

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER

RAPPORT ANNUEL

1984

POUR LA PÉRIODE 1^{er} JUILLET 1983-30 JUIN 1984

CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER
LYON

1984

ISBN 92 832 2084 6
IMPRIMÉ EN SUISSE

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

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	11
I. Etudes sur l'étiologie et la prévention	22
1. Etudes sur la distribution géographique et l'évolution dans le temps	22
a) <i>Cancer Incidence in Five Continents, Vol. V</i>	22
b) Fardeau mondial du cancer	23
c) Cancer dans les pays en développement	23
i) Etude collective internationale sur la fréquence relative du cancer	23
ii) Soutien aux registres du cancer	23
d) Evolution dans le temps	26
e) Indicateurs sociaux du cancer dans la Communauté économique européenne	26
2. Détermination des risques environnementaux et professionnels	26
a) Cancérogénicité des particules inhalables	26
i) Production de fibres minérales artificielles	26
ii) Utilisateurs de fibres minérales artificielles	27
iii) Mésothéliome en Turquie centrale	27
iv) Mésothéliome à Chypre	27
v) Silicose et cancer du poumon	28
vi) Evolution du risque de cancer du poumon après cessation de l'exposition à l'amiante	28
b) Etude internationale des personnes exposées à des substances contaminées par la dioxine	28
c) Etude cas-témoins des conséquences lointaines des pesticides sur la santé humaine en Colombie	29
d) Tabagisme passif et cancers des voies respiratoires	31
e) Le programme SEARCH	31
f) Réseau d'études cas-témoins (programme SEARCH)	31
i) Cancers du pancréas, du canal et de la vésicule biliaires	32
ii) Tumeurs de l'encéphale chez l'adulte	33
iii) Tumeurs de l'encéphale chez l'enfant	34
g) Etudes à Singapour	34
i) Etudes alimentaires	34
ii) Etude cas-témoins du cancer du côlon	35
iii) Surveillance des opiomanes	35

h)	Etudes collectives sur la formation <i>in vivo</i> des composés <i>N</i> -nitrosés chez les sujets humains	36
i)	Lésions précancéreuses de l'estomac	40
ii)	Etude dans des régions de forte ou faible incidence du cancer gastrique au Japon septentrional	40
iii)	Etudes dans des régions à risque élevé ou faible des cancers œsophagien et gastrique en République populaire de Chine	41
iv)	Etudes sur la mastication du bétel	41
v)	Autres études sur les composés <i>N</i> -nitrosés endogènes	42
vi)	Etudes sur des sujets exposés aux précurseurs et aux modificateurs de la nitrosation	43
i)	Caractérisation de substances biologiquement actives dans des mélanges complexes d'origine environnementale	44
ii)	Les produits de pyrolyse de l'opium et leur rôle éventuel dans le cancer œsophagien en Iran	44
iii)	Ochratoxine A dans les denrées alimentaires: relations avec la néphropathie et le cancer de la vessie	45
iv)	Caractérisation de principes actifs dans des végétaux locaux au Pakistan	46
j)	Etudes sur la nécrose papillaire rénale associée aux analgésiques et l'hyperplasie et le carcinome du bassinet et urétéraux/urothélias	46
k)	<i>Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques</i>	47
i)	Réunions de groupes de travail	47
ii)	Rapport d'une conférence-atelier chargée d'établir l'ordre de priorité des substances chimiques et expositions mixtes à examiner dans les <i>Monographies du CIRC</i> ou à soumettre à des épreuves de cancérogénicité de longue durée	49
l)	Revue du cancer professionnel	50
m)	Utilisation des antécédents professionnels dans les études cas-témoins pour détecter les cancérogènes professionnels	50
3.	Etudes axées sur la localisation	51
a)	Etudes étiologiques sur le cancer du foie	51
i)	Etudes sur l'aflatoxine et l'hépatite B au Swaziland	51
ii)	Etude de cohorte sur le virus de l'hépatite B et le cancer du foie	53
iii)	Virus de l'hépatite B, aflatoxine et cancer du foie aux Philippines	53
iv)	Etudes d'intervention à l'aide de vaccin contre le virus de l'hépatite B	54
b)	Cancers des voies digestives	55
i)	Lésions précancéreuses de l'œsophage en République populaire de Chine	55
ii)	Détection des bases alcoylées de l'ADN dans les tissus œsophagiens	56
iii)	Lésions précancéreuses de la muqueuse buccale et de l'œsophage en Ouzbékistan (URSS)	58
iv)	Cancer de l'estomac	60

v)	Anatomopathologie du gros intestin dans des séries nécropsiques . . .	61
c)	Etude néerlandais-japonaise de cas et de témoins sur le cancer prostatique .	63
d)	Epidémiologie descriptive de certaines localisations du cancer	64
i)	Etude internationale du cancer des enfants	64
ii)	Mélanome malin	64
e)	Etude multinationale sur l'épidémiologie des néoplasies lymphoïdes . . .	65
4.	Nutrition et cancer	66
a)	Etude cas-témoins sur les polypes adénomateux du gros intestin	66
b)	Etude prospective sur le rôle de l'alimentation et des facteurs connexes dans le cancer humain	67
c)	Cancer des voies digestives en Belgique	68
d)	Cancer du gros intestin en Europe méridionale	69
i)	A Marseille	69
ii)	A Majorque	69
e)	Etudes sur l'alcool et le cancer	69
i)	Cancers œsophagien et autres en Normandie	69
ii)	Cancer du larynx et du pharynx dans le sud-ouest de l'Europe	71
f)	Cancer du sein en Islande	73
g)	Etudes cas-témoins et de population à Athènes	74
5.	Génétique et cancer	74
6.	Rôle des virus dans l'étiologie du cancer humain	74
a)	Etudes sur le lymphome de Burkitt en Afrique centrale	75
b)	Etudes sur le lymphome de type Burkitt en Afrique du Nord	75
c)	Etudes sur les lymphomes de type Burkitt en France	76
d)	Symposium international sur le lymphome de Burkitt: modèle de cancer humain	76
e)	Interactions entre l'infection chronique par le virus de l'hépatite B du canard et l'aflatoxine B1 dans l'induction de l'hépatocarcinome	77
7.	Les paramètres biochimiques, métaboliques et cytogénétiques comme indicateurs de la sensibilité individuelle au cancer chimio-induit	77
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	77
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	77
c)	Etudes sur les cytochromes P-450	78
i)	Etudes sur les propriétés catalytiques de différentes isozymes à cytochrome P-450 au moyen d'anticorps monoclonaux	78
ii)	Purification du cytochrome P-450 catalysant la déméthylation de la <i>N</i> -nitrosodiméthylamine et préparation de son anticorps	79
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 . . .	80

e)	Métabolisme de l'ochratoxine A	80
f)	Effets des lipides alimentaires sur la peroxydation des lipides/le métabolisme des composés étrangers et rôle dans l'initiation/la progression tumorale	81
g)	Effets des inhibiteurs/inducteurs d'enzymes sur la <i>N</i> -déméthylase de foie de rat	82
h)	Activation des cancérogènes chimiques par des tumeurs embryonnaires à divers stades de développement	82
II. Etudes sur les mécanismes de la cancérogenèse		83
1.	Etudes sur la réparation de l'ADN et le métabolisme des cancérogènes	83
a)	Modulation de la réparation de l'ADN dans des cellules de foie de rat parenchymateuses et non parenchymateuses	83
b)	Effets de l'âge sur la méthylation et la réparation de l'ADN chez des rats exposés à des agents alcoylants	84
c)	Activité d'alcoyl- <i>O</i> ⁶ guanine ADN transférase dans le foie humain, simien et murin	84
d)	Réparation des résidus de méthyl- <i>O</i> ⁴ thymidine dans l'ADN par des extraits hépatiques mammaliens	86
e)	Activation du styrène dans les cellules de l'érythroleucémie de Friend	86
2.	Conséquences biologiques des produits d'addition cancérogène-ADN	87
3.	Mécanismes de la promotion tumorale	88
a)	Caractérisation de facteurs placentaires humains qui modulent la liaison spécifique des esters de phorbol et l'activité de protéine kinase C	88
b)	Inhibition de la communication de raccordement par les esters de phorbol promoteurs tumoraux et protection par les composés qui inhibent la promotion tumorale	88
c)	Modulation de l'expression génique par les promoteurs tumoraux	89
d)	Etude comparative d'un promoteur tumoral complet et d'un promoteur tumoral de deuxième phase sur des cellules en culture	90
e)	Cancérogenèse biphasée <i>in vivo</i>	91
f)	Effets quantitatifs des initiateurs et des promoteurs tumoraux	92
4.	Cancérogenèse et mutagenèse chimiques dans des cellules en culture	93
a)	Mutagenèse et transformation dans les cellules BALB/c 3T3	93
b)	Rôle de la communication intercellulaire bloquée dans la transformation des cellules BALB/c 3T3	93
c)	Caractérisation des lignées cellulaires BALB/c 3T3 sensibles et résistantes à la transformation, du point de vue de la cancérogenèse multiphasée	98
d)	Mutagenèse d'un gène bactérien, ECogpt, dans des cellules humaines	100
e)	Stimulation de la transformation chimio-induite dans les cellules BALB/c 3T3 par une forme active de la vitamine D ₃ , la dihydroxy-1,25 vitamine D ₃	100
f)	Marqueurs cellulaires et biochimiques de la transformation néoplasique des cellules épithéliales en culture	101

g)	Vitesse de croissance tumorale et pouvoir métastatique en fonction du type d'agent cancérigène	102
h)	Elaboration d'une méthode biochimique pour mesurer quantitativement les modifications génétiques	102
i)	Conférence-atelier sur l'utilisation des lignées cellulaires continues pour détecter les cancérigènes de l'environnement	103
5.	Rôle des anomalies cytogénétiques dans l'étiologie du cancer humain	103
a)	Cultures cellulaires de lymphome de type Burkitt	103
b)	Recherches cytogénétiques sur les cellules lymphoïdes	104
c)	Importance des anomalies chromosomiques au niveau moléculaire	105
d)	Etudes chromosomiques sur les cellules du sarcome d'Ewing	107
e)	Relations entre le caryotype des cellules cancéreuses et les facteurs étiologiques	108
6.	Cancérogenèse périnatale	109
a)	Induction tumorale lors d'études sur plusieurs générations	109
b)	Rôle éventuel des événements prézygotiques	109
7.	Réunion sur les facteurs liés à l'âge en cancérogenèse	110
III.	Collecte des données et méthodes de recherche	111
1.	Amélioration de la collecte des données épidémiologiques	111
a)	Registres du cancer	111
i)	Association internationale des Registres du Cancer	111
ii)	Enregistrement du cancer dans les pays de langue romane	112
iii)	Confidentialité dans les registres du cancer	112
iv)	Rôle du registre dans la lutte contre le cancer	113
b)	Ordinateurs et enregistrement du cancer	113
i)	Système micro-informatique pour les registres du cancer	113
ii)	Répertoire des ressources informatiques des registres du cancer	113
c)	Classification et nomenclature: normalisation	114
i)	Dixième Révision de la Classification internationale des Maladies	114
ii)	Tumeurs multiples	114
d)	Cartographie du cancer	115
i)	Atlas de mortalité	115
ii)	Atlas d'incidence	115
iii)	Présentation et interprétation des données	116
e)	Incidence du cancer chez les migrants en Israël	116
f)	Centre d'échanges d'informations sur les recherches en cours en épidémiologie du cancer	116
2.	Elaboration de méthodes statistiques	117
a)	Diffusion de méthodes statistiques pour la recherche sur le cancer	117
i)	<i>Analyse des études de cohorte</i>	117
ii)	<i>Conception et analyse des expériences de longue durée sur l'animal</i>	117

RAPPORT ANNUEL

b)	Elaboration de méthodes statistiques	118
i)	Méthodes statistiques pour les études épidémiologiques	118
ii)	Méthodes statistiques pour les études de cancérogénicité	118
iii)	Aspects statistiques des expériences de mutagénicité	118
c)	Estimation quantitative du risque de cancer	118
d)	Evaluation des programmes de dépistage précoce	119
i)	Développements théoriques	119
ii)	Dépistage du cancer du col utérin	120
iii)	Dépistage du cancer du sein	121
e)	Elaboration de bases de données statistiques en épidémiologie du cancer	122
i)	Etude internationale visant à évaluer les dangers de l'exposition aux rayonnements chez les malades atteintes de cancer du col utérin	122
ii)	Deuxièmes tumeurs primitives après chimiothérapie du cancer	123
iii)	Faisabilité d'une étude sur l'épidémiologie du cancer dans le cadre d'un projet relatif aux maladies cardio-vasculaires	124
iv)	Coordination des recherches cliniques et épidémiologiques	125
f)	Effets des erreurs de classement dans les réponses par catégories	125
3.	Méthodes de détection des cancérogènes	125
a)	Tests de courte durée pour la détection des cancérogènes/mutagènes	125
b)	Formation endogène et détection des cancérogènes	126
i)	Etudes sur la catalyse de la <i>N</i> -nitrosation par les bactéries	126
ii)	Nouveaux composés <i>N</i> -nitrosés dans l'urine humaine— identification et formation	127
iii)	Synthèse et activité génétique des sucres aminés <i>N</i> -nitrosés	128
iv)	Influence des catalyseurs et des inhibiteurs sur la formation des composés <i>N</i> -nitrosés <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i>	129
v)	Mise au point et utilisation d'agents de piégeage micro-encapsulés pour la détection des cancérogènes dans l'appareil digestif.	130
c)	Systèmes types animaux pour l'étude des facteurs étiologiques intervenant dans le cancer œsophagien	130
d)	Réseau international d'épreuves de cancérogénicité	131
e)	Techniques immunologiques et biochimiques pour détecter l'exposition aux cancérogènes	132
i)	Mise au point de dosages immunologiques pour surveiller l'exposition à l'aflatoxine B ₁	132
ii)	Conférence-atelier sur la surveillance des aflatoxines dans les liquides organiques humains et l'utilisation de cette technique dans les études sur le terrain	133
f)	Analyse de cancérogènes de l'environnement et assurance de la qualité des analyses	134
i)	Programme international de dosage des mycotoxines	134
ii)	Méthodes d'analyse pour la recherche des cancérogènes dans des échantillons environnementaux	134
iii)	Recueils de méthodes d'analyse des cancérogènes de l'environnement	134

g)	Réunion internationale sur les composés <i>N</i> -nitrosés: présence, effets biologiques et importance pour le cancer humain	136
h)	<i>Enquête du CIRC sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité</i>	136
4.	Enquête sur les collections existantes de matériel biologique humain	137
a)	Collaboration interbanques	138
b)	Etude collective des indicateurs sériques du risque ultérieur de cancer	139
5.	Destruction des déchets cancérogènes de laboratoire	139
a)	Collecte de la littérature	140
b)	Evaluation de la bibliographie et préparation de monographies	140
c)	Epreuves et élaboration de méthodes	140
d)	Mise en œuvre d'études collectives	142
e)	Organisation de réunions pour la mise au point de documents, et publication	143
IV.	Soutien technique	144
1.	Services de calcul et soutien biostatistique	144
2.	Soutien bibliographique	144
a)	Services de bibliothèque	144
b)	Services bibliographiques informatisés	145
3.	Services communs de laboratoire	145
V.	Enseignement et formation	146
1.	Bourses de formation à la recherche	146
a)	Comité de Sélection des Boursiers	146
b)	Bourses attribuées	148
2.	Cours de formation	148
3.	Réunions et symposiums	149
4.	Publications	149
a)	Nouveaux ouvrages	150
b)	Publications en préparation	150
c)	Distribution et ventes	153
d)	Illustrations scientifiques	153
Annexe 1.	Etats participants et représentants à la vingt-cinquième session du Conseil de Direction du CIRC, 3-4 mai 1984	154
Annexe 2.	Membres du Conseil scientifique du CIRC à la vingtième session, 31 janvier-2 février 1984	156
Annexe 3.	Personnel du CIRC	157
Annexe 4.	Spécialistes scientifiques extérieurs, boursiers et stagiaires présents au CIRC, 1 ^{er} juillet 1983-30 juin 1984	161

Annexe 5	Accords de recherche conclus par le CIRC avec diverses institutions et en cours d'exécution, 1 ^{er} juillet 1983–30 juin 1984	163
Annexe 6	Réunions et conférences-ateliers organisées par le CIRC, juillet 1983–juin 1984	172
Annexe 7.	Travailleurs scientifiques et personnalités venus en visite au CIRC (juillet 1983–juin 1984)	175
Annexe 8.	Conférenciers venus au CIRC (juillet 1983–juin 1984)	194
Annexe 9.	Rapports techniques internes, 1983–1984	196
Annexe 10.	Travaux publiés ou soumis pour publication par le personnel et les boursiers du CIRC	197
Index	211

INTRODUCTION

Bien que son effectif ait dû demeurer essentiellement le même au cours des dernières années, le Centre n'en a pas moins accru ses activités et sa contribution à la mise en œuvre de la prévention du cancer et de la lutte anticancéreuse au plan international. Le Statut du CIRC ne limitait pas expressément l'éventail de ses activités; mais il apparut, dès la première phase de son développement — et comme l'a plus tard confirmé le Conseil de Direction — que le Centre devrait se consacrer principalement, mais non exclusivement, à des recherches sur l'étiologie du cancer et à la diffusion d'informations utiles pour sa prévention. On décida en outre que, parallèlement à ces deux activités, seraient menés des travaux de laboratoire qui soutiendraient les études sur le terrain, généreraient des hypothèses à vérifier par des enquêtes épidémiologiques et maintiendraient les liens indispensables et enrichissants avec les acquisitions de la recherche fondamentale. La nécessité, pour le Centre, de conserver son caractère d'institut de recherche fut aussi mise en relief.

Le Centre est, dans le monde, un organisme presque unique en ceci qu'il assure, depuis sa création, une coexistence réelle entre épidémiologistes et expérimentateurs. La pluridisciplinarité y est donc une réalité quotidienne qui ne se limite pas à des rencontres occasionnelles. L'expérience acquise au CIRC montre, en fait, que seuls des mécanismes assurant et maintenant des liens permanents entre disciplines différentes permettent de parvenir à une véritable pluridisciplinarité; le fait de travailler sous le même toit facilite considérablement, à n'en pas douter, la réalisation de cet objectif. Mais pour obtenir une intégration souhaitable de différentes expériences et compétences, on doit aussi être prêt à accepter un régime d'éducation permanente. Le Centre peut être fier de s'être au moins engagé dans la bonne direction, et d'avoir déjà apporté quelques preuves du succès de son approche de la prévention du cancer et de la lutte anticancéreuse.

Conformément à sa mission internationale, le Centre vise à générer des informations susceptibles d'être utilisées dans le monde entier — par les pays industrialisés comme par ceux qui ont atteint divers stades de développement. Comme le présent rapport le montre en détail, on s'est attaché à fournir des informations utilisables pour mettre en œuvre la prévention primaire; mais une grande attention est aussi accordée aux initiatives qui permettent de dépister précocement certains des cancers les plus fréquents, et d'endiguer la mortalité, ainsi qu'aux études d'intervention qui peuvent servir de modèles pour des entreprises de grande envergure.

Epidémiologie descriptive

La publication *Cancer Incidence in Five Continents* est devenue une base de référence quasi obligatoire pour quiconque étudie la distribution géographique des tumeurs, ou leur évolution dans le temps, et une précieuse source d'informations pour les autorités de la santé publique et les

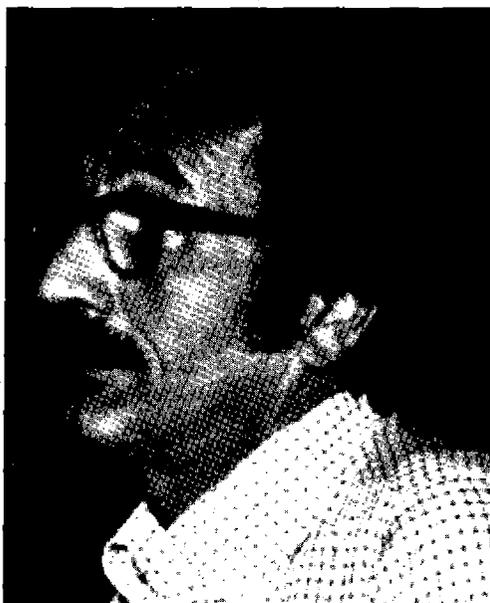
Fig. 1. Nouveaux membres du Conseil scientifique,
1984-1987



Professeur D. Henschler



Professeur J. Pontén



Dr B. Terracini

chercheurs cancérologues en général. Le cinquième volume de cette série, qui couvre la période 1978–1982, est déjà en préparation, et une trentaine de registres supplémentaires y contribueront, outre les 82 qui ont fourni des données pour le volume quatre. L'unité d'Epidémiologie descriptive a développé sa collaboration avec de nombreux centres d'Afrique, d'Asie, d'Océanie et d'Amérique du Sud, et élargi le soutien qu'elle leur apporte, afin de recueillir et normaliser les données de régions qui ne possèdent pas de registres couvrant toute une population. Le premier résultat de cet effort collectif sera une monographie sur la fréquence relative des cancers dans cette vaste partie du monde. Les informations contenues dans cette monographie, et dans *Cancer Incidence in Five Continents*, permettront d'estimer plus exactement le fardeau mondial du cancer, d'analyser l'évolution dans le temps, et elles aideront à déterminer les interventions prioritaires.

La collaboration instituée avec les registres du cancer du monde entier pour la préparation de *Cancer Incidence in Five Continents* a également permis d'organiser et de conduire plusieurs études spéciales; l'une d'elles vise à calculer les taux d'incidence précis des cancers des enfants au cours des années 1970–1979, dans plusieurs régions du monde, en caractérisant exactement le type histologique des tumeurs.

Une autre des nombreuses activités de l'unité d'Epidémiologie descriptive consiste à établir, avec le concours d'experts, un manuel internationalement accepté de directives à observer par les registres en matière de confidentialité. Pour plusieurs enquêtes épidémiologiques, il est indispensable d'avoir accès aux informations, dans certains pays où elles ne sont pas communiquées, moyennant l'adoption de mesures garantissant la protection de leur confidentialité. Un exemple particulièrement pertinent, à cet égard, est que de telles mesures permettraient d'achever l'atlas de mortalité par cancer, actuellement en préparation, qui couvre les pays de la Communauté économique européenne. Des atlas d'incidence sont déjà en cours de réalisation pour plusieurs autres pays particuliers.

Le centre d'échanges d'informations sur les recherches en cours en épidémiologie du cancer publie un répertoire qui, depuis sa création, a été progressivement affiné par l'inclusion de plusieurs utiles index à références multiples. Cette publication est devenue une précieuse source de renseignements pour les épidémiologistes et tous les chercheurs cancérologues.

Risques professionnels

Il est d'une grande importance que la poursuite de l'étude collective internationale sur les dangers éventuels, à long terme, des fibres minérales artificielles inhalables ait été approuvée par toutes les parties intéressées: collaborateurs nationaux, dans les divers pays où l'étude a été entreprise, et industrie des fibres minérales artificielles, par l'entremise du Joint European Medical Research Board. Les résultats du nouveau «suivi» de cinq ans, qui seront connus en 1985, devraient s'avérer décisifs pour évaluer les risques susceptibles d'être associés à l'exposition à ces fibres, et vérifier la légère augmentation du risque de cancer du poumon observée chez les travailleurs de certaines des usines 30 ans après leur premier emploi. Cette étude sur les sujets employés à la production se complète actuellement d'une étude sur une vaste cohorte d'utilisateurs de fibres minérales artificielles, dans l'industrie de la construction.

Une autre étude complémentaire porte sur le rôle éventuel des fibres naturelles dans l'étiologie du mésothéliome en Turquie centrale, région où cette tumeur est particulièrement fréquente. Les fibres d'érionite, qui se sont avérées expérimentalement encore plus inductrices de mésothéliomes que l'asbeste bleu, semblent être les agents étiologiques les plus probables.

Les études collectives internationales qui visent à déterminer s'il existe une relation entre les poussières de silice et le cancer du poumon, et à établir un registre des personnes exposées aux herbicides phénoxyacides entrent maintenant dans leur phase d'exécution. L'étude cas-témoins des conséquences lointaines des pesticides sur la santé humaine en Colombie touche à son terme: l'analyse statistique des données sur les malformations, et l'évaluation du degré réel d'exposition aux pesticides, permettront de déterminer si l'exposition parentale a un effet tératogène.

Programme SEARCH

Ce programme, qui conserve le sigle initial SEARCH (surveillance des aspects de l'environnement liés au cancer humain), englobe maintenant un réseau d'études cas-témoins, diverses études à Singapour, des investigations sur l'utilité des antécédents professionnels pour repérer l'exposition aux cancérogènes potentiels, et une enquête sur les collections existantes de matériel biologique humain.

En encourageant la réalisation de projets de recherche dans des populations différentes et dispersées, le réseau d'études cas-témoins (CCSN) permettra de soumettre d'importantes observations à l'épreuve de la reproductibilité dès le début des investigations. Cet élément essentiel du programme SEARCH encouragera et stimulera la collaboration internationale et il apportera aux chercheurs le concours et les avis techniques d'experts internes et externes. Les trois études, actuellement dans diverses phases de mise en œuvre, portent sur les cancers du pancréas, du canal et de la vésicule biliaires; les tumeurs de l'encéphale chez l'adulte; les tumeurs de l'encéphale chez l'enfant.

Les études entreprises à Singapour, pays où le Centre a établi une fructueuse collaboration depuis nombre d'années et où existe un excellent registre du cancer, semblent prometteuses. La diversité de la population et la généralisation de soins médicaux de haute qualité y offrent des possibilités d'investigation exceptionnelles, concernant l'alimentation, en particulier, et le cancer du côlon (études cas-témoins).

Formation endogène des composés N-nitrosés

Plusieurs études ont été entreprises qui tirent parti d'une méthode récemment mise au point dans le laboratoire du Centre, par le D^r Ohshima et le D^r Bartsch, pour estimer quantitativement la formation *in vivo* des composés N-nitrosés. Elles illustrent bien l'intégration réelle, au CIRC, des activités en laboratoire et épidémiologiques: la plupart de ces études, celles en particulier qui portent sur les sujets humains présentant des lésions précancéreuses de l'œsophage ou de l'estomac et sur les habitants de régions à risque élevé ou faible de cancers de ces localisations, ont été planifiées et sont exécutées moyennant une collaboration étroite entre expérimentateurs et épidémiologistes. Particulièrement intéressante est une étude qui vise à déterminer le rôle éventuel des alcaloïdes nitrosés spécifiques de la chique de bétel dans l'étiologie du cancer buccal, tumeur fréquente chez les chiqueurs de bétel en Inde et dans d'autres pays de l'Asie du Sud-Est.

L'intérêt croissant que suscitent les composés N-nitrosés et leur rôle éventuel dans le cancer humain a été confirmé par le succès de la 8^e Réunion internationale sur les composés N-nitrosés, organisée conjointement par des scientifiques du Canada et du CIRC. Ce succès a été attesté par la participation de scientifiques venus de 19 pays et, ce qui importe davantage, par la qualité des communications présentées.

Risques environnementaux d'origine naturelle

Parmi d'autres projets où des hypothèses élaborées par des épidémiologistes et/ou des expérimentateurs sont étudiées selon une approche pluridisciplinaire, figure une étude qui vise à caractériser les pyrolysats d'opium et à déterminer leur rôle, en association avec certaines carences alimentaires, dans l'étiologie du cancer œsophagien en Iran septentrional. Une autre étude, qui se rattache à ce projet, est actuellement entreprise à Singapour pour suivre les personnes enregistrées comme opiomanes dans les années 1950.

Aucune hypothèse étiologique satisfaisante n'a encore été proposée pour expliquer l'apparition du syndrome complexe connu sous le nom de «néphropathie balkanique» et la forte incidence de tumeurs des voies urinaires qui en résulte. Des scientifiques bulgares et britanniques étudient conjointement le rôle éventuel de l'ochratoxine A, mycotoxine qui s'observe dans les aliments consommés par les populations exposées à un risque élevé de néphropathie.

Monographies et Recueils du CIRC

Les *Monographies sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques* sont considérées depuis plusieurs années, dans le monde entier, comme une source d'informations faisant autorité sur la cancérogénicité des substances chimiques de l'environnement. Selon une récente enquête, de nombreux scientifiques et des organes normatifs et gouvernementaux les utilisent régulièrement. La validité des informations fournies par la série des *Monographies* résulte de leur exactitude scientifique, obtenue grâce au travail assidu du personnel du Centre et à la coopération dévouée des nombreux experts extérieurs qui viennent du monde entier pour se réunir à Lyon. L'un des facteurs qui a permis de publier des données scientifiques indiscutables est peut-être la politique, adoptée par le Centre, de ne prendre en considération, pour évaluer la cancérogénicité, que des données publiées ou acceptées pour publication. Le recours aux seules informations publiées permet à tout lecteur de vérifier leur source originale mais aussi, ce qui importe davantage, de suivre le raisonnement par lequel les experts sont parvenus à leurs conclusions. Les volumes les plus récents des *Monographies* sont les numéros 34 et 35 — soit les deux derniers d'une série de quatre ouvrages consacrés aux composés aromatiques polynucléaires — et le numéro 36, qui comprend 15 monographies sur les composés allyliques, aldéhydes, époxydes et peroxydes.

Selon une pratique adoptée depuis plusieurs années, un groupe d'experts s'est réuni à Lyon au début de 1984 pour conseiller le Centre sur le choix des substances chimiques et expositions à des mélanges complexes à examiner dans les futures *Monographies* aux fins d'évaluation.

Une autre série de publications du Centre est maintenant mondialement connue: les *Recueils de méthodes d'analyse des cancérogènes de l'environnement*. Ces manuels apportent des renseignements indispensables pour l'échantillonnage et l'analyse des substances de l'environnement qui présentent des indices de cancérogénicité ou qui sont soupçonnées d'être cancérogènes. Le volume le plus récent était consacré aux composés *N*-nitrosés; la préparation d'ouvrages sur certains éléments, les alcanes et alcènes halogénés et le tabagisme passif est déjà bien avancée.

Un projet qui a connu un début relativement modeste, mais qui révèle maintenant son importance, est axé sur l'examen et l'analyse critique des méthodes de destruction des déchets cancérogènes de laboratoire. Cinq volumes de cette série ont été publiés, et deux autres sont en préparation.

Cancer du foie

Plusieurs projets du Centre visent à générer des informations qui puissent être utilisées pour la prévention du cancer du foie, tumeur particulièrement fréquente dans de vastes régions d'Afrique et d'Asie du Sud-Est. Au Swaziland, une étude complexe, principalement patronnée par le PNUE, avait, comme objectif primordial, de déterminer si l'amélioration des pratiques agricoles pourrait réduire sensiblement la contamination des aliments par l'aflatoxine et, concurremment, d'établir la prévalence des marqueurs de l'infection par le virus de l'hépatite B dans la population. Bien que l'analyse des données ne soit pas encore achevée, il semble que ce programme ait réussi à réduire la teneur des aliments en aflatoxine, dans certaines régions du moins. Parallèlement, le risque croissant de cancer du foie a été confirmé pour les sujets porteurs chroniques du virus de l'hépatite B.

Aux Philippines, un projet a pour but de déterminer si — et dans quelle mesure — la transmission maternelle de l'infection par le virus de l'hépatite B est un facteur d'accroissement du risque de cancer du foie au cours de la vie ultérieure.

Le Centre participe également à deux études d'intervention par la vaccination contre le virus de l'hépatite B — l'une à Singapour, où il collabore avec l'Université, l'autre prévue en Gambie, où il coopère avec le Ministère gambien de la Santé et l'unité du Medical Research Council en Gambie. Le plan de cette dernière étude, qui a fait l'objet de discussions très approfondies, a maintenant reçu l'approbation totale de toutes les parties intéressées.

Plusieurs laboratoires à travers le monde, dont ceux du Centre, ont beaucoup progressé vers l'élaboration de méthodes de surveillance des aflatoxines et de leurs métabolites dans les liquides organiques. Ces méthodes permettront d'estimer les degrés individuels d'exposition à la toxine. L'exécution du projet qui vise à assurer le contrôle de la qualité des méthodes d'analyse des aflatoxines dans les denrées alimentaires se poursuit, avec la participation de 260 laboratoires dans 65 pays.

Cancers œsophagien et buccal

En Chine, une étude d'intervention, entreprise en 1983 pour prévenir les lésions de l'œsophage qui semblent être des précurseurs du cancer œsophagien, est maintenant bien avancée. Le traitement a été largement accepté, et il a réussi à élever les taux de certains micronutriments dans l'organisme — ceux de riboflavine et de rétinol en particulier. Les études menées parallèlement en laboratoire indiquent que les habitants d'une région à haut risque de cancer œsophagien sont exposés, par l'intermédiaire de leur alimentation, aux composés *N*-nitrosés; ces études ont également mis en évidence des nucléosides modifiés, qui peuvent être interprétés comme des lésions prémutagènes, dans l'ADN isolé de tumeurs œsophagiennes.

Après un dépistage initial des lésions de la muqueuse buccale et œsophagienne — leucoplasie et œsophagite, par exemple — dans une région d'Ouzbékistan où le cancer de la bouche est particulièrement fréquent — on a entrepris une étude d'intervention. Cette étude vise à vérifier si, en ajoutant aux aliments de la vitamine A, du bêta-carotène et de la riboflavine, on obtiendra une réduction des lésions. Le rôle d'habitudes culturelles particulières, comme l'utilisation du *nass*, l'usage de la cigarette et la consommation d'alcool, est pris en considération.

Une épreuve de longue durée est aussi en cours chez le rongeur en vue de vérifier le rôle attribué à la carence en zinc dans la modulation de la cancérogénicité des faibles doses de composés *N*-nitrosés.

Nutrition et cancer

Un projet d'étude prospective sur l'alimentation et les facteurs connexes dans le cancer humain, à Malmö, Suède, a fait l'objet d'un examen approfondi par des chercheurs suédois et du Centre; ils sont convenus d'entreprendre une étude méthodologique pour parvenir à la caractérisation précise des habitudes alimentaires, qui comportera une évaluation des indices d'apport de nutriments. Ce préambule méthodologique apportera également les informations nécessaires pour établir le plan définitif d'une étude prospective de longue durée, dont la mise en œuvre nécessitera un important investissement de personnel et de fonds.

Le rôle de l'alimentation est aussi examiné dans le cadre d'une étude sur le cancer des voies digestives en Belgique, où des taux différents de mortalité par cancers gastrique et rectal, selon les régions flamande et wallonne du pays, semblent être liés à des différences d'habitudes alimentaires. Des études analogues sont en cours dans le midi de la France et à Majorque. Le projet multiforme de recherches sur l'alcool et le cancer a conduit à une constatation intéressante: celle que toute boisson alcoolique est cirrhogène, quelle que soit la concentration d'alcool, et que le facteur décisif est la quantité réelle d'éthanol ingérée.

Mettant exemplairement à profit une étude déjà en cours, on a entrepris en Islande, dans le cadre d'une étude des maladies cardio-vasculaires, de relier plusieurs facteurs remarquables, parmi ceux liés à l'état nutritionnel, au risque de cancers du sein et d'autres localisations. Entre autres résultats secondaires, les données préliminaires indiquent qu'il n'y a pas d'association entre les concentrations sériques de l'acide urique, présumé être un agent protecteur, et le cancer d'une quelconque localisation.

A côté de ces études épidémiologiques, on s'emploie à étudier expérimentalement le rôle des composants des aliments dans le développement du cancer. Partant de l'observation épidémiologique d'une corrélation entre les lipides alimentaires et les cancers de plusieurs localisations — sein, côlon et poumon notamment — on administre une faible quantité de *N*-nitrosodiméthylamine à des groupes de rats qui reçoivent une alimentation équicalorique, riche ou pauvre en graisses. L'incidence tumorale ultérieure sera corrélée avec divers paramètres biochimiques sous surveillance. Cette étude a été conçue de manière à permettre aussi d'effectuer des mesures par des méthodes non agressives au niveau individuel.

Une autre méthode en cours d'élaboration, pour mesurer les expositions aux cancérogènes endogènes et à leurs précurseurs, consiste à utiliser des agents de piégeage micro-encapsulés.

Virus et cancer humain

Après avoir longuement participé à l'étude sur le lymphome de Burkitt, le Centre a organisé un symposium, à la fin de 1983, pour faire le point des progrès récemment accomplis dans la connaissance de cette maladie et pour définir et stimuler les futures recherches. Une étude sur le lymphome de Burkitt en France a montré que moins de 20% des lymphomes y sont associés au virus d'Epstein-Barr, et que certains des rares cas en question sont consécutifs à une mononucléose infectieuse. En revanche, la plupart des cas de lymphome de Burkitt observés en Algérie, pays où l'incidence de la maladie est comparable à celle enregistrée en Europe, sont associés au virus d'Epstein-Barr. Ce phénomène peut être lié à l'âge au moment de la primo-infection, lequel, à son tour, peut dépendre des conditions socio-économiques.

Mesure des variations individuelles de la sensibilité

Plusieurs études sur ce sujet, qui utilisent des animaux d'expérience et des tissus humains, sont en cours ou touchent à leur terme. On achève présentement, en particulier, une étude complexe qui vise à détecter les modifications des marqueurs biochimiques pendant et après l'administration de *N*-nitrosodiéthylamine ou de *N*-éthyl-*N'*-nitroso-urée, et à déterminer si les marqueurs précoces des altérations génétiques peuvent servir à identifier le risque individuel de cancer; les résultats en sont au stade final d'analyse. Dans le cadre d'une autre série d'études, on utilise des anticorps monoclonaux, dirigés contre différentes isozymes à cytochrome P-450, pour déterminer le rôle de ces enzymes dans le métabolisme des cancérigènes et, peut-être aussi, les variations individuelles du risque de cancer. Une approche différente consiste à classer les sujets en groupes métabolisant lentement ou rapidement l'antihypertenseur débrisoquine, en vue d'évaluer l'aptitude individuelle à traiter les médicaments.

Mécanismes de la cancérogenèse

Les différentes aptitudes à réparer les altérations de l'ADN sont directement liées aux différences de sensibilité à l'induction tumorale. Cette observation a été encore confirmée par la découverte de différences de capacité de réparation entre les cellules hépatiques parenchymateuses et non parenchymateuses de rats exposés à la *N*-nitrosodiméthylamine. On a constaté que la réparation de la méthyl-*O*⁶ guanine, chez les rats chroniquement exposés à cette nitrosamine, n'est accrue que dans les cellules parenchymateuses. Les cellules non parenchymateuses ont une faible capacité de réparation, qui s'accorde bien avec l'apparition ultérieure d'hémangiosarcomes.

Une étude des différences selon l'espèce indique que les singes ont, comme les hommes, une plus forte capacité de réparation de l'ADN que les rats. Mais leur aptitude à métaboliser la *N*-nitrosodiméthylamine est bien plus faible; observation qui pourrait expliquer l'absence d'effet cancérogène de cette nitrosamine chez le singe. Une aptitude qualitativement analogue à réparer un autre important produit d'addition à l'ADN générateur d'erreurs de codage, la méthyl-*O*⁴ thymidine, a été observée dans les échantillons de foie de rat, de singe et d'homme.

D'autres études visent à déterminer les produits d'addition générateurs d'erreurs de codage qui apparaissent consécutivement à l'exposition au chlorure de vinyle, substance cancérogène pour l'homme.

Plusieurs projets expérimentaux sont axés sur l'étude des mécanismes de la promotion tumorale. L'une des principales hypothèses envisagées est que l'action primaire des promoteurs, celle des esters de phorbol tout au moins, s'exerce sur la membrane cellulaire, et que les sites spécifiques de liaison des promoteurs sur la membrane s'identifient à la protéine kinase C. On a constaté que les esters de phorbol promoteurs tumoraux inhibent la communication intercellulaire de raccordement, et que le blocage qui en résulte peut jouer un rôle important dans la cancérogenèse. La capacité de communication intercellulaire est mesurée par une méthode de transfert de colorant, mise au point dans les laboratoires du Centre, qui comporte la micro-injection de jaune Lucifer CH fluorescent dans certaines cellules.

La promotion tumorale, qui est considérée comme la deuxième phase principale de la cancérogenèse, peut se subdiviser en au moins deux autres phases; aussi s'efforce-t-on de distinguer les effets qui leur sont respectivement liés. Des études *in vivo* de longue durée ont pour but de déterminer si l'initiation peut s'effectuer au stade prénatal, si elle implique d'autres organes que la peau, et de mesurer les effets des inducteurs et promoteurs tumoraux.

Etudes cytogénétiques

L'établissement, dans le laboratoire du Centre, de lignées cellulaires permanentes issues de lymphome de Burkitt, et leur distribution à des nombreux laboratoires à travers le monde ont permis d'utiliser des cellules humaines pour d'importantes études fondamentales sur les mécanismes de la transformation maligne. Si une association avec l'infection par le virus d'Epstein-Barr a bien été confirmée dans la plupart des cas de lymphome de Burkitt, il est clair aujourd'hui que ce virus ne saurait être la seule cause de la maladie. Aussi un intérêt tout particulier a-t-il été suscité par l'observation, dans les cellules mais aussi dans les échantillons tumoraux, d'anomalies chromosomiques caractéristiques qui sont peut-être à l'origine de la transformation finale. Ces anomalies peuvent impliquer la translocation d'un segment du chromosome 8 (8; q; 24) dans une région active d'un chromosome porteur de gènes pour les chaînes lourdes d'immunoglobuline, le chromosome 14, par exemple. L'importance moléculaire de ces remaniements chromosomiques fait l'objet d'études approfondies dans un grand nombre de laboratoires du monde entier.

Le rôle éventuel de la transposition génétique dans des tumeurs autres que celles du système hématopoïétique est également étudié dans les cas de sarcome d'Ewing.

Adoptant une méthode différente, le Dr Mitelman a recueilli à Lund, Suède, des données détaillées sur les aberrations chromosomiques dans plus de 5000 cas de cancer; ce qui constitue probablement la plus vaste collection de ce type dans le monde. Des informations sur les expositions professionnelles et environnementales, ainsi que sur les anomalies héréditaires, peuvent ainsi être retrouvées afin d'étudier les relations éventuelles entre le caryotype des cellules cancéreuses et des facteurs étiologiques.

Elaboration de méthodes statistiques

Après le succès considérable qu'a connu la monographie *Analysis of Case-Control Studies*, un deuxième volume de cette série, *Analysis of Cohort Studies*, dû aux mêmes auteurs, est dans une phase avancée de préparation.

L'unité de Biostatistique a consacré une grande part de ses efforts à identifier les sources possibles d'erreur et à définir de nouvelles méthodes pour mesurer les risques. L'un des éléments essentiels de cette évaluation est l'estimation exacte des niveaux d'exposition. Une analyse des données épidémiologiques existantes sur les agents cancérigènes pour l'homme a confirmé que, même lorsqu'elles fournissent des indices qualitatifs convaincants d'un effet cancérigène, elles sont, le plus souvent, insuffisantes pour permettre une évaluation quantitative; font exception à cette règle le tabac, l'alcool, les rayonnements, l'amiante et, peut-être aussi, quelques médicaments.

Une importance particulière est aussi accordée à l'analyse des données expérimentales résultant des épreuves de longue et de brève durée, car ces informations peuvent contribuer notablement à l'estimation quantitative du risque.

Une analyse des dangers associés aux agents thérapeutiques utilisés contre le cancer permettra d'améliorer les méthodes de traitement; on pourra ainsi éviter des séquelles lointaines chez les cancéreux survivants, dont le nombre ne pourra que croître en raison des succès, relatifs, qu'obtiennent aujourd'hui les rayonnements et la chimiothérapie. Deux études sont en cours: l'une sur les dangers de l'exposition à des doses faibles ou modérées de rayonnements ionisants pour le traitement du cancer du col utérin, l'autre sur les risques de deuxième tumeurs malignes après chimiothérapie anticancéreuse.

Evaluation des programmes de dépistage précoce du cancer

La vaste étude collective sur l'efficacité du dépistage du cancer du col utérin a conduit à une importante constatation : les variations considérables signalées, entre les nombreux centres participants, sont peut-être moins dues à l'histoire naturelle de la maladie qu'aux différences de qualité du dépistage. Cette observation souligne une fois de plus la nécessité, pour les programmes de dépistage, de directives simples et précises qui puissent être adoptées presque universellement, assorties des modifications que requièrent les conditions locales. Il est hors de doute que les programmes de dépistage du cancer du col peuvent pratiquement éliminer la mortalité par cette maladie.

On a maintenant de bonnes raisons de croire que la mortalité due au cancer du sein peut aussi être sensiblement réduite par l'exécution d'un programme de dépistage adéquat. Deux projets néerlandais relatifs au cancer du sein ont récemment obtenu des résultats très encourageants, et le programme islandais de dépistage a pleinement confirmé son efficacité.

Collecte et utilisation de matériel biologique humain

Un inventaire des collections, ou « banques », d'échantillons biologiques humains a permis au Centre d'en identifier 312. Le matériel le plus souvent stocké est le sérum, mais, ces dernières années, de nombreux centres ont entrepris de recueillir d'autres produits. Comme ces collections ont pour principal objet d'apporter un soutien aux enquêtes épidémiologiques, la deuxième étape, après l'identification des banques, a consisté à déterminer des populations susceptibles de convenir pour l'étude de la relation entre l'état préclinique mesurable et la maladie ultérieure.

Peu de scientifiques semblent savoir que les collections d'échantillons biologiques offrent de grandes possibilités pour les études analytiques, en particulier si elles satisfont à quelques exigences fondamentales comme la possibilité d'identifier les donneurs, de conserver les échantillons pendant une longue durée, de les retrouver et de les fractionner.

A l'issue d'une réunion tenue à Lyon avec les représentants des banques ayant des possibilités réelles d'effectuer des « suivis », on s'est entendu pour mettre en œuvre deux projets initiaux : l'un sur les taux de sulfate de déhydroépiandrostérone dans les cas de cancer du sein avant la ménopause, l'autre sur la fréquence de l'antigène de surface de l'hépatite B chez les Caucasiens atteints de cancer primitif du foie.

Une activité spéciale distincte comporte la collecte de lignées cellulaires lymphoblastoïdes de familles où s'observent de multiples cas de cancer et de familles « normales », afin de déterminer s'il est possible d'identifier des conditions génétiques prédisposant au cancer.

