of replication through various primary and secondary DNA-lesions (soumis pour publication)
- Bartsch, H. (1983) Bacterial-mammalian mutagenesis correlations: mechanistic significance for carcinogenesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **407**, 351-361
- Bartsch, H. & Tomatis, L. (1983) Comparison between carcinogenicity and mutagenicity based on chemicals evaluated in the IARC Monographs. *Environ. Health Perspectives*, **47**, 305-317
- 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, Londres, Plenum Press
- Bartsch, H., Malaveille, C. & Camus, A.-M. (1983) *Subcellular metabolic activation systems: their utility and limitations in predicting organ and species specific carcinogenesis of chemicals*. In: Langenbach, R., Nesnow, S. & Rice, J. M., eds, *Organ and Species Specificity in Chemical Carcinogenesis*, New York, Plenum Press
- Bartsch, H., Aitio, A., Camus, A. M., Malaveille, C., Roberfroid, M., Voth, K. O. & Sabadie, N. (1983) *Carcinogen-metabolizing enzymes and susceptibility to chemical carcinogens*. In: Turusov, V. & Montesano, R., eds, *Modulators of Experimental Carcinogenesis*, (CIRC, Publication scientifique n° 51), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- Bartsch, H., Ohshima, H., Muñoz, N., Crespi, M. & Lu, S. H. (1983) *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., Terracini, B., Malaveille, C., Tomatis, L., Wahrendorf, J., Brun, G. & Dodet, B. (1983) Quantitative comparisons of carcinogenicity, mutagenicity and electrophilicity of ten direct-acting alkylating agents and of initial O⁶:7-alkylguanine ratio in DNA with carcinogenic potency in rodents. *Mutat. Res.*, **110**, 181-219

- Bernheim, A., Berger, R. & Lenoir, G. (1983) Cytogenetic studies on Burkitt's lymphoma cell lines. *Cancer Genet. Cytogenet.*, **8**, 223-229
- Boice, J. D., Jr, Day, N. E., Andersen, A., Brinton, L. A., Brown, P., Choi, N. W., Clarke, E. A., Coleman, M. P., Curtis, R. E., Flannery, J. T., Hakama, M., Hakulinen, T., Howe, G. R., Jensen, O. M., Kleinerman, R., Magnin, D., Magnus, K., Makela, K., Malker, B., Miller, A. B., Patterson, C. C., Pettersson, F., Pompe-Kirn, V., Prinic-Zakelc, M., Prior, P., Ravnihar, B., Skeet, R. G., Skjerven, J. E., Smith, P. G., Spengler, R. F., Storm, H. H., Tomkins, G. W. O. & Wall, C. (1983) *Cancer risk following radiotherapy of cervical cancer: a preliminary report*. In: *Proceedings of the National Cancer Institute Conference on Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance, Bethesda, 24-26 May 1983*, New York, Raven Press (sous presse)
- Boyle, P., Zaridze, D. G., Smans, M., George, W. G. & Burns, M. J. G. (1983) Epidemiology of colo-rectal cancer in Great Britain, 1911-1980. *Br. J. Cancer* (soumis pour publication)
- Cabral, J. R. P. & Neal, G. E. (1983) Testicular mesotheliomas in rats exposed to *N*-2-fluorenylacetylamide (FAA). *Tumori*, **69**, 195-199
- Cabral, J. R. P. & Neal, G. E. (1983) The inhibitory effects of ethoxyquin on the carcinogenic action of aflatoxin B₁ in rats. *Cancer Lett.*, **19**, 125-132
- Cabral, J. R. P., Tomatis, L., Likhachev, A. J., Ponomarev, V. & Euzéby, B. (1983) Prenatal exposure to ethylnitrosourea (ENU) and its effect on four successive generations. *Toxicologist*, **3**, 34
- Castegnaro, M. (1982) *Hazards in handling mycotoxins*. In: Egan, H., Stoloff, L., Castegnaro, M., Scott, P., O'Neill, I. K. & Bartsch, H., eds, *Environmental Carcinogens, Selected Methods of Analysis*, Vol. 5, *Some Mycotoxins*, (CIRC, Publication scientifique n° 44), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. xlv, xlvii
- Castegnaro, M. (1982) *Hazards in handling N-nitroso compounds*. In: Egan, H., Preussman, R., O'Neill, I. K., Eisenbrand, G., Spiegelhalter, B. & Bartsch, H., eds, *Environmental Carcinogens, Selected Methods of Analysis*, Vol. 6, *N-Nitroso Compounds* (CIRC, Publication scientifique n° 45), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 35-37
- Castegnaro, M. (1982) Announcement of project. *Mutat. Res.*, **97**, 337
- Castegnaro, M. (1982) Announcement of project. *J. natl Cancer Inst.*, **68**, 882
- Castegnaro, M. (1983) *Chemical methods for deactivation of chemical carcinogens*. In: *Proceedings of the Meeting on the Disposal of Hazardous Wastes from Laboratories, City University, London, 25 March 1983*, Londres, Chemical Information Group, Royal Society of Chemistry Publishers, pp. 52-101
- Castegnaro, M. & Webb, K. S. (1982) *Detection techniques: introduction*. In: Egan, H., Preussman, R., O'Neill, I. K., Eisenbrand, G., Spiegelhalter, B. & Bartsch, H., eds, *Environmental Carcinogens, Selected Methods of Analysis*, Vol. 6, *N-Nitroso Compounds* (CIRC, Publication scientifique n° 45), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 439-442
- Castegnaro, M., Coombs, M., Phillipson, M. A., Bourgade, M. C. & Michelon, J. (1982) *The use of potassium permanganate for the detoxification of some PAH contaminated wastes*. In: *Proceedings of the 7th International Symposium on Polynuclear Hydrocarbons, Battelle Columbus Laboratories, 26-28 October 1982* (sous presse)
- Castegnaro, M., Van Egmond, H. P., Paulsch, W. E. & Michelon, J. (1982) Some limitations in the protection of latex gloves when handling aflatoxin. *J. Assoc. off. anal. Chem.*, **65**, 1520-1523

- Castegnaro, M., Grimmer, G., Hutzinger, O., Karcher, W., Kunte, H., Lafontaine, M., Sansone, E. B., Telling, G. & Tucker, S. P. (1983) *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (CIRC, Publication scientifique n° 49)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, p. 81
- Castegnaro, M., Bourgade, M. C., Brouet, I. & Michelon J. (1983) *Method 2: Destruction of some polycyclic aromatic hydrocarbons using concentrated sulfuric acid*. In: Castegnaro, M., Grimmer, G., Hutzinger, O., Karcher, W., Kunte, H., Lafontaine, M., Sansone, E. B., Telling, G. & Tucker, S. P., eds, *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (CIRC, Publication scientifique n° 49)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 25-30
- Castegnaro, M., Bourgade, M. C., Brouet, I., Michelon, J., Coombs, M. & Kacher, W. (1983). *Method 1: Destruction of polycyclic aromatic hydrocarbons using potassium permanganate under acidic conditions*. In: Castegnaro, M., Grimmer, G., Hutzinger, O., Karcher, W., Kunte, H., Lafontaine, M., Sansone, E. B., Telling, G. & Tucker, S. P., eds, *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (CIRC, Publication scientifique n° 49)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le cancer, pp. 17-24
- Castegnaro, M., Bourgade, M. C., Brouet, I., Michelon, J., Coombs, M. & Karcher, W. (1983) *Method 3: Destruction of some polycyclic aromatic hydrocarbons using an aqueous saturated solution of potassium permanganate*. In: Castegnaro, M., Grimmer, G., Hutzinger, O., Karcher, W., Kunte, H., Lafontaine, M., Sansone, E. B., Telling, G. & Tucker, S. P., eds, *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (CIRC, Publication scientifique n° 49)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 31-37
- Chan, S. H., Day, N. E., Kunaratnam, N., Chia, K. B. & Simons, M. J. (1983) HLA and nasopharyngeal carcinoma in Chinese — a further study. *Int. J. Cancer*, **32**, 171-176
- de la Chapelle, A., Lenoir, G., Boué, J., Boué, A., Gallano, P., Huerre, C., Szajner, M. F., Jeanpierre, M., Lalouel, J. M. & Kaplan, J. C. (1983) Lambda Ig constant region genes are translocated to chromosome 8 in Burkitt's lymphoma with t(8;22). *Nucleic Acids Res.*, **11**, 1133-1142
- Cohen, J. H. M. & Lenoir, G. M. (1982) Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: are rheumatoid arthritis associated nuclear antigen and Epstein-Barr virus nuclear antigen different? *Biomedicine*, **36**, 246-249
- Coombs, M. M. & Castegnaro, M. (1983) *Low temperature catalytic oxidation of polycyclic carcinogens*. In: *Proceedings of the Meeting on the Disposal of Hazardous Wastes from Laboratories, City University, London, 25 March 1983*, Londres, Chemical Information Group, Royal Society of Chemistry Publishers, pp. 31-39
- 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*, Vol. 1, Boca Raton, FL, CRC Press Inc., pp. 111-123
- Day, N. E. (1982) *Cumulative rate and cumulative risk*. In: Waterhouse, J., Muir, C., Shanmugaratnam, K. & Powell, J., eds, *Cancer Incidence in Five Continents, Volume IV (CIRC, Publication scientifique n° 42)*, Lyon, Centre international de recherche sur le Cancer, pp. 668-670
- Day, N. E. (1982) *Dose response models for chemical carcinogens*. In: *Comparison of Risks Resulting from Major Human Activities*, Paris, Société française de Radioprotection, pp. 85-97

- Day, N. E. (1983) Time as a determinant of risk in cancer epidemiology: the role of multi-stage models. *Cancer Surveys* (sous presse)
- Day, N. E. (1983) *The assessment of negative epidemiological evidence: some statistical considerations*. In: *Proceedings of the Symposium on Practical Value of Negative Epidemiological Evidence, Oxford, 4-6 July 1983* (sous presse)
- Day, N. E. (1983) *Radiation and multi-stage carcinogenesis*. In: Boice, J. D., Jr & Fraumeni, J. F., Jr, eds, *Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance*, New York, Raven Press, pp. 437-443
- Day, N. E. (1983) *Risk estimation models*. In: *Proceedings of the Symposium on Quantitative Estimation of Risk to Human Health from Chemicals, Rome, 12-16 July 1982*, New York, SGOMSEC (sous presse)
- Day, N., Malaveille, C., Friesen, M. & Bartsch, H. (1982) *The possible role of opium and tobacco pyrolysates in oesophageal cancer*. In Stich, H., ed., *Carcinogens and Mutagens in the Environment*. Vol. II, *Naturally Occurring Compounds*, Boca Raton, FL, CRC Press (sous presse)
- Day, N. E., Byar, D. P. & Green, S. B. (1982) Re: Overadjustment in case-control studies. *Am. J. Epidemiol.*, **115**, 798-799
- Day, N. E. & Boice, J. D., Jr, eds (1983) *Second Cancer in Relation to Radiation Treatment for Cervical Cancer. A Cancer Registry Collaboration (CIRC, Publication scientifique n° 52)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- Day, N. E. & Walter, S. D. (1983) Simplified models for screening: estimation procedures from mass screening programmes. *Biometrics* (sous presse)
- Edler, L., Wahrendorf, J. & Frank, N. (1983) Computational methods for the screening for pharmacokinetic parameters in metabolism experiments. *Int. J. biomed. Comput.* (sous presse)
- Egan, H., Stoloff, L., Castegnaro M., Scott, P., O'Neill, I. K. & Bartsch, H. (1983), *Environmental Carcinogens. Selected Methods of Analysis*. Vol. 5, *Some Mycotoxins (CIRC, Publication scientifique n° 44)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer
- Friesen, M. D. (1983) In: Stoloff, L., Castegnaro, M., Scott, P., O'Neill, I. K. & Bartsch, H., eds, *Environmental Carcinogens, Selected Methods of Analysis*, Vol. 5, *Some Mycotoxins (CIRC, Publication scientifique n° 44)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 85-106
- Friesen, M. & Garren, L. (1982) International Mycotoxin Check Sample Program. Part I. Report on the performance of participating laboratories for the analysis of aflatoxins B₁, B₂, G₁ and G₂. *J. Assoc. off. anal. Chem.*, **65**, 855-863
- Friesen, M. & Garren, L. (1982) International Mycotoxin Check Sample Program. Part II. Report on the performance of participating laboratories for the analysis of aflatoxin M₁ in milk. *J. Assoc. off. anal. Chem.*, **65**, 864-868
- Friesen, M. & Garren, L. (1983) International Mycotoxin Check Sample Program. Part III. Report on the performance of participating laboratories for the analysis of ochratoxin A in animal feed. *J. Assoc. off. anal. Chem.*, **66**, 256-259
- 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., Anvret, M., Bornkamm, G., Klein, G., Williams, E. H., Wright, D. H. & de Thé, G. (1983) Epstein-Barr virus markers in a series of Burkitt's lymphomas from the West Nile district, Uganda. *Eur. J. Cancer clin. Oncol.*, **19**, 1393-1404
- Hamel, E., Martel, N., Tayot, J. L. & Yamasaki, H. (1983) Characterization of a human placental factor which inhibits specific binding of phorbol esters to cultured cells. *Carcinogenesis* (sous presse)