Enseignement et formation

En 1984, le Centre a pu attribuer 12 bourses de formation à la recherche, dont 3 à mettre en œuvre à Lyon. Comme le montre la répartition de ces bourses par discipline, il demeure difficile de trouver des candidats aptes à acquérir une formation en épidémiologie.

Trois cours d'épidémiologie ont été donnés l'an dernier, à Yaoundé, Lima et Rome. Comme par le passé, ces cours ont été très suivis.

L'expansion du programme de publications du Centre est probablement l'un des meilleurs indices de la contribution croissante de ses activités à la connaissance des causes et de la prévention

du cancer humain. Dans la série des *Publications scientifiques*, 56 ouvrages ont maintenant été publiés, et sept sont en cours d'impression; dans celle des *Monographies*, 33 volumes sont parus, et trois sont sous presse.

Financement

En 1984, le budget ordinaire s'élevait à US \$ 9 169 000.

Personnel

Au 30 juin 1984, l'effectif du Centre, qui était de 151 personnes, comprenait 42 spécialistes scientifiques, 44 techniciens et 65 membres des services administratifs et de secrétariat.

I. 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, Mlle S. Whelan et M. M. Smans, avec le concours du D^r J. A. H. Waterhouse et de Mlle J. Powell, Birmingham and West Midlands Regional Cancer Registry, Royaume-Uni, et du D^r T. M. Mack, Los Angeles County Cancer Surveillance Program, États-Unis d'Amérique)

Comme le volume IV de *Cancer Incidence in Five Continents* couvrait essentiellement les années 1973–1977, le cinquième volume de cette série aurait normalement concerné la période 1978–1982. La 9^e Révision de la *Classification internationale des Maladies* (CIM-9) est certes entrée en application dans de nombreux pays en 1979, mais non dans tous. Les 82 registres qui avaient fourni des données pour le quatrième volume de *Cancer Incidence in Five Continents*, et 37 autres susceptibles de contribuer au volume V, ont donc fait l'objet d'une enquête visant à déterminer les difficultés que comporterait la fourniture de données pour 1978 codées suivant la 9^e Révision de la CIM. La plupart des registres s'étant avérés en mesure de convertir les données CIM-8 pour ladite année, il a été décidé, lors d'une réunion du comité de rédaction tenue à Birmingham, Royaume-Uni, en février 1984, de publier les données pour la période quinquennale 1978–1982.

Etant donné que cette série de monographies ne cesse d'élargir sa couverture géographique, et donc d'accroître ses dimensions, on a décidé de ne pas inclure dans le volume V d'études spéciales — d'histologie, par exemple — mais de s'attacher à présenter les données de base de manière aussi détaillée que possible. Pour la première fois, les registres auront la possibilité d'envoyer leurs données sur bande magnétique et cas par cas, au lieu d'être astreints à la présentation par localisation, sexe et groupe d'âge de cinq ans. Des données urbaines et rurales seront demandées aux registres capables d'effectuer cette ventilation, et on les inclura dans les grands tableaux plutôt que dans un chapitre distinct. La principale modification proposée dans les tableaux est l'adjonction de deux colonnes à ceux qui présentent les taux par âge, pour indiquer la fréquence relative des nombres et des taux d'incidence normalisés. Chaque série de données sera accompagnée d'un diagramme à secteurs montrant la fréquence relative des cinq localisations principales pour chaque sexe.

On a demandé aux participants de faire parvenir à Lyon pour octobre 1984 les données sur la population à risque et les informations descriptives sur leur registre, et pour le début de mars 1985 leurs autres données; la publication est envisagée pour août 1986.

Lors d'une autre réunion préparatoire tenue à Lyon le 19 avril 1984, le comité de rédaction a accueilli en son sein le D^r T. Mack, en qualité de représentant de l'Association internationale des Registres du Cancer (voir p. 112).

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

Il a été établi des estimations du nombre annuel des cas nouveaux de cancer apparus autour de 1975, grâce aux données publiées dans *Cancer Incidence in Five Continents* et à la documentation réunie pour la monographie *Cancer Occurrence in Developing Countries* (voir ci-dessous), ainsi qu'à d'autres statistiques publiées de mortalité et de morbidité. Ces estimations, qui ont maintenant été publiées¹, montrent que, sur le total annuel présumé de 5 millions 900 000 cas nouveaux, les cinq cancers les plus fréquents sont ceux de l'estomac (682 400 par an), du poumon (591 000 par an), du sein (541 200 par an), du côlon et du rectum (506 900 par an) et du col utérin (459 400 par an).

On se propose d'examiner les modifications récentes de la morbidité et de la mortalité dues à ces tumeurs fréquentes, en utilisant les données publiées et la documentation dont dispose le Centre, afin de prévoir l'évolution probable de leur incidence jusqu'en l'an 2000.

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, d'Océanie et d'Amérique du Sud qui ne possèdent pas de registre couvrant toute une population et contribuant à *Cancer Incidence in Five Continents*. Ces informations sont nécessaires pour accroître la précision des estimations du fardeau mondial du cancer (voir ci-dessus) et de l'évolution dans le temps. 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 (voir la figure 2).

Les données provenant de 76 centres ont été introduites dans l'ordinateur et préparées sous forme normalisée. On a établi une population type de référence pour les pays en développement en se fondant sur les contributions de ces pays dans *Cancer Incidence in Five Continents*, et on a calculé, à partir de ces données, un taux de cancer corrigé de la structure d'âge qui permet la comparaison entre les différents centres. Le plus souvent possible, un taux minimal d'incidence sera indiqué. Les renseignements sur la nature de chaque centre et l'origine des cas, recueillis à l'aide d'un questionnaire, seront présentés sous forme d'un commentaire pour aider à l'interprétation des données figurant dans les tableaux.

L'analyse est presque achevée et la monographie devrait paraître au début de 1985.

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

L'unité d'Epidémiologie descriptive continue de soutenir et d'encourager les activités d'enregistrement du cancer, dans des centres d'Afrique, d'Asie, d'Océanie et d'Amérique centrale en particulier.

Fidji : on a renouvelé l'accord de recherches collectives conclu avec le Ministère de la Santé (DEB 81/23; directeur des recherches, D^r K. Singh, Pathology Department, CWM Hospital, Suva),

¹ Parkin, D. M., Stjernward, J. & Muir, C. S. (1984) *Bull. Org. mond. Santé.*, 62, 163-182

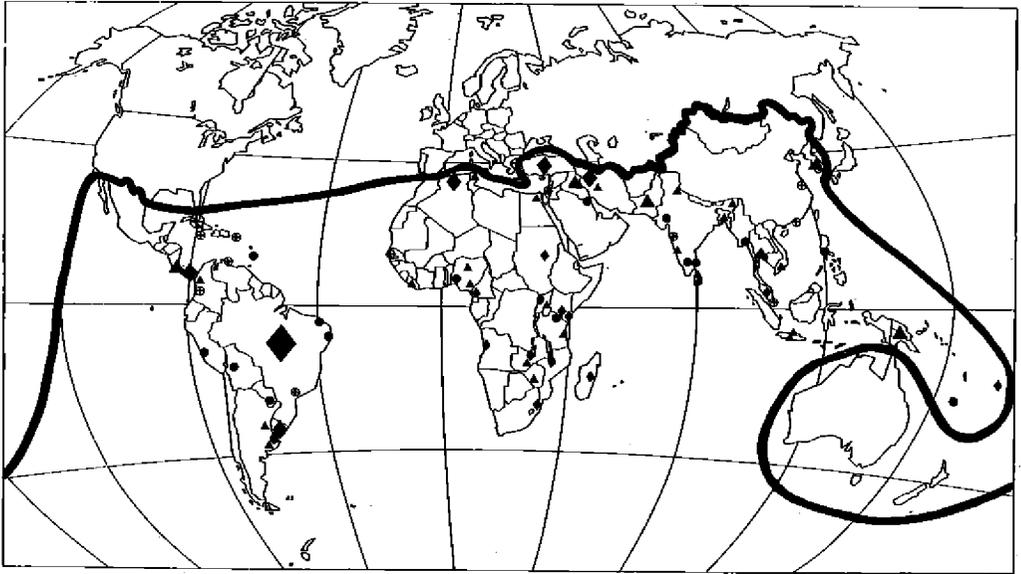


Fig. 2. Participants à une étude internationale sur la fréquence relative du cancer. ⊕, registre général représenté dans *Cancer Incidence in Five Continents Vol. IV*; ●, registre général non représenté dans cette publication; ▲, registre hospitalier; ▲, étude hospitalière dans plusieurs centres; ◆, données anatomopathologiques émanant d'un seul laboratoire ou registre; ◆, données anatomopathologiques émanant d'une étude nationale ou multicentres

et une visite sur place a permis de donner des avis sur la mise à jour et la coordination des activités d'enregistrement. On a organisé la formation du personnel au Registre du Cancer de Singapour.

Inde : avec le concours du Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est (D^r H. Zaman), le Centre fait office de consultant, depuis deux ans, auprès des registres du cancer financés par le Conseil indien de la Recherche médicale (D^r U. K. Luthra, New Delhi). Une réunion s'est tenue au Kidwai Memorial Institute of Oncology, Bangalore, (D^r Krishna Bhargava), du 5 au 7 décembre 1983, pour faire le point des activités. Le D^r L. D. Sanghvi, Administrateur de Projet, Registre national du Cancer du Conseil indien de la Recherche médicale, Tata Memorial Hospital, Bombay, a présenté un résumé des résultats obtenus des registres généraux de Bangalore, Bombay (D^r D. Jussawalla) et Madras (D^r V. Shanta) ainsi que des registres hospitaliers de Chandigarh, Punjab (D^r B. D. Gupta), de Dibrugarh, Assam (D^r N. Zaman) et de Trivandrum, Kerala (D^r M. Krishnan Nair).

Chez les hommes, malgré les grandes variations de fréquence des cancers des voies digestives supérieures et de l'appareil respiratoire, on notait peu de différences entre les groupes religieux (chrétien, hindou, musulman) dans chaque centre, ce qui laisse à penser que les communautés résidant dans une région donnée ont des habitudes tabagiques assez semblables. Aucun registre n'a fait état de cancer du pénis chez un Musulman, alors que des fréquences de 3 à 4% étaient observées chez les Hindous à Bangalore et à Madras et chez les Sikhs. Dans ces trois populations, le cancer du col utérin s'avérait également très fréquent. La fréquence relative de ce cancer était considérablement plus élevée chez les Hindous que chez les Musulmans et les Chrétiens. A

Chandigarh, elle était plus de deux fois plus forte chez les Hindous (46%) et les Sikhs (41%) que chez les Musulmans (19%). La distribution des cancers de la cavité buccale et du pharynx accusait des variations considérables selon les centres. Chez les femmes, les localisations prédominantes étaient la muqueuse buccale et les deux tiers antérieurs de la langue, sauf à Dibrugarh où la base de la langue était le plus souvent atteinte. Le cancer gastrique semble être plus fréquent à Bangalore et à Madras (quelque 13% chez les hommes) que dans les autres centres (5% environ).

Bien que les données présentées fussent préliminaires, on a estimé que ces caractéristiques étaient sans doute fondamentalement exactes et justifiaient de nouvelles investigations. Il a été décidé de mettre sur pied les études cas-témoins ci-après dans l'année à venir:

1) *Dibrugarh* : cancer au pharynx, en vue d'examiner la cancérogénicité des diverses formes de noix d'arec (areca catechu) et de tabac utilisées dans cette région.

2) *Madras et Kerala* : cancer de l'estomac, afin de tenter d'élucider les raisons de la fréquence élevée et surprenante de cette tumeur en Inde méridionale.

3) *Bombay et Chandigarh* : cancer de l'œsophage, étant donné sa forte fréquence chez les femmes sikhs au Punjab et les taux élevés connus de cette tumeur à Bombay; cancer de l'estomac.

4) *Bangalore* : cancer de l'œsophage.

Constatation très encourageante, les registres indiens du cancer évoluent en centres d'études étiologiques, outre leur fonction de recueillir des données sur l'incidence et la fréquence.

Maroc : on s'est rendu au Maroc pour y donner des avis sur la faisabilité et les conditions de la création d'un registre du cancer, en liaison avec l'inauguration de l'Institut national du Cancer nouvellement construit (Directeur : D^r A. El-Hafed). Un financement extérieur est actuellement recherché pour ce projet.

Papouasie-Nouvelle-Guinée : un voyage a eu pour but de déterminer les possibilités de réactiver le registre du cancer, et d'en élargir la couverture. Plusieurs difficultés administratives étant à surmonter, un rapport détaillé de consultant a été recommandé; entre-temps, on a conclu des arrangements avec le Département de Médecine communautaire de l'Université de Papouasie-Nouvelle-Guinée (D^r K. Jamrozik) pour extraire les données consignées ces dernières années par le registre d'anatomopathologie (Médecin en chef suppléant : D^r R. Ashby). Ces informations seront introduites dans un moyen de lecture informatique afin d'en permettre l'analyse et la comparaison avec celles des années précédentes.

Swaziland : on a organisé le soutien financier nécessaire pour poursuivre les activités d'enregistrement du cancer au Swaziland (DEB/83/07; D^r C. K. Mutoka, Laboratoire central de Santé publique, Manzini, Swaziland). Dans ce pays, l'enregistrement présente l'intérêt particulier de permettre une surveillance de longue durée de l'évolution de la fréquence du cancer hépatique (voir p. 51).

Irak : une bourse de formation attribuée au D^r A. Al-Fouadi, Registre du Cancer de Bagdad, permettra d'analyser en détail les données recueillies par ce registre au cours de la période septennale 1976-1982. Les résultats de cette étude ont été publiés².

Chez les hommes, les tumeurs les plus fréquentes étaient celles de la vessie (13,1%), du poumon (11,8%) et du larynx (8,0%); et, chez les femmes, celles du sein (19,4%) et de la vessie (6,2%), ainsi que le lymphome non hodgkinien (5,2%). Plus de la moitié des cancers de la vessie étaient de type épidermoïde, et l'on notait une nette association entre le type histologique et les indices de schistosomiase.

² Al-Fouadi, A. & Parkin, D. M. (1984) *Int. J. Cancer*, 34 (sous presse)

- 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, et du D^r E. Schifflers, Université de Namur, Belgique).

On continue d'examiner et d'interpréter l'évolution dans le temps de l'incidence et de la mortalité du cancer, en s'attachant particulièrement aux effets de cohorte (naissance). Malgré les assertions contraires, rares sont les indices d'une augmentation du nombre des cancers au Royaume-Uni ou au Etats-Unis d'Amérique³, sauf pour le poumon.

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

Après la fourniture de divers graphiques et histogrammes en couleurs indiquant les taux, corrigés de la structure d'âge et cumulatifs, pour 1970–1974, des cancers du poumon et autres dans les pays de la Communauté économique européenne (CEE)⁴, on a pris des dispositions afin de procurer des données analogues, pour 1975–1979, à la division de statistiques de la CEE. Cette documentation sera incluse, avec les observations jointes, dans la série de publications de l'EUROSTAT.

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 : D^r M. Gardner, MRC Environmental Epidemiology Unit, School of Medicine, Southampton, Royaume-Uni; D^r O. Møller 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)

Le Centre a établi un protocole, pour la prolongation du «suivi» de cette étude, qui a été approuvé par les collaborateurs nationaux. Tous les sujets encore en vie le 31 décembre 1977 feront l'objet d'une étude longitudinale – jusqu'au 31 décembre 1982 – de mortalité dans tous les pays et d'incidence du cancer dans quatre pays. Au stade actuel, on n'inclura pas dans l'étude les travailleurs embauchés pour la première fois après le 31 décembre 1977. Des dossiers informatisés des sujets susceptibles d'être suivis ont été préparés au Centre et envoyés aux collaborateurs nationaux aux fins d'interconnexion des données.

³ Devesa, S. S., Pollack, E. S. & Young, J. L. (1984) *Am. J. Epidemiol.*, **119**, 274–291

⁴ CIRC (1983) *Rapport annuel 1983*, Lyon, p. 33

Par l'entremise du Joint European Medical Research Board, l'industrie des fibres minérales artificielles a accepté cette possibilité d'élargir l'étude et de la financer. Une enquête environnementale rétrospective, coordonnée par l'Institute of Occupational Medicine d'Edimbourg, sera menée dans les usines incluses dans l'étude; on recueillera des informations sur les conditions de travail antérieures et notamment sur les niveaux d'exposition aux fibres minérales artificielles et autres contaminants. En juin 1984, huit des treize usines avaient été visitées. Les résultats de l'étude épidémiologique seront connus d'ici juin 1985.

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

Cette enquête repose sur l'étude d'une cohorte de quelque 135 000 travailleurs de la construction tout d'abord recrutés lors des bilans de santé réguliers. Le «suivi» s'effectue essentiellement par couplage informatique des dossiers avec les registres nationaux de mortalité et du cancer. Il s'agit d'une étude cas-témoins où les cas sont des sujets atteints de cancers des voies respiratoires. Les témoins, pris dans la même cohorte, sont des sujets exempts de tels cancers. Pour chaque cas, sont choisis cinq témoins appariés suivant l'année de naissance et celle de l'embauche.

Un premier compte rendu de l'étude a été présenté lors d'une conférence tenue au Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, à Copenhague, en avril 1982. On a depuis prolongé la période de surveillance, et le nombre des cas a été porté à 450 environ. L'analyse des données s'achèvera en 1984.

- 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/82/14, et du D^r F. Pooley, Department of Mineral Sciences, University of Cardiff, Royaume-Uni).

Afin de mieux caractériser l'environnement des villages de Turquie centrale où des grappes de cas de mésothéliome ont été enregistrées (Karain, Sarahidir, Tüzköy), on a examiné des échantillons pulmonaires de moutons vivant dans ces villages et on les a comparés à des échantillons analogues prélevés dans des villages n'accusant pas d'excédent de tumeurs malignes pleurales ou pulmonaires. Les résultats des examens minéralogiques en cours révèlent une plus forte concentration de fibres d'ériionite dans les échantillons pulmonaires provenant des villages atteints par le mésothéliome, ce qui confirme les mesures antérieures des fibres véhiculées par l'air.

- iv) *Mésothéliome à Chypre* (D^r L. Simonato, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r C. Wagner et D^r K. McConnochie, Medical Research Council Pneumoconiosis Unit, Llandough Hospital, Penarth, pays de Galles, Royaume-Uni; D^r F. Pooley, Department of Mineral Sciences, University of Cardiff, Royaume-Uni; D^r Mavrides et D^r Cristofides, Département du Thorax, Hôpital général, Chypre).

A Chypre, l'une des plus anciennes mines de chrysotile du monde est en activité depuis plusieurs siècles. Un rapport de médecins locaux faisant état de mésothéliome malin a appelé l'attention sur la relation éventuelle entre ces observations et l'exposition au chrysotile ou au chrysotile contaminé par la trémolite. Une équipe comprenant des scientifiques de Chypre, de la MRC Pneumoconiosis Unit et du Centre a étudié les données existantes et des informations nouvelles sur les cas de mésothéliome, les expositions dans le milieu professionnel et général, et les échantillons pulmonaires de moutons vivant dans la région d'Amiandos, où se trouve la mine.

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

Après les discussions qui ont eu lieu en juin 1983⁵, le Centre a décidé de soutenir plusieurs enquêtes épidémiologiques, de conceptions différentes mais ayant pour but commun d'élucider les relations entre l'exposition aux poussières de silice et la fréquence du cancer du poumon. Ces investigations comportent les activités suivantes: une étude de cohorte sur les travailleurs de la poterie au Royaume-Uni; une étude de cohorte sur les mineurs d'anthracite dans le nord-ouest de l'Italie; une interconnexion entre les archives de mortalité et d'incidence du cancer et les appellations d'emploi impliquant une exposition aux poussières de silice, dans les pays scandinaves; une étude de cohorte sur les silicotiques diagnostiqués au cours de la période 1959-1963 dans la région de Vénétie, au nord-est de l'Italie. L'identification nominative des sujets à inclure dans ces études et les travaux de «suivi» sont en cours; les résultats, qui devraient être connus au cours de la première moitié de 1985, seront examinés lors d'une réunion spéciale.

vi) *Evolution du risque de cancer du poumon après cessation de l'exposition à l'amiante* (D^r A. Walker)

L'examen⁶ de tous les résultats publiés des études de cohorte comportant une surveillance de très longue durée, après une première exposition à l'amiante, ou un «suivi» après la cessation certaine d'une telle exposition, révèle que le risque relatif de cancers pulmonaires commence en définitive à régresser chez les sujets antérieurement exposés. Les effets observés ne s'expliquent pas aisément par des erreurs de classement de la cause du décès, ni par des modifications concomitantes de l'intensité de l'exposition à l'amiante ou de la consommation de tabac. Ils peuvent être dus à une mortalité extraordinairement élevée dans des sous-groupes de la population exposée, ou à l'expression biologique d'un processus cancérogène tardif impliquant l'amiante. Dans les deux hypothèses, il importe de prendre en compte les diminutions tardives des risques relatifs pour toute évaluation précise du fardeau que représente le cancer du poumon dû à l'exposition à l'amiante.

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

Une réunion des éventuels participants au projet du Centre concernant la création et la tenue d'un registre international des personnes exposées aux herbicides et contaminants phénoxyacides s'est tenue à Lyon les 13 et 14 octobre 1983, en tant que dernière étape de l'étude de faisabilité effectuée par le Centre⁷. Le D^r Patricia Honchar avait été désignée comme conseiller pour préparer cette réunion, à laquelle a participé un comité consultatif CIRC-NIEHS (Professeur O. Axelson, D^r M. Fingerhut, D^r R. Neal et D^r R. R. Suskind) chargé de donner des avis et de soumettre des recommandations au NIEHS sur l'exécution du projet, à partir des documents présentés et des discussions de la réunion.

Après une brève description des origines du projet, de l'étude de faisabilité conduite en 1983 et du registre de la dioxine déjà mis en œuvre aux Etats-Unis d'Amérique, les participants ont défini

⁵ CIRC (1983) *Rapport annuel 1983*, Lyon, p. 36

⁶ Walker, A. M. (1984) *J. occup. Med.*, 26, 422-426

⁷ CIRC (1983) *Rapport annuel 1983*, Lyon, p. 37

d'éventuelles cohortes pour le registre. Le plus souvent, ces exposés faisaient le bilan d'investigations en cours sur des cohortes exposées et mentionnaient de nouveaux groupes susceptibles d'être pris en compte par le registre, outre ceux découverts pendant l'étude de faisabilité.

Les problèmes généraux concernant le registre — définition, but et critères notamment — ont aussi été examinés. La réunion a permis de compléter les résultats positifs de l'étude de faisabilité, d'où il ressort que les collaborateurs éventuels prennent un intérêt scientifique au projet et qu'il existe des cohortes susceptibles d'être étudiées par l'intermédiaire du registre. En conséquence, le comité consultatif a formulé plusieurs recommandations pour la réalisation proprement dite du projet, à savoir : établissement d'un protocole — données minimales requises et ampleur de chaque catégorie d'informations à recueillir pour le registre, notamment; utilisation du registre pour des études de morbidité ou de mortalité mettant l'accent, mais non exclusivement, sur le cancer; moyens d'amalgamer efficacement les données des différents centres. Le CIRC s'emploie maintenant à mettre en œuvre ces recommandations au niveau technique : l'exécution du projet, tel qu'il a été examiné à la réunion, ne devrait pas excéder une durée de deux ans.

- 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, D^r C. Hernandez, D^r J. E. Parra 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)

Le nombre initial d'enfants signalés par leurs parents comme malformés était de 561; mais trois doubles ayant été observés (indiqués par les deux parents), le nombre total des cas s'est établi à 558. On a choisi deux témoins appariés selon l'âge de la mère au moment de la grossesse et le rang de naissance. Pour les parents des cas et des témoins, a été rempli un questionnaire sur les données démographiques, les antécédents de procréation, l'exposition aux tératogènes connus ou présumés, et les antécédents professionnels avec renseignements détaillés sur le type d'emploi dans la floriculture. Le diagnostic de malformation pour les cas ou de normalité pour les témoins a été validé par un examen physique des enfants, réalisé par un pédiatre et un généticien. Le D^r L. Holmes, tératologue du Massachusetts General Hospital, a passé en revue, en juillet 1983 et février 1984, les dossiers cliniques de tous les cas et des témoins choisis, photographies comprises. Certains enfants ont aussi été réexaminés par le D^r Holmes. Le tableau 1 indique les nombres d'interviews réalisées avec les parents et ceux d'examens physiques de leurs enfants.

Tableau 1. Nombres d'interviews des parents et d'examens physiques de leurs enfants

	Nombre initial d'enfants	Parents interviewés					Enfants examinés	
		Mère	Père	Les deux	Nbre total	%	Nbre	%
Cas	558	302	19	172	493	88,4	493	88,4
Témoins	1116	499	44	320	863	77,3	817	73,2

Après l'examen physique, on a défini les cas comme étant des enfants présentant des malformations congénitales majeures (groupes A, B et C) ou une arriération mentale (groupe F) et les témoins comme étant des enfants normaux ou atteints de malformations légères (groupes H et I) (tableau 2).

Tableau 2. Diagnostic final des enfants (cas et témoins)

Groupe	Cas	Témoins	Total
A. Malformations héréditaires			
A-1 Anomalies chromosomiques	1	0	1
A-2 Affections monogéniques	10	5	15
A-3 Hérité multifactorielle	49	6	55
B. Malformations qui pourraient être attribuées à des facteurs ayant des effets tératogènes reconnus ou soupçonnés ^a	0	0	0
C. Malformations d'origine inconnue	65	23	88
D. Anomalies anthropométriques	5	12	17
E. « Envies »	9	21	30
F. Arriération mentale	15	1	16
G. Autres (syndromes convulsif et autres)	33	14	47
H. Malformations légères	185	558	743
I. Sujets normaux	31	177	208
J. Autres (sujets non examinés, validation par examen des dossiers cliniques)	16	0	16
TOTAUX	419 ^b	817	1236

^a Virus tératogènes, certains médicaments, mercure, alcool, mais non les pesticides.

^b A ce total il convient d'ajouter 74 enfants décédés pour diverses causes ; soit un nombre total de cas de 493.

L'analyse statistique des données commencera en juin 1984. On comparera, entre cas et témoins, l'exposition aux tératogènes connus et présumés et aux pesticides. On s'efforcera d'élaborer un indice de l'exposition aux pesticides en utilisant les renseignements détaillés sur les antécédents professionnels dans la floriculture obtenus par interview, les données sur l'utilisation des pesticides résultant de l'examen des archives des entreprises de floriculture et les résultats des mesures de certains pesticides ou métabolites dans des échantillons de sang, d'urine et d'air.

D'août 1982 à décembre 1983, une enquête sur l'utilisation des pesticides au cours des années 1981 et 1982 a été réalisée dans 55 des 58 entreprises de floriculture ayant participé à l'enquête de prévalence. Pour chaque entreprise, on a obtenu les informations suivantes : nombre de travailleurs dans chaque catégorie d'emploi, type et extension de la culture florale, noms et quantités des pesticides utilisés.

Les résultats de l'étude pilote effectuée par l'Université de Miami et décrits dans le *Rapport annuel du CIRC* pour 1982⁸ peuvent se résumer comme suit : le sérum de quasiment tous les travailleurs contenait des résidus de *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDE et de dieldrine (intervalles de valeurs

⁸ CIRC (1983) *Rapport annuel 1982*, Lyon, p. 27

respectifs: <2,0-51,4; 6,2-191,3 et <1,0-2,95 µg/l). Lorsqu'on a analysé l'air du lieu de travail dans deux entreprises pour rechercher les résidus de 31 pesticides courants, seul l'endosulfan I et II ont été détectés à des concentrations mesurables, les quantités maximales étant de 1,55 et 0,61 ng/m³. On a décelé du tétrahydrophthalimide dans les échantillons d'urine de trois sujets seulement – un dans la zone de coupe et de taille et deux dans la zone de tri de Flor de America. Leurs expositions totales au captan et leurs concentrations urinaires maximales étaient respectivement les suivantes: 135 µg/m³ et 34 pg/µl, 525 µg/m³ et 52 pg/µl, et 1201 µg/m³ et 37pg/µl. D'une manière générale, sur l'échelle des expositions, les employés de bureau se situaient au niveau le plus bas, les trieurs au niveau le plus haut, et les cultivateurs et tailleurs entre les deux.

d) *Tabagisme passif et cancers des voies respiratoires* (D^r R. Saracci et D^r S. Preston-Martin)

Pour entamer ce nouveau programme, un groupe de travail sur les méthodes d'investigation du risque de cancer dû au tabagisme passif s'est réuni à Lyon les 12 et 13 avril 1984. Après avoir passé en revue les travaux en cours dans ce domaine, le groupe a formulé deux grandes catégories de propositions de recherches, au niveau international en particulier:

- 1) recherches méthodologiques visant à préciser l'interprétation des résultats actuels et à faire en sorte que les études en cours fournissent des réponses aussi claires que possible; et
- 2) études épidémiologiques dans plusieurs centres pour élucider les relations entre le tabagisme passif et les cancers des voies respiratoires.

On a commencé de mettre en oeuvre les premières de ces suggestions: en particulier, on s'emploie à comparer les questionnaires utilisés pour les études déjà exécutées dans différents pays, et une enquête est en cours sur les réponses données aux questionnaires, par rapport aux concentrations de cotinine urinaire (comme indice de la fumée absorbée) dans les échantillons de population. La faisabilité d'études multicentres, qui constituent la deuxième voie de recherche proposée par le groupe de travail, est présentement examinée.

e) *Le programme SEARCH* (D^r A. Walker, D^r R. Saracci, D^r N. Day et D^r J. Velema)

Le programme de surveillance des aspects de l'environnement liés au cancer humain comprend divers projets qui sont chacun décrits par ailleurs sous leur propre titre dans le présent rapport: réseau d'études cas-témoins (voir ci-après); études à Singapour (p. 34); banques de produits biologiques (p. 137); et utilisation des antécédents professionnels dans les études cas-témoins (p. 50).

f) *Réseau d'études cas-témoins (programme SEARCH)* (D^r A. Walker, D^r R. Saracci et D^r J. Velema)

Par l'intermédiaire du réseau d'études cas-témoins SEARCH (CCSN), le CIRC encourage la conduite d'études cas-témoins coordonnées, dans plusieurs centres, sur les cancers qui l'intéressent présentement, ainsi que ses collaborateurs. Le CCSN a pour but essentiel de permettre l'application répétée de protocoles de recherche dans des populations dispersées et dissemblables, afin que les observations importantes puissent être soumises au test de reproductibilité à un stade précoce des recherches. Ce programme offre à ses participants la possibilité d'obtenir des avis formulés par des pairs à toutes les phases de la conception, de la mise en oeuvre et de l'analyse d'une étude, et il met à leur disposition des experts techniques, internes et externes, pour les aider à réaliser leurs études.

Les centres collaborateurs ont accès aux cas de cancer survenus dans des populations comptant au moins un million d'individus. Ils disposent, en outre, de mécanismes permettant d'identifier des témoins pris au hasard dans la population et d'interroger malades et témoins; ils ont aussi des moyens de traitement de l'information et des crédits locaux de fonctionnement. Le Centre procure les fonds et les installations nécessaires pour les conférences régulières des chercheurs participants; il assure la coordination centrale administrative et scientifique, le traitement de l'information, et le réseau bénéficie de ses compétences techniques spécialisées.

La tâche de déterminer les cancers intéressants à étudier est assumée par les collaborateurs actifs actuels et par les chercheurs du Centre, en consultation avec des experts extérieurs; le Conseil scientifique examine ensuite ces choix lors de sa session annuelle. Trois études CCSN sont actuellement dans diverses phases de leur exécution: sur les cancers du pancréas, du canal et de la vésicule biliaires; sur les tumeurs de l'encéphale chez l'adulte, et sur les tumeurs de l'encéphale chez l'enfant.

- i) *Cancers du pancréas, du canal et de la vésicule biliaires* (D^r A. Walker, D^r R. Saracci et D^r J. Velema, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r H. B. Bueno de Mesquita, Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas; Professeur N. Choi, Manitoba Cancer Treatment and Research Foundation, Canada; D^r J. Pacheco de Souza, Département de Santé publique, São Paulo, Brésil; D^r A. McMichael, Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization, Adélaïde, Australie; Professeur A. Miller, NCIC Epidemiology Unit, Toronto, Canada; D^r A. Simard, Institut du Cancer de Montréal, Canada; D^r W. Zatonski, Institut d'Oncologie, Varsovie)

Les cancers du pancréas, du canal et de la vésicule biliaires font l'objet de la première étude conçue dans le cadre du CCSN. La mise en oeuvre de ce projet a commencé en 1983 avec des études pilotes visant à déterminer la possibilité d'obtenir des informations sur le mode de vie, et les habitudes alimentaires et individuelles en particulier; elle a maintenant atteint la phase de la collecte active des données, qui se poursuivra jusqu'en 1986.

Les principales hypothèses examinées sont les suivantes:

- 1) l'exposition régulière aux stimulateurs de la libération de la cholécystokinine prédispose au cancer pancréatique;
- 2) les graisses d'origine animale comportent des risques qu'on peut identifier comme différents de ceux associés aux graisses d'origine végétale;
- 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; et
- 4) le diabète associé au cancer pancréatique est également associé à des caractéristiques d'âge au début de la maladie et d'insulino-dépendance qui indiquent une toxicité chronique des cellules des îlots pancréatiques.

Par ailleurs, on s'emploie à recueillir des données sur divers facteurs de risque connus ou présumés, à la fois pour rechercher les sources de confusion dans l'analyse et pour évaluer les observations antérieures.

L'un des aspects les plus exigeants de cette étude est le questionnaire alimentaire. Les centres qui précédemment manquaient de compétences particulières pour obtenir des données alimentaires rétrospectives ont bénéficié d'échanges de personnel avec des centres expérimentés, ce qui a permis d'élaborer des instruments localement valables selon des principes communs. Le personnel technique des centres collaborateurs s'est aussi rendu au CIRC pour se familiariser avec les programmes informatiques d'analyse.

Pour soutenir l'étude cas-témoins collective, les chercheurs du Centre ont transformé les questions non alimentaires généralement admises en un questionnaire détaillé, élaboré un manuel d'interview et de codage et créé un sous-ensemble efficace pour la gestion des bases de données, accompagné d'un dictionnaire chiffré. Outre cet appui technique, ils ont demandé et rassemblé les résultats de plusieurs études antérieures afin d'obtenir des informations plus détaillées sur le diabète et le cancer du pancréas, et ils ont passé en revue la littérature épidémiologique actuelle afin d'y rechercher des données indiquant que les composés *N*-nitrosés (qui sont les substances les plus nombreuses provoquant le cancer pancréatique chez l'animal de laboratoire) et l'alcool sont liés au cancer du pancréas chez l'homme.

- ii) *Tumeurs de l'encéphale chez l'adulte* (D^r A. Walker, D^r J. Velema, D^r R. Saracci et D^r S. Preston-Martin, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r A. Ahlbom, Institut national de Médecine environnementale, Stockholm; D^r J. Berkel, Centre du Cancer des Pays-Bas, Utrecht, Pays-Bas; D^r N. Choi, Manitoba Cancer Treatment and Research Foundation, Canada; D^r G. Howe et Professeur A. Miller, NCIC Epidemiology Unit, Toronto, Canada; D^r J. Potter, CSIRO, Adélaïde, Australie; D^r A. Simard, Institut du Cancer de Montréal, Canada; D^r F. de Waard, Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas; D^r W. Zatonski, Institut d'Oncologie, Varsovie)

Une fois prise la décision de choisir le cerveau comme deuxième localisation à étudier dans le cadre du CCSN, un groupe d'experts, participants et éventuels, s'est réuni afin de faire le point de l'épidémiologie des tumeurs de l'encéphale et de formuler des recommandations précises pour le plan d'une étude. Ce groupe a élaboré un document préliminaire⁹ et proposé une étude cas-témoins, dans la population, des tumeurs primitives de l'encéphale et des méninges crâniennes (CIM-O, rubriques 191, 192.0, 192.1, «tumeurs de l'encéphale»). Les centres participants auraient accès à au moins 150 cas nouvellement diagnostiqués de tumeurs de l'encéphale chez des adultes âgés de 25 à 74 ans, et au cours d'une période de trois ans commençant le 1^{er} janvier 1986. Cette étude aurait les objectifs suivants:

- 1) Évaluer le rôle des composés *N*-nitrosés. L'exposition aux composés *N*-nitrosés, à leurs précurseurs et aux modulateurs de leur métabolisme fera l'objet d'un examen. Au nombre des principales formes d'exposition à évaluer figureront l'alimentation, l'eau de boisson, les médicaments, les vitamines de complément, les cosmétiques, le tabac, les boissons alcooliques et la profession.
- 2) Mesurer l'influence de certains facteurs étiologiques bien connus: rayonnements et syndromes génétiques particuliers.
- 3) Étudier les relations entre l'incidence des tumeurs de l'encéphale et diverses autres caractéristiques individuelles et expositions exogènes, telles que: traumatisme crânien, rang de naissance, antécédents de menstruation et de procréation, utilisation de barbituriques, utilisation de teintures capillaires, résidence en ville ou à la campagne, exposition à des animaux malades, titres d'anticorps antitoxoplasmes, groupe sanguin, ethnie, expositions dans certaines industries et professions (pétrochimie, caoutchouc, produits pharmaceutiques, aéronautique, papeterie, construction; agriculteurs, médecins, ingé-

⁹ Brain Tumour Study Group, IARC (1984) Some background data for the epidemiological study of brain tumours. Internal Working Document

nicurs chimistes, soudeurs, verriers; pesticides et chlorure de vinyle monomère), ainsi que certaines maladies particulières chez des sujets et leurs parents (diabète, épilepsie, tumeurs du sein et du système nerveux central et périphérique).

Le compte rendu de la réunion, les documents pertinents et les lettres indiquant les intentions du CIRC ont été distribués aux collaborateurs éventuels, qui recherchent activement des moyens locaux de financement. La première réunion des collaborateurs ayant reçu des fonds aura lieu dans la deuxième moitié de 1985.

- iii) *Tumeurs de l'encéphale chez l'enfant* (D^r S. Preston-Martin, D^r A. Walker, D^r R. Saracci et D^r J. Velema, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r J. Berkel, Centre anticancéreux, Utrecht, Pays-Bas; Professeur N. Choi, Manitoba Cancer Treatment and Research Foundation, Canada; D^r G. Howe, NCIC Epidemiology Unit, Toronto, Canada; D^r J. Potter, CSIRO, Adélaïde, Australie; D^r F. de Waard, Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas; D^r W. Zatonski, Institut d'Oncologie, Varsovie)

Bien que les hypothèses étiologiques concernant les tumeurs de l'encéphale chez l'enfant soient étroitement liées à celles formulées chez l'adulte, presque tous les aspects du plan d'étude — obtention des cas et témoins, établissement d'un questionnaire et périodes intéressantes, notamment — sont différents pour les tumeurs pédiatriques. Aussi le groupe d'experts mentionné ci-dessus a-t-il recommandé l'établissement d'un deuxième protocole pour les tumeurs de l'encéphale chez l'enfant. Plusieurs centres ayant déjà entrepris localement des études de ces tumeurs, on a estimé que le CIRC pourrait agir avec le plus de promptitude en aidant à coordonner les activités déjà en cours dans diverses régions du monde. Le D^r Susan Preston-Martin, bénéficiaire en 1984 de l'allocation du Centre pour spécialiste scientifique extérieur, a été priée d'assumer la responsabilité scientifique de cet effort coordonné.

- g) *Etudes à Singapour* (D^r N. Day et D^r A. Walker)

Un développement économique rapide, une population ethniquement disparate, des soins médicaux largement répandus et de haute qualité, un registre du cancer bien établi font que Singapour offre des potentialités épidémiologiques exceptionnelles. Les programmes du Centre à Singapour visent conjointement à exploiter ces possibilités avec le concours de scientifiques locaux et à aider à instituer dans ce pays une capacité indépendante d'investigation épidémiologique.

- i) *Etudes alimentaires* (D^r N. Day et D^r A. Walker, avec le concours du D^r H. P. Lee et du Professeur K. Shanmugaratnam, Registre du Cancer de Singapour, du D^r B. Armstrong, Université d'Australie-Occidentale, et du D^r K. Baghurst, CSIRO, Adélaïde, Australie)

Rares sont actuellement les informations sur l'alimentation à Singapour. Si l'on veut établir une base raisonnable pour formuler des questions précises dans les futures études, il faut tout d'abord procéder à une enquête générale parmi les adultes à Singapour, afin de déterminer l'ampleur des variations de leurs habitudes alimentaires, présentes et passées. L'élaboration de cet instrument d'enquête est achevée, et l'enquête est en cours.

Quelque 200 familles comprenant des adultes âgés de plus de 40 ans et stratifiées selon leurs revenus ont été choisies au hasard par le Département de Statistiques du Gouvernement. Une enquêteuse se rend dans chaque famille où elle organise l'enregistrement et la pesée de tous les ingrédients utilisés pour préparer les mets pendant une durée de deux jours. Elle interroge les

membres de la famille âgés de plus de 40 ans sur leur consommation d'aliments, à domicile ou non, au cours de la même période, et elle observe un repas familial afin d'étalonner la consommation indiquée par rapport à la consommation observée. Pour les repas pris hors du foyer, les denrées consommées et les échoppes fréquentées sont consignées et un agent se rend dans ces échoppes pour y enregistrer les denrées servant à la préparation des aliments. On pourra ainsi identifier, pour tous les adultes de 200 familles prises au hasard, les ingrédients consommés pendant deux journées successives. Il est ensuite demandé aux adultes de caractériser les modifications de leur consommation individuelle de divers aliments au cours des vingt dernières années. Ces données seront comparées aux variations connues de la consommation totale (disparition d'aliments) à Singapour au cours de la même période, en vue de déterminer :

1) si les individus tendent à suivre les tendances nationales, évoluant proportionnellement, ou si des sous-groupes particuliers de population sont par eux-mêmes largement responsables de ces tendances nationales; et

2) si les différences actuelles entre individus peuvent aussi être considérées comme indiquant des différences passées.

Il n'existe pas de tables alimentaires proprement dites à Singapour; mais des tableaux y indiquent les nutriments entrant dans la composition des ingrédients de la plupart des aliments consommés, à l'exception notable de la teneur en fibres, pour laquelle de réelles analyses sont à entreprendre. Ces analyses seront effectuées à Singapour, avec des denrées alimentaires aussi bien spécialement préparées qu'achetées chez des marchands ambulants.

On analysera les données obtenues suivant la classe sociale et le groupe ethnique, afin d'obtenir des bases de comparaison des taux d'incidence du cancer dans ces catégories. Elles seraient aussi examinées pour déterminer les principaux composants des variations alimentaires à Singapour, et élaborer un questionnaire d'interview expressément orientée vers les aspects de l'alimentation les plus variables.

ii) *Etude cas-témoins du cancer du côlon* (D^r N. Day et Dr. A. Walker, avec le concours du D^r H. P. Lee, Registre du Cancer de Singapour, et du D^r H. S. Goh, Hôpital général de Singapour)

Cette étude fait suite logiquement à l'enquête alimentaire décrite ci-dessus. Moyennant un questionnaire adapté aux habitudes alimentaires de Singapour, une étude cas-témoins nous permettra d'évaluer les résultats des études antérieures du Centre qui indiquaient un effet protecteur des fibres contre le risque de cancer du côlon associé à une forte consommation de graisses.

iii) *Surveillance des opiomanes* (D^r N. Day, avec le concours du D^r H. P. Lee et du Professeur K. Shanmugaratnam, Registre du Cancer de Singapour)

Les recherches menées en Iran ont conduit à penser que l'ingestion de pyrolysats d'opium peut accroître le risque de cancer de l'œsophage et, peut-être aussi, de la vessie. D'autres recherches entreprises à Singapour comportent une surveillance des sujets enregistrés comme opiomanes dans les années 1950 et une analyse complémentaire de la documentation du Registre du Cancer de Singapour. Dans le premier cas, il faut retrouver les individus figurant sur une liste établie il y a quelque 25 ans, enquête qui devra avoir lieu pendant l'interruption des activités sur le terrain, entre la fin des études alimentaires et le début des études cas-témoins, et au cours des 12 prochains mois. L'analyse de la documentation du Registre du Cancer de Singapour pour les années 1968-1982 est prévue dans la prochaine année.

- h) *Etudes collectives sur la formation in vivo des composés N-nitrosés chez les sujets humains* (M. H. Ohshima, D^r N. Muñoz, D^r B. Pignatelli, D^r J. Nair, D^r C. Malaveille, D^r M. Friesen, Mlle J. Michelon, Mlle M.-C. Bourgade, Mlle M. Blettner, D^r J. Wahrendorf et D^r H. Bartsch, avec le concours des institutions externes énumérées ci-après)

La formation endogène de composés *N*-nitrosés est 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 pilotes ont pour objet 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 de ces cancers. En outre, des données sont recueillies sur des sujets exposés à des concentrations différentes de précurseurs (amines, agents nitrosants) et de modificateurs de la nitrosation. Le tableau 3 résume brièvement les résultats jusqu'ici obtenus et les études en cours.