- Hellberg, H. & Tomatis, L. (1983) Discussion. Salute per tutti nel 2000. *Scienza Esperienza* (mars 1983), pp. 15-19
- Huerre, C., Despoisse, S., Gilgenkrantz, S., Lenoir, G. M. & Junien (1983) C-Ha-*ras1* is not detected in aniridia-Wilms' tumour association, *Nature*, **305**, 638-641
- IARC/TPCS Working Group Report (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. *Nutrit. Cancer*, **4**, 5-19
- Jensen, O. M., Wahrendorf, J., Rosenquist, A. & Geser, A. (1983) The reliability of questionnaire-derived historic dietary information and temporal stability of food habits in individuals (soumis pour publication)
- Kalil, J., Fellous, M., Tanigaki, N., Rosa, F., Pagniez, C., Herzog, C., Dastot, H. & Lenoir, G. (1982) A new Epstein-Barr virus negative Burkitt's lymphoma derived cell-line. I. Analysis of cell surface markers and abnormal expression of HLA antigens. *Tissue Antigens*, **20**, 47-62
- Klein, G. & Lenoir, G. (1982) Translocations involving Ig-locus-carrying chromosomes: a model for genetic transposition in carcinogenesis. *Adv. Cancer Res.*, **37**, 381-387
- Laib, R. J., Cartier, R., Bartsch, H. & Bolt, H. M. (1983) Influence of age on induction of preneoplastic foci and on alkylation of rat liver DNA by vinyl chloride (VC). *Cancer Res. clin. Oncol.*, **105**, A21
- 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. (1983) *Some factors determining transplacental effects of carcinogens*. In: Reznik-Schuller, H. M., ed., *Comparative Perinatal Carcinogenesis*, Boca Raton, FL, CRC Press Inc. (sous presse)
- Likhachev, A. J. (1983) *DNA repair induced by alkylating carcinogens*. In: Montesano, R. & Turusov, V., eds, *Modulators in Experimental Carcinogenesis (CIRC, Publication scientifique n° 51)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- Likhachev, A. J., Alexandrov, V. A., Anisimov, V. N., Bepalov, V. G., Korsakov, M. V., Ovsyannikov, A. I., Popovic, I. G., Napalkov, N. P. & Tomatis, L. (1983) Persistence of methylated purines in the DNA of various rat fetal and maternal tissues and carcinogenesis in the offspring following a single transplacental dose of *N*-methyl-*N*-nitrosourea. *Int. J. Cancer*, **31**, 779-784
- Likhachev, A. J., Ivanov, M. N., Brésil, H., Planche-Martel, G., Montesano, R. & Margison, G. P. (1983) Carcinogenicity of single doses of *N*-nitroso-*N*-methylurea and *N*-nitro-*N*-ethylurea in Syrian golden hamsters and the persistence of alkylated purines in the DNA of various tissues. *Cancer Res.*, **42**, 829-833
- Likhachev, A. J., Ohshima, H., Anisimov, V. N., Ovsyannikov, A. I., Revskoy, S. Y., Keefer, L. K. & Reist, E. J. (1983) Carcinogenesis and aging. II. Modifying effect of aging on metabolism of methyl(acetoxymethyl)nitrosamine and its interaction with DNA of various tissues in rats. *Carcinogenesis*, **4**, 967-973
- Likhachev, A. J., Tomatis, L. & Margison, G. P. (1983) Incorporation and persistence of 5-bromodeoxyuridine in newborn rat tissue DNA. *Chem. Biol. Interact.*, **46**, 31-38
- Linsell, A. (1982) *Cancer prevention and the IARC*. In: Aoki, K., Tominaga, S., Hirayama, T. & Hirota, Y., eds, *Proceedings of the First UICC Conference on Cancer Prevention in Developing Countries, August 25-29 1981*, Nagoya, Japon, University of Nagoya Press, pp. 563-568

- Malaveille, C. & Bartsch, H. (1983) *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. & Bartsch, H. (1983) Studies on the efficiency of the *Salmonella*/rat hepatocyte assay for the detection of carcinogens as mutagens: activation of 1,2-dimethylhydrazine and procarbazine into bacterial mutagens. *Carcinogenesis*, **4**, 449-455
- Malaveille, C., Hautefeuille, A., Perin-Roussel, O., Saguem, S., Croisy-Delsey, M., Zajdela, F. & Bartsch, H. (1983) Studies on the activation of dibenzo[*a, e*]fluoranthene into bacterial mutagens: possible involvement of a vicinal, non-bay region 12,13-dihydrodiol-epoxide (soumis pour publication)
- Manousos, O., Day, N. E., Trichopoulos, D., Gerovassilis, F., Tzonou, A. & Polychronopoulou, A. (1983) Diet and colorectal cancer: a case-control study in Greece. *Int. J. Cancer*, **32**, 1-5
- Margison, G. P., Cooper, D. P., Smith, R., Montesano, R., Brésil, H., Planche-Martel, G. & O'Connor, J. (1983) Enhanced repair of O⁶-alkylguanine in mammalian tissues. *Folia biol.* (sous presse)
- Ming, Si-Chun, Bajtai, A., Correa, P., Elster, K., Jarvi, O. H., Muñoz, N., Nagayo, T. & Stemmerman, G. N. (1983) Gastric dysplasia: significance and pathological criteria. *Cancer* (sous presse)
- 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, pp. 183-197
- Montesano, R. & Hall, J. (1983) *Species and organ specificity in nitrosamine carcinogenesis*. In: Turusov, V. & Montesano, R. eds, *Modulators in Experimental Carcinogenesis (CIRC, Publication scientifique n° 51)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- Montesano, R., Brésil, H., Martel-Planche, G., Pegg, A. E. & Margison, G. P. (1982) *Modification of DNA repair processes induced by nitrosamines*. In: Langenbach, R., Nesnow, S. & Rice, J. M., eds, *Organ and Species Specificity in Chemical Carcinogenesis (Basic Life Sciences, Vol. 24)*, New York, Londres, Plenum Press, pp. 531-543
- Montesano, R., Brésil, H. & Pegg, A. E. (1982) *Metabolism of dimethylnitrosamine and repair of O⁶-methylguanine in DNA by human liver*. In: Magee, P. N., ed., *Nitrosamines and Human Cancer (Banbury Report No. 12)*, Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory, pp. 141-152
- Montesano, R., Brésil, H., Planche-Martel, G., Margison, G. P. & Pegg, A. E. (1983) Stability and capacity of dimethylnitrosamine-induced O⁶-methylguanine repair system in rat liver. *Cancer Res.*, **43** (sous presse)
- Muir, C. S. (1982) *Cancer epidemiology: past, present and future*. In: Mirand, E. A. & Michich, E., eds, *Proceedings of the XIIIth International Cancer Congress* (sous presse)
- Muir, C. S. (1982) Géographie du cancer. *Vivre*, **236**, 5-9
- Muir, C. S. (1982) *The pathologist's role in cancer epidemiology*. In: Grundmann, E., Clemmesen, J. & Muir, C. S., eds, *Cancer Campaign*, Vol. 6, *Cancer Epidemiology*, Stuttgart, New York, Gustav Fischer, pp. 259-274
- Muir, C. S. (1983) Cancer, respiratory disease and longevity: environment and related social factors and epidemiological and biological background. *J. Am. Coll. Toxicol.*, **2**, 105
- Muir, C. S. (1983) Le poids des habitudes. *Le Figaro*, 16 mars
- Muir, C. S. (1983) *Epidemiological methods for assessment of health effects: measurement and interpretation*. *Cancer*. In Holland, W. W. & Hasegawa, Y., eds, *IEA/WHO Monograph on Epidemiological Methods for Environmental Health Studies* (sous presse)
- Muir, C. S. (1983) *Role of epidemiology in cancer research*. In: *Proceedings of the 6th Asia Pacific Cancer Conference, September 1983* (sous presse)