Tableau 3. Etudes pilotes collectives sur la formation *in vivo* de composés *N*-nitrosés chez les sujets humains exposés à un risque accru de cancers de l'estomac (études 1-6, 9, 10), de l'œsophage (études 7-10), de la cavité buccale (étude 11), de la vessie (étude 12), du foie (étude 13) et du sein (étude 14) ou à différentes concentrations de composés précurseurs et de modificateurs de la nitrosation (études 15-23)

N° de l'étude	Lieu (chercheur extérieur)	Année de début ou d'achèvement du projet	Nbre de sujets et sexe	Description des sujets étudiés ^a	Echantillons recueillis	Analyses finales ^b	Remarques (réf.)
1	Rome (Crespi)	1981	50 H 50 H	CAG Bonne santé	Biopsies Suc gastrique Urine	Gastroscopie, histologie pH, numération bactérienne, NOC totaux NAA	En cours (1,2)
2		1984	10 H 10 H	CAG Bonne santé	Biopsies Suc gastrique Urine	Histologie pH, numération bactérienne, NAA NAA	En cours
3	Turku, Finlande (Inberg, Aitio)	1981	20 H 20 H	Anémie pernicieuse Ulcère duodénal	Biopsies Suc gastrique Urine	Gastroscopie, histologie NPRO	En cours

N° de l'étude	Lieu (chercheur extérieur)	Année de début ou d'achèvement du projet	Nbre de sujets et sexe	Description des sujets étudiés ^a	Echantillons recueillis	Analyses finales ^b	Remarques (réf.)
4	Akureyri, Islande (Tulinius)	1984	20-30 H	Gastrectomie, CAG	Biopsies Suc gastrique Urine	Gastroscope, histologie pH, NOC totaux NAA	En cours
5	Lyon, France (Lambert)	1982	20 H	Ulcère duodénal, avant et après traitement à la cimétidine	Biopsies Suc gastrique Urine	Gastroscope, histologie pH, NOC totaux NAA	En cours (2)
6	Akita, Japon (Kamiyama)	1983	50 H F	Habitants de régions à risque élevé et faible de cancer gastrique, avant et après traitement à la vitamine C	Sang Urine	Vitamines A, B ₂ , E, acide urique, Zn, Se NO ₃ , NAA Questionnaires alimentaires	Achèvement pour la fin de 1984
7	Beijing (Lu)	1982	50 H F	Habitants de régions à risque élevé et faible de cancer œsophagien en Chine septentrionale, avant et après traitement à la vitamine C	Urine	NO ₃ /NO ₂ , NAA	Etude achevée (3,4,5)
8		1984	50 H F	Répétition de l'étude n° 7 dans des régions différentes de Chine septentrionale, avant et après traitement à la vitamine C	Urine	NO ₃ /NO ₂ , NAA	Etude commencée au printemps 1984
9,10	Beijing (Chen) & Ithaca, Etats-Unis d'Amérique (Campbell)	1984	15-25 H	Habitants (échantillons agrégés) de 25 à 30 comtés accusant des taux différents d'incidence des cancers gastrique et œsophagien en Chine, avant et après traitement à la vitamine C	Urine	NO ₃ /NO ₂ , NAA thio-éthères, mutagènes (corrélations avec d'autres paramètres nutritionnels et bio-chimiques)	Début en octobre 1984

N° de l'étude	Lieu (chercheur extérieur)	Année de début ou d'achèvement du projet	Nbre de sujets et sexe	Description des sujets étudiés ^a	Echantillons recueillis	Analyses finales ^b	Remarques (réf.)
11	Bombay, Inde (Bhide)	1984	50 H F	Chiqueurs de bétel (compositions différentes)	Salive, sang Urine	NO ₂ , SCN, TSNA, NAA, BSNA TSNA, NAA, BSNA	En cours
12	Le Caire (Ramses, El-Torkey)	1984	80 H	Sujets atteints ou non d'infection à <i>S. haematobium</i> et de bactériurie	Urine	Œufs de <i>S. haematobium</i> et numération bactérienne, NAA, NO ₃ /NO ₂ , mutagènes	Faisabilité à l'étude
13	Paris (Habib)	1984	30 H F	Témoins, malades atteints de carcinome hépatocellulaire et de cirrhose du foie, avec ou sans traitement à la vitamine C	Urine	NAA	Etude achevée
14	Utrecht, Pays-Bas (de Waard)	1984	20 F	Sujets à haut risque de cancer du sein (projet DOM)	Urine	NAA	Etude achevée
15	CIRC	1981	H	Volontaire ingérant différentes quantités de nitrate et de modificateurs de la nitrosation alimentaire	Urine	NAA	Etude achevée (6-12)
16	CIRC	1983	20 H F	Volontaires, effets des composés phénoliques contenus dans la bière	Urine	NAA	En cours
17	CIRC	1984	15 H	Fumeurs de cigarettes et non-fumeurs	Urine	NAA	Etude achevée (10)
18	Turin (Italie) (Vineis, Terracini)	1984	25-30 H	Non-fumeurs, fumeurs de tabac blond et brun	Urine	TSNA, NAA, cotinine, mutagènes	En cours

N° de l'étude	Lieu (chercheur extérieur)	Année de début ou d'achèvement du projet	Nbre de sujets et sexe	Description des sujets étudiés ^a	Echantillons recueillis	Analyses finales ^b	Remarques (réf.)
19	Oulu, Finlande (Pelkonen)	1984	20 H F	Fumeurs et non-fumeurs	Sang, urine Urine	8 indices d'exposition à la fumée de cigarette NAA	Etude achevée
20	Lille, France (Leclerc, Vincent)	1983	20-30 H F	Volontaires en bonne santé ayant une alimentation contrôlée, riche ou pauvre en nitrates	Sang, salive urine Urine	NO ₃ /NO ₂ NAA	Etude achevée
21	Vancouver, Canada (Stich)	1983	30-40 H	Sujets ayant des régimes alimentaires différents : Esquimaux (viande crue, bouillie, pas de légumes) ; volontaires ingérant des modificateurs de la nitrosation alimentaire	Urine	NAA	Etude achevée (13, 14)
22		1982	20 H	Chiqueurs et consommateurs de noix de bétel, témoins	Urine	NAA	Etude achevée
23	Oxford, Royaume-Uni (Forman)	1984	30 H	Travailleurs d'une usine d'engrais à base de nitrates (niveaux d'exposition différents)	Urine	NO ₃ , NAA	En cours

^a CAG, gastrite atrophique chronique

^b NOC, composés N-nitrosés ; NAA, acides N-nitroso-aminés (N-nitrosopropine, N-nitrosothiazolidine acide carboxylique-4, N-nitrosométhyl-2 thiazolidine acide carboxylique-4) ; NPRO, N-nitrosopropine ; SCN, thiocyanate ; TSNA, nitrosamines spécifiques du tabac ; BSNA, nitrosamines spécifiques de la noix de bétel (N-nitrosoguvacoline, N-nitrosoguvacine)

Références : 1) Bartsch, H., Ohshima, H., Muñoz, N., Crespi, M. & Lu, S. H. (1983) In : Harris, C. C. & Autrup, H. N., eds, *Human Carcinogenesis*, New York, Academic Press, pp. 833-856 ; 2) Bartsch, H., Ohshima, H., Muñoz, N., Crespi, M., Cassale, V., Ramezotti, V., Lambert, R., Minaire, Y., Forichon, J. & Walters, C. L. (1984) In : O'Neill, I. K., von Borstel, R. C., Long, J. E., Miller, C. T. & Bartsch, H., eds, *N-Nitroso Compounds : Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer (CIRC, Publication scientifique No 57)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse) ; 3) Bartsch, H., Ohshima, H., Muñoz, N., Pignatelli, B., Friesen, M., O'Neill, I. K., Crespi, M. & Lu, S. H. (1983) In : Hayes, A. W., Schnell, R. C. & Miya, T. S., eds, *Developments in the Science and Practice of Toxicology*, Amsterdam, Elsevier, pp. 299-309 ; 4) Lu, S. H., Bartsch, H. & Ohshima, H. (1984) In : O'Neill, I. K., von Borstel, R. C., Long, J. E., Miller, C. T. & Bartsch, H., eds, *N-Nitroso Compounds : Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer (CIRC, Publication scientifique No 57)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse) ; 5) Ohshima, H., Pignatelli, B. & Bartsch, H. (1983a) In : Magee, P. N., ed., *Nitrosamines and Human Cancer (Banbury Report No. 12)*, Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory, pp. 297-317 ; 6) Ohshima, H. & Bartsch, H. (1981) *Cancer Res.*, 41, 3658-3662 ; 7) Ohshima, H., Béréziat, J.-C. & Bartsch, H. (1982b) In : Bartsch, H., O'Neill, I. K., Castegnaro, M. & Okada, M., eds, *N-Nitroso Compounds : Occurrence and Biological Effects (CIRC, Publication scientifique No 47)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 397-411 ; 8) Ohshima, H. & Bartsch, H. (1982) In : Sugimura, T., Kondo, S. & Takebe, H., eds, *Environmental Mutagens and Carcinogens*, Tokyo, Tokyo University Press, pp. 577-585 ; 9) Ohshima, H. & Bartsch, H. (1983) In : Counsell, J. N. & Hornig, D. H., eds, *Vitamin C (Ascorbic Acid)*, Londres, Applied Science Publishers, pp. 215-224 ; 10) Ohshima, H., O'Neill, I. K., Friesen, M., Béréziat, J.-C. & Bartsch, H. (1984) *J. Cancer Res. clin. Oncol.* (sous presse) ; 11) Ohshima, H. & Bartsch, H. (1983) In : Stich, H., ed., *Carcinogens and Mutagens in the Environment*, Vol. II, *Naturally Occurring Compounds*, Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 3-15 ; 12) Ohshima, H., O'Neill, I. K., Friesen, M., Pignatelli, B. & Bartsch, H. (1984) In : O'Neill, I. K., von Borstel, R. C., Long, J. E., Miller, C. T. & Bartsch, H., eds, *N-Nitroso Compounds : Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer (CIRC, Publication scientifique No 57)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse) ; 13) Stich, H. F., Ohshima, H., Pignatelli, B., Michelon, J. & Bartsch, H. (1983) *J. natl. Cancer Inst.*, 70, 1047-1050 ; 14) Stich, H. F., Dunn, B. P., Pignatelli, B., Ohshima, H. & Bartsch, H. (1984) In : O'Neill, I. K., von Borstel, R. E., Long, J. E., Miller, C. T. & Bartsch, H., eds, *N-Nitroso Compounds : Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer (CIRC, Publication scientifique No 57)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)

- i) *Lésions précancéreuses de l'estomac* (avec le concours des chercheurs ci-après: Professeur M. Crespi, D^r V. Casale, D^r V. Ramazotti, Institut Regina Elena, Rome, DEB/81/19; D^r A. Aitio, D^r A. Lehtonen et D^r M. Inberg, Institut de Médecine du Travail, Helsinki et Université de Turku, Finlande; D^r H. Tulinius et D^r T. A. Jönasson, Registre islandais du Cancer et Hôpital St-Joseph Landakot, Reykjavik; Professeur R. Lambert et D^r Y. Minaire, Hôpital Edouard-Herriot, Lyon, France; Professeur H. Leclerc, INSERM, Villeneuve-d'Ascq, France; D^r C. Walters, British Food Manufacturing Industries Research Association, Leatherhead, Royaume-Uni; DEC/81/04)

Sont inclus dans ces études les sujets suivants: malades 1) présentant une gastrite atrophique chronique, accompagnée ou non de métaplasie intestinale; 2) atteints d'anémie pernicieuse; 3) ayant subi une gastrectomie partielle; 4) traités à la cimétidine. Tous ces sujets ont un 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 qui convertissent le nitrate en nitrite et catalysent peut-être la nitrosation dans l'estomac. Le tableau 3 énumère les points finals analysés, soit notamment: gastroscopie, prélèvement de suc gastrique à jeun, évaluation histopathologique d'échantillons biopsiques et mesure des acides aminés nitrosés dans l'urine après le test de la nitrosoproline (NPRO).

Les résultats provisoires des études 1 et 5 indiquent qu'après l'ingestion de nitrate et de proline, les concentrations de NPRO dans l'urine des sujets présentant une gastrite atrophique chronique dépendent du pH gastrique; les valeurs maximales ont été observées autour du pH 2, avec d'importantes variations, selon les individus, de la quantité d'acides aminés nitrosés excrétés — de 0 à 120 µg/jour/personne. Comparativement aux témoins en bonne santé, les malades ne semblaient pas excréter davantage de NPRO. Chez aucun sujet étudié la NPRO urinaire n'était corrélée avec les composés *N*-nitrosés intragastriques totaux, mais l'urine des fumeurs contenait plus d'acides nitroso-aminés totaux que celle des non-fumeurs. Ces données indiquent nettement l'existence d'une nitrosation endogène dans l'estomac humain, mais sa relation avec l'induction du cancer des voies digestives supérieures demeure à démontrer.

Pour comparer définitivement les sujets présentant ou non des lésions précancéreuses de l'estomac, on attendra d'avoir recueilli un plus grand nombre de données, en particulier sur ceux dont la muqueuse stomacale est normale.

- ii) *Etude dans des régions de forte ou faible incidence du cancer gastrique au Japon septentrional* (avec le concours du Professeur S. Kamiyama, Université d'Akita, Ecole de Médecine, Akita, Japon)

Afin d'étudier le rôle de la nitrosation endogène et des déficits nutritionnels dans l'étiologie du cancer de l'estomac, on a entrepris une étude pilote en 1983 (n° 6, voir tableau 3). Des échantillons d'urine de 24 heures et de sang ont été prélevés sur 100 habitants de régions d'incidence forte (Akita) et faible (Iwate) du cancer gastrique dans le nord du Japon. Trois échantillons d'urine différents ont été obtenus de chaque sujet: 1) sans traitement, 2) après ingestion de 100 mg de 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 de ces échantillons sont en cours pour la recherche des ions nitrate et chlorure excrétés et de certaines *N*-nitrosamines, comme la *N*-nitrosoproline, la *N*-nitrosothiazolidine acide carboxylique-4 et la *N*-nitrosométhyl-2 thiazolidine acide carboxylique-4. Ces deux derniers composés ont récemment été identifiés dans l'urine humaine. Dans les échantillons de sang, on s'emploie à déterminer les taux de vitamines (A, B₂ et

E), les éléments à l'état de traces (Zn, Fe, Se), l'acide urique et certaines activités enzymatiques, en tant qu'indices de l'état nutritionnel. Des questionnaires alimentaires ont en outre été remplis pour chaque sujet. L'éventuelle nitrosation endogène chez chaque individu est mise en corrélation avec les résultats des analyses de l'état nutritionnel et les habitudes alimentaires.

- iii) *Etudes dans des régions à risque élevé ou faible des cancers œsophagien et gastrique en République populaire de Chine* (avec le concours du D^r Li Bing et du D^r Shih Hsin, Institut du Cancer, Beijing; du D^r B. Chen, Centre national de Médecine préventive, Beijing; et du D^r Campbell, Cornell University, Ithaca, Etats-Unis d'Amérique, DEC/84/02)

Une étude récemment terminée (n° 7, voir tableau 3) a permis de comparer l'excrétion des acides *N*-nitroso-aminés urinaires chez des habitants de régions à risque élevé (Linxian) et faible (Fanxian) de cancer œsophagien. Au Linxian, la quantité de nitrate et d'acides *N*-nitroso-aminés excrétée était sensiblement plus forte qu'au Fanxian. Lorsque les habitants du Linxian ont reçu de l'acide ascorbique, leur quantité d'acides *N*-nitroso-aminés urinaires s'est trouvée ramenée à celle observée au Fanxian. Aussi l'acide ascorbique, inhibiteur efficace de la nitrosation endogène, sera-t-il maintenant examiné dans le cadre d'essais d'intervention.

On s'emploie à vérifier l'importance de ces observations par des études, en cours ou en préparation (n°s 8-10), qui engloberont différentes régions de la République populaire de Chine. L'excrétion des acides nitroso-aminés dans l'urine sera corrélée avec la mortalité par cancers gastrique et œsophagien dans différentes provinces; parallèlement, on analysera et l'on comparera plusieurs facteurs de risque de maladies malignes et indices nutritionnels.

- iv) *Etudes sur la mastication du bétel* (avec le concours du D^r S. V. Bhide, Cancer Research Institute, Tata Memorial Center, Bombay, Inde, du Professeur U. Mohr, Ecole de Médecine, Hanovre, RFA, et du D^r R. Grafstrøm, Institut Karolinska, Stockholm; DEC/84/03)

La corrélation entre le cancer buccal et l'habitude de chiquer du bétel (contenant souvent du tabac) en Inde et dans d'autres pays de l'Asie du Sud-Est est un fait bien établi¹⁰. Des études antérieures^{11, 12} ont montré que la nitrosation des alcaloïdes spécifiques de la noix de bétel, l'arécoline en particulier, aboutit à la formation de composés nitrosés, dont le *N*-nitroso-*N*-méthylpropionitrile qui est cancérigène chez l'animal d'expérience. On n'a pas encore étudié l'ampleur de la nitrosation des constituants de la noix de bétel *in vivo*, c'est-à-dire dans la cavité buccale des chiqueurs. Aussi des échantillons d'urine et de salive ont-ils été prélevés sur quelque 14 sujets ayant des habitudes de mastication différentes (en d'autres termes, incorporant à leur chique des ingrédients différents). Des sujets non chiqueurs et des fumeurs de cigarettes ont été inclus dans l'étude. On a analysé les échantillons de salive pour la recherche du nitrite, du thiocyanate, des nitrosamines spécifiques du tabac, de la *N*-nitrosoguvacoline, de la *N*-nitrosoguvacine, de la *N*-nitrosoproline, de la nicotine, de la cotinine et de l'arécoline. Des concentrations notables de *N*-nitrosoguvacoline et de *N*-nitrosoguvacine ont été détectées dans plusieurs échan-

¹⁰ Bhide, S. V., Shah, A. S., Nair, J. & Nagarajrao, D. (1984) In: O'Neill, I. K., von Borstel, R. C., Long, J. E., Miller, C. T. & Bartsch, H., eds, *N-Nitroso Compounds: Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer* (CIRC, Publication scientifique N° 57), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)

¹¹ CIRC (1983) *Rapport annuel 1983*, Lyon, p. 44

¹² Wenke, G., Rivenson, A., Brunneman, K. D., Hoffmann, D. & Bhide, S. V. (1984) In: O'Neill, I. K., von Borstel, R. E., Long, J. E., Miller, C. T. & Bartsch, H., eds, *N-Nitroso Compounds: Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer* (CIRC, Publication scientifique N° 57), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)

tillons de salive de chiqueurs de bétel accompagné ou non de tabac (tableau 4). En outre, chez les chiqueurs de bétel contenant du tabac, on a décelé de fortes concentrations de nitrosamines spécifiques du tabac. Dans aucun de ces échantillons la présence de *N*-nitrosométhylpropionitrile n'a été détectée.

Tableau 4. Quantités moyennes de *N*-nitrosamines et de leurs précurseurs détectées dans les échantillons de salive de chiqueurs de bétel accompagné de tabac (BQ + T) ou non (BQ - T), de chiqueurs de tabac (T), de fumeurs de cigarettes (SM) et de non-fumeurs (témoins)

Composés détectés	A BQ + T	B BQ - T	C T	D SM	E Témoins
Nbre d'échantillons analysés	12	12	3	15	5
pH de la salive	6,90-9,07	6,00-7,61	7,62-7,88	6,52-7,93	6,93-7,60
<i>N'</i> -Nitrosornicotine*	7,53	ND	33,40	ND	ND
<i>N'</i> -Nitroso-anatabine*	4,81	ND	29,81	ND	ND
(<i>N</i> -Méthyl- <i>N</i> -nitrosamino)-4-(pyridyl-3)-1 butanone-1*	0,34	ND	ND	ND	ND
<i>N</i> -Nitrosoguvacoline*	0,88	0,91	ND	ND	ND
<i>N</i> -Nitrosoguvacine*	4,04	3,18	ND	ND	ND
<i>N</i> -Nitrosoproline*	4,94	3,17	4,86	26,81	0,98
<i>N</i> -Nitrosodiméthylamine*	0,98	ND	2,43	1,93	1,18
<i>N</i> -Nitrosodiéthylamine*	8,84	ND	0,55	0,75	ND
Nicotine**	86,10	ND	142,69	0,45	ND
Cotinine**	2,02	ND	3,69	0,51	ND
Arécoline**	51,95	29,69	ND	ND	ND
Nitrite**	9,70	16,38	23,33	9,08	8,52
Thiocyanate**	7,47	14,08	24,48	49,41	26,43

* ng/ml

** µg/ml

ND, non détecté

L'urine de ces sujets ne contenait pas de quantités notables de composés nitrosés issus du tabac et de la noix de bétel, à l'exception de la *N*-nitrosoproline et d'un composé nitrosé inconnu, qui était excrété en quantité pouvant atteindre 1,8 µg/6-h dans l'urine; l'identification structurale de ce dernier composé est en cours.

Afin de mieux évaluer l'importance des alcaloïdes spécifiques de la noix de bétel *N*-nitrosés, on s'emploie à administrer par voie buccale à des hamsters de la poudre de noix de bétel accompagnée ou non de nitrite. Les alcaloïdes spécifiques de la noix de bétel *N*-nitrosés et les mélanges nitrosés de chique de bétel sont également soumis à des tests dans des cultures de cellules épithéliales de muqueuse buccale humaine afin de déterminer s'ils induisent une toxicité et des cassures de brin d'ADN.

v) Autres études sur les composés *N*-nitrosés endogènes

Plusieurs études sont en cours ou en préparation pour examiner les sujets exposés au risque de cancers de la vessie, du foie et du sein (nos 12-14, tableau 3), encore que, pour ces deux dernières localisations, il n'ait pas été formulé d'hypothèse épidémiologique impliquant les composés *N*-nitrosés comme agents étiologiques.

- vi) *Etudes sur les sujets exposés aux précurseurs et aux modificateurs de la nitrosation* (avec le concours des chercheurs ci-après : D^r H. Stich, University of British Columbia, Vancouver, Canada; Professeur H. Leclerc et D^r P. Vincent, INSERM, Ville-neuve-d'Ascq, France; Professeur B. Terracini et D^r P. Vineis, Institut d'Anatomie et de Pathologie, Université de Turin, Italie; D^r O. Pelkonen, Département de Pharmacologie, Université d'Oulu, Finlande; D^r D. Forman, Cancer Epidemiology and Clinical Trials Unit, University of Oxford, Royaume-Uni; 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)

On a achevé plusieurs études sur des sujets qui avaient ingéré diverses quantités de nitrate ou des repas riches en nitrate, accompagné de proline, avec ou sans modificateurs de la nitrosation alimentaire (études n^{os} 15–23, tableau 3). Les résultats obtenus ont permis de tirer deux grandes conclusions: 1) ils démontraient sans conteste la formation de composés *N*-nitrosés dans l'organisme humain, même après l'ingestion de quantités de précurseurs (amine, nitrate) considérées comme un apport journalier normal. Les quantités d'acides aminés nitrosés formés *in vivo* étaient d'environ 16 $\mu\text{g}/\text{jour}$ et par personne dans le cas d'une alimentation occidentale non contrôlée. 2) Les inhibiteurs, comme les vitamines C et E et les composés polyphénoliques, réduisaient sensiblement la production de composés *N*-nitrosés chez les sujets humains en bonne santé. Ajoutée à une alimentation occidentale non contrôlée, à raison de trois fois 100 mg/jour, la vitamine C réduisait efficacement l'excrétion moyenne des acides aminés nitrosés dans l'urine (figure 3).

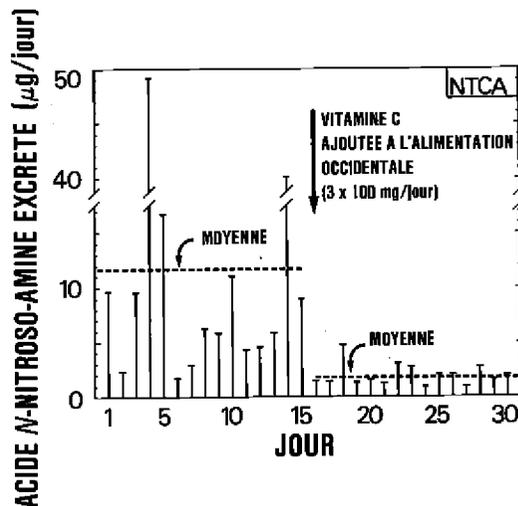


Fig. 3. Formation endogène de *N*-nitrosothiazolidine acide carboxylique-4 chez un sujet humain ayant une alimentation occidentale et son inhibition par la vitamine C. Les urines de 24 heures d'un sujet humain en bonne santé ont été recueillies chaque jour pendant 30 jours. Le 16^e jour, on a complété l'alimentation par de la vitamine C, à raison de 3 × 100 mg/jour (comme il est indiqué par la flèche)

i) *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, D^r C. Malaveille, D^r I. K. O'Neill, Mme L. Garren, D^r J. Cabral, Mme A. Hautefeuille, Mme D. Galendo, D^r N. Day et D^r H. Bartsch, avec le concours du D^r J. Fraisse et du D^r Q. T. Pham, Centre national de la Recherche scientifique, Vernaison, France; DEC/82/22)

L'ingestion de pyrolysats d'opium, accompagnée d'un régime alimentaire carencé en riboflavine et en protéines et d'une consommation excessive de thé brûlant, s'est révélée être associée (mais sans qu'un lien de causalité ait été établi) à une forte incidence de cancer œsophagien chez les sujets des deux sexes dans une région du nord-est de l'Iran. Ces résultats épidémiologiques sont confirmés par des données faisant apparaître une forte prévalence de concentrations élevées (> 10 µg/ml) de métabolites de la morphine dans l'urine (indice d'opiomanie) des hommes et des femmes de la région à haut risque, et une faible prévalence de telles concentrations chez les individus des deux sexes dans la région à risque faible¹³.

Les raclures de pipe à opium (localement dénommées *sukhteh*) et les pyrolysats d'opium et de morphine préparés dans notre laboratoire se sont avérés être mutagènes dans *Salmonella typhimurium*, après activation métabolique, et provoquer des altérations chromosomiques (échanges de chromatides sœurs) dans les cellules ovariennes de hamster de Chine et dans les lymphocytes de sang périphérique humain *in vitro*. Le pyrolysats de morphine, responsable pour une large part de

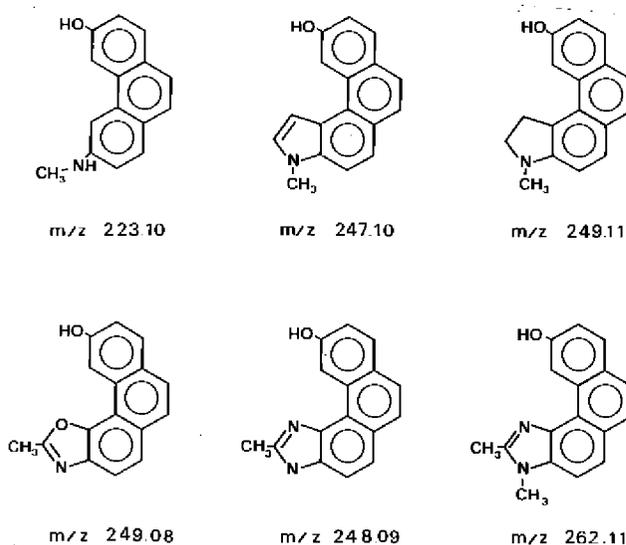


Fig. 4. Structures proposées pour les composés isolés du pyrolysats de morphine

¹³ Day, N., Malaveille, C., Friesen, M. & Bartsch, H. (1983) In: Stich, H., ed., *Carcinogens and Mutagens in the Environment*, Vol. III, *Naturally Occurring Compounds*, Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 59-72

l'activité mutagène du *sukhteh* ou du pyrolysats d'opium, induisait des tumeurs chez la souris après application dorsale suivie d'une application de TPA (*O*-tétradécanoyl-12 phorbol-acétate-13)¹⁴. On devrait connaître d'ici la fin de 1984 les résultats des expériences au cours desquelles ces pyrolysats ont été testés chez des rongeurs, par diverses voies d'administration¹⁵, pour la recherche de leurs effets cancérogènes.

Six des principaux composés contenus dans le pyrolysats de morphine ont été purifiés par chromatographie liquide à haute performance et identifiés par chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse et par spectroscopie FTNMR (Fourier transform nuclear magnetic resonance). La figure 4 indique les structures proposées pour ces composés, qui contiennent tous comme élément commun une partie hydroxy-phénanthrène substituée. Les études visant à déterminer les activités biologiques individuelles de ces composés, leur présence dans le *sukhteh* et les pyrolysats d'opium ainsi que celles qui portent sur le mécanisme de leur activation métabolique se poursuivent. L'élucidation structurale de plusieurs produits de pyrolyse manifestant une activité mutagène demeure également à réaliser.

- ii) *Ochratoxine A dans les denrées alimentaires: relations avec la néphropathie et le cancer de la vessie* (D^r M. Castegnaro et D^r N. Day, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r I. N. Chernozemsky et D^r T. Petkova, Institut d'Oncologie, Académie de Médecine, Sofia; D^r J. Idle, Biological Experimental Pharmacology Department, St Mary's Hospital Medical School, Londres; DEC/83/11)

Les résultats de l'étude pilote conduite en 1983 ayant montré que l'ochratoxine A se rencontre dans une grande proportion des aliments que produit et consomme la population d'une région où l'incidence de la néphropathie endémique balkanique et des tumeurs des voies urinaires est élevée¹⁶, le champ d'investigation a été élargi afin de déterminer s'il est possible d'identifier l'ochratoxine A comme agent étiologique. On se propose de prélever des échantillons de sang (5 ml) sur les groupes de sujets décrits ci-après, en vue d'en mesurer la teneur en ochratoxine A, et, parallèlement, de recueillir des échantillons d'aliments pour y rechercher au Centre la présence d'ochratoxine A par dosage immunologique: 1) membres en bonne santé de familles de malades atteints de cancer de l'appareil urinaire et/ou de néphropathie endémique; 2) malades atteints de cancer de l'appareil urinaire et/ou de néphropathie endémique; 3) témoins de deux régions où la maladie n'est pas endémique; et 4) témoins de deux régions d'endémicité — villages non atteints et ménages non atteints dans des villages atteints. Trente échantillons au moins de chaque groupe seront analysés.

Afin de confirmer les résultats préliminaires indiquant une aptitude accrue, chez les sujets à haut risque du district de Vraca, à métaboliser le médicament débrisoquine, comparativement aux habitants en bonne santé des mêmes villages, on envisage de recueillir des échantillons d'urine de malades traités par chimiothérapie dans les groupes suivants: 1) membres en bonne santé, et âgés d'environ 30 ans, de familles de malades atteints de cancer de l'appareil urinaire et/ou de néphropathie endémique; 2) malades atteints de cancer de l'appareil urinaire; 3) malades présentant à la fois un cancer de l'appareil urinaire et une néphropathie; et 4) groupe ethnique différent habitant dans la région depuis quelque 25 ans et épargné par ces deux affections. On a choisi les groupes de population à soumettre à l'étude, et l'échantillonnage est en cours.

¹⁴ CIRC (1983) *Rapport annuel 1983*, Lyon, p. 42

¹⁵ CIRC (1983) *Rapport annuel 1983*, Lyon, p. 43

¹⁶ CIRC (1983) *Rapport annuel 1983*, Lyon, pp. 40-41

Parallèlement, le métabolisme de l'ochratoxine A dans des souches murines qui métabolisent lentement ou rapidement la débrisoquine a fait l'objet d'une étude (voir p. 80).

- iii) *Caractérisation de principes actifs dans des végétaux locaux au Pakistan* (D^r S. Riadzuddin, Institut de Recherches nucléaires pour l'Agriculture et la Biologie, Faisalabad, Pakistan; DEC/80/01)

Cinq végétaux utilisés, sous forme de poudre desséchée, soit comme répulsifs anti-insectes pour protéger les vêtements et les aliments, soit comme substances médicinales, ont été extraits au moyen de divers solvants, et l'on a soumis ces extraits à des tests d'activité mutagène dans un système d'épreuve bactérien.

Les extraits à l'éther de pétrole (point d'ébullition, 40–60°C) de *kuth* (*Sasura lappa*), de *chraita* (*Swertia chirata*) et de *ner* (*Skimmia laureola*) se sont avérés actifs dans les souches TA98 et TA1535 de *Salmonella typhimurium*, 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. Des préparations analogues de *bachgandi* (*Acorus calamus*) et de *dambre* (*Zanthoxylum alatum*) ne manifestaient pas d'activité dans les souches TA98, TA100, TA1535, TA1537 ou TA1538, en présence ou non de fractions microsomiques hépatiques de rats traités à l'Aroclor.

Un composé organique (composition moléculaire: C₁₅H₁₈O₂) isolé pour son activité anti-insectes d'une plante locale, *Sasura lappa*, et couramment utilisé comme aphrodisiaque, inactivait l'ADN transformant dans un système de transformation bactérien employant comme souche d'épreuve les cellules de type Rd d'*Haemophilus influenzae*. Un traitement par un extrait de protéine brut isolé de cellules adaptées de *Micrococcus luteus* ou d'*Escherichia coli* n'a pu rétablir l'activité de l'ADN transformant.

- j) *Etudes sur la nécrose papillaire rénale associée aux analgésiques et l'hyperplasie et le carcinome du bassinet et urétéraux/urothéliaux* (Directeur des recherches: D^r P. H. Bach, Robens Institute of Industrial and Environmental Health and Safety, University of Surrey, Guildford, Royaume-Uni); DEC/83/03)

L'association entre la nécrose papillaire rénale (RPN) liée aux analgésiques et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et le carcinome urothélial supérieur est bien établie, mais elle n'est peut-être pas de nature causale. Ces investigations ont pour but d'utiliser des composés papillotoxiques types comme sondes moléculaires pour étudier la RPN et ses relations avec le carcinome urothélial.

Leur principal résultat a été d'établir la valeur du modèle bromo-2 éthanamine induit de manière aiguë pour étudier la RPN associée aux analgésiques. En effectuant diverses investigations sur les modifications dans le temps liées au modèle bromo-2 éthanamine, il est apparu que ce médicament provoque une RPN aiguë qui reflète la plupart des grands changements anatomo-pathologiques observés dans les modèles animaux subaigus et chroniques et chez les humains qui abusent d'analgésiques. Les études des effets de la bromo-2 éthanamine sur la matrice médullaire conduisent à penser que la déperdition de la matrice fait partie intégrante de la RPN et peut être pathognomonique. Le prétraitement des animaux par des doses uniques de plusieurs analgésiques suivis de bromo-2 éthanamine exacerbe considérablement les effets papillotoxiques. En l'absence de bromo-2 éthanamine, une dose unique de ces analgésiques ne provoquait pas de modification morphologique dans la moelle.

Les recherches en cours comprennent des études de l'évolution de la RPN dans le temps, qui font appel à la microscopie à haute résolution et à des doses multiples de bromo-2 éthanamine, ainsi que des effets lointains de doses uniques de ce médicament.

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

i) *Réunions de groupes de travail*

Ce projet a pour but d'identifier les substances chimiques, groupes de substances et expositions à des mélanges complexes qui peuvent comporter pour l'homme un risque cancérogène. Sa mise en œuvre comporte trois phases principales: 1) collecte de toutes les données publiées concernant l'évaluation de la cancérogénicité (production, présence, cancérogenèse expérimentale, toxicologie, mutagénicité, épidémiologie) des substances ou mélanges complexes choisis; 2) évaluation critique de ces données par des groupes internationaux d'experts en épidémiologie et en cancérogenèse chimique et dans les disciplines connexes; et 3) publication et diffusion de ces données et évaluations résumées en tant que *Monographies du CIRC*. Les 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 Drs R. Saracci et L. Simonato; en pathologie expérimentale, toxicologie et mutagenèse, des Drs R. Montesano, H. Bartsch, J. R. P. Cabral, A. Likhachev, M. Hollstein et H. Yamasaki; en chimie analytique, des Drs M. Friesen et I. K. O'Neill; pour les aspects statistiques de l'analyse des données, des Drs J. Kaldor et J. Wahrendorf; et pour les questions rédactionnelles, de Mme E. Heseltine.

Trois groupes de travail se sont réunis à Lyon au cours de l'année; les volumes 34, 35 et 36 des *Monographies*¹⁷⁻¹⁹ sont le fruit de leurs délibérations et conclusions.

Les volumes 34 et 35 sont les deux derniers d'une série de quatre où est évaluée la cancérogénicité des composés aromatiques polynucléaires et des expositions aux mélanges complexes contenant ces composés. Le *rapport annuel* de l'an dernier²⁰ décrivait les deux premiers ouvrages de cette série, les volumes 32 et 33. Le volume 34 traite de quatre industries où peuvent exister des expositions à des composés aromatiques polynucléaires issus de produits dérivés de la houille et du pétrole: production d'aluminium, gazéification de houille, production de coke et fonderie de fonte et d'acier. Pour deux de ces industries — production d'aluminium et fonderie de fonte et d'acier —

¹⁷ CIRC (1984) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 34, *Polynuclear Aromatic Compounds, Part 3, Industrial Exposures in Aluminium Production, Coal Gasification, Coke Production, and Iron and Steel Founding*, Lyon

¹⁸ CIRC (1984) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 35, *Polynuclear Aromatic Compounds, Part 4, Bitumens, Coal-Tars and Derived Products, Shale Oils, and Soots*, Lyon

¹⁹ CIRC (1985) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 36, *Some Alkyl Compounds, Aldehydes, Epoxides, and Peroxides*, Lyon

²⁰ CIRC (1984) *Rapport annuel 1983*, Lyon, pp. 45-48

le Groupe de travail a estimé que les études épidémiologiques disponibles fournissent des *indices limités* que certaines expositions sont cancérogènes pour l'homme; la vapeur de brai a été considérée comme pouvant être un agent étiologique dans l'industrie productrice d'aluminium.

Dans les premières études épidémiologiques publiées sur la distillation sèche de la houille, on ne pouvait distinguer les effets sur la santé dus à la gazéification du charbon de ceux dus à la production de coke. On a donc évalué séparément ces premières études, et le Groupe de travail a estimé qu'il existait des *indices suffisants* que les expositions aux goudrons de houille résultant de la distillation sèche du charbon engendrent le cancer cutané chez l'homme. Concernant la gazéification de la houille, les données épidémiologiques fournissent des *indices suffisants* que certaines expositions dans les ateliers de distillation des anciennes usines sont cancérogènes pour l'homme et provoquent le cancer du poumon. La vapeur de goudron de houille est l'agent étiologique probable. Les goudrons de houille provenant des anciennes usines à gaz ont été testés par application locale,

Tableau 5. Mélanges complexes examinés et évaluations effectuées dans le volume 35 des *Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques*

Mélange complexe	Indices de cancérogénicité chez l'animal d'expérience
Bitumes^a	
raffinés à l'air – extraits – non dilués	suffisants insuffisants
résidus de crackage – non dilués	limités
raffinés à la vapeur – extraits – non dilués	suffisants limités
Goudrons de houille et produits dérivés	
huiles anthracéniques	suffisants
brais de houille	suffisants
goudrons de houille	suffisants
huiles de créosote	suffisants
créosotes	suffisants
Huiles de schiste	
bitumes	suffisants
mélanges commerciaux	suffisants
brutes – fractions de distillation – basse température – haute température et fractions	suffisants suffisants suffisants
résidus de distillation	limités
schiste bitumineux – brut – usé	limités limités
Suies	
suie de charbon – poussières – extraits	insuffisants suffisants
suie de mazout – extraits	insuffisants
suie de fuel (chauffage) – extraits	limités
suie de schiste bitumineux – extraits	suffisants
suie de bois – extraits – implants	insuffisants limités

^a Dérivés du pétrole

et il existe des *indices suffisants* qu'ils provoquent des cancers de la peau chez l'animal d'expérience. On ne disposait pas d'études épidémiologiques ou expérimentales sur les procédés modernes de gazéification de la houille. Il existe des *indices suffisants* que certaines expositions sont cancérigènes pour l'homme dans l'industrie de production du coke, provoquant des cancers du poumon (la vapeur de goudron de houille étant peut-être un agent causal) et des *indices suffisants* que les échantillons de goudrons prélevés dans les fours à coke sont cancérigènes pour l'animal d'expérience.

Le volume 35, qui est le dernier de la série d'ouvrages consacrés aux composés aromatiques polynucléaires, comprend quatre monographies sur des mélanges complexes contenant ces composés: bitumes, goudrons de houille et produits dérivés, huiles de schiste et suies de cheminée d'origine domestique ou non. Les données épidémiologiques existantes apportent des *indices suffisants* que les brais de houille, et des *indices limités* que les créosotes issus de goudrons de houille, sont cancérigènes pour l'homme. Il existe des *indices suffisants* de la cancérigénicité pour l'homme des huiles de schiste et des suies. Le Groupe de travail ne disposait d'aucune étude épidémiologique sur des travailleurs exposés uniquement aux bitumes. Le tableau 5 rend compte des évaluations des données sur la cancérigénicité expérimentale de ces mélanges complexes.

Le volume 36 contient 15 monographies sur les composés allyliques, aldéhydes, époxydes et peroxydes. Les données de l'expérimentation animale ont été jugées fournir des *indices suffisants* de la cancérigénicité de l'acétaldéhyde et des quatre époxydes examinés — diglycidyl-résorcinol-éther (qualité technique), oxyde d'éthylène, oxyde de propylène et oxyde de styrène — et des *indices limités* de celle de l'isothiocyanate d'allyle, de l'isovalérate d'allyle, de l'eugénol et de l'eau oxygénée. Les données ont été estimées insuffisantes pour évaluer la cancérigénicité de l'alcool allylique, du chlorure d'allyle, de l'acroléine, du malonaldéhyde, du peroxyde de benzoyle et du peroxyde de lauroyle. Les données épidémiologiques apportent des *indices limités* de la cancérigénicité pour l'homme de l'exposition à l'oxyde d'éthylène associé à d'autres substances chimiques, mais des *indices insuffisants* de la cancérigénicité pour l'homme de l'exposition à ce seul composé. Les données épidémiologiques faisaient défaut ou étaient insuffisantes pour évaluer la cancérigénicité pour l'homme des autres composés.

- ii) *Rapport d'une conférence-atelier chargée d'établir l'ordre de priorité des substances chimiques et expositions mixtes à examiner dans les Monographies du CIRC ou à soumettre à des épreuves de cancérigénicité de longue durée* (M. J. Wilbourn, Mlle L. Haroun et Dr H. Vainio)

En janvier 1984, un groupe spécial de 21 experts venus de 17 pays s'est réuni à Lyon pour conseiller le CIRC sur les substances chimiques et expositions mixtes devant être prioritairement examinées ou réexaminées dans les *Monographies du CIRC* ou testées par des études de cancérigénicité de longue durée. Les délibérations et conclusions de cette réunion seront publiées en tant que *Rapport technique interne du CIRC*.

Les critères précédemment fixés pour le choix des substances chimiques et expositions à des mélanges complexes à évaluer et à tester ont été réaffirmés. Le groupe a proposé 180 substances, groupes de substances et expositions aux fins d'évaluation ou de réévaluation dans les futures *Monographies du CIRC*; 110 ont été estimés hautement prioritaires et 70 moins prioritaires. Les substances, groupes de substances et expositions choisis étaient principalement des produits industriels (85), des médicaments (29) et des pesticides (20), alors que les substances naturelles (17), les mélanges complexes et les expositions professionnelles (14), les additifs alimentaires pour l'homme et l'animal (10) et les polluants de l'environnement (5) étaient moins nombreux.

Pour ce qui est des tests, ont été choisis 151 substances, groupes de substances et mélanges complexes; 87 sont apparus hautement prioritaires et 64 moins prioritaires. On les a classés comme suit, en fonction de leur utilisation ou de leur origine: pesticides (48), produits industriels (38), médicaments (40), additifs alimentaires pour l'homme et l'animal (8), substances naturelles (10) et polluants de l'environnement, mélanges complexes compris (7).

Le groupe a noté que des études de la cancérogénicité de certains additifs alimentaires pour l'homme ou l'animal, pesticides et médicaments choisis aux fins d'expérimentation ont peut-être déjà été effectuées en milieu industriel, mais que leurs résultats peuvent n'avoir pas été publiés dans la littérature scientifique. La publication de telles données est encouragée avant que l'on entreprenne de nouvelles épreuves.

La liste des évaluations et réévaluations prioritaires servira à l'élaboration des futurs plans de travail pour les *Monographies du CIRC*; celle des tests prioritaires sera envoyée aux instituts qui entreprennent des épreuves de cancérogénicité de longue durée (voir l'*Enquête du CIRC sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité*, p. 136, et le réseau international d'épreuves de cancérogénicité, p. 131).

- l) *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. On devrait ainsi achever, pour la fin de 1984 ou le début de 1985, l'établissement d'une liste à jour des professions et industries comportant un risque accru de cancer.

- m) *Utilisation des antécédents professionnels dans les études cas-témoins pour détecter les cancérogènes professionnels* (D^r R. Saracci et D^r A. Walker, avec le concours des chercheurs ci-après: Professeur O. Axelson, Hôpital universitaire, Linköping, Suède; D^r F. Berrino, Institut national du Cancer, Milan, Italie; D^r D. Coggon, MRC Environmental Epidemiology Unit, Southampton, Royaume-Uni; D^r J. Fabry, Faculté de Médecine, Lyon, France; D^r M. Gérin, Université de Québec, Canada; D^r K. Kurppa, Institut de Médecine du Travail, Helsinki; D^r S. Hoar, National Cancer Institute, Bethesda, Etats-Unis d'Amérique; D^r F. Ferrario, Institut national du Cancer, Milan, Italie; D^r D. Silverman, National Cancer Institute, Bethesda, Etats-Unis d'Amérique; D^r O. Møller-Jensen, Registre danois du Cancer, Copenhague; Mlle L. Richardson, Université de Québec, Canada; D^r N. Segnan, Université de Turin, Italie; D^r J. Siemiatycki, Université de Québec, Canada; D^r D. Sundi, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, Etats-Unis d'Amérique; D^r P. Vineis, Université de Turin, Italie)

Les avocats de diverses méthodes pour déduire, des antécédents professionnels, une exposition à d'éventuels cancérogènes se sont réunis avec les chercheurs du Centre les 9 et 10 février 1984. Trois formes d'évaluation du risque ont été examinées en détail:

- 1) évaluation reposant sur la seule appellation d'emploi, sans référence à des données classiques ou spéciales sur les expositions associées;
- 2) traduction semi-automatique des antécédents professionnels en antécédents d'exposition, au moyen de matrices d'exposition professionnelle; et

3) codage d'exposition individualisé, comportant une anamnèse textuelle détaillée qui est traduite en antécédents d'exposition par un expert en hygiène industrielle, connaissant bien tant les procédés industriels actuellement utilisés que les conditions locales de travail dans le passé.