- Muir, C. S. & James, P. (1982) Introductory remarks. *Nutrit. Cancer*, **4**, 3-4
- Muir, C. S. & Parkin, D. M. (1983) *The prevention of cancer*. In: Bourke, G. J., ed., *The Epidemiology of Cancer*, Londres, Croom Helm Ltd (sous presse)
- Muir, C. S., Tulinius, H., Nagy-Tiborcz, A. & Démaret, E. (1983) *Knowledge 'lost' and 'latent'*. In: Kohler, C. O., Bohm, K. & Thome, R., eds, *Aktuelle Methoden der Information in der Medizin*, Ecomed, pp. 111-123
- Muir, C. S., Schaffer, P. & Schraub, S. (1983) Very high incidence rates of oro-pharyngo-laryngeal cancer in the departments of Bas-Rhin and Doubs, France. *Clin. Otolaryngol.* (sous presse)
- Muñoz, N. & Crespi, M. (1983) *High-risk conditions and precancerous lesions of the oesophagus*. In: Sherlock, P., Morson, B. C., Barbara, L. & Veronesi, U., eds, *Precancerous Lesions of the Gastrointestinal Tract*, New York, Raven Press, pp. 53-63
- Ohshima, H. & Bartsch, H. (1983) *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., Pignatelli, B. & Bartsch, H. (1982) *Monitoring of excreted N-nitrosamino acids as a new method to quantitate endogenous nitrosation in humans*. In: Magee, P. N., ed., *Nitrosamines and Human Cancer (Banbury Report No. 12)*, Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory, pp. 297-317
- Ohshima, H., Friesen, M., O'Neill, I. & Bartsch, H. (1983) Presence in human urine of a new N-nitroso compound N-nitrosothiazolidine 4-carboxylic acid. *Cancer Lett.*, **20**, 183-190
- Ohshima, H., Mahon, G. A. T., Wahrendorf, J. & Bartsch, H. (1983) A dose-response study of N-nitrosoproline formation in rats and a deduced kinetic model for predicting carcinogenic effects caused by endogenous nitrosation. *Cancer Res.*, **40** (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.*, **14**, 90-95
- Papadimitriou, C., Day, N., Tzonou, A., Gerovassilis, F., Manousos, O. & Trichopoulos, D. (1983) Bio-social correlates of colorectal cancer in Greece. *Int. J. Epidemiol.* (sous presse)
- 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* (sous presse)
- Parkin, D. M., Démaret, E. & Crosignani, P. C. (1983) The use of the computer in the cancer registry. *Meth. Inf. Med.*, **22**, 151-155
- Perry, P. E., Thomson, E. J., Vijayalaxmi, Evans, H. J., Day, N. E. & Bartsch, H. (1983) Induction of SCE by opium pyrolysates in CHO cells and human peripheral blood lymphocytes. *Carcinogenesis*, **4**, 227-230
- 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
- Pignatelli, B., Scriban, R., Descotes, G. & Bartsch, H. (1983) Inhibition of endogenous nitrosation of proline in rats by lyophilized beer constituents. *Carcinogenesis*, **4**, 227-230

- Pignatelli, B., Scriban, R., Descotes, G. & Bartsch, H. (1983) Modifying effects of polyphenols and other constituents of beer on the formation of *N*-nitroso compounds. *J. Am. Soc. Brew. Chem.* (sous presse)
- Ponomarkov, V., Cabral, J. R. P., Wahrendorf, J. & Galendo, D. (1983) A carcinogenicity study of styrene oxide in rats. *Toxicologist*, **3**, 46
- Roberfroid, M. B., Malaveille, C., Hautefeuille, A., Brun, G., VoThi, K. O. & Bartsch, H. (1983) Interrelationships in mice of antipyrine half-life, hepatic monooxygenase activities and liver S9-mediated mutagenicity of aflatoxin B₁, benzo[*a*]pyrene 7,8 dihydrodiol, 2-acetylaminofluorene and *N*-nitrosomorpholine. *Chem.-biol. Interactions* (sous presse)
- Rossi, L., Barbieri, O., Sanguinetti, M., Cabral, J. R. P., Bruzzi, P. & Santi, L. (1983) Carcinogenicity study with technical grade dichloro-diphenyltrichloroethane and 1,1-dichloro-1,3-bis(p-chlorophenyl)ethylene in hamsters. *Cancer Res.*, **43**, 776-781
- Saracci, R. (1983) Studies in occupational epidemiology: the case for international collaboration. *J. Univ. Occup. environ. Health*, **5**, Suppl., 207-214
- Saracci, R. (1983) *Epidemiology*. In: Parmeggiani, L., ed., *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, Genève, Bureau international du Travail, pp.768-769
- Saracci, R. (1983) *Carcinogenesis, mutagenesis and teratogenesis*. In: *Ambient Air Pollutants from Industrial Sources*, Copenhagen, Bureau régional de l'OMS pour l'Europe (sous presse)
- Saracci, R. (1983) *Environmental control*. In: *Evaluation of Health Care*, Oxford, Oxford University Press (sous presse)
- Saracci, R. & Simonato, L. (1982) Man-made vitreous fibers and workers' health: an overview of the epidemiological evidence. *Scand. J. Work environ. Health*, **8**, 234-242
- Saracci, R., Simonato, L., Acheson, E. D., Andersen, A., Bertazzi, P. A., Claude, J., Charnay, N., Estève, J., Frentzel-Beyme, R. R., Gardner, M. J., Jensen, O., Maasing, R., Olsen, J., Teppo, L., Westerholm, P. & Zocchetti, C. (1983) *The IARC mortality and cancer incidence study of MMMF production workers* (abstract). *WHO/EURO Reports on Studies*, No. 81, 80-83
- Saracci, R., Simonato, L., Acheson, E. D., Andersen, A., Bertazzi, P. A., Claude, J., Charnay, N., Estève, J., Frentzel-Beyme, R. R., Gardner, M. J., Jensen, O. M., Maasing, R., Olsen, J. H., Teppo, L., Westerholm, P. & Zocchetti, C. (1983) *The International Agency for Research on Cancer (IARC) mortality and cancer incidence study of man-made mineral (vitreous) fibers (MMM(V)F) production workers in seven European countries*. In: *Proceedings of the Conference on Biological Effects of Man-Made Mineral Fibres — Occupational Health, April 20-22 1982*, Copenhagen, Bureau régional de l'OMS pour l'Europe (sous presse)
- Saracci, R., Giuntini, C., Paoletti, P., Fornai, E., Di Pede, F., Fazzi, P., DaPorto, R., Cipriani, M., Mistelli, G., Giuliano, G. & Dalle Luche, A. (1983) A comparison of the ability of different lung function tests to discriminate asymptomatic smokers and non-smokers. *Eur. J. resp. Dis.* (sous presse)
- Seigneurin, J. M. & Lenoir, G. M. (1982) Pratique et interprétation de la sérologie virale Epstein-Barr. *Nouv. Presse med.*, **11**, 2623-2629
- Selkirk, J. K., MacLeod, M. C., Kuroki, T., Drevon, C., Piccoli, C. & Montesano, R. (1982) Benzo[*a*]pyrene metabolites: formation in rat liver cell-culture lines, binding to macromolecules, and mutagenesis in V79 hamster cells. *Carcinogenesis*, **3**, 635-639
- 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

- Simonato, L. (1982) Corrective measures and occupational carcinogens. *Cancer Detection Prev.*, **5**, 381-384
- Simonato, L. (1983) *Cancro dello stomaco: Conoscenze attuali ed ipotesi eziologiche*. In: Lise, M., ed., *Cancer of the Stomach* (sous presse)
- Simonato, L. & Saracci, R. (1983) *Cancer: occupational*. In: Parmeggiani, L., ed., *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, Genève, Bureau international du Travail, pp. 369-375
- Sizaret, P. & Estève, J. (1982) *A reference preparation of pregnancy-specific beta-1-glycoprotein*. In: Walker, C., ed., *Pregnancy Proteins*, Sydney, Academy Press, pp. 447-456
- Sizaret, P. & Malaveille, C. (1983) Preparation of aflatoxin B₁-BSA conjugate with high hapten/carrier molar ratio. *J. immunol. Meth.* (sous presse)
- Sizaret, P., Malaveille, C., Brun, G., Aguelon, A.-M. & Toussaint, G. (1982) Inhibition by specific antibodies of the mutagenicity of aflatoxin B₁ in bacteria. *Oncodevel. Biol. Med.*, **3**, 125-134
- Sizaret, P., Malaveille, C., Montesano, R. & Frayssinet, C. (1982) Detection of aflatoxins and related metabolites by radioimmunoassay. *J. natl Cancer Inst.*, **69**, 1375-1381
- 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. (1983) The design of case-control studies: the influence of confounding and interaction effects (soumis pour publication)
- Stich, H. F., Stich, W., Ohshima, H., Pignatelli, B., Michelon, J. & Bartsch, H. (1983) Inhibitory effect of betel nut extracts on endogenous nitrosation. *J. natl Cancer Inst.*, **70**, 1047-1050
- Taub, R., Kirsch, I., Morton, C., Lenoir, G., Swan, D., Tronick, S., Aaronson, S. & Leder, P. (1982) Translocation of the c-myc gene into the immunoglobulin heavy plasmacytoma cells. *Proc. natl Acad. Sci. USA*, **79**, 7837-7841
- Tomatis, L. (1982) L'apporto della cancerogenesi sperimentale alla prevenzione primaria dei tumori umani. *Med. lav.*, **5**, 471-481
- Tomatis, L. (1983) *Prospects for identifying environmental carcinogens*. In: Fortner, J. G. & Rhoads, J. E., eds, *Accomplishments in Cancer Research 1982*, Philadelphia, Toronto, J. B. Lippincott Company, pp. 155-167
- Tomatis, L. (1983) Trends in cancer epidemiology. *J. exp. clin. Cancer Res.* (sous presse)
- Turc-Carel, C., Philip, I., Berger, M. P., Philip, T. & Lenoir, G. M. (1983) Chromosomal translocation (11:22)(q24;q12) in Ewing sarcoma cell lines. *New Engl. J. Med.*, **309**, 496-497
- Tuyns, A. J. (1982) *Epidemiology of oesophageal cancer in France*. In: Pfeiffer, C. J., ed., *Cancer of the Esophagus*, Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 3-18
- Tuyns, A. J. (1982) Epidémiologie des cancers du côlon et du rectum. *Acta gastro-enterol. Belg.*, **45**, 146-157
- Tuyns, A. J. (1983) Variations de l'incidence du cancer dans l'espace et dans le temps. Facteurs environnementaux et cancers digestifs. *Rev. Inst. Pasteur*, **16**, 115-125
- Tuyns, A. J. (1983) Sodium chloride and cancer of the digestive tract. *Nutr. Cancer*, **4**, 198-205
- Tuyns, A. J. (1983) *Alcohol*. In: Schlierf, G., ed., *Ernahrung und Krebs*, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH

- Tuyns, A. J. (1983) Facteurs alimentaires, alcool et tabac dans le cancer de l'œsophage. *Assoc. Diét. Lang. fr.* (sous presse)
- Tuyns, A. J. (1983) Facteurs d'environnement dans les cancers digestifs. *Rev. Med.* (sous presse)
- Tuyns, A. J. (1983) Etudes épidémiologiques sur les cancers digestifs en Europe. *Assoc. Belge Diét. Commun.* (sous presse)
- Tuyns, A. J. (1983) Sodium chloride, alcohol and cancer of the digestive tract. *Nutrit. Cancer* (sous presse)
- Tuyns, A. J. (1983) Les faux risques: un exercice d'ajustement pour un « autre » facteur. *Rev. Epidémiol. Santé publ.* (soumis pour publication)
- Tuyns, A. J. (1983) Oesophageal cancer in non smoking drinkers and in non drinking smokers. *Int. J. Cancer* (soumis pour publication)
- Tuyns, A. J. (1983) Protective effect of citrus fruit on oesophageal cancer in Calvados (France). *Nutrit. Cancer* (soumis pour publication)
- Tuyns, A. J. (1983) *Alcohol*. In: Morgan, cd., *Alcohol and Disease*, Londres, Churchill Livingstone (en préparation)
- Tuyns, A. J. & Estève, J. (1983) Commercial and hand-rolled cigarette smoking in oesophageal cancer. *Int. J. Epidemiol.*, **12**, 110-113
- Tuyns, A. J. & Estève, J. (1983) Present and past alcohol consumption in Calvados (France). *Rev. Epidémiol. Santé, publ.* (soumis pour publication)
- Tuyns, A. J. & Hu, M. X. (1982) Changing smoking patterns in the department of Calvados (France). *Br. J. Addict.*, **77**, 167-183
- Tuyns, A. J., Péquignot, G., Gignoux, M. & Valla, A. (1982) Cancers of the digestive tract, alcohol and tobacco. *Int. J. Cancer*, **30**, 9-11
- Tuyns, A. J., Péquignot, G. & Hu, M. X. (1983) Alcohol consumption patterns in the department of Calvados (France). *Rev. Epidémiol. Santé, publ.* (sous presse)
- Tuyns, A. J., Péquignot, G. & Estève, J. (1983) Greater risk of ascitic cirrhosis in females in relation to alcohol consumption. *Int. J. Epidemiol.* (sous presse)
- Vainio, E., Lenoir, G. M. & Franklin, R. M. (1983) Autoantibodies in three populations of Burkitt's lymphoma patients. *Clin. exp. Immunol.* (sous presse)
- Verschöyle, R. D. & Cabral, J. R. P. (1982) Investigation of the acute toxicity of some trimethyl and triethylphosphorothioates with particular reference. *Arch. Toxicol.*, **51**, 221-231
- Wahrendorf, J. (1983) Routine statistics and clinical trials. *Biometrics*, **39**, 269-273
- Wahrendorf, J. (1983) Simultaneous analysis of different tumor types in a long-term carcinogenicity study with scheduled sacrifices. *J. natl Cancer Inst.*, **70**, 915-921
- Walter, S. D. & Day, N. E. (1982) *Risk assessment in populations screened for cancer*. In: Prentice, R. L. & Whittemore, A. S., eds, *Environmental Epidemiology: Risk Assessment*, Philadelphie, SIAM, pp. 137-153
- Walter, S. D. & Day, N. E. (1983) Estimation of the duration of a preclinical disease state using screening data. *Am. J. Epidemiol.* (sous presse)