Le groupe a conclu que les études portant sur l'appellation d'emploi ne sont ni sensibles, ni spécifiques, mais qu'elles continueront de jouer un rôle utile dans les régions où ces appellations sont suffisamment normalisées pour permettre un couplage entre d'importantes masses de données professionnelles et de mortalité. Les matrices d'exposition professionnelle n'ont pas semblé pouvoir être rendues suffisamment générales pour avoir une large application, en raison des variations des procédés industriels selon les régions et dans le temps. Comme le point d'entrée dans une matrice d'exposition professionnelle est l'appellation d'emploi, les informations concernant l'exposition qui émanent de la matrice peuvent n'être pas supérieures aux données fournies par l'appellation d'emploi, sauf dans la mesure où de nombreuses appellations d'emploi ayant des profils d'exposition analogues peuvent être regroupées en un nombre suffisamment petit de catégories d'exposition. Le codage de l'exposition individuelle étant coûteux et demandant du temps, il n'est assuré à grande échelle et de façon systématique que dans un seul centre. L'expérience acquise ne permet pas jusqu'ici d'en évaluer l'utilité.

Les améliorations des méthodes de collecte systématique des données pour les études cas-témoins exploratoires offrent peut-être des possibilités pour la détection de cancérogènes professionnels préalablement insoupçonnés; mais pour l'instant, il semble n'exister aucun système susceptible d'être proposé comme norme épidémiologique.

3. ÉTUDES AXÉES SUR LA LOCALISATION

a) *Études étiologiques sur le cancer du foie*

- i) *Études sur l'aflatoxine et l'hépatite B au Swaziland* (D^r N. Muñoz et D^r F.X. Bosch, avec le concours du D^r F. G. Peers, Mbabane, Swaziland; contrat PNUE/CIRC FP/0107.78-03 (1391))

Cette étude, qui résulte d'une initiative prise conjointement par le PNUE et le Centre, avait pour objectif primordial d'évaluer les effets d'un programme de développement rural (RDA) sur le degré de contamination des denrées alimentaires par l'aflatoxine au Swaziland, et de déterminer la prévalence de plusieurs marqueurs de l'infection par le virus de l'hépatite B dans la population. La collecte des données a pris fin en juin 1983, et leur analyse au Centre a commencé. Les résultats préliminaires peuvent se résumer comme suit:

1) *Enregistrement du cancer.* Jusqu'en juin 1983, 727 cas avaient été enregistrés, soit un taux brut, pour tous les cancers et pour les deux sexes confondus, de $29,4 \times 10^5$ par an. Chez les hommes, le chiffre correspondant est de $26,6 \times 10^5$ par an et, chez les femmes, de $31,9 \times 10^5$ par an. Les tumeurs du foie et de l'œsophage sont les plus fréquentes chez les hommes: le taux annuel brut de cancer hépatique s'établit à $5,4 \times 10^5$ et celui de cancer œsophagien à $4,7 \times 10^5$. Chez les femmes, le cancer du col utérin est la localisation prédominante, avec un taux annuel brut d'incidence de $15,3 \times 10^5$. Le cancer du sein se classe au deuxième rang, avec un taux annuel de $2,6 \times 10^5$, et le cancer du foie au troisième, avec un taux annuel brut de $1,7 \times 10^5$.

2) *Enquête alimentaire.* 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 zones

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. Le tableau 6 indique la proportion d'échantillons d'aliments positifs, selon le niveau topographique.

Tableau 6. Proportion d'échantillons d'aliments positifs pour l'aflatoxine selon le niveau topographique

	Haut Veld	Veld moyen	Bas Veld	Lubombo	Total
Nombre d'échantillons	703	704	705	471	2583
Nombre d'échantillons positifs	21	37	49	13	120
Pourcentage d'échantillons positifs	2,99*	5,26	6,95*	2,76	4,65

* $p < 0,05$

Les principales sources d'aflatoxine sont la farine de maïs (3,41 % d'échantillons positifs) et les cacahuètes (21,21 % d'échantillons positifs). La «sauce» presque toujours consommée en même temps que la farine de maïs s'est avérée être contaminée dans 3,5 % des cas, mais la présence d'arachide expliquait largement cette observation. Les concentrations moyennes d'aflatoxine étaient les suivantes: $163,11 \pm 76,9$ ng/kg pour la farine de maïs et $302,5 \pm 108,5$ ng/kg pour les cacahuètes. Il n'a pas été constaté de différence significative suivant les régions topographiques.

Comparativement à ceux de l'enquête alimentaire effectuée en 1972-1973, ces résultats préliminaires conduisent à penser que le programme de développement rural a eu pour effet de réduire la teneur en aflatoxine de l'alimentation humaine dans deux régions où l'activité de ce programme a été maximale pendant trois à quatre ans et pendant dix ans, respectivement.

3) *Etude sur les marqueurs de l'HBV*. Dans les échantillons de sérum de 84 sujets, dont 27 cas de cancer primitif du foie, on a recherché les marqueurs de l'HBV. Le diagnostic de cancer primitif du foie reposait sur l'existence d'un dossier clinique compatible et soit d'une biopsie confirmative, soit d'un taux d'alpha-fœtoprotéine supérieur à 50 ng/ml. On a comparé la prévalence des marqueurs de l'HBV chez les cas et les témoins: en prenant comme base de référence les sujets négatifs pour tous les marqueurs de l'HBV, plus ceux anti-HBs+ seulement, le risque relatif de cancer primitif du foie chez les sujets activement infectés (HBsAg+ ou anti-HBc+ avec anti-Hbs-) était de 19,0 (19 cas, 5 témoins; $p < 0,025$; limites de confiance à 95 %, 2,54-149,3), et le risque relatif des sujets antérieurement infectés par l'HBV (anti-HBs+ et anti-HBc+) s'établissait à 2,1 (7 cas, 17 témoins; $p < 0,10$; limites de confiance à 95 %, 0,213-11,58). L'augmentation du risque de cancer primitif du foie chez les porteurs d'HBsAg et chez les sujets présentant une infection active est bien établie, et se trouve donc confirmée par les résultats de cette étude.

Le Dr F. G. Peers, directeur du projet, ayant maintenant pris sa retraite et quitté le Swaziland, les moyens à la disposition du projet ont été remis au Gouvernement. Le Centre s'est engagé à soutenir le Registre du Cancer pendant une durée de deux ans. Les documents scientifiques sur les divers aspects du projet seront préparés au cours de l'année 1984.

- 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 Wa-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/79/21)

Jusqu'en février 1984, 7684 sujets avaient été admis dans cette cohorte, et 6994 ont fait l'objet de tests pour la recherche des divers marqueurs du virus de l'hépatite B. Le tableau 7 indique l'origine des membres de la cohorte. On entreprendra prochainement l'identification des sujets atteints de cancer du foie en reliant le fichier de la cohorte à celui du Registre du Cancer. Sera aussi étudiée la possibilité d'utiliser la même cohorte pour évaluer le rôle d'autres facteurs de risque du cancer du foie, comme l'aflatoxine.

Tableau 7. Etude de cohorte sur le virus de l'hépatite B et le cancer du foie

Origine des membres de la cohorte	Nbre d'échantillons		Sujets porteurs de l'HBsAg	
	Recueillis	Testés	Nbre	%
Hôpitaux	5524	4843	604	12,47
Banque de sang	1365	1365	31	2,27
Autre	795	794	79	9,95
Total	7684	6994	714	10,20

- 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. Lingao et du D^r M. Abrigo, Département de Médecine interne, Hôpital général des Philippines, Manille)

Cette étude des parents de malades présentant un cancer du foie et de malades témoins a pour but de déterminer si les sujets atteints de carcinome hépatocellulaire (HCC) sont plus susceptibles d'avoir été maternellement infectés par le virus de l'hépatite B. Pour chaque cas, ont été admis dans l'étude deux témoins appariés selon le sexe et l'âge — l'un indépendamment de ses caractéristiques sérologiques (témoin 1) et l'autre en tant que porteur asymptomatique de l'antigène de surface de l'hépatite B (témoin 2). On a identifié 30 sujets atteints de HCC, 30 témoins non porteurs (témoin 1) et 29 témoins porteurs asymptomatiques (témoin 2) ayant leurs deux parents vivants. Des échantillons de sang des cas de HCC, des témoins et des parents et frères et sœurs des malades

Tableau 8. Exposition au virus de l'hépatite B (HBV) chez les sujets atteints de carcinome hépatocellulaire (HCC), les témoins et leurs parents et frères et sœurs

Groupe	Nbre	Sujets exposés à l'HBV (%)				HBsAg + (%)			
		Cas	Mère	Père	Frères et sœurs	Cas	Mère	Père	Frères et sœurs
Cas de HCC	30	100,0	86,7	90,0	91,3	90,0	16,7	16,7	39,1
Témoin 1	30	45,8	66,7	73,3	67,6	0,0	6,7	13,3	15,7
Témoin 2	29	100,0	86,2	89,7	75,8	100,0	6,9	20,7	23,5

et témoins ont été recueillis. Le tableau 8 résume les derniers résultats obtenus. Ils suggèrent que les malades HCC ont, plus probablement que les témoins, été infectés par l'HBV par l'intermédiaire de leurs frères et sœurs et de leurs mères.

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/83/02)

Cette étude visait initialement à établir un registre de 35 000 enfants nés avant l'introduction du vaccin contre le virus de l'hépatite B (HBV) et devant servir de témoins rétrospectifs par rapport à une cohorte d'enfants vaccinés. On en a modifié le plan parce que le vaccin anti-HBV étant disponible à Singapour, il est désormais possible de vacciner tous les enfants dont les mères sont HBeAg-positives.

On se propose maintenant de constituer un groupe témoin des frères et sœurs plus âgés des enfants nés après la mise en œuvre du programme de vaccination. Comme le carcinome hépatocellulaire est quelque cinq fois plus fréquent chez les hommes que chez les femmes, ce groupe témoin sera limité aux frères âgés de moins de cinq ans. Sept cents garçons, au minimum, seront admis dans le groupe témoin et la cohorte vaccinée. Jusqu'en février 1984, 16 299 échantillons prénatals de sérum avaient été recueillis et testés pour la recherche des marqueurs de l'HBV: 523 (3,2%) étaient positifs pour l'HBsAg, et 197 pour l'antigène e.

- 2) *Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie* (D^r N. E. Day, D^r N. Muñoz, D^r G. O'Connor et D^r M. Parkin, avec le concours du D^r R. Ryder, Tufts University School of Medicine, Boston, Etats-Unis d'Amérique, du D^r B. Greenwood et du D^r H. Whittle, MRC, Gambie, et de M. P. G. Smith, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Royaume-Uni)

Des plans ont été élaborés pour un vaste essai de vaccination contre l'HBV en Gambie. Une réunion s'est tenue à Lyon, les 20 et 21 mai 1984, avec la participation de représentants du Ministère de la Santé gambien et de l'unité du Medical Research Council en Gambie. Une première réunion avait eu lieu au siège du MRC, à Londres, le 30 mars. Les participants à ces réunions ont établi un plan d'étude détaillé, qui comporte trois phases:

Phase I: Programme de vaccination de masse. Après une période consacrée au recrutement du personnel, à sa formation et à l'organisation de la distribution du vaccin, la vaccination anti-HBV sera progressivement incorporée au protocole normal de vaccination administré par les 17 équipes EPI (programme élargi de vaccination) qui opèrent actuellement en Gambie (le nombre d'équipes est en cours de révision). Un vaccin anti-HBV (approuvé par l'Organisation mondiale de la Santé) sera introduit successivement par chaque équipe à des intervalles d'environ trois mois, en sorte que le pays sera entièrement couvert en l'espace de quelque quatre ans. La vaccination anti-HBV à l'échelon national devrait se poursuivre après cette date. A l'issue des quatre années de mise en place de la vaccination anti-HBV, on déterminera deux groupes de sujets. Chacun comprendra quelque 60 000 enfants, un groupe bénéficiant de la vaccination anti-HBV et l'autre non. Une surveillance prolongée de ces groupes pour détecter les séquelles de l'infection par l'HBV —

carcinome hépatocellulaire et maladies chroniques du foie en particulier — permettra d'évaluer nettement et sans ambiguïté les effets protecteurs de la vaccination contre ces affections.

Phase II: Etudes de certaines cohortes. Trois groupes seront déterminés comme suit:

la *cohorte I* comprendra 1000 nourrissons choisis au hasard parmi ceux qui bénéficient de l'EPI mais ne reçoivent pas de vaccin anti-HBV, et qu'on suivra jusqu'à l'âge de 10 ans;

la *cohorte II* comprendra 1000 nourrissons choisis au hasard parmi ceux qui bénéficient de l'EPI et reçoivent le vaccin anti-HBV, et qu'on suivra pendant 10 ans à partir du moment où ils reçoivent ledit vaccin;

la *cohorte III* comprendra quatre groupes, composés des enfants nés au cours de chaque année consécutive à partir de la deuxième année d'exécution du projet. Chaque groupe comprendra 500 nourrissons choisis au hasard et ayant reçu le vaccin anti-HBV.

Les résultats de la surveillance clinique et en laboratoire des cohortes I et II au cours des dix premières années suivant la vaccination apporteront des informations pouvant être considérées comme les points finals, à court et à moyen terme, de l'étude. Les membres de la cohorte III ne feront l'objet que d'un seul examen pour la recherche des marqueurs de l'HBV après la vaccination, afin de déterminer la permanence de l'immunogénicité du vaccin pendant la durée de l'étude.

Phase III: Surveillance de longue durée. A l'intention du personnel hospitalier, clinique et autre du système national de soins de santé, on élaborera des programmes de formation visant à identifier, caractériser et enregistrer tous les cas de maladies hépatiques chroniques et de carcinome hépatocellulaire. Un registre du cancer sera créé en Gambie pour coordonner et faciliter ces activités.

Cette étude a été conçue avec les objectifs suivants: fournir de nouvelles informations sur l'histoire naturelle de l'hépatite B dans une population d'Afrique occidentale; déterminer la durée de l'immunité conférée par le vaccin anti-HBV; apporter des données probantes sur l'efficacité de la vaccination pour prévenir le carcinome hépatocellulaire et autres séquelles chroniques de l'infection par l'hépatite B.

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 Zheng Hong Ji, D^r Lu Jian Bang, Professeur Shen Chiun, D^r Yang Kuan Re, D^r Qu Song Lan et D^r Quiao Si Je, Ecole de Médecine et Institut du Cancer du Honan, Honan, République populaire de Chine; 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; 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, Etats-Unis d'Amérique)

Cette étude, entreprise en septembre 1983, englobait 610 personnes âgées de 35 à 64 ans et choisies au hasard dans deux brigades de production: Dong Xiao Fung et Meng Zhuang. Les sujets ont été répartis au hasard en deux groupes, l'un recevant une fois par semaine une préparation de rétinol, de riboflavine et de zinc, et l'autre un placebo. Avant le début du traitement, on a rempli un questionnaire (données démographiques, usage du tabac, boissons et habitudes alimentaires, rappel sur 24 heures), procédé à un examen physique pour rechercher les signes de carences en

vitamine A et en riboflavine, et pratiqué une prise de sang sur chaque individu. Les valeurs de bêta-carotène, de rétinol, de vitamine A, de riboflavine et de zinc ont été déterminées à deux reprises dans chaque échantillon : une fois en Chine et l'autre dans les laboratoires du consultant du Centre. Deux mois après la mise en œuvre du traitement, on a recueilli des échantillons de sang dans un échantillon aléatoire de 100 personnes (53 appartenant au groupe traité aux vitamines et 47 au groupe recevant le placebo) afin de vérifier les effets obtenus. Les résultats (tableau 9) conduisent à penser que l'assiduité au traitement avait été bonne.

Tableau 9. Effets du traitement des carences en micronutriments sur les taux sanguins

Modification du taux sanguin	Rétinol (%)		Riboflavine (%)		Zinc (%)	
	Traitement	Placebo	Traitement	Placebo	Traitement	Placebo
Augmentation supérieure à 10 %	72	49	80	19	30	30
Augmentation inférieure à 10 %	28	51	20	81	70	70

Six mois après le début de l'étude, on a soumis à un examen de contrôle 607 sujets, sur 610 qui s'étaient présentés eux-mêmes. Ce contrôle comportait une interview, au moyen du questionnaire déjà utilisé lors de l'admission dans l'étude, et un examen physique pour rechercher les signes de carences en vitamine A et en riboflavine.

L'étude des formules utilisées par les médecins «aux pieds nus» pour consigner les capsules délivrées indique que chaque sujet a bien reçu chaque semaine les capsules adéquates pendant les six premiers mois de l'essai. Les résultats des investigations initiales et de contrôle sont en cours d'analyse. L'examen final, qui commencera le 20 octobre 1984, comportera une interview, au moyen du questionnaire bilingue déjà utilisé lors des interviews initiale et de contrôle; un examen physique; le prélèvement d'échantillons de sang et de cheveux pour la recherche des vitamines et du zinc; une endoscopie, avec cytologie et biopsies orientées.

Les études épidémiologiques d'intervention de ce genre nécessitent une méthodologie particulière. Pour la répartition aléatoire, on a utilisé la technique des blocs. Le déséquilibre des modalités du traitement dans les strates particulières de la population étudiée a été comparé, par simulation informatique, à celui qu'on aurait obtenu avec d'autres méthodes de répartition aléatoire. La technique appliquée supporte très bien la comparaison avec d'autres méthodes plus complexes qui, pour des raisons logistiques, ne conviendraient pas dans le contexte épidémiologique des essais d'intervention.

- ii) *Détection des bases alcoylées de l'ADN dans les tissus œsophagiens* (D^r D. Umbenhauer, Mlle B. Chapot, D^r M. Hollstein 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, RFA, DEC/81/03; D^r R. Saffhill, Paterson Laboratories, Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester, Royaume-Uni, DEC/83/01; D^r S. H. Lu, Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences médicales, Beijing, DEC/81/02)

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 modifiée dans l'étiologie du cancer humain n'est pas encore élucidée. Avec le concours du D^r Lu, on a prélevé des pièces opératoires de tissu humain dans le comté de Linxian, République populaire de Chine, région où le risque de cancer œsophagien est élevé. Il y a des raisons de croire²¹ que les habitants de cette région sont exposés aux composés *N*-nitrosés par l'intermédiaire de leur alimentation, et certaines *N*-nitrosamines et substances précurseurs des *N*-nitrosamines ont été identifiées.

On a isolé l'ADN de tumeurs œsophagiennes, d'œsophage non atteint et de cardia et on l'a fractionné par chromatographie liquide à haute performance. De cette manière, les désoxynucléosides initiaux ont pu être mesurés et séparés des nucléosides modifiés, afin d'éliminer les interférences dans les dosages immunologiques ultérieurs. On a, en outre, séparé la méthyl- et l'éthyl-*O*⁶ désoxyguanosines afin de pouvoir analyser les deux nucléosides modifiés dans le même échantillon. Par titrage radio-immunologique, la présence de méthyl-*O*⁶ désoxyguanosine a été détectée dans 7 des 35 échantillons d'œsophage et dans un des 12 échantillons d'estomac, mais non dans les échantillons tumoraux. Les échantillons positifs contenaient 1 à 5 méthyl-*O*⁶ désoxyguanosines par 10⁷ désoxyguanosine. Des expériences sont maintenant en cours pour déterminer la présence d'éthyl-*O*⁶ désoxyguanosine. On s'emploie également à doser ces alcoyl-désoxyguanosines dans des tissus témoins.

C'est une croyance largement répandue que la présence de l'alcoyl-*O*⁶ guanine dans l'ADN au moment de la réplication joue un rôle important dans l'initiation de la cancérogenèse; l'aptitude d'un tissu à éliminer cette lésion prémutagène peut contribuer à sa sensibilité à la cancérogenèse. On a préparé des extraits protéiques des pièces opératoires et d'œsophage de rat et l'on a analysé leur aptitude à éliminer la méthyl- ou l'éthyl-*O*⁶ guanine d'un substrat d'ADN *in vitro*. Le tissu humain éliminait la méthyl-*O*⁶ guanine très efficacement — 10 à 15 fois plus environ que le tissu murin équivalent. Les tumeurs humaines s'avéraient les plus actives, suivies par le tissu œsophagien puis par le tissu stomacal, l'ADN méthylé et éthylé étant tous deux utilisés comme substrats; mais, dans tous les tissus, l'élimination de la base éthylée était moins efficace que celle du méthyle. Cette forte activité du tissu tumoral explique peut-être partiellement l'absence apparente de lésion prémutagène dans ce tissu (voir p. 84).

Des mutations punctiformes dans des sites spécifiques des séquences *H-ras* et *K-ras* humaines, dont certaines créent des polymorphismes d'enzymes de restriction, peuvent activer ces oncogènes²². Cette découverte offre une méthode biochimique pour examiner le mécanisme par lequel, dans les tissus tumoraux humains et animaux, les allèles *ras* transformants ont acquis des propriétés malignes²³. Une mutation A G → C dans le *K-ras* humain qui crée un autre site de restriction Sac I dans le codon 12 était responsable d'une activation du *ras* dans deux lignées de cellules tumorales humaines²². Dans l'ADN isolé de tumeurs œsophagiennes et de tissu adjacent, nous recherchons le polymorphisme Sac I afin de mieux déterminer l'association de cette mutation avec le développement du cancer humain.

²¹ Yang, C. S. (1984) In: O'Neill, I. K., von Borstel, R. C., Miller, C. T., Long, J. E. & Bartsch, H., eds, *N-Nitroso Compounds: Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer* (CIRC, Publication scientifique N° 57), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)

²² Santos, E., Martin-Zanca, D., Reddy, P., Pierotti, M. A., Della Porta, G. & Barbacid, M. (1984) Malignant activation of a *K-ras* oncogene in lung carcinoma but not in normal tissue of the same patient. *Science*, 223, 661

²³ Notario, V., Sukumar, S., Santos, E. & Barbacid, M. (1984) In: Vande Woude, G. F., Levine, A. J., Topp, W. C. & Watson, J. D., eds, *Cancer Cells, 2, Oncogenes and Viral Genes*, Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory

- iii) *Lésions précancéreuses de la muqueuse buccale et de l'œsophage en Ouzbékistan (URSS)* (D^r D. G. Zaridze et Mlle M. Blettner, avec le concours des chercheurs ci-après: Professeur N. N. Trapeznikov, Professeur B. K. Poddubni, D^r J. P. Kuvshinov, D^r B. I. Poljakov, D^r E. Matiakin, 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. Thurnham, Dudley Road Hospital, Clinical Investigation Unit, Birmingham, Royaume-Uni)

Cette étude 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).

Ses objectifs sont les suivants:

- 1) déterminer la fréquence des lésions précancéreuses de la bouche et de l'œsophage dans une région accusant une incidence élevée de cancers buccal et œsophagien;
- 2) étudier les relations éventuelles entre la mastication du *nass* et l'usage de la cigarette, et la prévalence des lésions précancéreuses buccales et œsophagiennes;
- 3) étudier le rôle des carences en vitamine A, bêta-carotène et riboflavine dans l'étiologie des lésions précancéreuses et des cancers de la bouche et de l'œsophage; et
- 4) déterminer les effets d'un apport complémentaire de vitamines sur les lésions précancéreuses de la muqueuse buccale et œsophagienne.

Phase d'enquête: En 1983, sur les 2150 hommes âgés de 55 à 69 ans, habitant dans un district de la région, qui avaient été invités à subir un examen médical par des infirmières locales, 1505 se sont présentés (taux de participation: quelque 70%). En outre, 61 hommes âgés de moins de 55 ans ou de plus de 70 étaient venus pour un contrôle médical. Pour la totalité de ces 1556 sujets, on a rempli des questionnaires sur les caractéristiques socio-démographiques, l'utilisation du *nass*, l'usage de la cigarette, la consommation d'alcool, les habitudes alimentaires, les antécédents médicaux et les antécédents familiaux de cancer. Tous ont fait l'objet d'un examen buccal et 1344 d'une œsophagogastroskopie. Aux fins de recherches cytologiques et histologiques, on a recueilli des échantillons de lésions buccales et œsophagiennes et on l'a pris des photographies. Des frottis buccaux et œsophagiens ont été également prélevés pour la détection des micronoyaux, car il est démontré que la fréquence de formation de cellules micronucléées est bien plus forte chez les sujets qui chiquent le tabac et la noix de bétel, en d'autres termes les personnes à haut risque de cancer buccal²⁴.

Sur les 1569 hommes interrogés, 636 (41%) ont déclaré chiquer le *nass* (mélange de tabac, de cendres, d'huile de coton et de chaux); 259 (17%) fumaient des cigarettes, et 736 (47%) disaient consommer des boissons alcooliques. Des antécédents médicaux de maladies des voies digestives supérieures ont été signalés par 282 sujets (18%) et des symptômes liés à ces maladies par 499 (32%). Cent quarante-trois hommes (9%) ont fait état d'antécédents familiaux de cancer des voies digestives supérieures.

La stomatite angulaire, trouble supposé être un symptôme de déficit en riboflavine, a été observée chez 332 des sujets examinés (21%). Les lésions buccales précancéreuses, la leucoplasie et

²⁴ Stich, H. F., Stich, W. & Parida, B. B. (1982) *Cancer Lett.*, 17, 125-134

la préleucoplasie, se rencontraient chez 144 (75%) et 47 (25%) des hommes respectivement. Trois cancers de la bouche ont été signalés: deux du plancher de la bouche et un du rebord alvéolaire inférieur.

Pour 807 des hommes examinés (60%), on a formulé un diagnostic d'œsophagite chronique, reposant sur des observations endoscopiques et histologiques. Une dysplasie a été diagnostiquée chez 4,1% des sujets atteints d'œsophagite. Six cas de carcinome épidermoïde de l'œsophage ont été constatés: quatre dans le tiers inférieur et deux dans le tiers médian. Six sujets présentaient un adénocarcinome de l'estomac.

Dans un effort initial pour analyser les relations entre l'utilisation du *nass*, des cigarettes et de l'alcool et le risque de leucoplasie buccale et d'œsophagite chronique, on a ajusté des hiérarchies de modèles en utilisant GLIM-3²⁵. Le modèle qui s'est avéré le mieux adapté pour expliquer les données impliquait les principaux effets du *nass* et de l'usage du tabac plus un terme d'interaction. Il n'a pas été nécessaire d'y inclure un terme pour l'usage de l'alcool, car ce facteur ne semblait pas exercer d'influence sur la probabilité de leucoplasie buccale, une fois pris en compte les effets du *nass* et de l'usage du tabac. Le tableau 10 indique les risques relatifs obtenus avec ce modèle. Chez les utilisateurs actuels du *nass* qui ne fument pas et chez les fumeurs actuels qui n'utilisent pas le *nass* les risques sont fondamentalement semblables; il en va de même chez les hommes qui antérieurement chiquaient le *nass* et fumaient. Le risque est particulièrement élevé pour les sujets qui actuellement fument et chiquent le *nass*.

Tableau 10. Calcul, à partir d'un modèle statistique, des risques relatifs de leucoplasie buccale selon l'usage du tabac et du *nass*

	Non-fumeur	Ancien fumeur	Fumeur actuel
Non-utilisateur de <i>nass</i>	1,0	1,7	7,7
Ancien utilisateur de <i>nass</i>	1,3 ^a	7,1	0,0 ^a
Utilisateur actuel de <i>nass</i>	5,6	2,4 ^a	12,4

^a Chiffre non fiable en raison des petits nombres de sujets dans ces cases

Le meilleur modèle obtenu pour l'œsophagite comprenait les principaux effets de la consommation de tabac et d'alcool et un terme d'interaction. L'utilisation du *nass* semblait être sans effet sur l'incidence de l'œsophagite. L'association, mesurée par l'amélioration globale de l'ajustement du modèle, ne paraissait pas aussi nette entre ces facteurs et l'œsophagite que l'association précédente entre le tabac, le *nass* et la leucoplasie, encore que le risque ait été élevé chez les fumeurs et buveurs actuels (1,8).

Une forte fréquence de cellules micronucléées s'observait dans la muqueuse buccale des personnes chiquant le *nass* (1,6–5,8%), et dans la muqueuse œsophagienne des sujets atteints d'œsophagite chronique et qui chiquaient le *nass* (2,3–5,2%). Chez les témoins (non-fumeurs et non-chiqueurs), la fréquence de formation de cellules micronucléées variait de 0,0 à 0,8%. Chez les

²⁵ Baker, R. J. & Nelder, Y. A. (1978) *Generalised Linear Interactive Modelling (Release 3)*, Numerical Algorithms Group, Oxford

personnes chiquant le *nass*, on observait une fréquence élevée de formation de micronoyaux, indépendamment de la présence d'une leucoplasie buccale.

Les taux sanguins de riboflavine, de rétinol et de carotène ont été mesurés chez 322 hommes. Pour la riboflavine, ils étaient normaux chez 14% des sujets seulement, et supérieurs à la normale chez les autres; les concentrations de rétinol dans le plasma étaient faibles (moins de 20 µg/100ml) chez 4% seulement des sujets, et deux hommes accusaient une valeur inférieure à 10 µg/100ml, dénotant un déficit biochimique.

Phase d'intervention: La forte prévalence d'affections précancéreuses buccales et œsophagiennes, les carences observées en riboflavine, carotène et vitamine A dans la population étudiée, ainsi que les indices d'un éventuel effet protecteur de ces substances en cancérogenèse²⁶⁻²⁸, fournissent à la fois une occasion et une justification pour entreprendre un essai d'intervention, la régression des lésions précancéreuses observées étant la finalité de l'étude. Avec cet objectif, notre équipe effectuera un essai comportant une répartition aléatoire. Tous les sujets concernés présentant une leucoplasie buccale et une œsophagite (800) seront répartis au hasard en quatre groupes de traitement recevant de la vitamine A, du bêta-carotène, de la riboflavine et un placebo. Un an après le début du traitement, on procédera à un deuxième examen, exactement identique au premier. Six mois après le début du traitement, des examens buccaux seront pratiqués et l'on prélèvera des raclures sur la muqueuse buccale pour le test des micronoyaux. Les effets du traitement sur la fréquence de la formation des micronoyaux devraient, en principe, devenir décelables dans un délai bien plus bref que tout effet susceptible d'être détecté par un examen courant de cytologie et d'histologie. Les sujets inclus dans l'essai feront l'objet d'une surveillance constante et étroite de la part des médecins et infirmières de la région, ce qui devrait assurer un taux élevé d'assiduité.

Les résultats de l'intervention seront évalués comme suit: 1) examen buccal avant, pendant et après le traitement; 2) examen endoscopique avant et après le traitement; 3) diagnostic histologique avant et après le traitement; et 4) analyse des taux sanguins de vitamine A, de bêta-carotène et de riboflavine avant, pendant et après le traitement.

iv) *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, Clinique gastro-entérologique du Centre clinique universitaire, Ljubljana, Yougoslavie)

On s'emploie à étendre cette étude à quelque 1500 sujets, qui tous ont subi un examen gastroscopique à la Clinique gastro-entérologie de Ljubljana entre 1970 et 1975 et chez qui une métaplasie intestinale a été diagnostiquée. La métaplasie intestinale sera classée en trois types différents selon les caractéristiques histo-chimiques de la mucine, et l'on déterminera le risque de cancer gastrique en reliant la cohorte aux fichiers du registre du cancer.

²⁶ Peto, R., Doll, R., Buckley, J. D. & Sporn, M. B. (1981) *Nature*, 290, 201-208

²⁷ Sporn, M. B. & Roberts, A. B. (1983) *Cancer Res.*, 43, 3034-3040

²⁸ Newborne, P. M. (1984) In: *Proceedings of Society of Toxicology, 23rd Annual Meeting, Atlanta, Georgia*, Abstract No. 425

- 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 Qingdao, 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)

Il n'a pas été observé de corrélation entre les taux sanguins de bêta-carotène, de rétinol, de riboflavine et de zinc et la présence ou l'absence d'une gastrite atrophique chronique ou son extension. Le tableau 11 résume les résultats obtenus.

Tableau 11. Pathologie gastrique et taux de vitamines

	Estomac normal	Gastrite superficielle	Gastrite atrophique chronique		
			Bénigne	Modérée	Grave
HOMMES					
Nbre de sujets	3	22	12	12	3
Age moyen (valeurs extrêmes)	36,7 (24,0-61,0)	40,0 (22,0-63,0)	40,9 (21,0-63,0)	46,1 (26,0-60,0)	48,0 (38,0-58,0)
Bêta-carotène – valeur moyenne (±SD)*	64,3 (±16,3)	86,1 (±43,0)	96,7 (±38,6)	96,6 (±45,8)	97,1 (±48,5)
Rétinol – valeur moyenne (±SD)*	17,2 (±10,5)	20,0 (±9,0)	22,2 (±7,0)	26,8 (±13,0)	29,1 (±8,9)
Riboflavine – valeur moyenne (±SD)*	1,52 (±0,26)	1,51 (±0,17)	1,49 (±0,16)	1,43 (±0,15)	1,38 (±0,05)
FEMMES					
Nbre de sujets	1	7	13	21	4
Age moyen (valeurs extrêmes)	36,5 (28,0-45,0)	41,6 (23,0-60,0)	42,6 (28,0-60,0)	47,6 (20,0-70,0)	50,3 (39,0-61,0)
Bêta-carotène – valeur moyenne (±SD)*	90,1 (±0)	74,9 (±34,1)	66,9 (±34,2)	70,6 (±48,9)	81,2 (±52,3)
Rétinol – valeur moyenne (±SD)*	4,0 (±0)	19,7 (±9,8)	19,8 (±10,1)	19,3 (±9,1)	16,9 (±5,2)
Riboflavine – valeur moyenne (±SD)*	1,72 (±0)	1,53 (±0,15)	1,55 (±0,16)	1,48 (±0,16)	1,43 (±0,26)

* SD = écart-type

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

Tableau 12. Incidence^a du cancer colorectal dans les trois pays étudiés

	Nord-est de l'Ecosse		Norvège		Finlande	
	H	F	H	F	H	F
Côlon (153)	22,7	22,4	14,3	14,5	8,3	9,4
Rectum (154)	15,9	9,0	11,7	8,0	8,7	6,6

^a Taux corrigé de la structure d'âge par rapport à la population mondiale

Du matériel d'autopsies consécutives a été recueilli dans trois centres de régions accusant des taux différents d'incidence du cancer du gros intestin (tableau 12): le Département d'Anatomopathologie de l'Université d'Aberdeen (Ecosse), celui de l'Institut de Biologie médicale de l'Université de Tromsø (Norvège) et celui de l'Université de Kuopio (Finlande). On a inclus dans l'étude toutes les autopsies pratiquées au cours de la période 1976-1979 jusqu'à ce qu'aient été obtenus 25 cas pour chaque sexe et groupe d'âge (20-54; 55-64; 65-74; 75+). A Tromsø, le nombre d'autopsies incluses dans l'étude était de 280, et la distribution par sexe et par âge différait quelque peu de celle observée à Aberdeen et à Kuopio (tableau 13).

Chaque intestin a fait l'objet d'un examen macroscopique et l'on a enregistré le diagnostic et la localisation de toutes les lésions. Après fixation, les lésions et leurs localisations ont été cartographiées et consignées. Les lésions polypoïdes ont été excisées, enrobées de paraffine, découpées en sections sagittales et colorées à l'hématoxyline et à l'éosine. Un ou plusieurs anatomopathologistes

Tableau 13. Distribution des autopsies par région, sexe et âge et pourcentage d'autopsies révélant au moins une lésion polypoïde

Région	Age (années)			
	20-54	55-64	65-74	75+
Aberdeen				
Homme	25 ^a (56%) ^b	25 (44%)	25 (88%)	25 (92%)
Femme	25 (48%)	25 (64%)	25 (68%)	25 (76%)
Tromsø				
Homme	33 (39%)	36 (44%)	55 (65%)	47 (68%)
Femme	19 (47%)	13 (38%)	28 (29%)	49 (61%)
Kuopio				
Homme	25 (28%)	24 (50%)	25 (48%)	25 (52%)
Femme	25 (24%)	24 (25%)	26 (50%)	26 (42%)

^a Nombre d'autopsies

^b Pourcentage d'autopsies révélant des lésions polypoïdes

du centre participant ont examiné les coupes. Pour la classification histologique, on s'est conformé à la CIM. En outre, 150 lames choisies au hasard (50 dans chaque centre) ont fait l'objet d'une évaluation histologique «à l'aveugle», ce qui a suscité un désaccord entre observateurs pour 63% des lésions examinées. Étant donné ce pourcentage surprenant, on a décidé de procéder à une évaluation histologique «à l'aveugle» de toutes les lésions polypoïdes du gros intestin enregistrées dans les trois centres participants. Cette évaluation a révélé une divergence entre la première et la deuxième lecture. La cohérence la plus faible entre le premier et le deuxième examen s'observait pour le diagnostic histologique de «polype adénomateux». Pour le diagnostic de «polype hyperplasique» et d'«autre lésion polypoïde», le désaccord entre les deux interprétations était moins fréquent.

Les résultats de l'analyse présentée ci-après reposent sur une troisième évaluation «à l'aveugle» effectuée par un anatomopathologiste consultant. Au total, 1147 lésions polypoïdes ont été identifiées dans 680 autopsies. Le tableau 13 montre la distribution des autopsies révélant au moins une lésion polypoïde. C'est à Aberdeen que la prévalence de toutes les lésions polypoïdes, ainsi que des polypes adénomateux, était la plus forte; comparativement à Aberdeen, les probabilités étaient à Tromsø et à Kuopio, pour toutes les lésions polypoïdes, de 0,46 et 0,31, et pour les polypes adénomateux, de 0,65 et 0,20, respectivement. La prévalence de toutes les lésions polypoïdes et des polypes adénomateux était plus élevée chez les hommes, le rapport de probabilité s'établissant à 0,66 et 0,72 pour toutes les lésions polypoïdes et pour les polypes adénomateux, respectivement. La prévalence de toutes les lésions polypoïdes et des polypes adénomateux augmentait linéairement avec l'âge, avec des probabilités pour les polypes adénomateux, comparativement au groupe d'âge 20–54 ans, de 1,79, 3,41 et 5,42 respectivement dans les groupes d'âge 55–64, 65–74 et 75+. La proportion des autopsies ne révélant que d'autres lésions polypoïdes, polypes hyperplasiques compris, était constante et elle ne variait ni avec le sexe, ni avec l'âge, alors que la variation régionale était marginalement significative et résultait de leur faible prévalence à Tromsø.

Les résultats jusqu'ici obtenus confirment l'hypothèse selon laquelle les polypes adénomateux sont des précurseurs du cancer du gros intestin.

- c) *Étude néerlandaise-japonaise de cas et de témoins sur le cancer prostatique* (D^r D. G. Zaridze, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r F. H. Schröder, D^r F. J. W. ten Kate et D^r F. H. de Jong, Université Erasme, Rotterdam, Pays-Bas, DEB/81/42; D^r R. Hayes, Centre d'Étude 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, Kyoto, Japon; D^r Y. Ohno, Université de Nagoya, Nagoya, Japon)

Cette étude vise à évaluer le rôle de l'alimentation et de l'état hormonal dans l'étiologie du cancer prostatique focal (latent) et invasif²⁹. Étant donné les différences d'incidence du cancer de la prostate entre les Pays-Bas et le Japon, on s'attend à observer aussi une différence dans la pondération des facteurs de risque présumés. En outre, l'étude fournira des données qui devraient permettre d'examiner les corrélations inter-pays entre l'incidence du cancer prostatique et les variables nutritionnelles et d'autres variables du mode de vie ou hormonales.

²⁹ CIRC (1983) *Rapport annuel 1982*, Lyon, p. 43

Au cours de l'année, on a poursuivi la collecte des données. L'analyse biochimique des échantillons de sang recueillis est en cours pour le dosage de la vitamine A, de la vitamine E et du carotène, des hormones stéroïdes et des éléments à l'état de traces.

d) *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) *Etude internationale du cancer des enfants* (D^r D. M. Parkin, Mlle S. Whelan, avec le concours du D^r G. Draper, University of Oxford Childhood Cancer Research Group, Royaume-Uni)

La série *Cancer Incidence in Five Continents* présente, par localisation tumorale et par groupe d'âge de cinq ans, des données émanant de registres de maintes régions du monde. Cette présentation convient mal pour l'étude de l'important groupe des cancers qui apparaissent pendant l'enfance et pour lesquels un classement par type histologique est bien plus pertinent. Après la réunion d'un groupe directeur à Seattle, en septembre 1982³⁰, l'unité d'Epidémiologie descriptive a donc décidé de coordonner une étude de ces tumeurs au cours de la période séparant les publications des volumes IV et V de *Cancer Incidence in Five Continents* (voir p. 22). On a pris contact avec quatre-vingts registres généraux du cancer, registres du cancer de l'enfance et laboratoires d'anatomopathologie du monde entier, connus pour posséder des données sur un nombre relativement important de tumeurs infantiles, en vue de déterminer leur désir de participation. L'objectif est de publier un ouvrage de référence donnant des taux d'incidence du cancer des enfants pour le plus grand nombre possible de régions du monde. La durée sur laquelle portera la comparaison est la décennie 1970-1979, ou une période aussi voisine que possible.

On demandera des informations sur les cas individuels de cancer de l'enfance (0 à 14 ans), notamment sur la localisation et l'histologie de la tumeur (avec une description verbale du diagnostic, si possible, et le code histologique CIM-O ou autre) ainsi que sur la base du diagnostic. Tous les centres seront priés de décrire la région d'où émanent les cas enregistrés et de fournir, notamment, pour les registres généraux du cancer, des renseignements sur la taille de la population d'enfants pour les années où les cas ont été enregistrés.

Les résultats de cette étude seront rassemblés en 1984 et 1985, analysés et mis en tableaux en 1985 et publiés en 1985-1986.

- 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/83/05)

Les données sur le mélanome malin obtenues précédemment de 37 registres du cancer (tableau 14) feront l'objet d'une analyse pour déterminer si les caractéristiques de cette maladie sont compatibles avec l'hypothèse d'une association avec l'exposition directe aux rayons solaires. On a également reçu de plusieurs centres des renseignements sur les mélanomes malins oculaire et viscéral - tumeurs bien plus rares. Quelques régions ont fourni de longues séries de données sur le mélanome oculaire qui permettront d'examiner son évolution dans le temps. Au cas où les taux de

³⁰ CIRC (1983) *Rapport annuel 1983*, Lyon, p. 61

Tableau 14. Nombre approximatif et continent d'origine des données sur le mélanome malin cutané, interne et oculaire

	Nbre de centres collaborateurs	Nbre de mélanomes malins		
		Cutanés	Internes	Oculaires
Afrique	1	10	—	—
Amérique	13	9 000	—	50
Asie	3	3 000	—	—
Europe	15	7 300	200	1 400
Océanie	5	2 000	—	50
Total	37	21 310	200	1 500

mélanome oculaire n'accuseraient pas l'augmentation généralement observée pour les mélanomes cutanés, l'existence d'autres facteurs de risque que l'exposition accrue au soleil pourrait être présumée.

Une étude sur les modifications des critères de diagnostic des lésions pigmentées de la peau vise à déterminer si l'augmentation de l'incidence du mélanome malin pourrait résulter, en partie du moins, de cette évolution à long terme. Sur les 17 laboratoires d'anatomopathologie qui avaient provisoirement accepté de participer à l'enquête, 12 sont en mesure de fournir les informations nécessaires pour 1930, 1955 et 1980. De la documentation reçue, il ressort, toutefois, que le nombre des lésions bénignes est généralement très faible pour 1930. Aussi, pour la plupart des participants, l'étude se limitera-t-elle à l'examen des données de 1955 et 1980, bien que deux laboratoires — en Norvège (D^r T. Larsen, Rikshospitalet, Oslo) et en Australie (D^r W. B. Essex, Alfred Hospital, Prahran, Victoria) — aient fourni un nombre suffisant de cas pour 1935. Des séries de lames ont maintenant été reçues de cinq laboratoires : quand le matériel des autres participants sera parvenu, un échantillon de l'ensemble des lames sera envoyé à chaque participant aux fins d'évaluation «à l'aveugle».

- e) *Etude multinationale sur l'épidémiologie des néoplasies lymphoïdes* (D^r G. T. O'Connor et D^r C. S. Muir, avec le concours du Professeur J. Costa, Institut de Pathologie, Université de Lausanne, CHUV, Lausanne, Suisse (DEB/84/02) et de centres participants)

Il apparaît de plus en plus qu'il existe, dans l'incidence, la distribution par âge et l'évolution clinique de la leucémie lymphoïde et des lymphomes, d'importantes différences géographiques et ethniques qui peuvent avoir un rôle étiologique. Etant donné la nécessité de mieux définir et mieux caractériser épidémiologiquement les entités biologiques distinctes appartenant à ce groupe de tumeurs, on a entrepris une étude de faisabilité d'une durée de deux ans.

Lors d'une réunion préparatoire tenue au CIRC, les 13 et 14 juin 1983, les participants sont convenus des principaux buts et objectifs de l'étude :

- 1) décrire avec plus de précision les variations géographiques, démographiques et cliniques des sous-types des lymphomes malins et des leucémies lymphoïdes;
- 2) stimuler, encourager et soutenir la mise en oeuvre d'études coordonnées, épidémiologiques et en laboratoire, visant à vérifier des hypothèses sur l'étiologie des lymphomes et des leucémies lymphoïdes; et

- 3) mettre à profit les résultats obtenus pour encourager un traitement plus efficace des lymphomes et des leucémies lymphoïdes.

La nécessité a été reconnue de disposer d'un laboratoire de référence qui servirait également de dépôt pour le stockage des échantillons fournis. A cette fin, on a choisi l'Institut de Pathologie de l'Université de Lausanne, dirigé par le Professeur José Costa, qui a négocié avec le Centre un accord de recherches collectives. L'ISREC (Institut suisse de Recherches expérimentales sur le Cancer) et l'Institut du Cancer de la Fondation Ludwig, qui sont en relation avec l'Université, possèdent des compétences particulières en matière de recherches immunologiques et s'y intéressent tout spécialement; ils ont accepté de faire bénéficier le projet de leurs conseils ou autre forme d'assistance.

Un plan de travail préliminaire a été élaboré et l'on a pris contact avec plusieurs centres à travers le monde, auxquels on a envoyé une description de l'étude et les conditions générales de participation. Il leur a été demandé de remplir une formule décrivant le centre, les moyens dont il dispose et les principaux membres de son personnel, et de fournir des lames ou blocs non colorés de 15 adhésions récentes et consécutives à l'hôpital ou aux hôpitaux rattachés. En se fondant sur les réponses obtenues, l'expérience acquise et les visites effectuées sur place, on a choisi des centres participants, associés ou potentiels. Par la suite, on s'est rendu au Caire, Egypte; à Riyād, Royaume d'Arabie Saoudite; à New Delhi, Inde; à Rawalpindi, Pakistan; à Budapest et à Pecs, Hongrie; à Cologne, République fédérale d'Allemagne, et à Lima, Pérou. Des voyages à Rabat, Monaco et aux centres associés du Japon sont prévus en 1984, et plusieurs centres africains sont à l'étude.

La collecte des données et des échantillons a commencé le 1^{er} janvier 1984. L'examen et le traitement du matériel reçu à Lyon et à Lausanne sont en cours.

4. NUTRITION ET CANCER

- a) *Etude cas-témoins sur les polypes adénomateux du gros intestin* (D^r D. G. Zaridze et D^r E. Riboli, avec le concours du Professeur M. Crespi, Institut Regina Elena, Rome, DEB/81/40, et du D^r M. Hill, Public Health Laboratories Services, Centre for Applied Research, Salisbury, Royaume-Uni, DEB/81/41)

Conformément au plan d'étude³¹, un questionnaire alimentaire et un agenda enregistrant la consommation d'aliments pendant sept jours ont été élaborés et l'on a effectué une étude pilote portant sur 35 sujets. On analyse actuellement les résultats de l'étude pilote afin d'évaluer la fiabilité des estimations de la consommation d'aliments. Quelque 30 échantillons biologiques de muqueuse intestinale ont été envoyés au Sloan-Kettering Cancer Center (New York, Etats-Unis d'Amérique) aux fins d'étude de la cinétique cellulaire. L'étude elle-même, qui doit commencer en octobre 1984, portera sur 100 cas de polypes adénomateux (50 présentant une dysplasie grave et 50 une dysplasie bénigne) et 100 témoins (50 dont la cinétique cellulaire est anormale et 50 dont elle est normale), appariés selon l'âge, le sexe et la date de la première consultation à l'hôpital.

³¹ CIRC (1983) *Rapport annuel 1982*, Lyon, p. 65

- b) *Etude prospective sur le rôle de l'alimentation et des facteurs connexes dans le cancer humain* (D^r D. G. Zaridze, D^r E. Riboli et D^r R. Saracci, avec le concours des chercheurs ci-après : Professeur N. Sternby, Département de Pathologie, D^r F. Lindgärde, Département de Médecine et D^r B. Åkesson, Département de Chimie clinique, Université de Lund, Malmö, Suède; D^r E. Callmer, Département de Nutrition médicale, Hôpital universitaire, Huddinge, Suède)

Le projet d'une étude prospective à Malmö (Suède)³² a fait l'objet d'un examen approfondi par un comité spécial du Conseil suédois de la Recherche médicale, ainsi que par les chercheurs suédois participant à la préparation de cette étude et par des représentants du CIRC. Il a été décidé de mettre d'abord sur pied une étude méthodologique, dont les principaux objectifs se classent en deux catégories :

1) *Méthodologie concernant généralement l'évaluation de la consommation d'aliments*

a) Caractérisation détaillée, sur une longue durée (un an), des habitudes alimentaires d'un échantillon de population, afin d'obtenir des informations sur les variations d'un jour à l'autre, les variations saisonnières et les modifications dans le temps. Ces données font présentement défaut pour la Suède et elles sont généralement rares.

b) Etude, par des mesures répétées, de la relation entre l'évaluation de la consommation d'aliments et les indices biochimiques d'apport de nutriments.

c) Comparaison des résultats obtenus au cours d'une période d'enregistrement de pesées et d'une période d'enregistrement d'estimations, pour les mêmes personnes.

2) *Méthodologie concernant essentiellement le plan d'une étude prospective sur les facteurs alimentaires et le cancer*

a) Caractérisation de la validité et de la fiabilité des méthodes d'évaluation des aliments applicables dans d'importants échantillons de population.

b) Détermination des variations de la consommation et de l'apport de nutriments dans un échantillon représentatif de la population de Malmö.

c) Estimation précise des taux d'adhésion et de pertes, outre les nécessités de l'évaluation des aliments (durée, main-d'oeuvre et organisation logistique).

L'étude méthodologique sera instituée à Malmö, à la Section de Médecine préventive du Département de Médecine. Un échantillon aléatoire de la population de Malmö, comprenant 400 hommes et femmes du groupe d'âge 50-69 ans, sera invité à subir un examen de santé systématique et à prendre part à l'étude méthodologique. On admettra les sujets dans l'étude en septembre 1984 et on les suivra pendant 12 mois. Ils seront répartis au hasard en six groupes, chacun caractérisé par une combinaison différente de quatre méthodes d'estimation : 1) bref questionnaire sur la fréquence des aliments, 2) long questionnaire sur leur fréquence, 3) association du long questionnaire et du menu pendant deux semaines, 4) pesée des aliments pendant trois jours et enregistrement répété à six reprises au cours d'une durée de 12 mois. En outre, des échantillons d'urine et de sang seront recueillis, et l'on mesurera les paramètres biochimiques courants ainsi que l'azote total dans les urines de 24 heures, le rétinol plasmatique, l'alpha-tocophérol plasmatique, l'acide ascorbique, et la composition des acides gras et la lécithine du plasma.

³² CIRC (1983) *Rapport annuel 1982*, Lyon, p. 66

Un autre élément de l'étude méthodologique consistera à examiner les méthodes de stockage du matériel biologique et leurs effets sur les dosages biochimiques.

- 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/78/14, et d'un groupe de cardiologues; étude financée par le Fonds belge pour la Recherche scientifique)

A l'origine de cette étude, on trouve l'observation que les taux de mortalité par cancer gastrique étaient bien plus élevés, et par cancer rectal légèrement plus élevés, dans la partie flamande que dans la partie wallonne du pays. Sachant que l'alimentation n'est pas la même dans les deux communautés, pour ce qui est de la consommation des graisses en particulier, on a mis sur pied une étude cas-témoins dans le cadre d'une plus vaste enquête sur l'alimentation et la santé (EIAS : Enquête interuniversitaire sur l'Alimentation et la Santé), qui comporte aussi des recherches sur les maladies cardio-vasculaires.

Les interviews des malades et des témoins pris dans la population sont maintenant terminées dans les deux provinces étudiées, Flandres orientales et Liège. On a procédé à une première évaluation de la documentation existante³³. Le tableau 15 indique les nombres de cas et de témoins dont on dispose. Cette distribution des cas par localisation confirme la plus forte proportion de cancers de l'estomac dans la province flamande, alors que le cancer du côlon semble relativement plus fréquent à Liège; ces observations corroborent les premières constatations sur la mortalité qui sont à l'origine de l'étude.

Tableau 15. Cancer des voies digestives en Belgique. Nombres de témoins et de malades interviewés^a

Sujets	Flandres orientales		Liège	
	Nbre	% du total	Nbre	% du total
Cancer œsophagien	43	4,1	38	5,3
Cancer de l'estomac	295	28,1	160	22,1
Cancer du côlon	396	37,8	308	42,6
Cancer rectal	314	30,0	217	30,0
Total des cas	1048	100,0	723	100,0
Témoins pris dans la population	2230		1305	

^a D'après l'EIAS (1984) *Ann. Arch. Belges Méd. Soc.* (sous presse)

Les témoins constituaient un échantillon rectangulaire représentatif de la population. Sur 5000 personnes (3000 en Flandres orientales et 2000 à Liège) comprises dans l'échantillon initial, 527 n'ont pu être interviewées pour diverses raisons (perdus de vue, décédées, physiquement ou mentalement handicapées, incluses par erreur) et 938 ont refusé d'être interrogées. Les 3535 personnes réellement interviewées représentent 70,7% de l'échantillon initial; le taux brut de participation était plus élevé en Flandres orientales (74%) qu'à Liège (65%).

³³ Tuyns, A. J., Péquignot, G. & Hu, M. X. (1983) *Rev. Epidémiol. Santé publ.*, **31**, 179-197

La documentation recueillie est maintenant en cours de vérification et l'on a commencé les analyses.

d) *Cancer du gros intestin en Europe méridionale*

- i) *A Marseille* (Mlle N. Charnay, D^r N. E. Day et D^r E. Riboli, avec le concours du D^r G. Macquart-Moulin et du D^r J. Cornée, Unité de Recherches de Pathologie digestive, INSERM U-31, Marseille, France)

Une étude cas-témoins du cancer du gros intestin a été effectuée à Marseille, et l'on en a publié une analyse préliminaire³⁴. L'aide de l'équipe de biostatistique du Centre a été sollicitée pour une analyse plus fine des données, qui est maintenant presque terminée. La principale observation est l'existence de puissants effets protecteurs liés à une forte consommation de légumes et à un important apport de potassium.

- ii) *A Majorque* (D^r X. Bosch, D^r N. E. Day et D^r N. Muñoz, avec le concours du D^r E. Benito et du D^r A. Obrador, Groupe d'Etude du Cancer colorectal, Majorque, Espagne)

En Espagne, des taux de cancer colorectal apparemment plus élevés à Majorque que dans le reste du pays ont suscité l'intérêt, et l'on a créé un groupe d'étude pour examiner plus à fond cette observation. La première étape a consisté à instituer un enregistrement du cancer. Le groupe a maintenant décidé d'entreprendre une étude cas-témoins axée principalement sur l'alimentation et, à cette fin, il a demandé le concours de l'unité de Biostatistique et d'Etudes sur le Terrain pour la conception, la planification et l'analyse des travaux. Une réunion préparatoire restreinte s'est tenue au Centre en février 1984, le Professeur D. Trichopoulos faisant office de consultant du Centre. Un plan d'étude détaillé a été établi. Le questionnaire alimentaire est actuellement mis au point à Majorque, et la formation des enquêteurs se poursuit.

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

Sous ce titre, le Centre a conduit, ces dernières années, un vaste programme de recherches, en Bretagne et en Normandie (France) principalement, qu'il a ensuite étendu à d'autres régions. L'un des aspects les plus intéressants du rôle de l'alcool concerne ses interactions avec d'autres facteurs de risque, ce qui a conduit à étudier les effets conjugués de facteurs comme le tabac et, plus récemment, l'alimentation.

- 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 maintenant publié une description détaillée de la consommation des boissons en Normandie, par sexe, âge et région urbaine ou rurale, qui tient compte du type de boisson et de la consommation journalière³⁵. Un calcul de l'exposition au cours de toute la vie complète cette

³⁴ Macquart-Moulin, G., Durbec, J.-P., Cornée, J., Berthezène, P. & Southgate, D. A. T. (1983) *Gastroenterol. clin. Biol.*, 7, 277-286

³⁵ Tuyns, A. J., Péquignot, G. & Hu, M. X. (1983) *Rev. Epidémiol. Santé publ.*, 31, 179-197

étude, afin de prendre en compte la consommation passée³⁶; on a constaté que les sujets tendent à boire moins lorsqu'ils vieillissent et atteignent l'âge de l'apparition du cancer. Cette correction est, bien entendu, capitale et il faut en tenir compte dans l'évaluation du risque, comme pour le tabac. Cette étude préparatoire conduira à mieux vérifier si certaines boissons alcooliques sont plus dangereuses que d'autres, comme le suggérait un article antérieur³⁷.

Les premières analyses du matériel recueilli en Normandie ont confirmé le rôle prédominant de l'alcool dans le cancer œsophagien, associé au tabac selon un modèle multiplicatif, comme l'indiquaient déjà les données émanant d'Ille-et-Vilaine. L'apparente indépendance de chaque facteur n'est pas aisément compatible avec le concept selon lequel le tabac fournirait le cancérigène alors que l'alcool ne ferait qu'accroître le risque de cancer. En vue de vérifier si cette théorie s'appliquerait à une population humaine, on a étudié les fumeurs non buveurs et les buveurs non fumeurs. L'effet du tabac s'est manifesté nettement chez les hommes mais non dans le petit groupe de femmes atteintes de cancer œsophagien et dont aucune n'avait jamais fumé. En revanche, l'effet de l'alcool en l'absence de tabac était bien plus net, avec une relation dose-réponse chez les femmes comme chez les hommes; ce qui semble indiquer que l'alcool joue peut-être lui-même un rôle plus important qu'on ne le croyait jusqu'ici³⁸.

On sait que la vitamine C exerce un effet protecteur dans les cas de cancer induit par les *N*-nitrosamines chez l'animal. Lorsqu'on a contrôlé les quantités d'agrumes et de leurs jus consommées par les malades et témoins au Calvados, on s'est aperçu que les malades consommaient moins de ces produits que les témoins; cet effet protecteur subsistait même après correction pour tenir compte de la consommation d'alcool³⁹. La question de savoir si cette protection est due à la vitamine C contenue dans les agrumes nécessite une vérification plus approfondie; on ne saurait exclure, à ce stade, un effet dû au produit lui-même, indépendamment de sa teneur en vitamine C.

Une analyse des effets du sel sur le cancer des voies digestives a révélé un excédent de risque de cancer œsophagien, ainsi que de l'estomac et d'autres segments de l'appareil digestif. Après ajustement pour tenir compte de l'alcool, cet excédent a disparu, mais un léger effet subsistait pour le cancer de l'estomac⁴⁰.

Les risques de cancer œsophagien liés à la consommation d'alcool semblent être du même ordre de grandeur chez les hommes et les femmes pour un apport journalier comparable³⁸. Tel n'est pas le cas pour la cirrhose ascitique. Dans le cadre des études effectuées au Calvados sur le rôle de l'alcool, on a interrogé les sujets présentant cette maladie, de la même façon que les cancéreux, et on les a comparés aux témoins pris dans la population. L'analyse a révélé une relation dose-réponse dans les deux sexes, mais la pente de la courbe de risque était bien plus abrupte chez les femmes que chez les hommes⁴¹, ce qui indiquait que le foie féminin est plus sensible à l'alcool, contrairement à ce qu'on a observé pour le cancer œsophagien.

Une autre analyse visait à déterminer si telle ou telle boisson pouvait être plus cirrhogène que les autres. On a constaté que toute boisson alcoolique, quelle que soit sa concentration d'alcool, est cirrhogène; c'est la quantité réelle d'éthanol consommé qui importe. Il existe cependant un excé-

³⁶ Tuyns, A. J. & Estève, J. (1983) *Rev. Epidémiol. Santé publ.*, 31, 478-488

³⁷ Tuyns, A. J., Péquignot, G. & Abbatucci, J. S. (1979) *Int. J. Cancer*, 23, 443-448

³⁸ Tuyns, A. J. (1983) *Int. J. Cancer*, 34, 443-444

³⁹ Tuyns, A. J. (1983) *Nutr. Cancer*, 5, 195-200

⁴⁰ Tuyns, A. J. (1983) *Nutr. Cancer*, 5, 92-95

⁴¹ Tuyns, A. J., Péquignot, G. & Estève, J. (1984) *Int. J. Epidemiol.*, 13, 53-57

dent de risque pour la bière, observation qui mérite d'être vérifiée dans des groupes de population où les habitudes de consommation de bière sont plus homogènes⁴².

- ii) *Cancer du larynx et du pharynx dans le sud-ouest de l'Europe* (D^r A. J. Tuyns, D^r J. Estève, D^r E. Riboli 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. Sanch-Garnier et D^r E. Benhamou, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France)

On sait que ces cancers sont liés à la consommation d'alcool et de tabac; leur fréquence est élevée en France, en Espagne et en Italie ainsi que dans la partie francophone de la Suisse. Dans le cadre du vaste programme de recherches sur l'alcool, on s'est livré à une étude cas-témoins dans sept régions de ces pays.

Dans le Calvados, point de départ de cette étude, une analyse préliminaire a été entreprise afin de déterminer l'importance relative de l'alcool et du tabac pour les diverses localisations cancé-

Tableau 16. Distribution des cancers du larynx et de l'hypopharynx selon la sous-localisation principale et la région géographique

Sous-localisation		Genève	Turin	Varèse	Caen	Pampelune	Saragosse
Étage sus-glottique (161.1)	Nbre	42	77	50	33	53	79
	% de tous les cancers du larynx	48,2	59,2	60,2	58,9	88,3	62,2
Glotte (161.0)	Nbre	38	45	29	16	6	42
	% de tous les cancers du larynx	43,7	34,6	34,9	28,6	10,0	33,1
Autre (larynx)	Nbre	7	8	4	7	1	6
	% de tous les cancers du larynx	8,1	6,2	4,9	12,5	1,7	4,7
Total larynx	Nbre	87	130	83	56	60	127
	% du total	72,5	83,9	79,0	32,6	69,0	83,0
Sinus pyriforme (148.1)	Nbre	20	10	15	84	23	14
	% de tous les cancers de l'hypopharynx	60,6	40,0	68,2	72,4	85,2	53,8
Autre (hypopharynx)	Nbre	13	15	7	32	4	12
	% de tous les cancers de l'hypopharynx	39,4	60,0	31,8	27,6	14,8	46,2
Total hypopharynx	Nbre	33	25	22	116	27	26
	% du total	27,5	16,1	21,0	67,4	31,0	17,0
Total		120	155	105	172	87	153

⁴² Tuyns, A. J., Estève, J. & Péquignot, G. (1984) *Br. J. Addict.* (sous presse)

reuses examinées. L'un et l'autre sont des facteurs de risque pour toutes les localisations, mais l'influence de l'alcool prédomine pour les cancers oropharyngés et œsophagiens, tandis que le tabac semble jouer un rôle plus important pour les cancers du larynx et de l'hypopharynx⁴³.

L'analyse des données cas-témoins sera achevée avant le printemps 1985 pour ce qui est des aspects nutritionnels et des expositions à l'alcool et au tabac. Les informations concernant la profession seront analysées plus tard.

Les données cliniques relatives à 1160 cas de cancers du larynx et de l'hypopharynx ont été envoyées à Genève aux fins d'examen, et le Dr W. Lehmann a formulé un diagnostic pour 792 cas; le tableau 16 en indique la distribution selon les principales sous-localisations. On remarque les différences de distribution selon les régions et l'opposition entre le cancer du larynx et celui du pharynx à Saragosse. Ces résultats indiquent que l'analyse de la série complète de données précisera l'association entre l'exposition et la sous-localisation.

Les groupes témoins de population ont fait l'objet d'analyses préliminaires. Dans celles relatives au Calvados, confiées à l'équipe de Milan, on a attribué à chaque profession une cote pour l'exposition à l'amiante, au chrome, au nickel, aux hydrocarbures, au bois, aux poussières, aux vapeurs et aux solvants.

Le Centre a évalué l'association entre la consommation d'alcool et de tabac, les conditions socio-économiques et l'exposition, afin de déterminer si ces facteurs obscurcissent les associations avec les expositions industrielles, comme on l'a souvent affirmé. L'association avec les conditions socio-économiques a été confirmée; elle ressort du tableau 17 qui utilise la consommation moyenne comme indice brut. La différence de consommation de tabac est due aux différentes proportions de non-fumeurs (44% chez les agriculteurs indépendants, 9% chez les travailleurs manuels non qualifiés et les travailleurs agricoles).

Tableau 17. Consommation moyenne d'alcool et de tabac (g/jour) en fonction des conditions socio-économiques

		Travailleur agricole salarié	Agriculteur indépendant	Travailleur manuel non qualifié	Travailleur manuel qualifié	Artisan	Employé	Cadre	Autres
HOMMES	Alcool	67,5	45,7	67,0	44,7	47,4	41,9	33,0	47,8
	Tabac	14,2	8,2	13,1	13,4	13,7	14,2	13,5	12,3
	Nbre de sujets	13	32	43	100	33	41	36	18
FEMMES	Alcool	11,7	14,3	10,4	13,5	16,3	9,8	11,0	14,0
	Tabac	0	1,3	2,5	3,1	1,0	2,4	5,3	3,1
	Nbre de sujets	6	31	67	56	24	42	35	14

Que ce soit pour le tabac ou l'alcool, il n'a pas été observé d'association significative avec l'exposition, les poussières constituant toutefois une importante exception: on a constaté une plus forte proportion de grands buveurs chez les sujets très probablement exposés aux poussières; la consommation moyenne d'alcool était de 59,4 g pour les 31 personnes classées dans cette catégorie, contre 37,6 g pour les 78 non exposées aux poussières.

⁴³ Tuyns, A. J. & Blanchet, F. (1984) (soumis pour publication)

Une analyse préliminaire des données émanant de Genève et de Caen, ainsi que de Turin, a permis d'évaluer la relation entre la variété de tabac fumé et le risque de cancer du larynx, ainsi que de cancers d'autres localisations. Ces travaux ont été présentés à la réunion sur les composés *N*-nitrosés tenue à Banff, Canada⁴⁴.

f) *Cancer du sein en Islande* (D^r N. Day, avec le concours du D^r H. Tulinius, Registre islandais du Cancer, Reykjavik)

Avec le soutien financier de l'American Institute for Cancer Research, on s'emploie à mettre à profit les résultats d'une vaste enquête sur les maladies cardio-vasculaires en Islande pour étudier le cancer, du sein en particulier. Nombre de facteurs inclus dans l'étude cardio-vasculaire visaient à permettre d'évaluer l'état nutritionnel de diverses manières, bien qu'on n'ait pas recherché expressément des informations de caractère alimentaire, et le principal objectif est d'examiner l'éventualité d'une relation entre ces marqueurs nutritionnels et le risque de cancer.

La première étape envisagée dans l'étude consistait à relier la cohorte incluse dans l'étude cardio-vasculaire (quelque 18 000 personnes) au Registre islandais du Cancer, liaison qui a maintenant été mise à jour jusqu'en décembre 1982. On a identifié 818 cancers survenus après l'admission dans la cohorte.

Dans une deuxième phase, on examine les relations entre le cancer de chaque localisation et les facteurs intéressants, de manière simple et avec une seule variable. Les facteurs jusqu'ici pris en compte sont le cholestérol sérique, les triglycérides sériques, l'acide urique, la taille, le poids, les indices d'obésité (formule de Broca et Quételet), la masse corporelle non adipeuse, la surface corporelle, la créatinine sérique, la bilirubine totale, la tension artérielle (systolique et diastolique), les antécédents d'usage du tabac et plusieurs mesures d'épaisseur du pli cutané et du squelette. Ces analyses ont maintenant été effectuées pour les cancers suivants: toutes localisations, œsophage, estomac, côlon, rectum, pancréas, poumon, sein, corps utérin, col utérin, ovaire, prostate, rein, vessie, peau (autre que le mélanome), encéphale et thyroïde, lymphome non hodgkinien et leucémie. Elles sont présentement étendues à toutes les localisations pour lesquelles on a observé plus de trois cas.

Les relations prévisibles, par exemple entre l'usage du tabac et les cancers du poumon et de la vessie et entre certaines mesures de l'obésité et le cancer du sein, sont effectivement apparues. Des recherches se poursuivent sur les relations entre l'évolution pondérale et le risque de cancer du sein, au moyen des informations obtenues lors des deuxième et troisième examens des femmes dans le cadre de l'étude cardio-vasculaire.

En outre, certains résultats inattendus font actuellement l'objet d'un examen approfondi: associations entre forte tension artérielle et cancer rénal; poids élevé et cancer de l'encéphale (hommes); taille, plutôt que poids, et cancer de l'endomètre; faible poids, mais non taille, et cancer du poumon (particulièrement net chez les femmes); valeurs élevées de créatinine sérique et cancer du côlon (particulièrement net chez les hommes).

Aucune association n'a été observée entre les taux d'acide urique dans le sérum et l'ensemble des cancers ou un cancer donné. Certains expérimentateurs ont suggéré que l'acide urique serait un agent protecteur.

⁴⁴ Estève, J., Tuyns, A. J., Raymond, L. & Vineis, P. (1984) In: O'Neill, I. K., von Borstel, R. C., Long, J. E., Miller, C. T. & Bartsch, H., eds, *N-Nitroso Compounds: Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer* (CIRC, Publication scientifique N° 57), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)

Une publication est en préparation sur les résultats jusqu'ici obtenus par les analyses à une variable.

- g) *Etudes cas-témoins et de population à Athènes* (D^r N. Day, avec le concours du Professeur D. Trichopoulos et du D^r A. Tzonou, Université d'Athènes)

Un soutien statistique a été apporté à plusieurs études effectuées par le Département d'Epidémiologie de l'Université d'Athènes: études cas-témoins du cancer de l'ovaire et de la diverticulose, et étude de population concernant les effets de la pollution de l'air sur la mortalité générale. L'étude sur la diverticulose utilisait le questionnaire alimentaire qui a servi à l'étude sur le cancer du gros intestin décrite l'an dernier⁴⁵. On note que les fibres céréalières, non liées au risque de cancer du gros intestin à Athènes, manifestent un effet protecteur appréciable contre la diverticulose.

5. GÉNÉTIQUE ET CANCER (D^r G. Lenoir et M. F. Pelloquin, avec le concours du Professeur J. Dausset, Institut de Recherches sur les Maladies du Sang, Paris, et de Mme C. Junien, Institut de Pathologie moléculaire, Paris)

Un nouveau projet, présentement mis en oeuvre, 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.

Une grande banque de lignées cellulaires lymphoblastoïdes de «familles normales» est aussi en cours de création; elle servira à des études génétiques (grands arbres généalogiques) menées avec le concours du Professeur Dausset. Ce matériel pourrait être utilisé comme témoins et pour des études sur la transmission des séquences d'ADN qu'on sait jouer un rôle dans l'oncogénèse.

Une étude a aussi porté sur une série de malades présentant une association aniridie-tumeur de Wilms, pour mieux comprendre le rôle de la délétion sur le chromosome 11, connue pour être un facteur de risque décisif de la tumeur de Wilms. L'étude a fourni une meilleure carte cariotypique de cette région⁴⁶.

6. RÔLE DES VIRUS DANS L'ÉTIOLOGIE DU CANCER HUMAIN

Ce programme a pour principal objectif d'évaluer, grâce à des recherches en laboratoire liées à des études épidémiologiques, le rôle des virus dans l'étiologie du cancer humain. Le modèle de cancer choisi est le lymphome de Burkitt (BL), tumeur qu'on sait accuser d'importantes variations géographiques d'incidence et être associée au virus d'Epstein-Barr (EBV).

⁴⁵ CIRC (1983) *Rapport annuel 1983*, Lyon, p. 65

⁴⁶ Huerre, C., Despoisse, S., Gilgenkrantz, S., Lenoir, G. M. & Junien, C. (1983) *Nature*, **305**, 638-641

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

La plupart de ces études sont maintenant terminées et deux rapports finals ont récemment paru^{47, 48}.

b) *Études sur le lymphome de type Burkitt en Afrique du Nord (D^r G. Lenoir, avec le concours du D^r M. Aboulola, CHU Mustapha, Alger, Algérie, DEC/82/15, et du D^r T. Philip, Centre Léon-Bérard, Lyon, France)*

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 49 cas (figure 5), 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 88%) se révèlent être

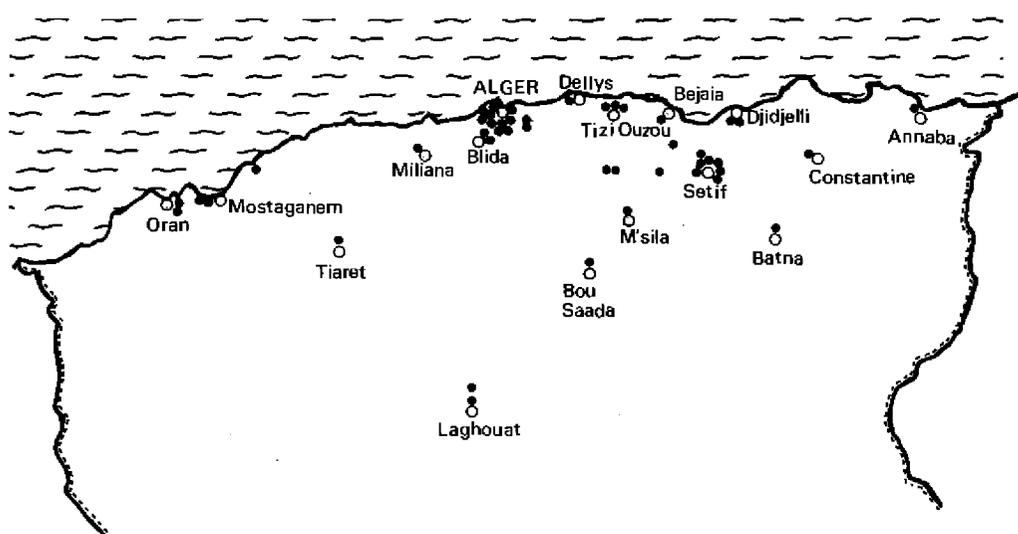


Fig. 5. Origine des malades atteints de lymphome de Burkitt dans les régions méditerranéennes de l'Algérie

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-infection⁴⁹. La distribution par âge fait apparaître un pic entre quatre et cinq ans, et le rapport de masculinité (H:F) est de 2,26:1.

⁴⁷ Geser, A., de-Thé, G., Lenoir, G., Day, N. E. & Williams, E. H. (1982) *Int. J. Cancer*, **29**, 397-400

⁴⁸ 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.*, **10**, 1393-1404

⁴⁹ Ladjaï, Y., Philip, T., Lenoir, G. M., Tazerout, F. Z., Bendisari, K., Boukheloua, R., Biron, P., Brunat-Mentigny, M. & Aboulola, M. (1984) *Br. J. Cancer*, **49**, 503-512

Avec le concours du Professeur Aboubola on s'efforce de recueillir davantage de cas afin de mieux définir l'incidence de ce cancer en Afrique du Nord.

- c) *Etudes sur les lymphomes de type Burkitt en France* (D^r G. Lenoir, 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 incidence⁵⁰. 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. On a aujourd'hui identifié plus de 40 cas positifs pour l'EBV, et les facteurs de risque liés à l'infection virale dans ce groupe de malades seront évalués moyennant une analyse rétrospective.

- d) *Symposium international sur le lymphome de Burkitt: modèle de cancer humain* (organisé par le D^r G. Lenoir, le D^r G. T. O'Connor et le D^r C. Olwey (consultant de l'OMS) et financé en partie par l'Association pour le Développement de la Recherche sur le Cancer (France) et la General Motors Cancer Research Foundation (Etats-Unis d'Amérique)

Le Centre a réuni ce symposium, qui s'est tenu à Lyon du 6 au 9 décembre 1983, dans le dessein de:

- 1) faire le point des connaissances actuelles sur l'étiologie, les caractéristiques cliniques et le traitement du lymphome de Burkitt dans diverses régions du monde; et
- 2) définir et susciter de nouvelles perspectives pour les futures recherches.

Cliniciens, chercheurs en laboratoire et épidémiologistes ont donc procédé ensemble à un examen complet du problème. Au nombre des sujets traités figuraient les perspectives historiques, les définitions morphologiques, immunologiques et cytogénétiques de la tumeur, son épidémiologie, son étiologie et son traitement. Les similitudes et les différences dans les manifestations cliniques et en laboratoire du BL selon les régions, d'endémicité ou non, ont fait l'objet d'un examen détaillé, qui a porté particulièrement sur les implications étiologiques et pathogéniques. Les récentes acquisitions de la biologie moléculaire, qui ont apporté d'importantes indications sur les mécanismes de la transformation maligne au niveau infracellulaire, ont été mises en relief; de même que les progrès du traitement clinique, qui, parallèlement à ceux des recherches fondamentales en laboratoire, font que plus de 50% des cas peuvent aujourd'hui être considérés comme guérissables par une thérapie multimodale.

Le compte rendu de ce symposium⁵¹ constitue une source complète de référence faisant le point des connaissances sur cette tumeur, qui s'est, en fait, avérée être l'un des meilleurs modèles pour l'étude du cancer humain.

⁵⁰ 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

⁵¹ Lenoir, G., O'Connor, G. T. & Olwey, C., eds (1984) *Burkitt's Lymphoma: A Human Cancer Model* (CIRC, Publication scientifique N° 60), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)

- e) *Interactions entre l'infection chronique par le virus de l'hépatite B du canard et l'aflatoxine B₁ dans l'induction de l'hépatocarcinome* (D^r J. R. P. Cabral et D^r L. Tomatis, avec le concours du D^r C. Trepo, Laboratoire des Hépatites, INSERM U45, Lyon, France; DEC/83/12)

On a entrepris d'étudier les interactions entre les facteurs viraux et l'aflatoxine B₁ dans l'étiologie des hépatocarcinomes. Des groupes de canards de Pékin (*Anas domestica*), infectés ou non par le virus de l'hépatite B du canard (DHBV), recevront différentes doses d'aflatoxine B₁. On disposera de groupes de témoins appropriés. Ces recherches ont pour but immédiat de déterminer si, en ajoutant à la fois le DHBV et l'aflatoxine B₁, on peut induire des hépatocarcinomes chez les canards.

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. Aitio⁵², Mlle A.-M. Camus, D^r J. R. P. Cabral, D^r J. Wahrendorf, Mlle B. Balkau, Mme E. Robert et Mme D. Galendo, avec le concours du D^r M. Sorsa, du D^r H. Norppa, du D^r K. Hemminki et de Mlle H. Lax, Institut de Médecine du Travail, Helsinki)

Plusieurs paramètres cytogénétiques et métaboliques susceptibles de déterminer des différences de sensibilité individuelle au cancer chimio-induit font l'objet d'investigations. Des rats exogames ont reçu de la N-nitrosodiéthylamine, et l'on a administré de la N-éthyl-N-nitroso-urée à un autre groupe⁵³. Les modifications des marqueurs biochimiques pendant et après l'administration du cancérogène seront corrélées avec la présence ou l'absence de tumeurs et avec la période de latence. Toutes les mesures expérimentales sont achevées, et après l'examen histopathologique des animaux, on procédera à l'évaluation finale. Les résultats de cette étude devraient apporter quelques indications sur la valeur, pour prévoir la sensibilité tumorale, des paramètres cytogénétiques et métaboliques, dont plusieurs sont utilisés pour la surveillance biologique des sujets humains exposés aux cancérogènes/mutagènes.

- 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, D^r R. Saracci et D^r H. Bartsch, 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 cancérogènes (hydroxylation du benzo [a] pyrène et O-dééthylation de l'éthoxycoumarine) et à l'inactivation des produits

⁵² Adresse actuelle: Institut de Médecine du Travail, Helsinki

⁵³ CIRC (1983) *Rapport annuel 1983*, Lyon, p. 74

intermédiaires réactifs (hydratation d'époxyde, S-conjugaison avec le glutathion, 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. Les activités dans des échantillons bronchiques et parenchymateux font l'objet de comparaisons. La mutagénicité induite par l'intermédiaire de ces échantillons pulmonaires⁵⁴ sera reliée aux activités enzymatiques. Toutes les données obtenues *in vitro* seront également reliées aux informations concernant les habitudes de vie, la profession, les tests de la fonction pulmonaire et la pathologie des poumons. Cette étude se poursuit et sa partie expérimentale devrait prendre fin en 1984.

c) *Etudes sur les cytochromes P-450*

- i) *Etudes sur les propriétés catalytiques de différentes isozymes à cytochrome P-450 au moyen d'anticorps monoclonaux* (D^r E. Hietanen, M. C. Malaveille, D^r H. Bartsch, M. J.-C. Béréziat et Mme G. Brun, avec le concours du D^r H. V. Gelboin, National Institutes of Health, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique)

Le système d'oxydase à fonction mixte dépendant du cytochrome P-450 catalyse l'oxydation des médicaments, des cancérigènes et de nombreux composés endogènes. Des études de purification enzymatique, de cinétique, de génétique, d'inhibition et d'immunologie ont montré qu'il existe diverses isozymes à cytochrome P-450 (cyt P-450s), dont les propriétés physico-chimiques, les spécificités de substrat, d'inducteur et les régio-spécificités métaboliques diffèrent. Les anticorps monoclonaux (MABs) dirigés contre les cyt P-450s, qui perturbent l'activité enzymatique, sont un instrument utile pour déterminer le rôle des différents cyt P-450s dans le métabolisme des médicaments et des cancérigènes⁵⁵.

Afin de mieux évaluer l'utilité de ces MABs pour définir la spécificité substrat des cyt P-450s, on a étudié les effets modifiants de deux types de MAB: 1) sur la mutagénicité à médiation de S9 hépatique de l'aflatoxine B₁ (AFB₁), du benzo [a] pyrène dihydro-7,8 diol (BP 7,8 diol), de l'acétylamino-2 fluorène (AAF) et de la N-nitrosomorpholine (NMOR) dans les souches de *Salmonella typhimurium*; et 2) sur l'activité dans la fraction S9 hépatique de la benzo [a] pyrène hydroxylase (AHH), de l'éthoxycoumarine O-dééthylase (ECDE), de l'éthoxyrésorufine O-dééthylase (ERDE), de l'aminopyrine N-déméthylase (APDM) et de la testostérone 6β-, 7α- et 16α-hydroxylase (6β-H; T7α-H; T16α-H).

La fraction hépatique S9 a été préparée à partir de souris C57 Bl/6 (B6) et DBA/2 (D2) non traitées (C), traitées au méthyl-3 cholanthrène (MC), à la phénobarbitone (PB), et au prégénolone-α-carbonitrile-16 (PCN). On a préparé les MABs, par la technique de l'hybridome, contre les principales isozymes à cytochrome P-450 microsomique hépatique induites chez le rat par le MC (MAB-MC; clone: 1-7-1p848-5p6) et la PB (MAB-PB; clone: 2-66-3,1-15p10p10).

Dans les épreuves S9 les MAB-MC inhibaient (≥50%) : 1) la mutagénicité de l'AAF (B6-C et B6-MC); 2) la mutagénicité du BP 7,8-diol (B6-MC et B6-PCN); 3) l'activité de l'ERDE (B6-C, B6-MC, D2-C, D2-MC et D2-PB); 4) l'activité de l'AHH (B6-MC); 5) l'activité de l'ECDE (B6-C, B6-MC); et 6) l'activité de la T6 βH (B6-MC) et de la T7αH (B6-MC, B6-PCN). Dans les épreuves

⁵⁴ De Flora, S., Bencicelli, C., Zanacchi, P., Camoirano, A., Petrucelli, S. & Giuntini, C. (1984) *Mutat. Res.*, **139**, 9-14

⁵⁵ Fujino, T., Park, S. S., West, D. Z. & Gelboin, H. V. (1982) *Proc. natl Acad. Sci. USA*, **79**, 3682-3686

S9 les MAB-PB inhibaient ($\geq 50\%$) : 1) la mutagénicité de l'AFB (B6-C, B6-PB, D2-PB et B6-PCN); 2) l'activité de l'APDM (B6-PB); et 3) l'activité de la T6 β H (B6-PB), l'activité de la T7 α H (B6-MC, B6-PB, B6-PCN) et celle de la T16 α H (B6-PB). Les MAB-MC n'inhibaient pas la mutagénicité à médiation de S9 de la NMOR; mais, constatation surprenante, ils augmentaient de deux à six fois ses effets mutagènes. Toutes les autres activités mutagènes et réactions métaboliques testées n'étaient pas inhibées (inhibition $\geq 25\%$ - $< 50\%$) par les MAB-MC ou les MAB-PB, ou ne l'étaient que modérément.

Ces MABs semblent donc être des instruments utiles pour déterminer le rôle des isozymes de type MC et PB dans le métabolisme des médicaments et des cancérigènes (pour l'inhibition $\geq 50\%$ seulement). Dans le cas de certaines fractions S9, nos résultats indiquent une relation entre les caractéristiques structurales (existence de déterminants antigéniques spécifiques) et les activités catalytiques des isozymes à cytochrome P-450; mais les P-450s qui ne possèdent pas de déterminants antigéniques reconnus par nos MABs peuvent opérer les mêmes réactions métaboliques; avec des spécificités de substrat analogues⁵⁶.

L'utilisation des MABs pour caractériser les cytochromes P-450 responsables de l'activation des cancérigènes chez tel ou tel sujet humain pourrait finalement permettre de prévoir les effets nocifs de composés toxiques pour l'organisme ou des organes particuliers, si l'on connaît les caractéristiques des isozymes à cytochrome et si on les compare à celles de l'isozyme ou des isozymes responsables de l'activation métabolique des xénobiotiques.

- ii) *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 Professeur M. Lang, Département de Pharmacologie et de Toxicologie, Université de Kuopio, Finlande; DEC/83/04)

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 d'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 N-nitrosés. En premier lieu, on caractérisera l'activité de N-nitrosodiméthylamine (NDMA) 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 à cytochrome P-450 sera préparé et l'on mettra au point des épreuves immunologiques.

Après les opérations préliminaires de purification, on a comparé l'activité enzymatique microsomique, dans différentes souches de rats et de souris, chez des témoins et après prétraitement au pyrazole. La purification se poursuit.

Dans les microsomes témoins, on observe généralement au moins deux formes (affinité «forte» et «faible») d'activités de NDMA-déméthylase; alors que chez les animaux traités au pyrazole il n'existe qu'une affinité forte («faible» K_m). Dans les préparations partiellement purifiées, on a observé une autre fraction ayant une activité de NDMA-déméthylase relativement

⁵⁶ Hietanen, E., Malaveille, C., Bartsch, H., Bérézziat, J.-C., Brun, G., Park, S. S. & Gelboin, H. V. (1984) (en préparation)

élevée («faible» K_m), qui, sur la base des études préliminaires, semble être un nouveau type de cytochrome P-450. La forme faible affinité de l'activité de NDMA-déméthylase se rencontre dans toutes les fractions contenant l'hémoprotéine du cytochrome P-450. La purification et la caractérisation de cette enzyme se poursuivent.

On a étudié les effets génétiques de la NDMA au moyen du test d'Ames (avec préincubation) et de microsomes de rats Wistar et BD9. Dans les deux souches murines, le traitement au pyrazole augmentait la mutagenicité de la NDMA, alors que celle du benzo[a]pyrène (utilisé comme composé de référence) n'était pas affectée par le pyrazole. Cette étude met en évidence la spécificité du pyrazole comme activateur du métabolisme de la NDMA dans le foie de rat.

- d) *Métabolisme hépatique des médicaments et mutagenicité, à médiation de microsome hépatique, des cancérigènes dans des souches murines caractérisées comme métabolisant lentement ou rapidement la débrisoquine* (M. C. Malaveille, D^r E. Hietanen, 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 (antihypertenseur) *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 métabolisation⁵⁷. 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 sensibles⁵⁸.

Nous avons donc mesuré plusieurs activités d'enzyme microsomique hépatique (voir ci-dessus) et la mutagenèse à médiation de fraction surnageante hépatique (9000 x 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 de l'hydroxylation de la testostérone totale, qui était inférieure de 50% dans le foie des rattes DA par rapport aux rattes Lewis. Avec les fractions surnageantes hépatiques des rattes Lewis et DA, on n'observait pas de différence dans la mutagenicité de la *N*-nitrosomorpholine, de l'acétylamino-2 fluorène et du benzo[a]pyrène 7,8-diol, mais l'aflatoxine B₁ était un promutagène quatre fois plus efficace lorsqu'elle était activée par le foie des rattes Lewis. Ces données suggèrent l'existence d'une isozyme mineure spécifique du cytochrome P-450, qui serait responsable de l'hydroxylation-4 de la débrisoquine⁵⁹. Des études sont en cours pour caractériser d'autres similitudes et différences dans les propriétés du système d'oxydase à fonction mixte des rattes DA et Lewis traitées au méthyl-3 cholanthrène et au phénobarbital. Les anticorps monoclonaux dirigés contre les isozymes à cytochrome P-450 serviront à déterminer le type des isozymes.

- e) *Métabolisme de l'ochratoxine A* (D^r A. Hietanen, D^r M. Castegnaro et Mlle J. Michelon)

Afin de déterminer si le métabolisme par oxydation de l'ochratoxine A et de la débrisoquine (composé test) est soumis au même contrôle génétique, on utilise ce dernier médicament comme

⁵⁷ 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

⁵⁸ Al-Dabbagh, S. G., Idle, J. R. & Smith, R. L. (1981) *J. Pharm. Pharmacol.*, **33**, 161-164

⁵⁹ 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, Norway*

modèle pour étudier le polymorphisme génétique chez l'homme et l'animal. Le métabolisme de l'ochratoxine est examiné dans des souches de rat qui métabolisent rapidement ou lentement la débrisoquine, en vue de savoir si ce médicament minimise le métabolisme de l'ochratoxine A (voir également ci-dessus). On a mis au point une méthode qui emploie l'extraction dans le méthanol/chloroforme et la chromatographie liquide à haute performance en phase inversée pour analyser l'ochratoxine A et ses métabolites dans l'urine de rat.

- f) *Effets des lipides alimentaires sur la peroxydation des lipides/le métabolisme des composés étrangers et rôle dans l'initiation/la progression tumorale* (Dr E. Hietanen, Dr V. Koblyakov, Mlle V. Bussachini, M.J.-C. Béréziat et Mlle A.-M. Camus)

On a attribué un rôle important aux composants alimentaires dans le développement du cancer humain^{60, 61}. Doivent être prises en considération l'action des xénobiotiques pénétrant dans l'organisme en tant que contaminants des aliments et la modulation de l'induction du cancer par les nutriments; 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^{62, 63}.

Si des études expérimentales ont établi l'existence d'un lien entre les lipides alimentaires — polyinsaturés surtout — et le cancer chimio-induit^{64, 65}, le ou les mécanismes sous-jacents sont assez mal connus. Afin d'examiner certaines des hypothèses avancées⁶⁶, on a entrepris des expériences de longue durée chez des rats qui reçoivent des aliments contenant 30% de lipides (acides gras polyinsaturés); dans un autre groupe d'animaux est maintenu, à partir du sevrage, un régime alimentaire équilibré pauvre en graisses. On a tout d'abord administré à tous les rats de la *N*-nitrosodéthylamine (3 mg/kg par jour, cinq jours par semaine pendant 10 semaines). Au cours de l'étude, des sous-groupes ont été sacrifiés pour l'analyse du glutathion, des enzymes métabolisant le glutathion et de celles métabolisant les cancérogènes et autres xénobiotiques dans le foie et les tissus extrahépatiques. En outre, la peroxydation des lipides est mesurée dans les tissus par dosage du malondialdéhyde et chimioluminescence. En fin d'étude, on procédera à des examens histopathologiques, et toute différence d'induction tumorale entre les groupes sera consignée.