- Webb, K. S., Krull, I. S. & Castegnaro, M. (1982) *Confirmatory techniques: general aspects*. In: Egan, H., Preussman, R., O'Neill, I. K., Eisenbrand, G., Spiegelhalter, B. & Bartsch, H., eds, *Environmental Carcinogens, Selected Methods of Analysis*, Vol. 6, *N-Nitroso Compounds (CIRC, Publication scientifique n° 45)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 493–497
- Webb, K. S., Libbey, L. M., Hotchkiss, J. H., Scanlan, R. A., Fazio, T. & Castegnaro, M. (1982) *Detection techniques: mass spectrometric analysis of N-nitroso compounds and derivatives*. In: Egan, H., Preussman, R., O'Neill, I. K., Eisenbrand, G., Spiegelhalter, B. & Bartsch, H., eds., *Environmental Carcinogens, Selected Methods of Analysis*, Vol. 6, *N-Nitroso Compounds (CIRC, Publication scientifique n° 45)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 449–462
- 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. 1. Analysis of human haematopoietic and lymphoid cell lines. *Int. J. Cancer*, **29**, 653–658
- Wilbourn, J. & Montesano, R. (1982) An overview of phthalate ester carcinogenicity testing results: The past. *Environ. Health Perspectives*, **45**, 127–128
- Yamasaki, H. (1982) Molecular mechanisms of carcinogenesis: Role of tumor promoters. *Cell Technol.*, **1**, 119–125 (en japonais)
- Yamasaki, H. (1983) *The action of tumor promoters on cell cultures and the relevance to two-stage chemical carcinogenesis—aberrant differentiation and tumor promotion*. In: Kolber, A. et al., eds, *In-vitro Toxicity Testing of Environmental Agents*, part B, New York, Plenum, pp. 299–318
- Yamasaki, H. (1983) *Modulation of cell differentiation by tumor promoters*. In: Slaga, T. J., ed., *Mechanisms of Tumor Promotion*, Vol. III, *Tumor Promotion and Cocarcinogenesis in vitro*, Boca Raton, FL, CRC Press Inc. (sous presse)
- Yamasaki, H., & Weinstein, I. B. (1983) *Cellular and molecular mechanisms of tumor promotion and their implications with respect to risk assessment*. In: *Proceedings of SGOMSEC Workshop on Quantitative Estimation of Risk to Human Health from Chemicals, Rome, July 1982* (sous presse)
- 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*, **3**, 905–910
- Yamasaki, H., Enomoto, T., Martel, N., Shiba, Y. & Kanno, Y. (1983) Tumour promoter-mediated reversible inhibition of cell-cell communication (electrical coupling): relationship with phorbol ester binding and *de novo* macromolecule synthesis. *Exp. Cell Res.*, **146**, 297–308
- Yamasaki, H., Wilbourn, J. D. & Haroun, I. (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., pp. 169–180
- Zagury, D., Morgan, D., Lenoir, G., Fouchard, M. & Feldman, M. (1983) Human normal CTL clones: generation and properties. *Int. J. Cancer*, **31**, 427–432
- Zambon, P., Simonato, L., Mastrangelo, G., Saia, B. & Chieco-Bianchi, L. (1983) Age characteristics of mesothelioma incidence in the general population of Padova Province 1967–1976. *Tumori* (sous presse)
- Zaridze, D. G. (1983) Environmental etiology of large-bowel cancer (Guest Editorial). *J. natl Cancer Inst.*, **70**, 389–400
- Zaridze, D. G. (1983) Report of the ECP colorectal cancer working group. *Acta endosc.* (sous presse)
- Zaridze, D. G., Boyle, P. & Smans, M. (1983) International trends in prostatic cancer. *Int. J. Cancer* (soumis pour publication)

Boursiers du CIRC:

- Giraldo G.,** Beth, E., Lee, J., de Harven, E. & Chernesky, M. (1982) Solid-phase immune electron microscopy-double-antibody technique for rapid detection of papovaviruses. *J. clin. Microbiol.*, **15**, 517-521
- Hakulinen, T.** (1982) Cancer survival corrected for heterogeneity in patient withdrawal. *Biometrics*, **38**, 933-942
- Laib, R. J.** (1982) *Specific covalent binding and toxicity of aliphatic halogenated xenobiotics.* In: *Reviews on Drug Metabolism and Drug Interactions*, Vol. 4, Londres, Freund Publishing House Ltd, pp. 1-48
- Laib, R. J.,** Cartier, R., Bartsch, H. & Bolt, H. M. (1983) Influence of age on induction of preneoplastic foci and on alkylation of rat liver DNA by vinyl chloride (VC). *Cancer Res. clin. Oncol.*, **105**, A21
- Nomura, T.,** Shibata, K. & Hata, S. (1983) A method to detect tumors and presumed somatic mutations in mice. *Cancer Lett.* **18**, 131-135
- Nomura, T.** (1983) Comparative inhibiting effects of methylxanthines on urethan-induced tumors, malformations and presumed somatic mutations in mice. *Cancer Res.*, **43**, 1342-1346
- Tchao, R.** (1982) Novel forms of epithelial cell motility on collagen and on glass surfaces. *Cell Motility*, **4**, 333-341.

INDEX DES MATIÈRES

- Accords de recherche, 151
 Acétaldéhyde, 119
 Acétylamino-2 fluorène, 75, 108, 114, 132
 Acide ascorbique (vitamine C), 56, 59, 69, 118, 119, 129, 145
 Additifs alimentaires
 - animal, 46, 168
 - homme, 46, 168
 ADN
 - altérations, 26, 42, 76, 117, 121, 185, 186
 - « carrier », 94
 - marqueurs, 79
 - produits d'addition, 26, 74, 78, 81
 - reconstitué, 95
 - réparation, 26, 42, 78, 185, 186
 - synthèse, 92
 Aflatoxines, 26, 39, 49, 126
 Age, 78, 83, 167
 Agents de piégeage micro-encapsulés, 121, 185
 Alcool, 64, 68, 69
 Alimentation, 22, 38, 49, 64, 66, 76, 154
 Ames, test d', 108, 130, 131, 185
 Amiante, 21
 Amines aromatiques, 42, 129, 132
 Analyse, méthodes, 40, 123, 124, 156, 167
 Angiosarcome, 83
 Animaux, élevage, 135
 Antécédents professionnels, 36, 39, 48
 Anticorps, 74, 81, 94, 126, 155, 157
 - monoclonaux, production, 96, 127
 Anti-oxydants, 185
 Ataxie télangiectasie, 97
 Atlas d'incidence du cancer 105, 185
 Banque de matériel biologique humain, 128
 Benzène, 93, 124
 Bétel, noix de, 44
 Bibliothèque, services de, 134
 Bis-méthylthiodifé-téranitrosyle (méthylester de rouge Roussin), 117
 Bis(tri-*n*-butyltin)oxyde, 25, 116
 Bouche/Pharynx, cancer, 21
 Bromo-5 désoxy-uridine (BUdR), 100, 156
 Burkitt, lymphome de, 23, 25, 72, 73, 96, 153, 167
 Café, 60
 Calcul, consultations, 134
 Cancer dans les pays de langue latine, 102
Cancer Incidence in Five Continents, 19, 29, 102, 134
 CANCERNET - CNRS, 134
 Cancérogène, 40, 73, 94, 100, 114, 151
 Cancérogenèse périnatale, 99
 Cancérogénicité, 45, 75, 110, 115, 124, 167
 Carbone, noirs de, 46, 169
 β -Carotène, 53, 60
 Cavité buccale, cancer de la, 24, 44
 Centre d'échanges d'informations, répertoire, 128, 144
 Cerveau, cancer du, 75
 Chimiothérapie, dangers, 25, 113, 153, 185
 Chloréthylène, oxyde de, 82
 Chloro-éthers, 129
 Chlorophénols, 37
 Cholestérol, 38, 46, 61, 76
 Chromatides sœurs, échange, 42, 74, 116, 156
 CIRC
 - bourses de formation à la recherche, 136, 168
 - Conseil de Direction, 148, 168
 - Conseil scientifique, 150
 Classification internationale des Maladies (CIM), 104
 Cocancérogènes, 92, 168
 Colon/Rectum, cancer du, 39, 46, 65, 76, 154
 Col utérin, cancer du, 21, 25, 104
 - dépistage par cytologie cervicale, 25, 104, 111, 155
 Communauté économique européenne (CEE), 33
 Communication intercellulaire, 84
 Composés *N*-nitrosés, 24, 40, 55, 57, 75, 114, 118, 120, 122, 167, 168, 185, 186
 - *N*-éthyl-*N*-nitroso-urée, 74, 99, 131
 - *N*-méthyl-*N*-acétoxy-méthyl-nitrosamine, 78
 - *N*-méthyl-*N*-nitroso-urée, 78, 93, 100, 131
 - *N*-nitrosodiéthylamine, 44, 74, 114
 - *N*-nitrosodiméthylamine, 74, 75, 78
 - *N*-nitrosoguvacine, 44
 - *N*-nitrosoguvacolone, 44
 - *N*-nitrosométhyl-2 thiazolidine acide carboxylique-4, 24, 55, 58, 118

- *N*-nitrosomorpholine, 75, 115
- *N*-nitrosopropine, 44, 55, 57, 117, 118
- *N*-nitrososarcosine, 55, 57, 118
- *N*-nitrothiazolidine acide carboxylique-4, 24, 55, 58, 118
- Composés polyphénoliques, 120
- Construction, travailleurs, 35
- Cours de formation, 138
- Cytochrome P-450, 43, 75, 77, 157
- DDT, 25, 93, 108
- Débrisoquine, 75
- Déchets cancérogènes, 24, 128, 169
- Dépistage précoce, programmes, 25, 110
- Destruction des déchets cancérogènes de laboratoire, 128-133, 169
- Deuxièmes tumeurs primitives, 112-113, 151
- Diéthylstilboestrol, 93, 116
- Dioxane, 93, 116, 124
- Dioxine, 21, 37
 - registre d'exposition, 37
 - tétrachloro-2,3,7,8 dibenzo-*p*-dioxine (TCDD), 37
- Dosage radio-immunologique, 82, 126
- Effets tératogènes, 116
- Enfants, cancer des, 61, 145, 185
- Enquête sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité*, 141, 145
- Environnement, cancérogènes de l', 24, 33, 39, 41, 124, 151-157
- Enzymes, métabolisant les médicaments et les cancérogènes, 73, 155
- Epoxyde hydrolase, 73
- Epreuves de cancérogénicité, 25, 95
 - courte durée, 25, 46, 80, 93, 101, 114, 115, 124
 - longue durée, 25, 109, 124
- Epstein-Barr, virus d', 72, 73, 84, 96, 128, 153, 186
- Erreur d'appariement, réparation, 95
- Estomac, cancer de l', 21, 54, 55, 57, 69, 145, 154
- N*⁶-Ethéno-1 adénine, 81
- N*⁴-Ethéno-3 cytosine, 81
- N*⁶-Ethéno-1 désoxy-adénosine, 82
- N*⁴-Ethéno-3 désoxycytidine, 82
- Ethoxycoumarine, 73
- Ethylénethio-urée, 93
- Ethylméthanesulfonate, 100
- Ethyl-*O*⁶ guanine, 73, 127
- Ewing, sarcome d', 26, 98
- Exposition professionnelle, 24, 33, 37, 48, 145, 168
- Facteurs d'hôte, 22, 24, 38, 39, 42, 43, 44, 45, 49, 55, 59, 60, 64, 65, 70, 71, 73, 76, 78, 83, 97, 114, 116, 117, 122, 147, 153-156, 167, 168, 186
- Fibres minérales artificielles, 21, 33, 124, 169
- Foie, cancer du, 23, 49, 52, 68, 73, 83, 114, 144, 153, 177
- Foie, cirrhose du, 68
- Formaldéhyde, 119, 124
- Gambie, 23, 52, 180
- Glutathion *S*-transférase, 73
- Graisses, 60, 61, 66, 76
 - saturées, 60, 61
 - polyinsaturées, 60, 61
- Gros intestin, cancer du, 21, 22, 64, 65, 154
- Hépatite B, virus, 23, 49, 52, 153, 185
- Hépatocarcinogénèse, (voir Foie, cancer du)
- Herbicides phénoxy
 - acides (chloro-4 méthyl-2,2 phénoxy)-acétiques et esters, 37
 - acides dichloro-2,4 phénoxy-acétiques et esters, 37
- acides trichloro-2,4,5 phénoxy-acétiques et esters, 37
- γ -Hexachlorocyclohexane, 93
- HLA, système, 71
- Hodgkin, maladie de, 73, 113
- Huiles minérales, 46, 169
- Hydralazine, 116
- Hydrazines, 129, 169
- Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), 46, 80, 129, 131, 167, 168, 186
 - anthanthrène, 47
 - anthracène, 47
 - benz[*a*]acridine, 47
 - benz[*c*]acridine, 47
 - benz[*a*]anthracène, 47, 132
 - benzo[*a*]pyrène, 43, 47, 90, 132
 - carbazole, 47
 - chrysène, 47
 - composés benzo, 47, 74
 - composés dibenzo, 47
 - coronène, 47
 - cyclopenta[*cd*]pyrène, 47
 - dibenzo[*a,e*]fluoranthène, 47, 80
 - diméthyl-7-12 benz[*a*]anthracène, 99, 132
 - diméthyl-1,4 phénanthrène, 47
 - fluoranthène, 47
 - fluorène, 47
 - indéno[1,2,3-*cd*]pyrène, 47
 - méthyl-3 cholanthène, 132
 - méthyl-1,-2,-3,-4,-5 et -6 chrysènes, 47
 - méthyl-2 et-3 fluoranthènes, 47
 - méthyl-1 phénanthrène, 47
 - pérylène, 47
 - phénanthrène, 47
 - pyrène, 47
- Hypopharynx, cancer de l', 63, 70
- Industrie, travailleurs, 36
- Intervention, études d', 23, 52
- Langue, cancer de la, 63
- Larynx, cancer du, 62, 70, 167
- Lésions précancéreuses, 23, 53, 54, 55, 151
- Leucémie, 84, 96, 103, 112, 145
- Lèvre, cancer de la, 103