Des méthodes non agressives servent à observer un groupe de rats maintenus jusqu'à la fin de l'étude : l'urine est recueillie pour la mesure des thio-éthers, et l'on déterminera l'éthane et le pentane exhalés comme indices de la peroxydation des lipides dans l'organisme. Les paramètres lipidiques et enzymatiques, la peroxydation des lipides et les activités d'enzymes métabolisant le glutathion seront mesurés dans le sang. Enfin, on s'emploie à analyser 1), par groupe, les modifications éventuelles des activités d'enzymes métabolisant les cancérogènes/xénobiotiques (quantités d'enzymes métabolisant le glutathion et de réactions de peroxydation des lipides, dans divers tissus ou animaux entiers, dues à la manipulation alimentaire et/ou à l'administration des cancérogènes);

⁶⁰ Howard, J. K. (1981) *Practitioner*, 225, 811-817

⁶¹ Wynder, E. L., (1976) *Fed. Proc.*, 35, 1309-1315

⁶² Carrol, K. K. (1980) *J. environ. Pathol. Toxicol.*, 3, 252-271

⁶³ Hinds, M. W., Kolonel, L. N., Lee, J. & Hantin, J. H. (1983) *Am. J. clin. Nutr.*, 37, 192-193

⁶⁴ Reddy, B. S., Watanabe, K. & Weisburger, J. H. (1980) *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 56, 673-696

⁶⁵ Weisburger, J. H., Reddy, B. S., Hill, P., Cohen, L. A. & Wynder, E. L. (1980) *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 56, 673-696

⁶⁶ CIRC (1983) *Rapport annuel 1983*, Lyon, p. 76

et 2), par individu, les mêmes paramètres et leurs modifications, qui seront corrélés avec la présence ou l'absence de tumeurs et avec la localisation organique.

Dans le cadre d'une autre expérience, on fera varier de 2 à 25% la teneur en lipides de l'alimentation, et le degré de saturation des graisses, de saturées à fortement polyinsaturées. On évaluera les résultats par groupe et par individu, afin d'établir les relations entre ces paramètres biochimiques et la formation de tumeurs. Ces marqueurs, au cas où ils seraient découverts, feraient ensuite l'objet d'études chez l'homme.

g) *Effets des inhibiteurs/inducteurs d'enzymes sur la N-déméthylase de foie de rat*
(D^r E. Hietanen et D^r V. A. Kobljakov)

La *N*-déméthylation par une ou des enzymes dépendant du cytochrome P-450 est une étape nécessaire dans l'activation de maints cancérigènes, comme les composés *N*-nitrosés, les hydrazines et les *N,N*-diméthylamino-arènes. Afin de mieux caractériser cette ou ces enzymes, on a étudié la *N*-déméthylation de l'aminopyrine (AP), de la *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA) et de la diméthyl-1,2 hydrazine (DMH) dans les microsomes hépatiques de rats prétraités par divers médicaments qui modifient la composition des isoenzymes à cytochrome P-450. Le pyrazole (Py) augmentait la *N*-déméthylation de la DMH de 170%, et celle de la NDMA de 120%, par rapport aux valeurs normales, mais non la déméthylation de l'AP. La phénobarbitone (PB) accroissait la déméthylation de l'AP de 100%, et celle de la DMH de 80%, mais diminuait légèrement celle de la NDMA. Dans les microsomes hépatiques traités au Py, la *N*-déméthylation de l'AP, de la DMH et de la NDMA n'était pas affectée par le méthylrapone (1 mmol/l), mais la déméthylation de l'AP et de la NDMA était inhibée dans les microsomes de foie traité à la PB. Le SKF 525A (1 mmol/l) inhibait la *N*-déméthylation de l'AP, indépendamment du traitement inducteur, de 30 à 40%, mais il n'exerçait pas d'effet sur la déméthylation de la NDMA.

En présence à la fois d'AP et de DMH, la formation de formaldéhyde par les microsomes hépatiques traités à la PB était plus forte qu'en présence de l'un des substrats seulement. Cette augmentation peut être due à la formation additionnelle de formaldéhyde à partir de l'AP en présence de DMH⁶⁷; elle conduit à penser que la DMH inhibe le processus «non-formaldéhyde» de l'oxydation de l'AP, ce qui facilite l'oxydation de l'AP par l'intermédiaire de la formation accrue de formaldéhyde. Considérés globalement, les différents effets des inducteurs et inhibiteurs de la *N*-déméthylation suggèrent que cette réaction est catalysée par diverses formes du cytochrome P-450.

h) *Activation des cancérigènes chimiques par des tumeurs embryonnaires à divers stades de développement* (Directeur des recherches : D^r V. Khudoley, Institut d'Oncologie Petrov, Leningrad, URSS, DEC/83/05)

Cette étude en cours vise à élucider : 1) l'aptitude de divers tissus embryonnaires de rat, à différents stades de développement, à activer plusieurs cancérigènes représentatifs en mutagènes; 2) l'inductibilité des enzymes métabolisant les médicaments dans les tissus embryonnaires; et 3) la capacité d'activation métabolique des cancérigènes par des préparations d'organes et de tissus de femelles gravides.

⁶⁷ Kobljakov, V. & Hietanen, E. (1984) *Abstracts of the 9th European Workshop on Drug Metabolism, Pont-à-Mousson, France, 11-15 June 1984*

II. ÉTUDES SUR LES MÉCANISMES DE LA CANCÉROGÈNE

1. ÉTUDES SUR LA RÉPARATION DE L'ADN ET LE MÉTABOLISME DES 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 le traitement chronique de rats par la *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA) provoque un accroissement de la réparation de la méthyl-*O*⁶ guanine dans l'ADN hépatique. Les études actuelles avaient pour but de déterminer si cette réparation accrue était limitée ou non à une population cellulaire hépatique (parenchymateuse ou non parenchymateuse). Les études d'alcoylation *in vivo* de ces deux populations cellulaires, séparées par centrifugation d'élutriation, montrent que l'élimination accrue de cette base alcoylée (diminution du rapport méthyl-*O*⁶/*N*-méthyl-7 guanine, tableau 18) se produit dans les cellules parenchymateuses

Tableau 18. Purines alcoylées dans les cellules parenchymateuses et non parenchymateuses de foie après l'administration d'une dose unique de ¹⁴C-*N*-nitrosodiméthylamine (NDMA) (2 mg/kg) à des rats BD prétraités (2 mg/kg × 3 semaines) ou non à la NDMA

Type de cellules	Temps écoulé (h) après l'administration de ¹⁴ C-NDMA	Rapport méthyl- <i>O</i> ⁶ guanine/ <i>N</i> -méthyl-7 guanine	
		Rats prétraités	Témoins
Parenchymateuses	2	0,023	0,065
	6	0,013	0,062
	12	0,011	0,050
Non parenchymateuses	2	0,094	0,083
	6	0,087	0,10
	12	0,089	0,10

mais non dans les cellules non parenchymateuses, comparativement aux rats témoins recevant une dose unique de NDMA. Les mesures *in vitro* de l'activité de méthyl-*O*⁶ guanine transférase, au moyen d'ADN alcoylé comme substrat, indiquent également une plus forte activité de cette «enzyme» de réparation dans les cellules parenchymateuses. La synthèse de l'ADN, déterminée

¹ Montesano, R., Brésil, H., Planche-Martel, G., Margison, G. P. & Pegg, A. E. (1983) *Cancer Res.* 43, 5808-5814

par incorporation de ^3H -thymidine, était considérablement augmentée dans les cellules non parenchymateuses, mais elle ne l'était pas dans les cellules parenchymateuses après traitement chronique par la NDMA. Ces résultats indiquent que la faible réparation de la méthyl- O^6 guanine et le haut degré de synthèse de l'ADN dans les cellules non parenchymateuses sont bien corrélés avec l'induction d'hémangiosarcomes chez les rats BD par administration chronique de NDMA.

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

Parmi les divers produits d'addition à l'ADN dus aux agents méthylants, la méthyl- O^4 thymidine semble avoir une importance biologique dans la cancérogenèse et la mutagenèse, car, comme la méthyl- O^6 guanine, elle génère des erreurs de codage durant la synthèse de l'ADN. Ces études ont pour but de déterminer les concentrations, dans divers organes de différentes espèces, de l'enzyme responsable de la réparation de la méthyl- O^4 thymidine.

L'aptitude de divers tissus embryonnaires de rat à réparer la méthyl- O^6 guanine (O^6 -meG) formée dans l'ADN après administration transplacentaire de *N*-méthyl-*N*-nitroso-urée (MNU) s'est avérée considérablement plus faible que celle des tissus correspondants des jeunes animaux adultes². La plupart des tissus des jeunes adultes manifestaient une plus forte capacité de réparation de l' O^6 -meG que ceux des rats plus âgés, sauf pour le foie, où la réparation était plus efficace chez ces derniers³. La persistance des purines méthylées de l'ADN dans divers tissus n'était pas uniforme chez les rats jeunes (âgés de trois mois) et les rats plus âgés (14 mois) exposés à la MNU. L'aptitude maximale des extraits hépatiques murins à éliminer l' O^6 -meG de l'ADN méthylé s'observait chez les animaux âgés de 1 et 12 mois, alors que chez les rats âgés de 3 et 22 mois elle était considérablement moindre. La teneur en ADN était plus forte dans le tissu hépatique des animaux âgés.

- c) *Activité d'alcoyl- O^6 guanine ADN transférase dans le foie humain, simien et murin* (D^r J. Hall, Mlle H. Brésil et D^r R. Montesano)

Des études antérieures⁴ ont montré que dans les épreuves *in vitro* utilisant des substrats d'ADN méthylé, des fractions hépatiques d'homme et de rat pouvaient catalyser la réparation de la méthyl- O^6 guanine (O^6 -meG). On a étendu ces études aux fractions hépatiques de singe et à la réparation de l'éthyl- O^6 guanine (O^6 -etG) de l'ADN⁵ (figure 6). Les fractions hépatiques d'homme et de singe possèdent des aptitudes analogues à la réparation de l' O^6 -meG et elles sont huit à dix fois plus actives que les fractions de foie de rat. La vitesse de réparation dépend du degré de modification du substrat d'ADN et de la concentration de protéine utilisée. La réaction implique le

² 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) *Int. J. Cancer*, **31**, 779-784

³ Likhachev, A. J., Ohshima, H., Anisimov, V. N., Ovsyannikov, A. I., Revskoy, S. Y., Keefer, L. K. & Reist, E. J. (1983) *Carcinogenesis*, **4**, 967-973

⁴ 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

⁵ Hall, J., Brésil, H. & Montesano, R. (1984) *Carcinogenesis* (sous presse)

transfert du groupe alcoyle de la guanine contenue dans le substrat d'ADN à un résidu de cystéine dans la protéine, avec déperdition concomitante d'activité selon un mécanisme analogue à celui décrit pour d'autres systèmes mammaliens et bactériens. Les extraits hépatiques de toutes les espèces examinées manifestent une plus faible capacité de réparation de l'*O*⁶-etG que de l'*O*⁶-meG. Les études métaboliques *in vitro*, utilisant des tranches de foie, ont montré que les trois espèces sont capables de métaboliser la *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA), mais que dans le foie de singe l'activité est considérablement plus faible que dans le foie d'homme ou de rat. L'absence d'indice d'un effet cancérigène de la NDMA dans le foie simien pourrait être corrélée avec cette faible aptitude à métaboliser la NDMA et avec les valeurs élevées d'alcoyl-*O*⁶ guanine transférases observées dans cet organe.

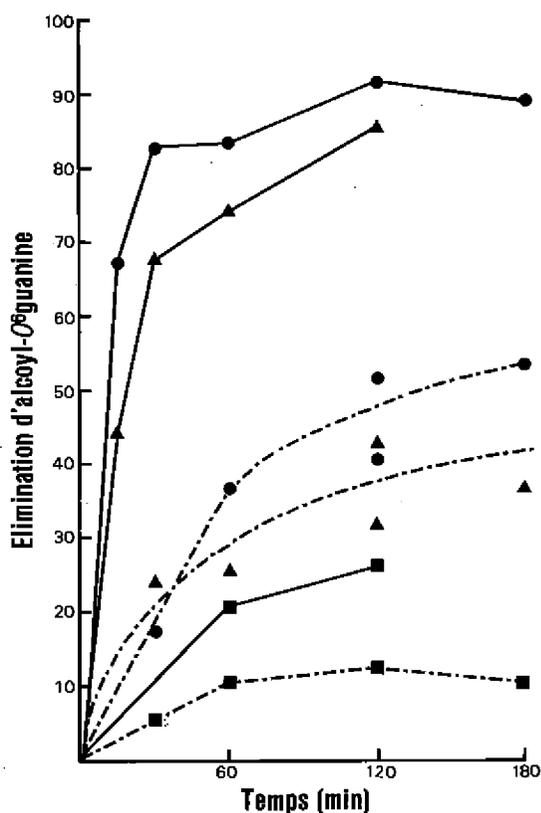


Fig. 6. Élimination, en pourcentage, par des extraits de foie d'homme (●), de singe (▲) et de rat (■), de la méthyl-*O*⁶ (—) et de l'éthyl-*O*⁶ (---) guanine de l'ADN alcoylé (150 µg) contenant 0,30-0,39 pmol (1070-1385 dpm) de méthyl-*O*⁶ guanine ou 0,42 pmol (2180 dpm) d'éthyl-*O*⁶ guanine

d) *Réparation des résidus de méthyl-O⁴ thymidine dans l'ADN par des extraits hépatiques mammaliens* (D^r R. Becker et D^r R. Montesano)

Le poly-[d(A-T).d(A-T)] bicaténaire, méthylé *in vitro* par réaction avec la *N*-méthyl-*N*-nitroso-urée radiomarquée, a servi de substrat pour mesurer l'aptitude d'extraits hépatiques mammaliens à réparer un autre produit d'addition à l'ADN générateur d'erreurs de codage, la méthyl-O⁴ thymidine. Après incubation à 37° C avec un substrat (contenant 65 fmol de méthyl-O⁴ thymidine) et thermo-inactivé, ou des extraits hépatiques simiens, on a mesuré le degré de réparation de la méthyl-O⁴ thymidine par analyse des digests de désoxynucléoside et comme étant la différence entre les quantités de méthyl-O⁴ thymidine dans les préparations témoins et les préparations actives. La quantité de méthyl-O⁴ thymidine réparée par les extraits hépatiques simiens s'est avérée proportionnelle à la quantité de protéine ajoutée, jusqu'à une concentration protéique de quelque 5 mg/ml, et l'analyse cinétique de la réparation de la méthyl-O⁴ thymidine en fonction de la durée d'incubation a révélé que la réaction atteignait un palier au bout de 2 heures. Cette activité réparatrice ne pouvait s'expliquer par des nucléases contaminantes, car la quantité de méthyl-3 thymidine récupérée était toujours supérieure à 90%, même si la teneur en méthyl-O⁴ thymidine avait diminué jusqu'à 25% des valeurs normales. En outre, les extraits hépatiques simiens incubés avec de l'ADN contenant de la ³H-thymidine catalysaient la libération de moins de 1% de la radioactivité présente dans le substrat. La méthyl-O⁴ thymine, la base libre, n'a pas été détectée dans les surnageants solubles dans l'éthanol, ce qui indique que le mécanisme de réparation de la méthyl-O⁴ thymidine n'implique pas une ADN glycosylase. Aussi le mécanisme de réparation de la méthyl-O⁴ thymidine ressemble-t-il à celui de la méthyl-O⁶ guanine, et semble analogue à celui observé dans les bactéries^{6, 7}. Des expériences préliminaires effectuées avec des extraits de foie d'homme, de singe, de rat partiellement hépatectomisé et de rat non traité ont mis en évidence que toutes les espèces manifestent une activité qui provoque une diminution de la quantité de méthyl-O⁴ thymidine restant dans le substrat après incubation *in vitro*, comparativement aux épreuves témoins; de plus, le classement par ordre d'importance de l'activité est le même que celui observé pour la méthyl-O⁶ guanine ADN-méthyltransférase, les foies humains et simiens étant les plus actifs, le foie de rat partiellement hépatectomisé manifestant une activité intermédiaire, et le foie de rat étant le moins actif.

e) *Activation du styrène dans les cellules de l'érythroleucémie de Friend* (D^r H. Yamasaki, D^r H. Vainio et Mlle N. Martel, avec le concours du D^r H. Norppa, Institut de Médecine du Travail, Helsinki, et du D^r G. Belvedere, Institut de Recherches pharmacologiques Mario Negri, Milan, Italie)

Des études récentes conduisent à penser que le styrène peut être activé en présence d'hémoglobine ou par des fractions microsomiques classiques⁸. Dans le système de culture de lymphocytes, les érythrocytes sont indispensables pour que le styrène induise des échanges de chromatides sœurs⁹. En vue d'élaborer un système biologique permettant de détecter à la fois l'activation du styrène et l'activité biologique de ses métabolites, nous avons utilisé des cellules de l'érythroleucémie de Friend en culture, qui commencent à synthétiser l'hémoglobine lorsqu'on ajoute divers

⁶ McCarthy, T. V., Karran, P. & Lindahl, T. (1984) *EMBO J.*, **3**, 545-550

⁷ Ahmed, Z. & Laval, J. (1984) *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **120**, 1-8

⁸ Belvedere, G. & Tursi, F. (1981) *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **33**, 273-282

⁹ Norppa, H., Vainio, H. & Sorsa, M. (1983) *Cancer Res.*, **43**, 3579-3582

inducteurs de la différenciation, comme l'héxaméthylène bisacétamide (HMBA). Le styrène ne s'est avéré être métabolisé que lorsqu'il était incubé avec des cellules en cours de différenciation (induction par le HMBA).

On s'est livré à des expériences visant à étudier les effets du styrène sur les échanges de chromatides sœurs dans les cellules différenciées et non différenciées, et leurs résultats sont maintenant en cours d'analyse.

2. CONSÉQUENCES BIOLOGIQUES DES PRODUITS D'ADDITION CANCÉROGÈNE-ADN (M. A. Barbin, 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, R.F.A.; Professeur M. F. Rajewsky, Institut de Biologie cellulaire, Université d'Essen, R.F.A.; Professeur G. Michel, Université Claude-Bernard, Lyon, France; D^r M. Radman, Département de Biologie moléculaire, Université libre de Bruxelles, Rhode-St-Genèse, Belgique)

La mutagénicité et la cancérrogénicité du chlorure de vinyle résultent de la réaction de métabolites, l'oxyde de chloréthylène (CEO) en particulier, avec l'ADN^{10, 11}. Le CEO peut produire du chloracétaldéhyde (CAA) par réagencement thermique ou par réaction avec les ions chlorure, et il peut être hydrolysé en glycolaldéhyde. On a étudié la cinétique de ces réactions par résonance magnétique nucléaire (¹H-Fourier transform nuclear magnetic resonance)¹⁴. Le CEO, le CAA et le glycolaldéhyde peuvent se lier au glutathion et aux macromolécules formant des produits d'addition monocycliques et cycliques ou des liaisons croisées avec les bases d'acide nucléique.

La valeur DT₅₀ du CEO (environ 2)¹¹ et sa sélectivité nucléophile ($s=0,71$)¹² ne sont pas corrélées, même si des relations générales ont été établies pour d'autres agents alcoylants cancérigènes¹³. L'efficacité mutagène (mutants par 10⁸ survivants par mol/l par h) du CEO dans *Escherichia coli* est supérieure, de plusieurs ordres de grandeur, à celle des autres agents alcoylants¹⁴. Ces deux disparités frappantes laissent à penser que le site cible du CEO peut différer de celui ou de ceux des autres agents alcoylants (O⁶ de la guanine, par exemple).

Des épreuves antérieures d'erreurs d'incorporation¹⁵⁻¹⁷ et des études sur la mutagénicité dans les bactéries^{16, 18, 19}, ont indiqué que le CEO peut agir par l'intermédiaire d'une lésion de l'ADN génératrice d'erreurs de codage, peut-être un produit d'addition (cytosine). On s'est donc efforcé de caractériser et d'isoler de nouveaux produits d'addition CEO- (ou CAA-) cytidine (par chromatographie liquide à haute performance, résonance magnétique nucléaire et chromatographie gazeuse-spectrométrie de masse). *In vitro*, la N⁴-éthéno-3 cytidine est le principal produit d'addition final formé à partir du CEO ou du CAA; mais les produits intermédiaires diffèrent probablement pour les deux composés. On suppose que, *in vivo*, le CEO et le CAA se lient au groupe

¹⁰ Barbin, A., Brésil, H., Croisy, A., Jacquignon, P., Malaveille, C., Montesano, R. & Bartsch, H. (1975) *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **67**, 596-603

¹¹ Zajdela, F., Croisy, A., Barbin, A., Malaveille, C., Tomatis, L. & Bartsch, H. (1980) *Cancer Res.*, **40**, 352-356

¹² Barbin, A., Béréziat, J.-C., Croisy, A., O'Neill, I. K. & Bartsch, H. (en préparation)

¹³ Bartsch, H., Terracini, B., Malaveille, C., Tomatis, L., Wahrendorf, J., Brun, G. & Dodet, B. (1983) *Mutat. Res.*, **110**, 181-219

¹⁴ Hussain, S. & Osterman-Golkar, S. (1976) *Chem.-biol. Interactions*, **12**, 265-267

¹⁵ Barbin, A., Bartsch, H., Lecomte, P. & Radman, M. (1981) *Nucleic Acids Res.*, **9**, 375-387

¹⁶ Barbin, A., Laib, R. & Bartsch, H. (1984) *Mutat. Res.*, **130**, 165-166

¹⁷ Barbin, A., Laib, R. & Bartsch, H. (soumis pour publication)

¹⁸ Barbin, A., Perrard, M. H., Besson, F., Béréziat, J.-C., Michel, G. & Bartsch, H. (en préparation)

¹⁹ Barbin, A., Toman, Z., Dambly, C., Radman, M. & Bartsch, H. (en préparation)

aminé libre de la cytosine dans l'ADN bicaténaire et que la structure secondaire de l'ADN empêche la formation de *N*⁴-éthéno-3 cytosine; un autre produit d'addition stable générateur d'erreurs de codage peut se former à sa place.

Des études en cours visent à préparer des anticorps monoclonaux contre la *N*⁶-éthéno-1 désoxy-adénosine et la *N*⁴-éthéno-3 désoxycytidine. On s'efforce d'immuniser des rongeurs avec des polynucléotides synthétiques.

3. MÉCANISMES DE LA PROMOTION TUMORALE

- a) *Caractérisation de facteurs placentaires humains qui modulent la liaison spécifique des esters de phorbol et l'activité de protéine kinase C* (D^r H. Yamasaki, Mlle E. Hamel et Mlle N. Martel, avec le concours du D^r J.-L. Tayot, Institut Mérieux, Marcy-l'Etoile, France)

De récentes études sur les modes d'action des esters de phorbol semblent indiquer qu'ils agissent en premier lieu sur la membrane cellulaire, et l'on a effectivement identifié des sites spécifiques de liaison pour les esters de phorbol promoteurs tumoraux dans diverses cellules²⁰. Des études plus récentes conduisent à penser que ces sites de liaison s'identifient à une nouvelle protéine kinase, la protéine kinase C²¹. Nous recherchons présentement des facteurs qui modulent la liaison spécifique des esters de phorbol et/ou l'activité de protéine kinase C. Nous avons précédemment relaté qu'un facteur inhibiteur de la liaison de l'ester de phorbol (PEBIF), peut inhiber la liaison du ³H-phorbol-dibutyrate-12,13 sur différents types de cellules, et ce facteur a été partiellement purifié (133 fois) à partir d'un extrait de placenta humain²². Lorsqu'on a ajouté une fraction de PEBIF partiellement purifié à la protéine kinase C (de cerveau de souris) dans un mélange d'épreuve, une activation, dépendante de la dose, de l'activité de la kinase, a été observée. Cette activité stimulante était strictement calcium-dépendante et elle pouvait être précipitée par l'éthanol (80%) sans déperdition; par filtration sur gel on peut la séparer de l'activité du PEBIF. D'autres études ont maintenant été entreprises. On a encore constaté que le PEBIF n'inhibe que légèrement l'activité de kinase C stimulée par la phosphatidylsérine et la dioléine.

- b) *Inhibition de la communication de raccordement par les esters de phorbol promoteurs tumoraux et protection par les composés qui inhibent la promotion tumorale* (M. T. Enomoto et D^r H. Yamasaki)

Au moyen d'une méthode de transfert de colorant^{23,24}, nous poursuivons l'étude du mécanisme par lequel les esters de phorbol promoteurs tumoraux inhibent la communication intercellulaire de raccordement. L'examen des relations entre structure et activité des esters de phorbol et des composés voisins montre qu'il existe une nette corrélation entre leur activité de promotion sur

²⁰ 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

²¹ Nishizuka, Y. (1984) *Nature*, **308**, 693-698

²² Hamel, E., Martel, N., Tayot, J. L. & Yamasaki, H. (1984) *Carcinogenesis*, **5**, 15-21

²³ CIRC (1983) *Rapport annuel 1983*, Lyon, p. 84

²⁴ Enomoto, T., Martel, N., Kanno, K. & Yamasaki, H. (1984) *J. cell. Physiol.* (sous presse)

la peau de souris et leurs effets inhibiteurs sur la communication intercellulaire²⁴. L'inhibition semble s'opérer par l'intermédiaire de récepteurs des esters de phorbol, car le degré d'inhibition de la liaison spécifique du ³H-phorbol-dibutyrate-12,13 aux cellules BALB/c 3T3 est comparable à celui de la communication intercellulaire par divers dérivés d'esters de phorbol²⁴.

Nous avons également testé les effets qu'exercent, sur l'inhibition par le TPA (*O*-tétradécanoyl-12 phorbol-acétate-13) du transfert de colorant, des substances chimiques signalées comme ayant une activité de promotion antitumorale sur la peau de souris. Le cAMP, l'acide rétinoïque et les glucocorticoïdes protègent tous contre l'inhibition par le TPA de la communication intercellulaire (tableau 19). Ces résultats, ainsi que d'autres observations connexes (voir p. 93), indiquent que la communication cellulaire bloquée peut jouer un rôle important dans la cancérogenèse, et la promotion tumorale en particulier.

Tableau 19. Effets des inhibiteurs de la promotion tumorale sur l'inhibition par le TPA de la communication entre cellules BALB/c 3T3^a

Addition au milieu de culture	Nbre de cellules couplées au colorant par injection	Inhibition (%)
<i>Expérience I^b</i>		
Néant	30,1 ± 4,5	—
TPA, 100 ng/ml	8,8 ± 5,8	70,1
Dexaméthasone, 1 mmol/l	27,2 ± 5,7	9,6
TPA + dexaméthasone	22,5 ± 4,3	25,2
Acétonide de fluocinolone 1 µg/ml	28,7 ± 5,4	4,7
TPA + acétonide de fluocinolone	24,6 ± 5,6	18,3
Acide rétinoïque, 1 mmol/l	44,1 ± 9,0	-46,5
TPA + acide rétinoïque	39,1 ± 7,5	-29,9
<i>Expérience II^c</i>		
Néant	33,5 ± 3,5	—
TPA, 100 ng/ml	4,9 ± 3,2	83,4
dbcAMP, 1 mmol/l	76,4 ± 9,8	-128,1
TPA + dbcAMP	70,8 ± 10,1	-111,3
Caféine, 1 mmol/l	36,5 ± 6,2	-8,9
TPA + caféine	6,3 ± 3,1	81,2
dbcAMP + caféine	84,5 ± 5,5	-152,2
TPA + dbcAMP + caféine	84,2 ± 6,2	-151,3

^a D'après Yamasaki, H., Enomoto, T., Hamel, E. & Kanno, Y. (1984) In: *Proceedings of the 14th Princess Takamatsu Symposium: Cellular Interactions by Environmental Promoters*, Tokyo, University Park Press (sous presse)

^b Les cellules BALB/c 3T3 ont été cultivées avec les substances chimiques indiquées pendant 3 semaines; on a changé le milieu de culture et les substances deux fois par semaine.

^c Les cellules ont été cultivées avec les substances chimiques indiquées pendant 6 heures avant l'épreuve de la communication intercellulaire.

c) *Modulation de l'expression génique par les promoteurs tumoraux* (D^r H. Yamasaki, D^r M. Hollstein et Mlle N. Martel)

Une fois que les esters de phorbol se sont liés à leurs récepteurs spécifiques — protéine kinase C probablement — ils modulent l'expression génique (différenciation cellulaire) de divers

types de cellules en culture²⁵. On a étudié en détail les relations entre la liaison des esters de phorbol et la modulation de l'expression génique en se servant d'une lignée de cellules de l'érythroleucémie de Friend comme système type. Nos résultats conduisent à penser que le TPA peut réprimer en permanence l'expression génique et globinique, même si le nombre de ses récepteurs est sensiblement diminué, en raison d'une régulation à effet décroissant²⁶.

L'effet du TPA sur l'inhibition de l'expression génique globinique et la différenciation cellulaire terminale est réversible pendant une longue durée. Comme on ne détecte pas d'ARNm globinique aussi longtemps que le milieu de culture contient du TPA, nous présumons que l'action du TPA s'exerce vers le moment de la transcription²⁶. Nous nous efforçons maintenant de déterminer le mécanisme moléculaire selon lequel l'expression génique spécifique est modulée par un ester de phorbol. Nos activités comportent également une étude des effets du TPA sur le degré de méthylation des cytosines dans certains gènes qui interviennent dans la différenciation érythroïde — gène globine, gène *erb B*, par exemple.

- d) *Etude comparative d'un promoteur tumoral complet et d'un promoteur tumoral de deuxième phase sur des cellules en culture* (D^r H. Yamasaki, Mlle N. Martel, Mlle A.-M. Aguelon-Pégouries et M. T. Enomoto, avec le concours du D^r G. Furstenberger et du D^r F. Marks, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, RFA)

On a récemment montré que le processus de la promotion tumorale cutanée était subdivisé en au moins deux phases: phase I, consistant en une brève application de TPA (une à quatre fois); et phase II, consistant en un traitement de longue durée à la mézeréine²⁷ ou, plus efficacement, à l'ester de phorbol semi-synthétique *O*-rétinoyl-12 phorbol-acétate-13 (RPA)²⁸. Par lui-même, le RPA n'a presque pas d'effet de promotion tumorale (comme le bref traitement au TPA) mais il est un mitogène cutané irritant presque aussi puissant que le TPA²⁸. En comparant les réponses que suscitent le TPA et le RPA dans des systèmes biologiques autres que la peau, il est peut-être possible de distinguer les effets liés à la phase I de la promotion de ceux liés à la phase II, c'est-à-dire dus très probablement aux activités pléiotropes d'un ester de phorbol. On a entrepris cette étude pour comparer les effets du TPA à ceux du RPA sur la différenciation des cellules de l'érythroleucémie de Friend (FELC), la communication intercellulaire entre les cellules BALB/c 3T3 et la transformation biphasée de ces mêmes cellules.

Les doses de TPA et de RPA nécessaires pour inhiber la liaison spécifique du ³H-phorbol-dibutyrate-12,13 (³HPDBu) aux cellules BALB/c 3T3 (doses d'inhibition à 50%, DI₅₀: 8-13 ng/ml) étaient très analogues; mais le RPA inhibait moins que le TPA la liaison du ³HPDBu aux FELC. La communication intercellulaire entre cellules BALB/c 3T3, mesurée par transfert de colorant fluorescent micro-injecté (jaune Lucifer), était inhibée par le RPA aussi bien que par le TPA; le TPA était quelque cinq fois plus actif que le RPA. Le RPA inhibait également la différenciation des FELC induite par l'héxaméthylène bisacétamide, mais non la différenciation d'un clone TPA-résistant. En tant qu'inhibiteur de la différenciation des FELC TPA-sensibles et TPS-résistantes, ces deux composés avaient des doses-réponses très analogues. Lorsqu'on a comparé l'activité du

²⁵ Yamasaki, H. (1984) In: Slaga, T. J., ed., *Mechanisms of Tumor Promotion*, Vol. IV, Boca Raton, FL, CRC Press Inc., pp. 1-26

²⁶ Yamasaki, H., Martel, N., Fusco, A. & Ostertag, W. (1984) *Proc. natl Acad. Sci. USA*, **81**, 2075-2079

²⁷ Slaga, T. J., Fisher, S. M., Nelson, K. & Gleason, G. L. (1980) *Proc. natl Acad. Sci. USA*, **77**, 659-663

²⁸ Furstenberger, G., Berry, D. L., Sorg, B. & Marks, F. (1981) *Proc. natl Acad. Sci. USA*, **78**, 7722-7726

TPA à celle du RPA en tant que promoteur de la transformation *in vitro* des cellules BALB/c 3T3 induite par le méthyl-3 cholanthrène (0,1 g/ml), l'un et l'autre accroissaient sensiblement la production de foyers morphologiquement transformés. Ces résultats laissent à penser que le RPA et le TPA ont en commun certains effets biologiques *in vitro*, qui peuvent être liés à la deuxième phase de la promotion tumorale cutanée. Ces études *in vitro* ne nous permettent pas de différencier les effets d'un promoteur tumoral de deuxième phase de ceux de promoteurs tumoraux complets comme le TPA.

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

Comme il a été indiqué l'an dernier²⁹, on n'a pas observé d'activité de promotion du TPA sur la peau ou les organes internes de souris C57BL/6 en appliquant un protocole d'initiation transplacentaire (benzo[a]pyrène)-promotion postnatale. Comme les souris C57BL/6 sont relativement résistantes à la tumorigenèse par initiation-promotion, une nouvelle série d'expériences avec des souris CD-1 a été mise sur pied.

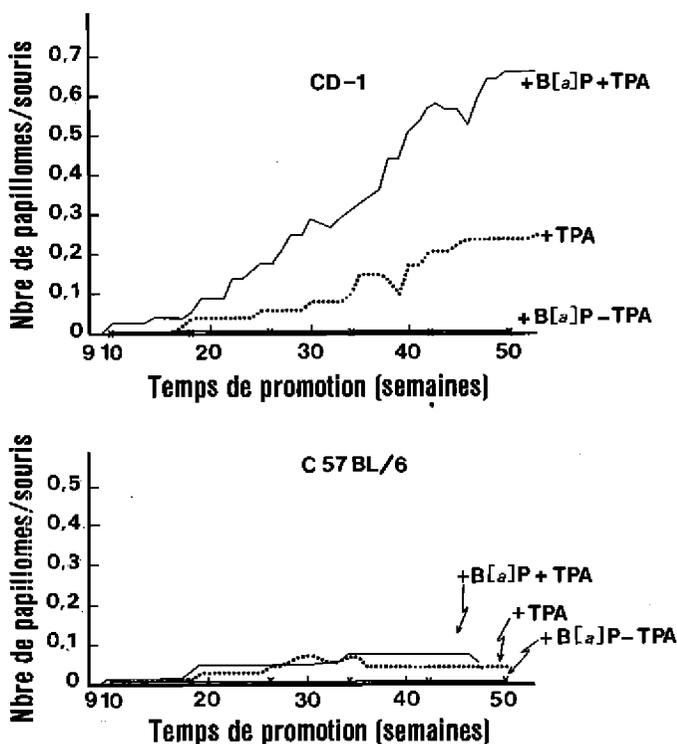


Fig. 7. Cancérogenèse biphasée *in vivo*: ●, huile d'olive prénatale + TPA postnatal; ○, benzo[a]pyrène prénatal + TPA postnatal; x, benzo[a]pyrène prénatal + acétone postnatale

²⁹ CIRC (1983) *Rapport annuel 1983*, Lyon, p. 90

Lorsque les souris CD-1 ont été «initiales», par voie transplacentaire, au benzo[*a*]pyrène et les nouveau-nés traités au TPA par badigeonnage cutané, on a observé une notable augmentation des papillomes de la peau (figure 7). Les souriceaux nouveau-nés «non promus» étaient exempts de papillomes cutanés. Deux applications hebdomadaires de TPA aux souris «non initiales» provoquaient également des papillomes, mais moins souvent que chez les souris «initiales». Ces résultats conduisent à penser que des «cellules initiales» peuvent être produites par voie transplacentaire et que ces cellules peuvent être «promues» après la naissance. Nos résultats indiquent encore que les souris CD-1 sont plus sensibles que les souris C57BL/6 à l'induction de tumeurs cutanées avec le protocole appliqué. L'expérience visant à examiner la promotion éventuelle de tumeurs dans les organes internes se poursuit.

- 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).

Une étude est en cours, chez des souris C57BL/6 et CD-1, sur les effets quantitatifs des initiateurs et des promoteurs tumoraux. On a examiné les effets, chez des souris C57BL/6, d'une seule application de diverses doses de benzo[*a*]pyrène — 0,05, 0,5, 5, 20, 50, 100 et 300 µg/souris — avec ou sans traitement ultérieur au TPA (*O*-tétradécanoyl-12 phorbol-acétate-13). Cette expérience est maintenant terminée, et ses résultats font l'objet d'une analyse statistique.

Tableau 20. Protocole expérimental pour l'étude des effets de l'intervalle de temps entre applications sur la dose-réponse à un promoteur tumoral

Fréquence d'application du TPA ^a	TPA, µg/application/0,1 ml d'acétone					
	0,1	0,2	0,4	0,8	1,6	3,2
Tous les 16 jours (1/2)			70	60	50	40
Tous les 8 jours (1)		70	60	50	40	30
Tous les 4 jours (2)	70	60	50	40	30	30
Tous les deux jours (4)	60	50	40	30	30 ^b	
Tous les jours (8)	50	40	30 ^b	30 ^b		

^a Entre parenthèses, fréquence hebdomadaire approximative

^b Avec groupe témoin (sans benzo[*a*]pyrène)

Dans l'expérience avec les souris CD-1, la dose de benzo[*a*]pyrène agissant comme initiateur a été fixée à 50 µg, et on a administré différentes doses de TPA à différents intervalles de temps. Le tableau 20 présente le protocole expérimental appliqué. Les résultats obtenus après 32 semaines d'application de TPA indiquent que la dose-réponse au TPA dépend nettement de la fréquence de son application. Cette expérience sera achevée et ses résultats seront analysés à la fin de 1984.

4. CANCÉROGÈNE ET MUTAGENÈSE CHIMIQUES DANS DES CELLULES EN CULTURE

- a) *Mutagenèse et transformation dans les cellules BALB/c 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)

L'élaboration d'un système permettant de mesurer la mutation et la transformation dans les cellules BALB/c 3T3 se poursuit.

Il a été signalé que le diéthylstilboestrol (DES) induisait une transformation morphologique, mais non une mutation, dans les cellules de hamster de Syrie en culture³⁰. Nous avons testé l'activité mutagène du DES dans les cellules BALB/c 3T3 en utilisant la résistance à l'ouabaine comme marqueur. Jusqu'à 10 µg/ml de DES, le nombre des cellules résistantes à l'ouabaine n'était pas accru, et on ne constatait pas d'activité dans les hépatocytes murins primaires fraîchement isolés. Une étude concomitante de la transformation cellulaire a donné un résultat positif marginal. D'autres expériences sont en cours concernant les effets du DES sur la transformation cellulaire.

Le benzène, substance cancérogène pour l'homme, s'est avéré être clastogène dans de nombreux systèmes, mais non mutagène pour les bactéries ou les cellules mammaliennes³¹. Nous étudions présentement ses effets sur la mutation et la transformation des cellules BALB/c 3T3. Selon nos résultats préliminaires, il aurait une faible activité transformante.

- b) *Rôle de la communication intercellulaire bloquée dans la transformation des cellules BALB/c 3T3* (M. T. Enomoto et D^r H. Yamasaki)

Afin de déterminer le rôle éventuel de la communication intercellulaire dans la transformation des cellules *in vitro*, on a étudié, au moyen d'une méthode de transfert de colorant, la capacité communicante des cellules BALB/c 3T3 transformées par le méthyl-20 cholanthrène. Des foyers morphologiquement transformés, détectables quatre à cinq semaines après le traitement au méthyl-20 cholanthrène (1,0 µg/ml), peuvent être nettement distingués, par microscopie en contraste de phase, des cellules en monocouche non transformées environnantes; un colorant marqueur peut donc être injecté dans chaque cellule et l'on peut étudier directement la communication de raccordement entre et parmi les cellules transformées et non transformées.

Lorsqu'on a micro-injecté du jaune Lucifer CH fluorescent dans une cellule d'un foyer transformé, le colorant a été transféré à d'autres cellules transformées mais non aux cellules de la zone non transformée adjacente, bien qu'elles fussent physiquement en contact (figure 8). De même, le colorant injecté dans une cellule non transformée a été transféré aux cellules non transformées voisines mais non aux cellules d'un foyer transformé adjacent. Ces résultats indiquent que, lorsque les cellules BALB/c 3T3 sont transformées par le méthyl-20 cholanthrène, elles ne peuvent plus communiquer avec les cellules normales qui les entourent, bien qu'elles conservent leur aptitude à communiquer avec d'autres cellules transformées du foyer. Le tableau 21 résume les données quantitatives sur l'aptitude des cellules des foyers transformés des types I et III à transférer le colorant. Contrairement aux foyers transformés de type III, les cellules des foyers de type I peuvent communiquer avec les cellules normales environnantes.