- Logiciel, 103, 134
 Lymphome, 37, 108
 – lymphomes non hodgkiniens, 104
- Mélanome, 61, 102, 155
 Mésotéliome, 35, 153
 Méthodes statistiques, 107-114, 138, 167, 169
 Méthoxychlore, 93
 Méthyl-*O*⁶ guanine, 78, 100, 127, 185
 Modes d'action des cancérogènes, 75, 83, 100, 126, 169
 Modifications chromosomiques, 42, 97, 116
 – translocations, 97
Monographies, 24, 45, 124, 142, 143, 146
 Mono-oxygénases, 73
 Morphine, 41
 Mutagenèse, 42, 45, 75, 94, 115, 155, 168
 – épreuves de mutagénicité des déchets cancérogènes, 129, 132
 Mycotoxines, 24, 39, 123
- National Library of Medicine and Dialog, 134
 Néphropathie, 40, 156
 Nickel, 129, 140, 168
N-Nitramines, 81
 – *N*-diéthylnitramine, 81, 116
 – *N*-diméthylnitramine, 81
 – hydroxyméthyl-méthyl-nitramine, 81
 Nitrate, 24, 44, 55, 118
 Nitrite, 24, 44, 55, 115, 117, 118
 Nitro-arènes, 48
 Nitrosamides, 129, 131, 169
 Nitrosation, 44, 55, 114
 – nitrosation endogène, 24, 55, 58, 117, 186
 Nutrition, 22, 55, 64, 76, 154, 167
- Ochratoxine A, 40, 46, 156
 Œsophage, cancer de l', 23, 27, 41, 53, 55, 57, 65, 117, 127, 154, 167
- Oncogènes, 72, 97, 186
 Opium, 39, 41
 Oropharynx, cancer de l', 29
 Ovaire, cancer de l', 113
N-(Oxo-2-éthyl)-7 guanine, 81
- Paire de bases, substitution, 82, 95
 Paludisme, 153
 Pancréas, cancer du, 22, 39, 59, 64, 168
 Pays en développement, 19, 22, 30, 103
 Peau, cancer de la, 61
 Pentachlorophénol, 37
 Pesticides, 38
 Phorbol, esters de (voir Promoteurs tumoraux)
 – facteur inhibant la liaison, 83
 Poumon, cancer du, 21, 30, 33, 74, 145, 185
 Praziquantel, 25
 Prédilection génétique, 70
 Programme international sur la Sécurité des Substances chimiques (IPCS), 25, 124, 126, 140
 Proline, 44, 55, 117
 Promoteurs tumoraux, 26, 76, 83, 90, 114, 156, 168, 185
 – mézéréine, 90
 – phorbol-dibutyrate-12,13, 84
 – phorbol, esters de, 83, 185, 186
 – *O*-rétinoyl-12 phorbol-acétate-13, 90
 – *O*-tétradécanyl-12 phorbol-acétate-13 (TPA), 26, 84, 99
 Prostate, cancer de la, 21, 60, 152
 Protéine kinase C, 84
 Publications, 27, 92, 141-144
- Radicaux libres, 77
 Rayonnements, 25, 111, 151, 168
 – rayonnements ionisants, 112
 Rayons ultraviolets, 94
 Registre du cancer (enregistrement), 19, 29, 30, 36, 43, 49, 61, 102, 111, 113, 151, 167
 – manuel de directives, 103
- Régulation à effet décroissant, 92
 Rein, cancer du, 157
 Rétinoblastome, 70, 185
 Rétinol, 53, 59, 60, 145
 Rhinopharynx, cancer du, 71, 146
 Riboflavine, 23, 53
 Ribonucléosides, 74
 Risque, évaluation, 33-36, 45-48, 124, 145
 Risque de cancer, estimation, 109, 124
- Sarcome hémangio-endothélial, 78
 SEARCH (surveillance des aspects de l'environnement liés au cancer humain), 21, 38, 59
 Sein, cancer du, 21, 39, 46, 70, 76, 111, 145, 155
 – dépistage, 111
 Silice, 21, 36, 169
 Simulation informatique, modèle de dépistage par cytologie cervicale, 111
 Singapour, 22, 23, 39, 52, 107, 141, 146, 153, 159, 163, 165, 166, 179
 Statistiques, consultations, 134
 Styrene, 185
 – oxyde de styrene, 185
 Substances naturelles, 46, 168
- Tabac, usage du, 24, 36, 38, 42, 44, 54, 60, 64, 69, 185
 – tabagisme passif, 124
 Testicule, cancer du, 113
 Thiocyanate, 118, 119
 Thio-urée, 116
 Tissus lymphatiques, 29
 Tissus lymphatiques et hématopoïétiques, tumeurs des, 169
 Titrage avec immuno-adsorbant lié à une enzyme, 75, 82, 126
 Trachée, 35, 64
 Transformation *in vitro*, 90, 93, 155
 Trichlorophénol, 37
 Tumeurs multiples, 102, 104

- UDP- glucuronosyl transférase, 73
- Uréthane, 116
- Urine, analyse, 118, 126, 154
- Usine, travailleurs, 21, 34
- Vaccination, 52
- Vésicule biliaire, cancer de la, 39, 59
- Vessie, cancer de la, 40, 55, 113
- Vinyle, chlorure de, 27, 81
- Virus, 72
- Vitamine A (voir Rétinol)
- Vitamine C
(voir Acide ascorbique),
- Voies biliaires, cancer des, 39, 59
- Voies digestives, cancer des, 44, 69, 103, 121, 154
- Voies respiratoires, cancer des, 35
- Voies urinaires, cancer des, 156
- Zéolite, fibres, 36
- Zinc, 23, 53

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
- ALGÉRIE:** Société Nationale d'Édition et de Diffusion, 3 bd Zirout Youcef, ALGER
- ALLEMAGNE, RÉPUBLIQUE FÉDÉRALE D':** Govi-Verlag GmbH, Glinzheimerstrasse 20, Postfach 5360, 6236 ESCHBORN — W. E. Saarbach, Postfach 101 610, Follerstrasse 2, 5000 COLOGNE 1 — Alex. Horn, Spiegelgasse 9, Postfach 3240, 6200 WIESBADEN
- ARGENTINE:** Carlos Hirsch SRL, Florida 165, Galerías Güemes, Escribana 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 CRY A.C.T. 2600; 294 Adelaide Street, BRISBANE, Queensland 4000; 347 Swanston 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, 608 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, DHAKA 5 — The Association of Voluntary Agencies, P.O. Box 5045, DHAKA 5
- BELGIQUE:** *Pour toute commande hors abonnement:* Office International de Librairie s.a., avenue Marix 30, 1050 BRUXELLES. *Abonnements:* Office International des Périodiques, avenue Marnix 30, 1050 BRUXELLES — *Abonnements à Santé du Monde seulement:* Jean de Lannoy, 202 avenue du Roi, 1060 BRUXELLES
- BHOUTAN:** voir Inde, Bureau régional de l'OMS
- BIRMANIE:** voir Inde, Bureau régional de l'OMS
- BOTSWANA:** Botswana Books (Pty) Ltd., P.O. Box 1532, GABORONE
- BRESIL:** Biblioteca Regional de Medicina OMS/OPS, Unidade de Venda de Publicações, Caixa Postal 20.381, Vila Clementino, 04023 SAO 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, PO 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
- DANEMARK:** Munksgaard Export and Subscription Service, Nørre Søgade 35, 1370 COPENHAGUE K (Tél. +45 1 12 85 70)
- ÉGYPTÉ:** Osisir Office for Books and Reviews, 50 Kasr El Nil Street, LE CAIRE
- ÉQUATEUR:** Libreria Científica S.A., P.O. Box 362, Luque 223, GUAYAQUIL
- ESPAGNE:** Comercial Atheneum 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, NY 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, PO Box 5284, Church Street Station, New York, NY 10249. *La correspondance concernant les abonnements doit être adressée à l'Organisation mondiale de la Santé, Distribution et Vente, 1211 Genève 27, Suisse. Les publications sont également disponibles auprès de United Nations Bookshop, New York, NY 10017 (vente 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
- GABON:** Librairie Universitaire du Gabon, B.P. 3881, LIBREVILLE
- GHANA:** Fides Enterprises, P.O. Box 1628, ACCRA
- GRÈCE:** C. E. Eliftheroudakis S.A., Librairie internationale, rue Nikis 4, ATHÈNES (T. 126)
- HAÏTI:** Max Bouchereau, Librairie «A la Canvelle», Boîte postale 111-B, PORT-AU-PRINCE
- HONG KONG:** Hong Kong Government Information Services, Beaufield 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. DIJAKART
- IRAN (RÉPUBLIQUE ISLAMIQUE DE L'):** Iran University Press, 85 Park Avenue, P.O. Box 54/551, TBIFERAN
- IRAQ:** Ministry of Information, National House for Publishing, Distributing and Advertising, BAGDAD
- IRLANDE:** TDC Publishers, 12 North Frederick Street, DUBLIN 1 (Tél. 744835-749677)
- ISLANDE:** Snaebjörn Jonsson & Co., P.O. Box 1131, Hafnarstræti 9, REYKJAVIK
- ISRAËL:** Heiliger & Co., 3 Nathan Strauss Street, JÉRUSALEM 94227

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 Etats-Unis.

Prix: Fr. s. 12.—, US \$ 7.—

Prix sujets à modification sans préavis.

C/1/84