³⁰ Barrett, J. C., Wong, A. & McLachlan, J. A. (1981) *Science*, **212**, 1402-1403

³¹ CIRC (1982) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Supplement 4, Lyon

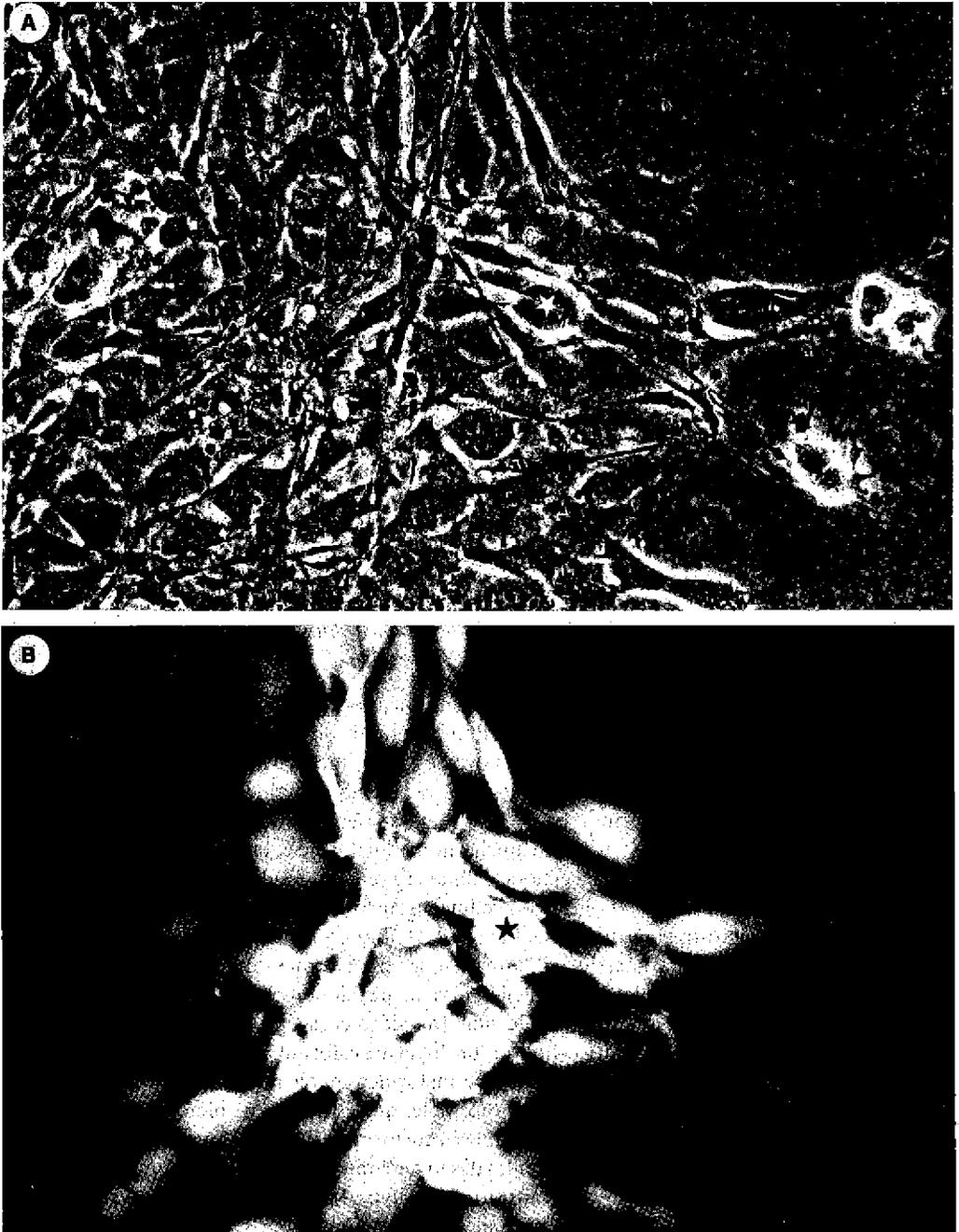
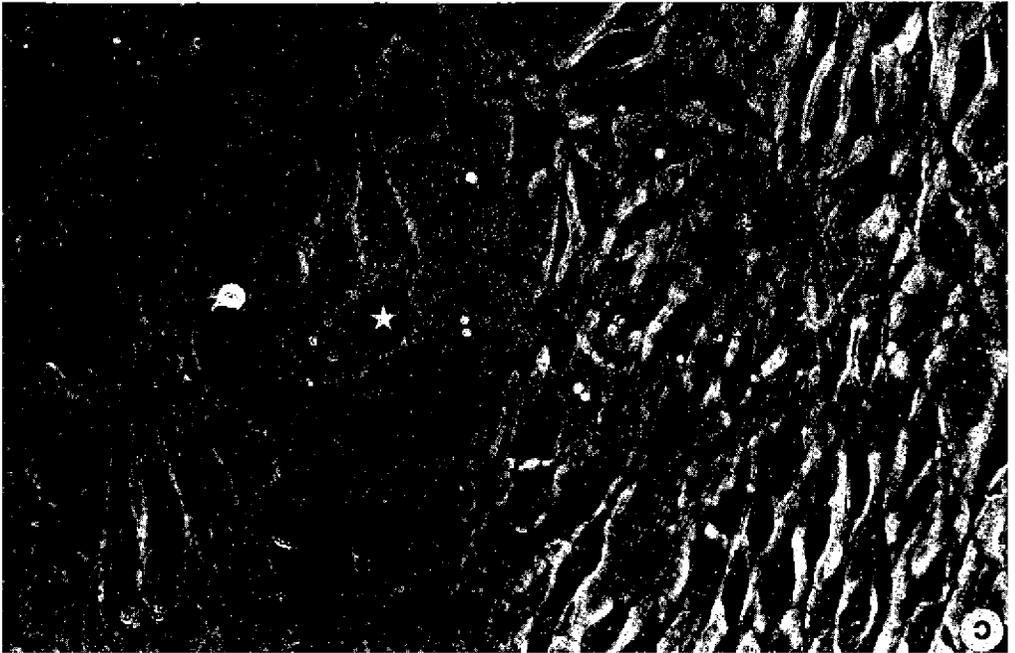
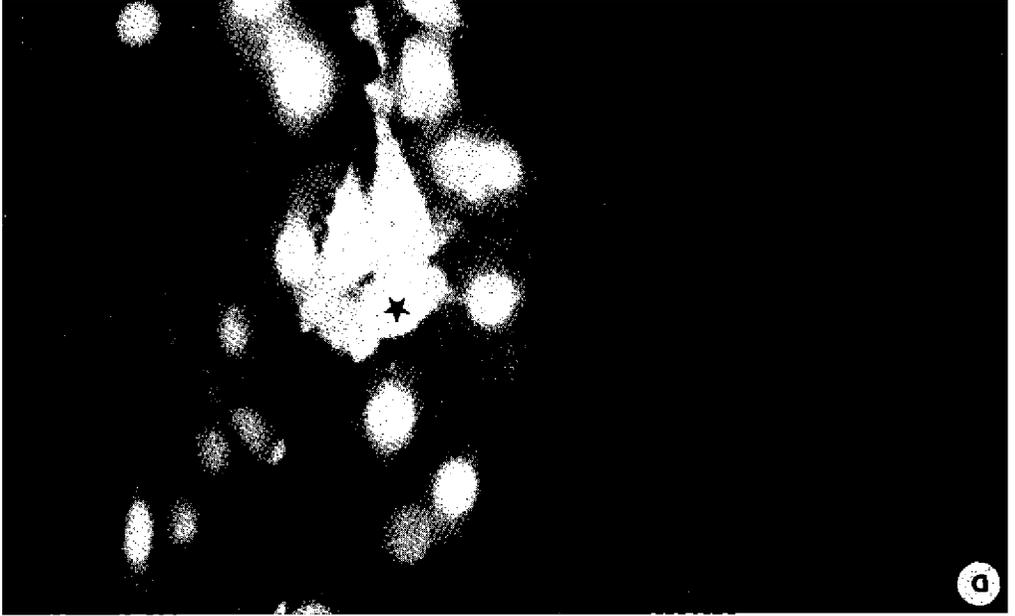
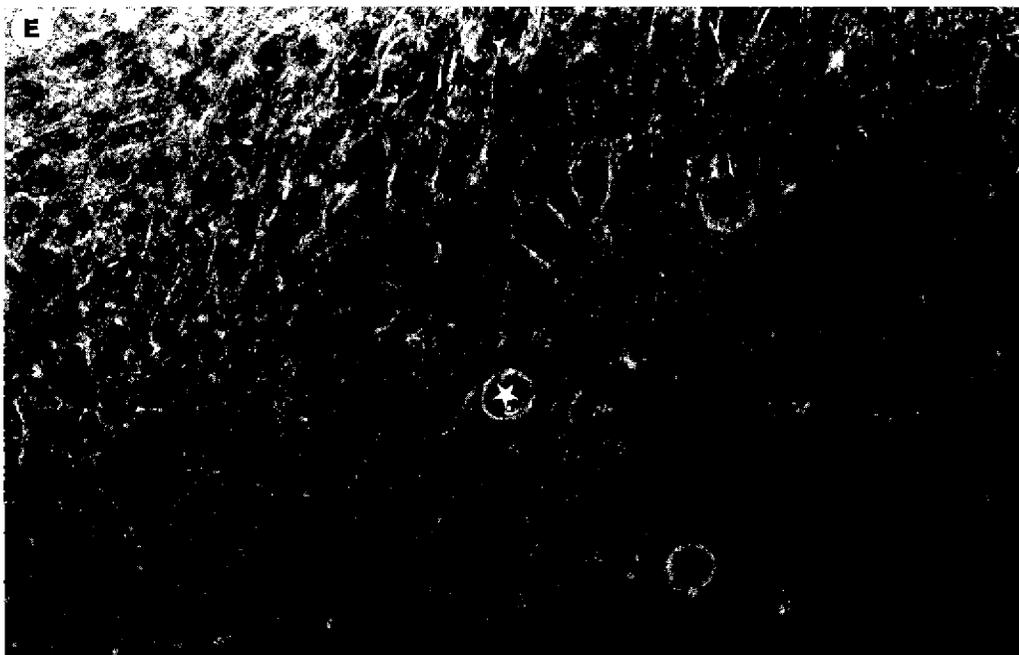


Fig. 8. Types de transfert de colorant dans les foyers transformés, induits par le méthyl -20 cholanthrène (MCA), des cellules BALB/c 3T3 et les zones non transformées environnantes

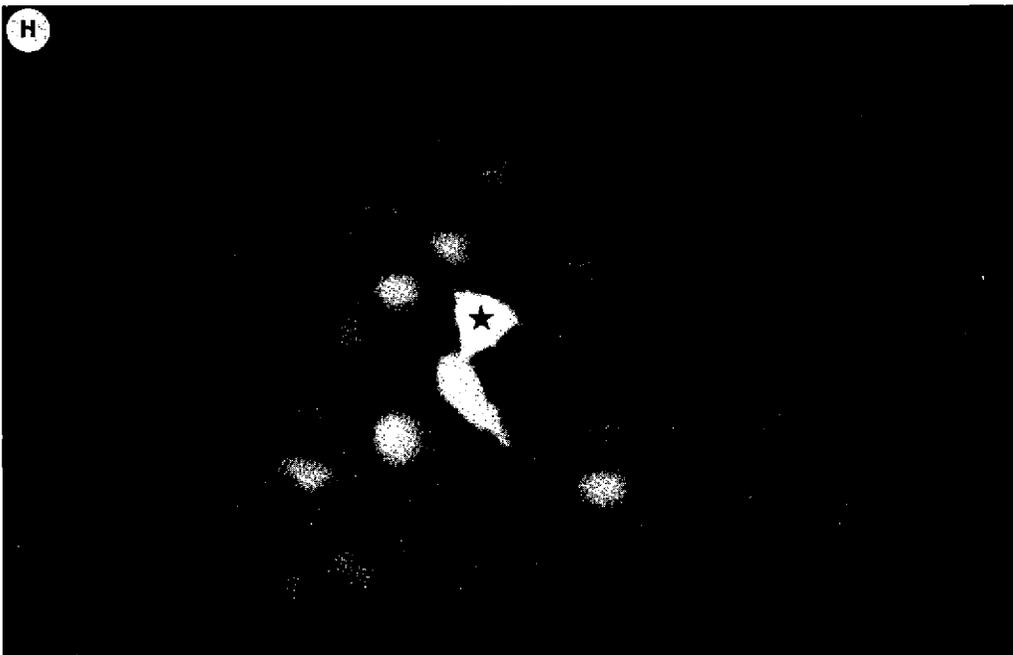
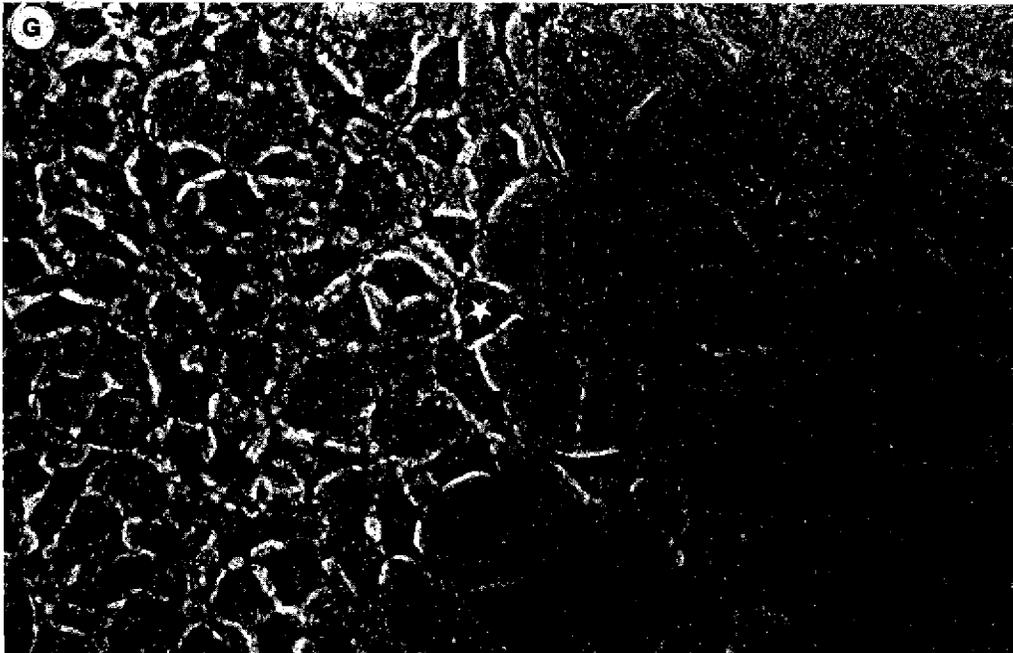
Les foyers transformés obtenus cinq semaines après le traitement au MCA ont servi pour mesurer le transfert de colorant. On a injecté du jaune Lucifer CH fluorescent dans une cellule transformée ou non transformée, qu'on a photomicrographiée 10 minutes plus tard. Les cellules où le colorant a été injecté sont indiquées par le signe ★.

a, b: Transfert de colorant dans un foyer transformé de type III. On note que le transfert se limite au foyer transformé.





e, f: Micrographie du centre d'un foyer transformé de type III. On observe le transfert de colorant parmi les cellules en multicouches.



g, h: Transfert de colorant dans un foyer transformé de type I. On note que le colorant est transféré dans les cellules non transformées environnantes comme dans les cellules transformées voisines.

Tableau 21. Transfert de colorant parmi les cellules BALB/c 3T3 transformées et non transformées adjacentes

La solution de jaune Lucifer CH a été micro-injectée dans une seule cellule (cellule mère) à la périphérie des foyers transformés (types III ou I) qui étaient très proches des cellules non transformées environnantes (voir la figure 7a, b) ou dans une seule cellule non transformée qui était proche des foyers transformés (voir la figure 7 c, d).

Cellule mère	Cellule receveuse (Nbre de cellules couplées au colorant/injection) ^a	
	Non transformée	Transformée
<i>Transformée type III</i>		
cellule transformée (n = 56) ^b	1,8 ± 1,2	34,2 ± 8,9
cellule non transformée environnante (n = 32)	24,2 ± 9,9	1,2 ± 1,0
<i>Transformée type I</i>		
cellule transformée (n = 25)	10,6 ± 4,0	16,5 ± 5,2
cellule non transformée environnante (n = 20)	17,3 ± 3,5	8,5 ± 3,4

^a Moyenne ± écart-type

^b Nombre d'injections dans les régions transformées et non transformées

Ces résultats conduisent à penser que la perte de l'aptitude à communiquer avec les cellules non transformées environnantes peut être l'un des importants facteurs déterminants de l'induction et de l'expression de la transformation maligne finale.

- c) *Caractérisation des lignées cellulaires BALB/c 3T3 sensibles et résistantes à la transformation, du point de vue de la cancérogenèse multiphasée* (D^r H. Yamasaki, M. T. Enomoto et Mlle N. Martel, avec le concours du D^r Y. Kanno et du D^r Y. Shiba, Université d'Hiroshima, Hiroshima, Japon, et du D^r T. Kakunaga, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique)

L'équipe du D^r Kakunaga a précédemment isolé et caractérisé les variants des cellules BALB/c 3T3 présentant des sensibilités différentes à la transformation par l'irradiation ultraviolette et le benzo [a] pyrène. Ces études ont montré qu'une lignée cellulaire clonale très sensible (A31-1-13) et une lignée cellulaire résistante (A31-1-8) étaient similaires, quant à la sensibilité à la mutation par l'irradiation ultraviolette et à l'importance de la formation et de l'élimination des produits covalents d'addition à l'ADN du benzo [a] pyrène; ce qui suggère qu'elles diffèrent par une fonction liée à un stade ultérieur (promotion) plutôt qu'à un stade initial de la transformation cellulaire.

Lorsque nous avons étudié les effets, sur ces lignées cellulaires, des esters de phorbol promoteurs tumoraux, nous avons observé qu'elles possédaient un nombre analogue de récepteurs de

ces phorbols et qu'elles réagissaient de la même façon à la stimulation par le TPA de l'absorption du désoxy-2 glucose. Lorsque les effets du TPA sur la communication intercellulaire ont été mesurés électrophysiologiquement ou par une méthode de transfert de colorant, les deux lignées cellulaires ont réagi de la même manière. De plus, bien que ces lignées manifestent des sensibilités différentes à la transformation cellulaire induite par le méthyl-20 cholanthrène, l'une et l'autre réagissaient au TPA dans son activation de la transformation.

Ces résultats indiquent que les cellules clonales A31-1-8 et A31-1-13 répondent dans la même mesure aux agents promoteurs tumoraux exogènes. Elles ont donc une aptitude analogue à exprimer plusieurs phénotypes considérés comme liés à la phase de promotion de la transformation cellulaire. Aussi avons-nous envisagé la possibilité que ces deux lignées cellulaires clonales possèdent des capacités intrinsèques différentes d'exprimer certains phénotypes liés à la transformation. Nous avons donc cultivé ces cellules dans des conditions semblables à celles où se produit la transformation cellulaire — culture de longue durée à la confluence — et mesuré la capacité de communication intercellulaire par une méthode de transfert de colorant.

*ef
cfr avec
1-1
1-8
1-13
transfection
del 7.10*

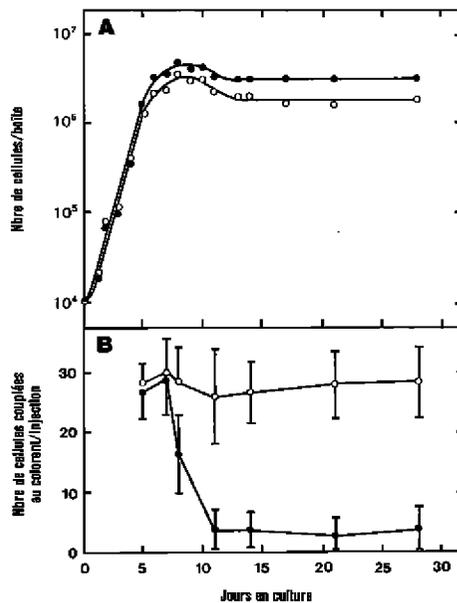


Fig. 9. Comparaison de la vitesse de croissance et de la capacité de communication intercellulaire des cellules BALB/c 3T3 (clones A31-1-8 et A31-1-13)

A, courbe de croissance; B, communication intercellulaire mesurée par la méthode de transfert de colorant. Aux jours de culture indiqués, une solution de jaune Lucifer a été micro-injectée dans les différentes cellules au moyen d'un injectoscope Olympus, et, dix minutes plus tard, on a compté le nombre de cellules fluorescentes avec un microscope à fluorescence. Chaque point représente la valeur moyenne (\pm écart-type) de 43 à 90 injections distinctes. \circ , cellules A31-1-8; \bullet , cellules A 31-1-13

La figure 9 rend compte des résultats obtenus. Les aptitudes à la communication de ces lignées cellulaires étaient analogues en phase de croissance. Mais lorsqu'elles atteignaient la confluence, elles manifestaient des aptitudes tout à fait différentes: les cellules A31-1-8 présentaient une forte

aptitude à la communication cellulaire en phase de confluence, alors que les cellules A31-1-13 manifestaient une aptitude sensiblement moindre à communiquer immédiatement après avoir atteint la confluence, et qui restait inférieure pendant quatre semaines. Cette différence explique peut-être en partie leurs sensibilités différentes à la transformation. Si un blocage de la communication intervient dans la phase de promotion de la transformation cellulaire, nos résultats conduisent à penser que les cellules clonales très sensibles à la transformation ont une plus grande aptitude intrinsèque à promouvoir (exprimer) les phénotypes transformés.

- d) *Mutagenèse d'un gène bactérien, Eco gpt , dans des cellules humaines* (Mlle C. Drevon, avec le concours du D^r C. F. Arlett, du D^r J. F. Burke et du D^r M. R. James, MRC Cell Mutation Unit, University of Sussex, Falmer, Brighton, Royaume-Uni; DEC/82/21)

On continue d'étudier les altérations induites par les rayons ultraviolets et X dans la structure d'un petit gène bactérien incorporé à des cellules humaines. Des fibroblastes humains dépourvus de HGPRT ont été «transfectés» avec un plasmide recombinant SV40 pBR322 contenant la séquence Eco gpt d'*Escherichia coli*, qui code pour l'XPRT, analogue bactérien de l'enzyme mammalienne des gènes «transfectés». Sur six clones gpt^+ , cultivés dans un milieu de thio-6 guanine, six sont retournés au phénotype gpt^- à la fréquence de 1-5%. L'analyse phénotypique, par la technique Southern, de l'ADN de dix clones révertants a montré que la réversion au phénotype gpt^- résultait de la délétion du gène gpt . Une fréquence de réversion aussi forte ne permet pas d'effectuer des expériences de mutagenèse. On pourrait peut-être surmonter cet obstacle en utilisant un vecteur double contenant deux marqueurs sélectionnables. Le maintien d'une pression sélective sur l'un des marqueurs pendant toute la durée de l'expérience ayant un effet stabilisateur sur les gènes «transfectés», le taux de réversion serait probablement plus faible. Un vecteur double contenant le gène gpt et un gène *neo* (qui confère une résistance à la Kanamycine dans les bactéries et au G418 dans les cellules d'eucaryotes) a été élaboré par liaison des deux vecteurs, pSV2 gpt et pSV2 *neo*, et a été «transfecté» dans des fibroblastes de peau humaine normaux et A-T. La stabilité des clones gpt^+ cultivés en présence de G418 fait actuellement l'objet d'investigations.

Parmi les clones analysés par la technique Southern, un s'est avéré posséder un fort nombre de copies du gène gpt . L'analyse par la technique Southern de l'ADN non digéré a montré que les copies du gène gpt étaient extrachromosomiques. On s'emploie à déterminer si l'ADN extrachromosomique a pour origine une copie intégrée du SV2 gpt , ou est exclusivement épisomique.

- e) *Stimulation de la transformation chimio-induite dans les cellules BALB/c 3T3 par une forme active de la vitamine D₃, la dihydroxy-1,25 vitamine D₃* (D^r T. Kuroki, Institut des Sciences médicales, Université de Tokyo; DEC/79/06)

La dihydroxy-1,25 vitamine D₃ [1,25 (OH)₂D₃] est une forme hormonale active de la vitamine D₃ qui régule les concentrations de calcium dans le sang. Elle se forme à partir de la vitamine D₃ par hydroxylation séquentielle, tout d'abord dans le foie à la position 25 puis dans le rein à la position 1. Récemment, la protéine réceptrice de la 1,25 (OH)₂D₃ a été identifiée dans des organes et cellules très divers (intestin, os, parathyroïdes, peau et certaines lignées cellulaires en culture), ce qui suggère que le rôle physiologique de cette vitamine ne se limite pas à l'homéostasie du calcium mais pourrait s'étendre à d'autres fonctions. Nous avons précédemment signalé que la

1,25 (OH)₂D₃ stimule la différenciation des kératinocytes épidermiques³² et des cellules de la leucémie myéloïde³³. Constatation intéressante, ces effets de la 1,25 (OH)₂D₃ sont très semblables à ceux du TPA (*O*-tétradécanoyl-12 phorbol-acétate-13), promoteur tumoral, ce qui nous a incités à examiner l'éventuel effet promoteur de la 1,25 (OH)₂D₃³⁴.

Le traitement de cellules au méthyl-20 cholanthrène seul, à la dose de 1 µg/ml pendant 72 heures, a produit environ un foyer transformé par 10 boîtes, avec une fréquence de 0,18 par 10³ survivants. L'incubation ultérieure de ces cellules avec 0,05 – 10 ng/ml de 1,25 (OH)₂D₃ pendant deux semaines a sensiblement accru la transformation, d'une manière dépendante de la dose: on a observé un accroissement de sept fois à la concentration de 1 ng/ml (2,4 × 10⁻⁹M) et de 15 fois à la concentration de 10 ng/ml. La 1,25 (OH)₂D₃ seule n'induisait ni transformation ni cytotoxicité. La stimulation s'effectuait probablement par l'intermédiaire d'un récepteur cytosolique de la 1,25 (OH)₂D₃, qui a une constante d'équilibre de 28,4 pM et une liaison maximale de 32,6 fmol/mg de protéine.

La 1,25 (OH)₂D₃ est un nutriment essentiel, et sa concentration physiologique dans le plasma est de 0,05 ng/ml (1,2 × 10⁻¹⁰M). Cette étude indique qu'elle peut être un modulateur naturel de la croissance et de la différenciation des cellules ainsi que de la promotion de certaines formes de tumeurs.

f) *Marqueurs cellulaires et biochimiques de la transformation néoplasique des cellules épithéliales en culture* (D^r J. M. Vasiliev, Centre de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou; DEC/79/10)

On s'est attaché à produire et à caractériser une série d'anticorps monoclonaux dirigés contre les composants épithélio-spécifiques des filaments intermédiaires (prékératines) et de la matrice extracellulaire (laminine et entactine). Une vingtaine de clones ont été obtenus et sont présentement caractérisés par immunofluorescence sur coupes de tissu congelé et par «immunoblotting».

Pour visualiser les contacts focaux cellule-substrat, on a mis au point une nouvelle méthode qui utilise un anticorps monoclonal dirigé contre une protéine sérique 80-kD fermement liée au substrat. On a mis en évidence l'existence de contacts focaux marginaux dans les cellules IAR non tumorigènes, mais non dans les cellules tumorigènes. Aussi l'altération des interactions cellule-substrat, dans le système cellulaire épithélial, semble-t-elle accompagner la transformation, comme dans les fibroblastes.

L'analyse, au moyen de quatre marqueurs différents, de deux tumeurs provoquées chez des rats, après inoculation de cellules du clone C2 IAR 6-1 RT 7, a confirmé le diagnostic selon lequel il s'agissait de tumeurs anaplasiques de type sarcome. On se propose d'appliquer l'analyse au moyen de marqueurs aux différentes tumeurs provoquées par inoculation de cellules IAR. A cette fin, de nouveaux types d'anticorps monoclonaux seront utilisés.

³² Hosomi, J., Hosoi, J., Abe, E., Suda, T. & Kuroki, T. (1983) *Endocrinology*, **113**, 1950-1957

³³ Abe, E., Miyaoura, C., Sakagami, H., Takeda, M., Konno, K., Yamazaki, T., Yoshiki, S. & Suda, T. (1981) *Proc. natl Acad. Sci. USA*, **78**, 4990-4994

³⁴ Kuroki, T., Sasaki, K., Chida, K., Abe, E. & Suda, T. (1983) *Gann*, **74**, 611-614

- g) *Vitesse de croissance tumorale et pouvoir métastatique en fonction du type d'agent cancérogène* (D^r S. Plesnicar et D^r G. Sersa, Institut d'Oncologie et Faculté de Médecine, Ljubljana, Yougoslavie; DEC/83/02)

Des expériences sont en cours pour déterminer les vitesses de croissance des tumeurs primitives de la glande mammaire et de leurs métastases pulmonaires chez des souris CBA. Les cellules de la tumeur mammaire sont injectées par voie intraveineuse, et l'on compare la vitesse de croissance des métastases pulmonaires à celle de la tumeur primitive.

On a procédé à l'application locale de diméthyl-1,2 benz[*a*]anthracène sur la glande mammaire des souris CBA par pulvérisation directe de glandes chirurgiquement exposées. La première tumeur est apparue au bout de 64 jours; le temps de doublement moyen arithmétique était de six jours. L'examen histologique a révélé des carcinomes épidermoïdes. Les métastases pulmonaires ont été induites par injection intraveineuse de ces cellules tumorales. Afin de vérifier les possibilités d'application de cette technique, on a injecté 5×10^5 cellules tumorales provenant d'un fibrosarcome sous-cutané. La vitesse de croissance des métastases pulmonaires s'est avérée analogue à celle de la tumeur primitive, lorsque la comparaison portait sur des volumes semblables. On a calculé que l'intervalle de temps entre l'injection des cellules de fibrosarcome et l'apparition des métastases pulmonaires était de 1,7 métastases par jour.

- h) *Elaboration d'une méthode biochimique pour mesurer quantitativement les modifications génétiques* (D^r M. Radman et Mlle G. Maenhaut, Département de Biologie moléculaire, Université libre, Bruxelles; DEC/82/16)

Les méthodes actuelles de détection des altérations génétiques ont pour défaut soit d'être insensibles, en raison des mutations « neutres » (mutations sans phénotype) dans le cas des épreuves de mutation « forward », soit d'être peu spécifiques dans le cas des épreuves de réversion. Ces études ont pour but de mettre au point des tests biochimiques pour détecter les mutations dans n'importe quel type d'ADN (génomés humains, par exemple). Lorsqu'un mélange d'ADN homologue présentant des altérations de séquences est dénaturé et renaturé, il se forme un ADN hétéroduplex, avec diverses bases mal appariées (mutation de substitution) ou non appariées (mutations à trame décalée et autres délétions, insertions, et réarrangements). On utilise des protéines qui lient ou coupent les bases mal appariées ou non appariées, ainsi que des substances chimiques (bromo-acétaldéhyde, par exemple) qui modifient spécifiquement les bases mal appariées et non appariées. La réparation de toutes les paires de bases pouvant être mal appariées et des bases non appariées dans le gène *cI* du phage λ a été étudiée. Il apparaît que les erreurs d'appariement transitionnelles (G:T et A:C) et les erreurs d'appariement délétionnelles à trame décalée (-1) sont les erreurs de polymérase les plus fréquentes mais aussi les mieux corrigées. Les erreurs d'appariement transversionnelles (G:A, C:T et C:C, en particulier) sont réparées en fonction de la séquence de nucléotides voisine. La conclusion est que les paires de bases mal appariées peuvent exister en deux conformations: intrahélicoïdale (comme G:T et A:C) et extrahélicoïdale (comme certaines erreurs d'appariement transversionnelles et erreurs à trame décalée d'insertion de bases). Seules les erreurs d'appariement intrahélicoïdales semblent être reconnues et réparées par le système de réparation méthyl-dirigé d'*Escherichia coli* qui est codé par les gènes *mut H*, *mut L*, *mut S* et *mut U*. Les bases extrahélicoïdales ont été détectées par des anticorps anti-base spécifiques (fournis par le D^r Marc Leng, Orléans, France), et l'endonucléase S1 par résonance magnétique nucléaire ou par la réaction du bromo-acétaldéhyde.

- i) *Conférence-atelier sur l'utilisation des lignées cellulaires continues pour détecter les cancérogènes de l'environnement* (D^r H. Yamasaki, avec le concours du D^r T. Kakunaga, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique)

Un groupe de travail s'est réuni pour examiner les mécanismes moléculaires et cellulaires de la transformation cellulaire, la similitude biologique entre la transformation cellulaire *in vitro* et la cancérogenèse *in vivo* et les possibilités de détecter les cancérogènes de l'environnement par des épreuves *in vitro* de la transformation des lignées cellulaires continues. Ce groupe de travail s'est particulièrement intéressé aux problèmes méthodologiques et techniques que pose l'utilisation de deux lignées cellulaires, BALB/c 3T3 et C3H 10T1/2; il a préparé des directives pratiques pour l'exécution de ces épreuves *in vitro* et élaboré des méthodes normalisées d'enregistrement des foyers morphologiquement transformés.

Le compte rendu de cette conférence-atelier sera publié³⁵.

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

Les études sur le lymphome de Burkitt (BL) ont indiqué que le virus d'Epstein-Barr (EBV) ne saurait être considéré comme l'unique cause de la maladie. Au niveau cellulaire, les réarrangements chromosomiques — qu'on observe également dans les tumeurs BL exemptes d'EBV — sont présumés jouer un rôle décisif dans le processus malin. Ces dernières années, nous avons consacré une grande part de nos activités à l'étude de l'importance biologique de ces anomalies chromosomiques. La plupart de ces études ont porté sur le BL et sur un autre cancer de l'enfance, le sarcome d'Ewing.

- a) *Cultures cellulaires de lymphome de type Burkitt* (D^r G. Lenoir, D^r V. Gurtsevitch, Mme M. Vuillaume et Mme S. Pauly, avec le concours du D^r I. Philip, Centre Léon-Bérard, Lyon, France)

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 cultiver *in vitro*, de manière continue, des lymphocytes humains «non malins» susceptibles de servir de témoins, une fois qu'ils ont été immortalisés par l'EBV. En mettant à profit ces deux particularités, on a constitué au Centre une grande collection de cellules de lymphome et de lignées cellulaires lymphoblastoïdes. Quatre-vingt-dix lignées de BL ont été établies, dont 33 EBV-négatives, à partir de cas observés en Europe (France principalement) en Afrique du Nord et en Afrique centrale. Cette collection est la plus importante de lignées de lymphome malin BL actuellement disponible. Les cellules servent à des études collectives qui cherchent à analyser leurs phénotypes, génotypes et caractéristiques cytogénétiques (voir ci-après).

Au moyen d'anticorps monoclonaux qui reconnaissent les antigènes de différenciation des cellules B, on s'est efforcé de classer les lignées tumorales selon leur degré de maturation³⁶, de corréler le phénotype des cellules avec l'origine géographique du malade, la présence de l'EBV et le

³⁵ Kakunaga, T. & Yamasaki H., eds (1984) *CIRC, Publication scientifique*, Lyon (en préparation)

³⁶ Favrot, M. C., Philip, I., Philip, T., Doré, J. F. & Lenoir, G. M. (1984) *Lancet*, i, 745-746

type de translocation chromosomique³⁷. Des épreuves de tumorigénicité sont également entreprises.

A cette fin, 18 lignées cellulaires BL et 10 lignées cellulaires lymphoblastoïdes (LCL) — récemment constituées à partir de lymphocytes périphériques ou de cellules de moelle osseuse des mêmes malades BL — ont fait l'objet d'épreuves de tumorigénicité sur des souris « nues » âgées de 4 à 5 semaines et de patrimoine génétique Swiss. Un à deux jours après l'inoculation des cellules, on a procédé à une irradiation totale de l'animal moyennant une dose de 450 rads. Quatre souris ont servi à évaluer la tumorigénicité d'une lignée cellulaire: quatre doses croissantes de cellules, allant de $1,6 \times 10^6$ à 25×10^6 , ont été injectées sous la peau des deux flancs de chaque souris; on a examiné les souris tous les jours pendant huit semaines et mesuré la taille des tumeurs au point d'injection. Les lignées cellulaires BL testées accusaient divers degrés de tumorigénicité, qui ont été respectivement classés comme élevé, intermédiaire, faible et nul. Constatation inattendue, les 10 LCL analysées pouvaient aussi produire des tumeurs, même si la plupart d'entre elles régressaient et si la période de latence était généralement plus longue que pour les lignées cellulaires BL.

- b) *Recherches cytogénétiques sur les cellules lymphoïdes* (Mme E. Mark-Vendel, 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-Etienne, France; DEC/83/09)

Les premières études ont indiqué qu'en Europe et en Afrique centrale les cellules BL présentent toujours l'une des translocations suivantes: t(8; 14), t(8; 22) ou t(2; 8)³⁸. Nous avons récemment étendu cette observation aux cas provenant d'Afrique du Nord³⁹ (voir le tableau 22). Comme dans les autres régions du monde, on constate les trois types de translocations et tous les cas de BL s'avèrent présenter l'une de ces anomalies.

Les anomalies chromosomiques impliquant le chromosome 8 et le chromosome 2, 14 ou 22 peuvent donc être considérées comme caractéristiques du BL, indépendamment de l'origine géo-

Tableau 22. Translocations chromosomiques et immunoglobulines de surface (SIg) chez 13 Algériens atteints de lymphome de Burkitt

N° du malade	Lignée cellulaire correspondante (IARC/BL)	Sexe/Âge (années)	SIg	Translocation
1	6	M/4	$\mu\lambda$	t(8;14)
2	7	M/9	$\mu\kappa$	t(2;8) ^a
3	8	M/3	$\mu\lambda$	t(8;14)
4	18	M/3	$\mu\lambda$	t(8;14)
5	35	M/5	$\mu\kappa$	t(8;14)
6	36	F/54	$\mu\kappa$	t(8;14)
7	52	M/4	$\mu\lambda$	t(8;14)
8	60	F/4	$\mu\lambda$	t(8;22)
9	61	M/4	$\mu\kappa$	t(2;8)
10	62	M/4	$\mu\kappa$	t(8;14)
11	65	F/3	$\mu\lambda$	t(8;14)
12	72	M/11	$\mu\lambda$	t(8;14)
13	73	M/3	$\mu\kappa$	t(8;14)

^a Translocation triple complexe

³⁷ Cohen, J. *et al.* (1984) *J. Immunol.* (soumis pour publication)

³⁸ Bernheim, A., Berger, R. & Lenoir, G. (1981) *Cancer Genet. Cytogenet.*, 3, 307-315

³⁹ Mark-Vendel, E., Philip, T., Ladjaj, Y., Aboulola, M. & Lenoir, G. M. (1983) *Lancet*, ii, 788

graphique du malade, de l'association avec l'EBV ou de l'aspect clinique. Selon une étude récente, d'autres modifications chromosomiques, celles en particulier qui impliquent le bras long du chromosome 1, s'observent aussi avec une fréquence relativement élevée⁴⁰.

- c) *Importance des anomalies chromosomiques au niveau moléculaire* (D^r G. Lenoir, avec le concours du D^r P. Leder, Harvard Medical School, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique, du D^r G. Bornkamm, Institut de Virologie, Centre d'Hygiène, Fribourg, RFA, et du D^r C. Croce, Wistar Institute, Philadelphie, PA, Etats-Unis d'Amérique)

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 BL⁴¹ 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 le plasmacytome de la souris, suggère que l'on peut utiliser le BL comme modèle humain pour étudier le rôle de la transposition génétique en cancérogenèse.

L'étude initiale, exécutée dans le laboratoire du D^r Leder, a montré que le segment du chromosome 8 impliqué dans la translocation porte un oncogène cellulaire désigné sous le nom de «myc»⁴². Dans la plupart des lignées cellulaires BL, ce gène est réarrangé après la translocation.

Les réarrangements des oncogènes ne sont pas dus à une culture prolongée *in vitro* des cellules malignes. Comme l'indique la figure 10, les réarrangements géniques s'observent dans les lignées cellulaires aussi bien que dans les échantillons tumoraux initiaux. Dans la translocation t(8;14), l'oncogène «myc» est déplacé du chromosome 8 au locus Ig(H) sur le chromosome 14⁴³. Mais dans les translocations variantes, l'oncogène «myc» demeure sur le chromosome 8, et les gènes lambda ou kappa sont transloqués du chromosome 22 ou 2 au chromosome 8⁴⁴⁻⁴⁶.

L'importance moléculaire de ces réarrangements a fait l'objet d'études approfondies, de la part de plusieurs équipes, au cours des derniers mois, et un bilan de la question a récemment été publié⁴⁷. Selon ces études, l'altération fine de l'expression du *c-myc* transloqué se caractérise par un changement dans l'utilisation du promoteur et par une apparente insensibilité à la régulation qui inactive l'allèle *c-myc* normal dans les mêmes cellules⁴⁸. La région de codage du *c-myc* transloqué n'est pas modifiée, mais on observe, dans les régions de contrôle supposées, des mutations somatiques susceptibles de jouer un rôle important dans le processus de dérégulation^{43,48}. La collection de lignées cellulaires BL constituée dans le laboratoire du Centre est un élément essentiel des diverses études conduites par les laboratoires collaborateurs sur l'étiopathogénie du BL.

⁴⁰ Bernheim, A., Berger, R. & Lenoir, G. (1983) *Cancer Genet. Cytogenet.*, **8**, 223-229

⁴¹ Lenoir, G. M., Preud'homme, J. L., Bernheim, A. & Berger, R. (1982) *Nature*, **298**, 474-476

⁴² Taub, R., Kirsch, I., Morton, C., Lenoir, G., Swan, D., Tronick, S., Aaronson, S. & Leder, P. (1982) *Proc. natl Acad. Sci. USA*, **79**, 7837-7841

⁴³ Battey, J., Moulding, C., Taub, R., Murphy, W., Stewart, T., Potter, H., Lenoir, G. & Leder, P. (1983) *Cell*, **34**, 779-787

⁴⁴ Hollis, G. F., Mitchell, K. F., Battey, J., Potter, H., Taub, R., Lenoir, G. M. & Leder, P. (1984) *Nature*, **307**, 752-755

⁴⁵ Croce, C. M., Thierfelder, W., Erikson, J., Nishikura, K., Finan, J., Lenoir, G. M. & Nowell, P. C. (1983) *Proc. natl Acad. Sci. USA*, **80**, 6922-6926

⁴⁶ Erikson, J., Nishikura, K., Ar-Rushdi, A., Finan, J., Emanuel, B., Lenoir, G., Nowell, P. C. & Croce, C. M. (1983) *Proc. natl. Acad. Sci. USA*, **80**, 7581-7585

⁴⁷ Leder, P., Battey, J., Lenoir, G., Moulding, C., Murphy, W., Potter, H., Stewart, T. & Taub, R. (1983) *Science*, **222**, 765-771

⁴⁸ Taub, R., Moulding, C., Battey, J., Murphy, W., Vasicek, T., Lenoir, G. M. & Leder, P. (1984) *Cell*, **36**, 339-348

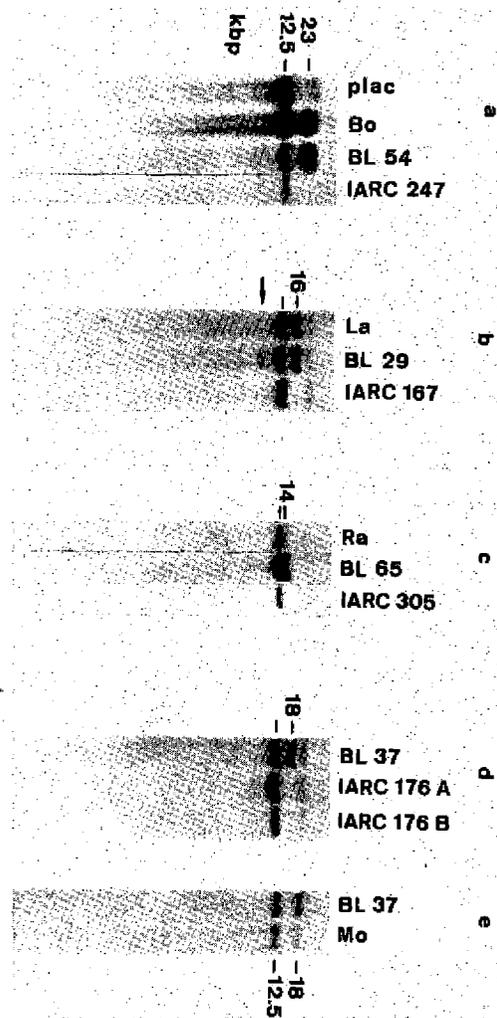


Fig. 10. Autoradiogramme de filtres de nitrocellulose contenant des ADNs digérés par EcoRI et d'origine différente, après hybridation avec une « sonde » marquée au ^{32}P du deuxième exon du *c-myc* humain (1,5 kb SacI). Les ADNs provenaient de biopsies tumorales, de lignées cellulaires tumorales (BL) et de lignées cellulaires lymphoblastoïdes immortalisées par l'EBV (IARC) de 4 malades (a, b, c et d-e). L'ADN de la biopsie et celui de la lignée tumorale du quatrième malade ont fait l'objet d'une comparaison sur gel distinct (e). L'ADN de placenta humain a servi de témoin en (a). La flèche indique la faible bande additionnelle observée dans BL29

- d) *Etudes chromosomiques sur les cellules du sarcome d'Ewing* (D^r J.-M. Béchet et D^r G. Lenoir, avec le concours du D^r C. Turc, Faculté de Médecine du CHU, Dijon, France, du D^r T. Philip, Centre Léon-Bérard, Lyon, France, et du D^r G. Bornkamm, Institut de Virologie, Centre d'Hygiène, Fribourg, RFA)

Afin de déterminer si une transposition génétique existe dans des affections autres que les troubles hématopoïétiques, où plusieurs translocations chromosomiques particulières ont été observées, on a étudié d'autres maladies malignes de l'enfance. Plusieurs lignées cellulaires ont pu

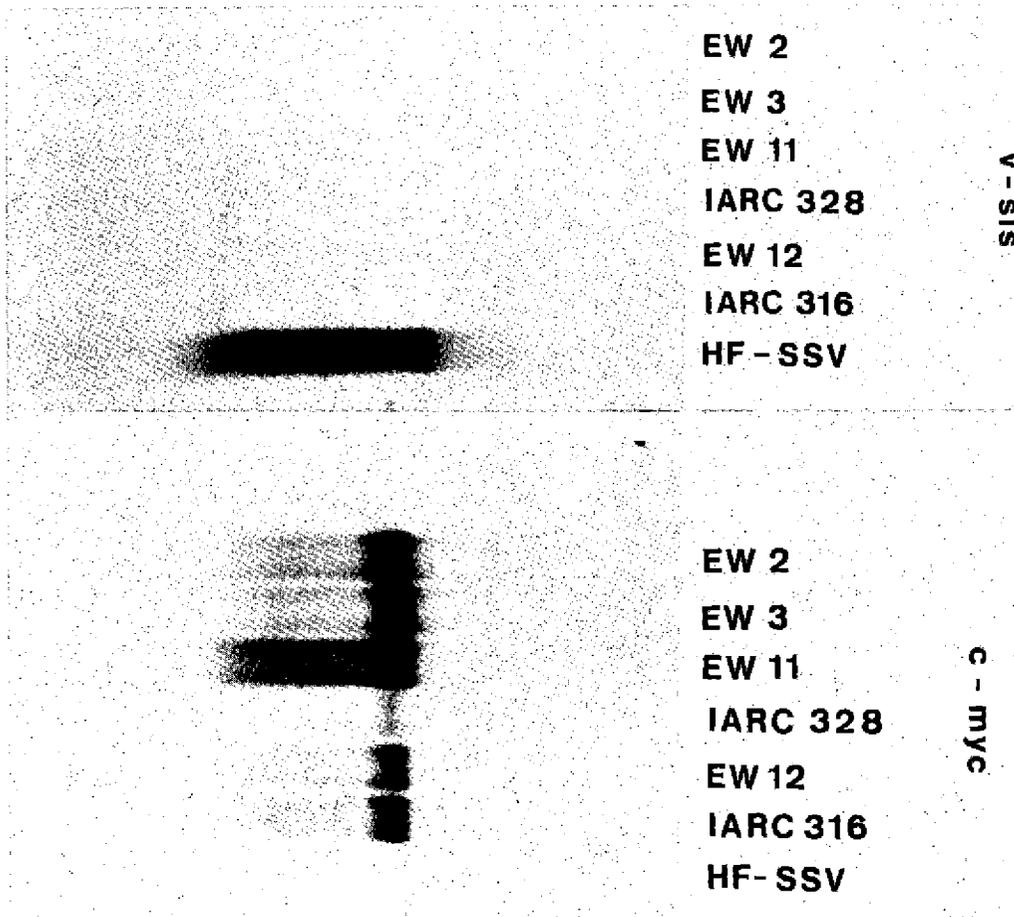


Fig. 11. Analyse par la technique Northern de l'ARN polyadénylé de lignées cellulaires du sarcome d'Ewing. On a testé les filtres avec l'ADN du *v-sis* (à gauche) et l'ADN du *c-myc* (à droite) marqués au ^{32}P . Les lignées cellulaires IARC/EW 2, 3, 7 et 11 ont été précédemment décrites⁴⁹. IARC/EW12 est une lignée cellulaire du sarcome d'Ewing récemment constituée. La lignée IARC/EW7 a été analysée lors d'une autre expérience (non indiquée), avec des résultats analogues. IARC/328 et 316 sont des lignées cellulaires lymphoblastoïdes établies à partir des mêmes malades que les lignées IARC/EW 11 et 12, respectivement. HF-SSV (fournie par K. von der Helm) est une lignée cellulaire de marmouset, transformée par le virus du sarcome simien, qu'on a incluse dans l'analyse comme témoin positif pour l'expression du *sis*

être mises en culture à partir de sarcomes d'Ewing, et une translocation t(11;22) (q24; q12) semble être caractéristique de ces cellules malignes^{49,50}. D'autres chercheurs ont observé des translocations analogues dans du matériel tumoral frais⁵¹.

En vue de déterminer l'importance de ces translocations, des études moléculaires ont cherché à établir si l'oncogène *c-sis*, qui se situe normalement sur le chromosome 22 (q24), est activé après la translocation. L'analyse par la technique Northern indique que ce gène n'est pas activé dans le sarcome d'Ewing⁵² (figure 11).

- e) *Relations entre le caryotype des cellules cancéreuses et les facteurs étiologiques* (D^r F. Mitelman, Département de Génétique clinique, Université de Lund, Suède; DEC/78/13)

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 du laboratoire du D^r Mitelman 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 plus de 5000 cas au total. Un catalogue présentant des données caryotypiques détaillées sur 3844 cas d'aberrations chromosomiques a été publié⁵³. 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 cancérigènes.

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.

⁴⁹ Turc-Carel, C., Philip, I., Berger, M. P., Philip, T. & Lenoir, G. M. (1983) *New Engl. J. Med.*, **30**, 496-498

⁵⁰ Turc-Carel, C., Philip, I., Berger, M. P., Philip, T. & Lenoir, G. M. (1984) *Cancer Genet. Cytogenet.*, **12**, 1-19

⁵¹ Aurias, A., Rimbaut, C., Buffe, D., Duboussset, J. & Mazabraud, A. (1983) *New Engl. J. Med.*, **309**, 496

⁵² Béchet, J. M., Bornkamm, G., Freese, U. K. & Lenoir, G. M. (1984) *New Engl. J. Med.*, **310**, 393

⁵³ Mitelman, F. (1983) *Cytogenet. Cell Genet.*, **36**, 1-515

6. CANCÉROGÈNE PÉRINATALE

- a) *Induction tumorale lors d'études sur plusieurs générations* (D^r A. Likhachev, D^r R. Becker, D^r J. R. P. Cabral, D^r L. Tomatis et Mme D. Galendo, avec le concours du D^r N. P. Napalkov, Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS, DEC/81/33, et du D^r B. N. Hemsworth, Life Science Laboratory, Teeside Polytechnic, Cleveland, Royaume-Uni, DEC/82/01)

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 successives.

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*-tétradécanoyl-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. L'administration de *N*-méthyl-*N*-acétoxydiméthylnitrosamine à des rattes gravides a occasionné une légère méthylation de l'ADN dans divers tissus fœtaux; quelques tumeurs malignes sont apparues chez les descendants⁵⁴. 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'oestrus constant induit après la naissance s'est traduit par un renforcement des effets cancérogènes 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 descendants. 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 cancérogénicité 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 périodes. 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'éthyl-méthanesulfonate 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 unilatérale (mâles), soit à un oestrus constant induit par implantation sous-cutanée de l'ovaire dans la queue après ovariectomie bilatérale.

Des études sont en cours pour évaluer la cancérogénicité éventuelle de produits résultant de la combustion de l'opium (voir p. 44). Une d'elles comporte l'administration par gavage de pyrolysats de morphine dans l'huile d'arachide à des rattes BDVI aux 15^e et 19^e jours de leur gestation et à la dose de 10 mg/kg poids corporel.

- b) *Rôle éventuel des événements prézygotiques* (D^r R. Becker, D^r J. R. P. Cabral et D^r L. Tomatis)

Le traitement de rats mâles à la *N*-éthyl-*N*-nitroso-urée avant l'accouplement, et pendant des périodes correspondant aux stades post-spermatogoniaux du développement des gamètes, a pro-

⁵⁴ Likhachev, A. J. (1984) In: Reznik-Schüller, H., ed., *Perinatal Carcinogenesis*, Boca Raton, FL, CRC Press (sous presse)

voqué chez les descendants une incidence accrue de tumeurs neurogènes⁵⁵. On s'emploie à élargir cette étude afin de déterminer si les descendants réagissent de la même façon lorsqu'on prolonge le délai entre traitement et accouplement de manière à englober les altérations héréditaires induites par la *N*-éthyl-*N*-nitroso-urée dans la spermatogonie.

La modification covalente de l'ADN cellulaire spermatogène par des mutagènes et cancérogènes alcoylants comme la *N*-éthyl-*N*-nitroso-urée, et la réparation ultérieure, éventuelle, de ces lésions de l'ADN, des produits d'addition *O*-alcoylés en particulier, peuvent être reliées à l'augmentation d'incidence des tumeurs du système nerveux qu'on observe chez les descendants obtenus par accouplement deux semaines après le traitement des rats mâles à la *N*-éthyl-*N*-nitroso-urée⁵⁵. C'est pourquoi on s'emploie à déterminer si l'alcoylation de l'ADN cellulaire spermatogène est comparable, en nature et en degré, à celle observée dans l'ADN cellulaire somatique après traitement à la *N*-éthyl-*N*-nitroso-urée. Les activités enzymatiques de réparation de l'ADN seront mesurées *in vitro* avec des extraits acellulaires et des substrats d'ADN alcoylés. A l'aide de ce système, on a mesuré l'activité d'alcoyl-*O*⁶ guanine ADN alcoyltransférase dans des extraits de testicules entiers de rat et des suspensions monocellulaires de cellules spermatogènes. Le fractionnement des suspensions mixtes monocellulaires de cellules spermatogènes par élutriation centrifuge, pour obtenir des populations purifiées de spermatogonie, des spermatocytes pachytènes, des spermatides précoces et des spermatides tardifs fait l'objet d'investigations. Les résultats préliminaires des travaux utilisant des extraits de fractions enrichies en spermatocytes pachytènes (purs > 90%), spermatides précoces (purs à environ 60%) et spermatides tardifs (purs à environ 50%), conduisent à penser que l'activité d'alcoyl-*O*⁶ guanine ADN alcoyltransférase peut être liée à la maturation des gamètes.

On a suggéré que l'augmentation de l'incidence tumorale chez les animaux issus de parents exposés à des mutagènes avant l'accouplement résulterait de la transmission aux descendants d'un génotype prédisposant au cancer. Cette hypothèse peut être vérifiée si l'on compare des enzymes pertinentes, telles que celles qui pourraient limiter la réponse cancérogène chez les descendants de mâles traités par un mutagène et chez ceux d'animaux non traités. On a entrepris une telle étude, au cours de laquelle sera déterminée l'activité de méthyl-*O*⁶ guanine-ADN-méthyltransférase dans divers tissus de témoins et de descendants de rats mâles traités par la *N*-éthyl-*N*-nitroso-urée deux semaines avant l'accouplement. L'emploi de techniques de biologie moléculaire comme la « transfection » de l'ADN peut, par ailleurs, s'avérer offrir un moyen plus direct de vérifier cette hypothèse.

7. RÉUNION SUR LES FACTEURS LIÉS À L'ÂGE EN CANCÉROGÈNESE (D^r A. Likhachev et D^r R. Montesano, avec le concours du D^r V. Anisimov et du D^r N. P. Napalkov, Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS)

Le Centre a organisé, à l'Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS, une réunion qui s'est tenue du 7 au 9 décembre 1983. Divers aspects expérimentaux et épidémiologiques des relations entre cancérogenèse et vieillissement y ont été examinés. En particulier, le rôle de la réparation de l'ADN, du métabolisme, de l'équilibre immunitaire et hormonal dans le processus de cancérogenèse et de vieillissement a fait l'objet de communications, et des écoles de pensée très différentes se sont exprimées. Plus de 20 participants venus d'URSS, d'Europe, du Japon et des Etats-Unis d'Amérique ont assisté à cette réunion, dont le compte rendu est en cours d'impression⁵⁶.

⁵⁵ Tomatis, L., Cabral, J. R. P., Likhachev, A. & Ponomarkov, V. I. (1981) *Int. J. Cancer*, **28**, 475-478

⁵⁶ Likhachev, A., Anisimov, V. & Montesano, R., eds (1984) *Age-related Factors in Carcinogenesis (CIRC, Publication scientifique N° 58)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)

III. COLLECTE DES DONNÉES ET 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. On a commencé de préparer le cinquième volume de la série *Cancer Incidence in Five Continents* (voir p. 22), et l'enquête sur le mélanome malin se poursuit (voir p. 64). L'accumulation des problèmes de confidentialité a stimulé les efforts visant à élaborer un manuel de directives en la matière pour les registres du cancer (voir ci-après).

- i) *Association internationale des Registres du Cancer* (D^r C. S. Muir, Mlle S. Whelan et Mme A. Romanoff, avec le concours du Professeur Pelayo Correa, Louisiana Tumor Registry, New Orleans, LA, Etats-Unis d'Amérique; DEB/73/16)

Le Centre continue d'assurer un secrétariat pour l'Association, qui compte maintenant 162 membres. Des bulletins les informent régulièrement sur les sujets suivants:

- évolution de l'enregistrement du cancer à travers le monde;
- projets et réunions résultant du fait que l'Association a le statut d'organisation non gouvernementale en relations avec l'OMS;
- autres réunions intéressantes; et
- littérature pertinente, résumés de rapports annuels et autres publications des registres notamment.

Une réunion scientifique de l'Association, tenue à Heidelberg, RFA, en septembre 1983, a été ouverte par le D^r H. Geissler, Ministre fédéral de la Santé. Elle avait pour thème «Les avantages de l'enregistrement du cancer pour le cancéreux et la société»; figuraient à son ordre du jour des exposés sur la détection du risque de cancer industriel, les programmes de dépistage, l'intérêt de l'enregistrement du cancer pour les futurs cancéreux, ainsi que tout un éventail de communications traitant des divers aspects de l'enregistrement. Le Centre allemand de Recherche sur le Cancer (Directeur, Professeur H. zur Hausen), qui était l'hôte de la réunion, a accueilli les participants venus de 19 pays. Le Professeur G. Wagner, de l'Institut d'Information, de Documentation et de Statistiques, a assumé l'organisation locale de la réunion.

La prochaine réunion de l'Association se tiendra en septembre 1984 à Fukuoka, Japon, avec le concours d'un comité organisateur local dirigé par le D^r T. Shigematsu, de l'Ecole de Médecine de l'Université de Fukuoka. Son ordre du jour comporte l'examen du rôle des registres du cancer dans les programmes de lutte anticancéreuse de cinq pays différents, dans les recherches étiologiques, ainsi que l'étude des problèmes actuels des registres et des solutions à ces problèmes.

Le Président de l'Association a désigné le D^r T. Mack (Los Angeles County Cancer Surveillance Program, Etats-Unis d'Amérique), pour représenter l'Association au comité de rédaction du volume V de *Cancer Incidence in Five Continents*.

- ii) *Enregistrement du cancer dans les pays de langue romane* (D^r A. Tuyns, D^r J. Estève et Mme J. Nectoux, avec le concours de M. L. Raymond, Registre genevois des Tumeurs, Suisse, et du D^r E. Benhamou, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France)

Une réunion s'est tenue le jour de l'Ascension et le jour suivant à Madrid, au Ministère de la Santé, à l'invitation du D^r E. Martinez Garcia. La conférence inaugurale, qui portait sur «L'approche épidémiologique du problème du cancer» a été prononcée par le D^r Najera Morrondo. Plusieurs autres exposés ont mis en évidence le développement des activités des membres du groupe dans le domaine de l'épidémiologie analytique: cancer de la vessie à Turin et à Genève, et cancer du sein en Espagne et à Milan, par exemple. Des analyses descriptives de l'incidence du cancer et diverses comparaisons entre registres ont été également retracées. Plusieurs nouveaux registres ont présenté leurs premiers résultats. Le Professeur L. Massé, de Rennes, a clos les travaux de la conférence. Comme les années précédentes, le Centre préparera un rapport de la réunion qui sera disponible avant la prochaine conférence, prévue au Portugal, le jour de l'Ascension 1985.

Le groupe ayant également manifesté un intérêt croissant pour les problèmes méthodologiques, une deuxième réunion sur les concepts statistiques en épidémiologie descriptive s'est tenue au Centre, les 4 et 5 novembre 1983, pour examiner le projet d'une publication sur ce sujet. Ce manuel traitera de l'analyse statistique des taux d'incidence, de l'évolution dans le temps et de la survie; il s'adressera à la fois aux épidémiologistes et aux statisticiens travaillant dans les registres du cancer.

- iii) *Confidentialité dans les registres du cancer* (D^r C. S. Muir et Mme E. Démaret)

Une enquête sur les fondements juridiques de l'enregistrement du cancer¹ a mis en évidence que de nombreux registres souhaitent disposer d'un manuel de directives internationalement accepté en matière de confidentialité. Un groupe de travail a été chargé en 1983 de préparer une approche du problème. Sa composition est la suivante: D^r Muir et Mme Démaret, D^r J. T. P. Bonte, Bureau central de Statistiques, Voorburg, Pays-Bas; D^r T. Hakulinen, Registre finlandais du Cancer, Helsinki; D^r W. Hunter, Commission des Communautés européennes, Luxembourg; Mlle G. Pinet, unité de la Législation sanitaire, Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, Copenhague.

Après avoir déterminé le champ d'application d'un tel code, le groupe de travail a demandé au D^r E. Pukkala, du Registre finlandais du Cancer, de préparer un projet. Lors d'une réunion tenue à Lyon du 5 au 7 juin 1984, ce document a servi de base pour élaborer un manuel provisoire de directives, qui a maintenant été envoyé aux membres de l'Association internationale des Registres du Cancer, aux fins d'observations, avant d'être plus largement diffusé par l'entremise de l'OMS et de la CEE.

En l'état actuel, ce projet de code comprend une déclaration sur les buts de la confidentialité, qui reconnaît la nécessité d'établir un équilibre entre le droit au secret d'un individu et son droit à bénéficier, comme ses concitoyens, des connaissances sur l'étiologie, la prévention et le traite-

¹ CIRC (1982) *Rapp. techn. intern. CIRC 82/003*, Lyon

ment du cancer qui résultent de l'enregistrement de cette maladie. Le manuel définit les principes à observer pour protéger la confidentialité des informations, propose des directives pour l'utilisation et la communication des données des registres et énumère diverses mesures particulières susceptibles d'être employées pour protéger la confidentialité.

- iv) *Rôle du registre dans la lutte contre le cancer* (D^r D. M. Parkin et D^r C. S. Muir, avec le concours du D^r G. Wagner, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, RFA)

Après la réunion annuelle de l'Association internationale des Registres du Cancer, tenue en 1983, sur le sujet «Les avantages de l'enregistrement du cancer pour le cancéreux et la société»², l'utilité a été reconnue de publier une monographie qui montrerait les diverses manières d'utiliser les données fournies par les registres du cancer pour planifier et évaluer la lutte contre le cancer. Une publication comprenant des contributions de membres du personnel du Centre et de spécialistes connaissant bien ces aspects de l'enregistrement paraîtra en 1984.

b) *Ordinateurs et enregistrement du cancer*

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

L'élaboration du logiciel nécessaire à un système d'enregistrement du cancer s'est poursuivie, M. P. Delfosse ayant été engagé comme consultant pour une durée de cinq mois en 1983-1984. On a rédigé un jeu complet de programmes, au moyen du langage BASIC, et le système a été testé sur le terrain au Centre anticancéreux de Casablanca, Maroc. Une description de ce système (CANREG) peut être consultée³. On a acquis un micro-ordinateur, doté d'un système qui permet d'étendre considérablement le CANREG, et l'on s'emploie à modifier les programmes existants.

- ii) *Répertoire des ressources informatiques des registres du cancer* (D^r D. M. Parkin, Mme E. Démaret, D^r C. S. Muir et M. M. Smans, avec le concours de M. H. R. Menck, University of Southern California, Department of Family and Preventive Medicine, Los Angeles, CA, Etats-Unis d'Amérique)

Un groupe de travail s'est réuni à Lyon, en juin 1984, pour examiner le projet d'une publication qui énumérerait les logiciels utilisés dans les registres du cancer du monde entier, ainsi que les publications sur la méthodologie de l'enregistrement du cancer. Outre les personnes mentionnées ci-dessus, ce groupe de travail comprenait le D^r P. Crosignani (Institut national pour l'Étude et le Traitement des Tumeurs, Milan, Italie) et M. R. Skeet (South Thames Cancer Registry, Royaume-Uni). La nécessité d'une telle publication a été reconnue, et l'on a décidé qu'elle prendrait la forme d'un répertoire, qui serait régulièrement mis à jour. Les participants sont convenus de préparer le premier volume de cette série, dont M. Menck sera l'éditeur principal, en tant que publication conjointe du CIRC et de l'Association internationale des Registres du Cancer (voir p. 111). Le contenu et la présentation ont été définis, et l'on a élaboré un questionnaire pour obtenir des informations des centres participants. La publication du document est prévue pour 1985.

² CIRC (1983) *Rapport annuel 1983*, Lyon, p. 102

³ Parkin, D. M., Delfosse, P., Smans, M. & Muir, C. S. (1984) *Rapp. techn. intern. CIRC 84/001*, Lyon

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-O 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)

Plusieurs propositions, d'une grande portée, visant à modifier la structure de la *Classification internationale des Maladies* ont été avancées; elles tendent à accroître le nombre des rubriques existantes. Les cancers auxquels étaient jusqu'ici attribués les rubriques 140 à 234, pourraient se voir affecter les rubriques C00 à C99, et peut-être aussi 100 autres, D00 à D99. Lorsque l'unité compétente de la Division des Statistiques sanitaires du Siège de l'OMS aura formulé une proposition définitive, celle-ci sera envoyée aux registres du cancer aux fins d'observations.

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 registre du cancer, tout en reconnaissant que déterminer si deux tumeurs (ou plus) chez un individu sont des cancers primitifs pose un problème d'ordre médical, doit souvent décider en la matière. Pour que ces décisions soient prises de manière uniforme, diverses définitions et règles ont été établies. Comme elles sont plutôt prudentes, elles tendent à réduire, pour le calcul des taux d'incidence, la fréquence d'identification de ces tumeurs. On discute toujours de la question de savoir s'il faut compter deux fois deux tumeurs malignes d'histologie différente mais ayant la même localisation primitive (carcinomes basocellulaire et épidermoïde de la peau, par exemple), et de la manière de compter les cancers apparaissant sur chaque sein.

Le D^r J. Staszewski, ex-membre du Registre du Cancer de Gliwice, Pologne, a analysé les réponses reçues de 38 registres après l'envoi d'une série de projets de définitions et de règles. En se fondant sur ces réponses, on a formulé une autre série de propositions qui, à leur tour, ont suscité des commentaires de 29 registres. Une fois distribuée la dernière version des règles proposées, les registres du cancer qui contribueront au volume VI de *Cancer Incidence in Five Continents* seront priés d'appliquer ces règles pour améliorer la comparabilité.

En Angleterre et au pays de Galles, le système d'enregistrement du cancer utilise le registre du National Health Service pour le repérage des cas de cancer enregistrés, comme moyen de surveillance passive (afin d'identifier les décès et donc, de calculer la survie). On peut donc déterminer les sujets vivants enregistrés comme atteints de deux cancers (ou plus). Des études pilotes conduisent à penser que 61 % d'entre eux représentent de véritables tumeurs malignes primitives multiples

(plutôt que des doubles enregistrements, etc.). L'incidence des deuxième tumeurs en fonction de la localisation du cancer primitif, des caractéristiques du malade, etc. peut donc être étudiée. Un accord de recherches (DEB/83/24) a été conclu avec la London School of Hygiene and Tropical Medicine (Directeur des recherches: D^r M. Coleman), pour entreprendre cette étude.

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

Plusieurs atlas montrant la distribution du cancer sont en préparation dans le cadre du programme de présentation des différences géographiques (voir p. 22).

i) *Atlas de mortalité*

La préparation d'atlas de mortalité pour les pays de la Communauté économique européenne (CEE) se poursuit. Des données au niveau des départements, des comtés ou de leurs équivalents, ont maintenant été reçues d'Angleterre et du pays de Galles, de Belgique, du Danemark, d'Ecosse, de France, d'Italie, d'Irlande du Nord, du Luxembourg, et des Pays-Bas et trois de ces pays ont également envoyé une documentation descriptive. En raison de lois sur la protection de l'information, la RFA a éprouvé des difficultés à fournir des renseignements au niveau du *kreiss* (comté), mais elle peut probablement le faire pour les 31 *bezirk*. On espère recevoir prochainement ces données et ainsi pouvoir en commencer la cartographie.

Une fois dressées les cartes de certains cancers fréquents, les participants se réuniront à Lyon pour examiner leur interprétation et pour de nouvelles analyses.

ii) *Atlas d'incidence*

Ecosse: deux projets d'atlas comprenant plus de 300 cartes, dont 50 en couleurs, ont été élaborés au moyen du système informatique de représentation graphique du Centre et examinés avec les registres du cancer écossais (Coordinateur: D^r I. Kemp, Scottish Information Services Division, Edimbourg). On a révisé le texte descriptif et préparé des projets de commentaires sur les caractéristiques de distribution.

République démocratique allemande: un accord a maintenant été conclu avec le Professeur S. Tanneberg (Akademie der Wissenschaften der GDR, Berlin-Buch) et le D^r W. H. Mehnert (Institut national du Cancer, Académie des Sciences de la RDA, Berlin-Johannisthal) pour la préparation en commun d'un atlas de l'incidence du cancer dans la République démocratique allemande. Des cartes par *kreis* (comté), ont été dressées pour les cancers du poumon et du sein. On les a envoyées à Berlin aux fins d'observations en attendant de recevoir les données pour 1975-1979. Une fois celles-ci incluses et vérifiées, on procédera comme on l'a fait pour l'atlas écossais du cancer.

Autres pays: D^r W. Zatonski (Institut d'Oncologie, Varsovie) s'est déclaré intéressé par la préparation en commun d'un atlas mis à jour sur la mortalité par cancer en Pologne⁴.

Le Professeur E. Marubini et le D^r C. Cislighi (Institut de Biométrie et de Statistiques médicales, Milan, Italie) ont eu des entretiens préliminaires au Centre en vue de collaborer à la préparation d'un atlas de la mortalité par cancer en Italie, qui inclurait les données récentes et décrirait les différences géographiques de l'évolution dans le temps.

⁴ Staszewski, J. (1979) *Regional Differences in Cancer Mortality in 1970-1974 in Poland*

iii) *Présentation et interprétation des données*

Des travaux théoriques ont conduit à choisir une gamme de sept couleurs pour la présentation des taux sur les cartes. Ces couleurs vont du vert au rouge en passant par le jaune: gamme relativement «naturelle» qui suggère, comme les feux de circulation, une gradation allant de la sécurité au danger. Cette solution, cependant, suscitera des difficultés aux sujets daltoniens pour le rouge et le vert. Lorsqu'on examine une carte, pour les localisations de faible incidence en particulier, déterminer à l'inspection si une distribution est aléatoire, ou non, peut être difficile. On a donc entrepris des études statistiques visant à proposer une certaine agrégation de ces cartes.

- e) *Incidence du cancer chez les migrants en Israël* (D^r D. M. Parkin et Mlle O. Bouvy, avec le concours du D^r R. Steinitz et du D^r L. Katz, Centre israélien pour l'Enregistrement du Cancer et des Maladies apparentées, Jérusalem, Israël, DEB/83/19, et du D^r J. Young, National Cancer Institute Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique)

Cet élément du programme d'Epidémiologie descriptive du cancer a pour but de publier des travaux illustrant l'utilité de l'épidémiologie descriptive du cancer, soit pour générer des hypothèses étiologiques, soit pour planifier et évaluer des mesures de lutte anticancéreuse.

Le Registre du Cancer d'Israël consigne le lieu de naissance de tous les malades enregistrés depuis 1960, et, pour les migrants en Israël, l'année de leur immigration. Le Bureau israélien de Statistiques publie des estimations annuelles de la population, par comté et par continent d'origine; il fournit également des estimations par période de migration; aussi peut-on calculer les taux d'incidence de divers cancers chez les personnes ayant immigré de plusieurs pays ou régions, et examiner les variations de ces taux en fonction de la durée de résidence en Israël. On se propose d'étudier les taux calculés d'après les enregistrements effectués au cours de la période 1960-1979. Ces enregistrements sont actuellement confrontés au registre de la population en Israël, afin qu'on puisse les compléter des données manquantes sur le pays d'origine et la période d'immigration. On publiera ces données sous la forme d'une monographie qui comparera les taux d'incidence des différents groupes de migrants, des personnes ayant immigré en Israël et de celles qui résident dans le pays d'origine. L'incidence en fonction de la durée de résidence en Israël sera présentée sous la forme soit de taux d'incidence, soit de rapports proportionnels d'enregistrement.

- f) *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/74/03) (projet financé en partie au titre du contrat N^o 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. Huit répertoires annuels ont maintenant été publiés. Bien que son contenu ait plus que doublé depuis 1976, le *répertoire* semble maintenant tendre vers une stabilisation; le nombre des projets nouveaux entrepris égale à peu près celui des projets achevés ou abandonnés. Le *répertoire* de 1984 renseigne sur 1 213 études effectuées dans 61 pays.

Pour ce qui est du nombre des projets notifiés par pays, le classement demeure le même — les Etats-Unis d'Amérique et le Royaume-Uni restant en tête, suivis par le Japon et le Canada — mais la participation croissante d'autres régions du monde est la bienvenue. Par exemple, le *répertoire* de 1984 comprend plus de 20 projets de recherche en cours dans la République populaire de Chine. Les Pays-Bas sont un autre pays qui accroît sa contribution. 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. Fait remarquable, 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 aux substances chimiques, le *répertoire* du centre d'échanges est doté d'un index de ces substances. Depuis la création de cet index, en 1978, quelque 220 substances et composés chimiques ont été notifiés comme faisant l'objet d'étude. A ce chiffre, le *répertoire* de 1984 ajoute dix autres composés. L'index professionnel, créé en 1981, ne cesse de s'allonger, et en 1984, 15 nouvelles professions sont venues s'ajouter aux 130 qu'il comprenait déjà. 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 laissait prévoir l'importance présentement accordée à la promotion en cancérogenèse expérimentale, peu d'études épidémiologiques ont été effectuées sur ce sujet. La nécessité d'incorporer de nouveaux mots clés peut révéler de nouveaux domaines d'intérêt: au nombre de ceux ajoutés en 1984 figurent l'hémophilie, les éléments transuraniens, les graisses, les fruits/légumes et la protection. Un autre terme de plus en plus employé est «data resource».

La documentation du centre d'échanges est largement utilisée: elle est incorporée aux bases de données CANCERPROJ et RPROJ de l'International Cancer Research Data Bank Program des Etats-Unis d'Amérique.

2. ÉLABORATION DE MÉTHODES STATISTIQUES

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

- i) *Analyse des études de cohorte* (D^r N. E. Day, avec le concours du Professeur N. E. Breslow, University of Washington, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique)

Le contenu prévu de cette publication a été décrit l'an dernier⁵. Les travaux se sont poursuivis, et la monographie devrait être achevée pour la fin de 1984.

- ii) *Conception et analyse 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)

La préparation de cette monographie s'est poursuivie au cours de l'année. Des réunions se sont tenues en juin 1983 et avril 1984 pour examiner le manuscrit, qui fait maintenant l'objet d'une mise au point finale.

⁵ CIRC (1983) *Rapport annuel 1983*, Lyon, p. 108

b) *Elaboration de méthodes statistiques*

- i) *Méthodes statistiques pour les études épidémiologiques* (D^r N. E. Day, D^r J. Wahrendorf, D^r J. M. Kaldor 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; D^r D. Clayton, University of Leicester, Royaume-Uni; D^r L. Edler, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, RFA; M. P. Smith, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres; D^r A. Tzonou, Université d'Athènes)

On s'est surtout intéressé, cette année, aux effets des erreurs de mesure de l'exposition sur les conclusions tirées des études analytiques et épidémiologiques. Outre une sous-estimation du degré réel de risque, ces erreurs peuvent déterminer une impossibilité de rechercher les variables de confusion, une forme inexacte des courbes dose-réponse⁶ et une distorsion des interactions entre deux variables d'exposition ou davantage. On s'emploie à examiner quantitativement dans quelle mesure ces effets sont dus à un classement erroné. En outre, on étudie les moyens par lesquels une modification du plan d'étude peut aider à maîtriser ces distorsions.

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

Une méthode d'analyse des expériences de cancérogénicité avec double exposition a été mise au point pour les cas où l'on a enregistré le contexte d'observation de la tumeur et pris en compte la mortalité intercurrente. Cette méthode a servi à l'analyse d'une étude sur l'oxyde de plutonium et le benzo [a] pyrène, dont on a pu montrer que les effets conjugués sont décrits par un modèle multiplicatif⁷.

On a commencé d'analyser les résultats d'une étude portant sur 24 192 souris femelles BALB/c traitées par diverses doses d'acétylamino-2 fluorène et examinées après plusieurs sacrifices programmés, afin de déterminer l'association entre les types tumoraux.

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

Pour perfectionner les méthodes non paramétriques d'analyse des résultats des tests d'Ames, on a élaboré des tableaux statistiques simples qui permettent d'évaluer la signification statistique de ces résultats expérimentaux après des calculs élémentaires seulement⁸.

On a entrepris de passer en revue les problèmes statistiques que posent les expériences de mutagénicité — tests de signification et d'estimation des effets notamment — pour une meilleure évaluation quantitative de leurs résultats.

- c) *Estimation quantitative du risque de cancer* (D^r J. Kaldor et D^r N. E. Day, avec le soutien financier de la Communauté économique européenne)

L'estimation quantitative du risque de cancer consiste à associer des données épidémiologiques et, peut-être aussi, de laboratoire pour apprécier l'augmentation de risque provoquée par

⁶ Blettner, M. & Wahrendorf, J. (1984) *Meth. Inform. Med.*, 23, 37-40

⁷ Métivier, H., Wahrendorf, J. & Massé, R. (1984) *Br. J. Cancer* (sous presse)

⁸ Wahrendorf, J., Mahon, G. A. T. & Schumacher, M. (1984) (soumis pour publication)

l'exposition à un cancérigène. Les données épidémiologiques sont rarement suffisantes pour estimer le risque, en raison principalement de l'absence de populations exposées depuis assez longtemps, ou d'une taille suffisante pour qu'un risque élevé puisse être détecté. Même lorsqu'on dispose de données épidémiologiques sur l'exposition, l'estimation du risque est rendue complexe par la nécessité de simuler exactement les effets sur le risque des faibles niveaux d'exposition, et de facteurs temporels comme l'âge au moment de l'exposition et la durée écoulée depuis l'exposition.

Une analyse de la littérature publiée sur les substances cancérigènes pour l'homme (d'après le *Supplément N° 4 des Monographies du CIRC*) a révélé que si, en général, les données épidémiologiques existantes indiquent nettement les effets cancérigènes des composés ou des expositions étudiés, les données raisonnables concernant les doses font habituellement défaut. On a préparé un rapport provisoire⁹, qui résume la littérature pertinente pour trois de ces expositions.

Pour un petit nombre d'expositions humaines — au tabac, à l'alcool, aux rayonnements et à l'amiante (cette dernière étant la seule examinée dans la série des *Monographies du CIRC*) — on dispose d'informations relativement bonnes concernant la dose. Une étude a été préparée¹⁰, qui résume les observations sur la dose-réponse à ces agents. On s'est également livré à des calculs pour mettre en évidence l'ampleur du risque qu'une étude épidémiologique permettrait de détecter, et les conséquences d'une stratégie d'interpolation tenant compte de la possibilité d'une linéarité aux faibles doses, lorsque en fait, à ces doses, la dose-réponse est plate¹¹.

Dans certaines études épidémiologiques, l'excédent de cas de cancer observé est suffisant pour qu'on puisse comparer divers modèles de risque, même en l'absence de mesures d'exposition. Au pays de Galles, les travailleurs d'une raffinerie de nickel, déjà précédemment étudiés¹², accusaient un taux de mortalité par cancer du poulmon cinq fois supérieur aux taux nationaux, et l'on a observé 56 décès par cancer nasal alors que moins d'un était prévisible. On a réanalysé ces données, et découvert que des modèles tout à fait différents convenaient pour ces deux cancers¹³.

En l'absence d'études sur l'homme, le risque doit être estimé à partir d'épreuves de cancérogénicité chez l'animal ou même de tests *in vitro*. On continue d'étudier l'analyse des résultats des tests de courte durée ainsi que la relation quantitative entre cancérogénicité et mutagénicité¹⁴.

d) *Evaluation des programmes de dépistage précoce*

- i) *Développements théoriques* (D^r N. E. Day, avec le concours du D^r A. Sasco et du Professeur S. D. Walter, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada)

L'utilité de la méthode cas-témoins pour évaluer les programmes de dépistage est aujourd'hui de mieux en mieux reconnue^{15, 16}. Le plan d'étude approprié dépend cependant de la nature du test de détection, selon qu'il vise en premier lieu à déceler des lésions précancéreuses ou un cancer précoce. Un article décrivant les deux approches a été soumis pour publication¹⁶.

⁹ Report to EEC, Internal Report

¹⁰ Day, N. E. (1984) In: Krewski, D., ed., *Toxicological Risk Assessment*, New York, CRC Press (sous presse)

¹¹ Kaldor, J. M. & Day, N. E. (1984) In: *Risk Quantitation and Regulatory Policy (Banbury Report)*, Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory (sous presse)

¹² Doll, R., Morgan, L. G. & Speizer, F. E. (1970) *Br. J. Cancer*, **24**, 623-632

¹³ Kaldor, J. M., Peto, J., Day, N. E., Doll, R., Herman, C. & Morgan, L. (1984) (soumis pour publication)

¹⁴ McCann, J., Horn, L. & Kaldor, J. M. (1984) *Mutat. Res.*, **134**, 1-47

¹⁵ Morrison, A. S. (1982) *Am. J. Epidemiol.*, **115**, 6-8

¹⁶ Weiss, N. S. (1983) *Am. J. Epidemiol.*, **118**, 457-460

Les résultats des études cas-témoins peuvent servir à évaluer le degré de protection conféré par le test, mais aussi à estimer les paramètres d'histoire naturelle. On s'emploie à mettre au point les méthodes statistiques nécessitées par cette approche.

ii) *Dépistage du cancer du col utérin*

- 1) *Estimation des paramètres d'histoire naturelle* (D^r N. E. Day, D^r D. M. Parkin, Mlle S. Moss 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. Malcker, 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, 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)

Lors d'une réunion tenue à Copenhague en 1983, avec le soutien partiel du Registre danois du Cancer et du Bureau européen de l'OMS, la plupart des centres participant à l'étude ont exposé leurs résultats. Dans les autres centres, les travaux sont presque terminés. On se propose de présenter un résumé de l'ensemble du matériel à une réunion que l'UICC et le CIRC organiseront conjointement à Lyon en novembre 1984. Les résultats seront intégralement publiés par la suite en tant que Publication scientifique du CIRC.

Une approche cas-témoins s'avère utile pour la présentation résumée et unifiée des résultats, même lorsqu'on a initialement choisi une méthode de cohorte. Certaines données émanant d'Aberdeen (tableau 23) indiquent que, dans un programme de haute qualité, le dépistage du cancer du col utérin produit peu de résultats faussement négatifs et que la durée de l'état préinvasif (carcinome *in situ* ou dysplasie) est rarement inférieure à cinq ans. On observe, malheureusement,

Tableau 23. Antécédents de dépistage des cas de cancer du col utérin diagnostiqués lors du dépistage, comparativement aux témoins appariés (série d'Aberdeen)

	Pas de frottis négatif antérieur	Mois écoulés depuis le dernier frottis négatif						
		0-11	12-23	24-35	36-47	48-71	72-119	120+
Tous les cas	48	0	1	1	5	14	5	6
Témoins	67	15	57	36	50	139	19	17
Protection rel.	1,0		76,4	33,7	13,1	11,4	5,0	2,7
Cas aux stades IA/B seulement	26	0	1	3	11	4	4	
Témoins	41	10	35	28	24	90	14	8
Protection rel.	1,0		35,1	19,0	8,4	5,9	3,2	1,6

d'importantes variations selon les centres, ce qui laisse à penser que la qualité du dépistage, plutôt que l'histoire naturelle de la maladie, peut être le facteur qui détermine l'efficacité d'un programme.

2) *Simulation informatique du dépistage par cytologie cervicale*

On a mis au point un modèle informatique qui vise à simuler les événements démographiques, l'histoire naturelle de la maladie et l'activité de dépistage dans une population «réaliste» au cours d'une durée de 30 ans. Ce modèle utilise une méthode de micro-simulation qui permet de faire dépendre des événements passés les antécédents de vie et de dépistage individuels. Ces approches offrent de nombreux avantages par rapport aux modèles antérieurement décrits, lesquels n'examinent les résultats théoriques de l'activité de dépistage que dans des cohortes uniques, ou imposent des restrictions aux paramètres d'histoire naturelle (distribution des temps de séjour dans les états précliniquement détectables, par exemple) qu'on peut incorporer. Ce modèle est capable d'examiner des politiques de dépistage complexes comportant des examens à des âges et ou à des intervalles fixes, ainsi que des tests «individuels» (pendant la grossesse, lors d'un examen gynécologique ou d'une consultation de planification familiale, par exemple).

On étudie présentement les répercussions de différentes politiques de dépistage recommandées pour la population de l'Angleterre et du pays de Galles, en utilisant des paramètres d'histoire naturelle obtenus comme il est indiqué ci-dessus¹⁷.

- iii) *Dépistage du cancer du sein* (D^r N. E. Day, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r B. J. A. Collette, Preventicon, Utrecht, Pays-Bas; Professeur F. de Waard, Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas; D^r A. Verbeek, Université de Nimègue, Pays-Bas; D^r L. Tabar, Hôpital de Falun, Département de Mammographie, Falun, Suède; D^r H. Tulinius, Registre islandais du Cancer, Reykjavik; D^r S. D. Walter, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada)

1) *Des études cas-témoins* ont été effectuées à Utrecht et à Nimègue pour évaluer les effets du dépistage du cancer du sein sur la mortalité ultérieure par cette tumeur. On en a publié les résultats^{17, 18}. A Utrecht, le dépistage comportait une mammographie et un examen physique et il s'adressait aux femmes âgées de plus de 50 ans¹⁹. Le risque relatif de décès par cancer du sein chez les femmes concernées s'est avéré être de 0,31 (limites de confiance à 95%, 0,13-0,70). A Nimègue, le dépistage se limitait à une mammographie unique et il portait sur des femmes âgées de 35 à 65 ans. Le risque relatif correspondant était de 0,48 (0,23-1,00).

2) *Histoire naturelle*. Si l'on compare les résultats obtenus à Utrecht à ceux de l'étude initiale effectuée à New York (étude HIP), on constate qu'à Utrecht, avec l'emploi de techniques de mammographie plus modernes, la sensibilité était meilleure et la durée de la phase préclinique détectable plus longue. Ces données ont été présentées lors d'une réunion de l'UICC tenue à Venise en novembre 1983. Il est prévu une analyse conjointe des résultats des deux programmes de dépistage néerlandais et du programme mis en œuvre à Kopperberg. Ce dernier est une étude avec répartition aléatoire.

3) *Conséquences pour les politiques nationales de dépistage*. Avec le concours du Ministère islandais de la Santé, une réunion a été organisée à Reykjavik, les 11 et 12 avril 1984, pour passer en

¹⁷ Colette, B., Rombach, J. J., Day, N. E. & de Waard, F. (1984) *Lancet*, i, 1224-1226

¹⁸ Verbeek, A. L. M., Holland, R., Sturmans, F., Hendriks, J. H. C. L., Mravunac, M. & Day, N. E. (1984) *Lancet*, i, 1222-1224

¹⁹ de Waard, F., Collette, H. J. A., Rombach, J. J., Baanders-van Halewijn, E. A. & Honing, C. (1984) *J. chron. Dis.*, 37, 1-44

revue les données les plus récentes sur l'efficacité du dépistage du cancer du sein, et aider les autorités islandaises à déterminer l'importance à lui accorder dans leur programme de dépistage précoce couvrant toute la population. Les participants étaient les suivants: D^r S. Bjornsson, Association anticancéreuse islandaise, Reykjavik; D^r A. Brekkan, Hôpital national, Reykjavik; D^r J. Chamberlain, Royal Marsden Hospital, Sutton, Surrey, Royaume-Uni; D^r B. Collette et D^r F. de Waard, Preventicon, Utrecht, Pays-Bas; D^r N. E. Day, CIRC; D^r G. Geirsson, Programme de Dépistage précoce, Reykjavik; D^r A. Grimsson, Ministère de la Santé, Reykjavik; M. G. Hall, Ministère des Finances, Reykjavik; D^r R. Kristjansdottir, Registre islandais du Cancer, Reykjavik; D^r S. S. Magnusson, Hôpital national, Reykjavik; Professeur A. B. Miller, National Cancer Institute, Toronto, Ontario, Canada; D^r O. Olafsson, Directeur, Service médical, Reykjavik; D^r B. Sigfusson, Malmö, Suède; D^r K. Sigurdsson, Programme de Dépistage précoce, Reykjavik; D^r P. Sugurdsson, Ministère de la Santé, Reykjavik; D^r H. Sigvaldason, Registre islandais du Cancer, Reykjavik; D^r G. Snaedal, Association anticancéreuse islandaise, Reykjavik; D^r L. Tabar, Hôpital de Falun, Département de Mammographie, Falun, Suède; D^r M. S. Tzechkovski, OMS, Genève; D^r H. Tulinius, Registre islandais du Cancer, Reykjavik.

Un résumé du compte rendu et des recommandations sont en préparation aux fins de publication.

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, 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/81/27; D^r O. Møller-Jensen et D^r H. Storm, Registre danois du Cancer, Copenhague, DEB/81/18; D^r M. Hakama et D^r R. A. Rimpelä, Registre finlandais du Cancer, Helsinki, DEB/81/29; D^r K. E. Kjørstad, Hôpital radiologique norvégien, et Association norvégienne contre le Cancer, Oslo, DEB/81/30, DEB/83/04; D^r F. Pettersson, Hôpital Karolinska, Stockholm, et D^r B. Malke, Registre suédois du Cancer, Stockholm, DEB/81/31; D^r V. Pompe-Kirn, Registre slovène du Cancer, Institut d'Oncologie, Ljubljana, Yougoslavie, DEB/81/36; D^r A. B. Miller, National Cancer Institute of Canada, Toronto, Canada, DEB/82/03; D^r F. Berrino, Institut national pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Milan, Italie, DEB/82/04; D^r R. Frischkorn, Clinique universitaire des Femmes, Göttingen, RFA, DEB/82/05; D^r Z. Hlasivec et D^r V. Kubec, Institut de Radiothérapie, Centre d'Oncologie, Prague, DEB/82/07; Professeur D. von Fournier, Clinique universitaire des Femmes, Heidelberg, RFA, DEB/82/08; Professeur H. Lochmüller, Clinique universitaire des Femmes, Munich, RFA, DEB/82/09; D^r E. A. Clarke, Ontario Cancer Treatment and Research Foundation, Toronto, Canada, DEB/82/11; D^r H. Kucera, Clinique de Gynécologie, Université de Vienne, DEB/82/12; Professeur N. W. Choi, Manitoba Cancer Treatment and Research Foundation, Winnipeg, Manitoba, Canada, DEB/82/13; D^r K. Sigurdsson et D^r H. Tulinius, Registre islandais du Cancer, Reykjavik, DEB/83/03; D^r J. D. Boice, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-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 Etats-Unis).

Cette étude a pour but d'examiner les risques associés à l'exposition à des doses faibles et modérées de rayonnements ionisants. Les rapports annuels antérieurs l'ont décrite et elle prolonge une étude internationale sur l'incidence de la leucémie après radiothérapie pour cancer du col utérin. Un grand nombre de cliniques d'Europe et des Etats-Unis d'Amérique ont participé à l'étude sur la leucémie, qui était patronnée par l'OMS. Les modalités de l'étude sont les suivantes :

1) *Etude de cohorte dans les registres du cancer.* Quinze registres ont recruté, pour cette étude, quelque 180 000 malades atteintes de cancer du col utérin, au total. L'incidence des deuxièmes tumeurs primitives dans ces cohortes a été comparée, pour chaque localisation, à l'incidence du cancer primitif dans la population générale. Les analyses ont été effectuées par stade du cancer du col (invasif ou *in situ*) et par traitement (irradiation ou non). Les conclusions de cette étude ont fait l'objet d'une Publication scientifique du CIRC²⁰.

2) *Etudes cas-témoins dans les registres et cliniques du cancer.* L'étude de cohorte n'apportait pas de renseignements précis sur la radiothérapie des malades et elle ne permettait que de les classer grossièrement en irradiées et non irradiées. Afin de décrire les relations dose-réponse, on entreprendra des études cas-témoins où la radiothérapie de chaque malade choisie sera exposée en détail. Un comité de dosimétrie, présidé par le D^r M. Stovall, MD. Anderson Hospital and Tumor Institute, Houston, Texas, Etats-Unis d'Amérique, s'emploie à élaborer des méthodes d'estimation des doses délivrées aux divers organes, à partir d'informations précises sur chaque cas. L'étude de cohorte dans les registres a fourni le cadre nécessaire pour le choix des cas et des témoins, ainsi que les éléments de base pour déterminer les deuxièmes tumeurs primitives à inclure dans les études cas-témoins. Dans les cliniques, la surveillance exercée au cours de l'étude initiale sur la leucémie a été prolongée presque jusqu'à aujourd'hui. Quelques registres ont inclus dans l'étude de nouvelles cohortes de malades, élargissant ainsi considérablement la contribution des cliniques. Les cas ont été choisis dans les cohortes de malades qui avaient été atteintes d'un deuxième cancer primitif répondant à certains critères de localisation et de temps. Pour chaque cas, on a choisi deux témoins (quatre pour les leucémiques), appariés selon l'année et l'âge au moment du diagnostic de cancer du col, parmi les sujets ayant une durée de survie au moins aussi longue que celle du cas. Le nombre total des cas inclus par les centres qui participent au segment européen de cette étude est estimé à 3000. Plusieurs centres ont achevé l'exploitation des archives hospitalières pour les malades choisies, et tous devraient avoir achevé la collecte des données pour le début de 1985.

- ii) *Deuxièmes tumeurs primitives après chimiothérapie du cancer* (D^r N. E. Day et D^r J. M. Kaldor, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r J. Cuzick, Imperial Cancer Research Fund, Londres; D^r W. H. Mehnert, Registre du Cancer de la République démocratique allemande, Berlin-Buch; D^r R. Simard et D^r P. Ghadiri, Institut du Cancer de Montréal, Québec, Canada)

C'est un fait bien établi que des agents chimiothérapeutiques, comme la radiothérapie, peuvent induire une leucémie et, peut-être aussi, d'autres tumeurs chez les malades traités. Cette issue, de toute évidence, n'est pas souhaitable, mais elle constitue l'une des rares situations où l'on peut mesurer exactement l'exposition humaine aux agents cancérigènes.

²⁰ Day, N. E. & Boice, J. D., Jr, eds (1984) *Second Cancer in Relation to Radiation Treatment for Cervical Cancer* (CIRC, Publication scientifique No 52), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer

Un groupe comprenant de nombreux participants à l'étude radiologique du Centre sur le cancer du col, ainsi que des représentants d'autres registres du cancer et centres de traitement européens, a été constitué pour poursuivre l'étude des deuxièmes tumeurs après chimiothérapie. Lors d'une première réunion, tenue en janvier 1983, il a été décidé que les registres mettraient en tableaux les nombres observés et théoriques de deuxièmes tumeurs primitives, consécutivement aux cancers de l'ovaire ou des testicules, ou à la maladie de Hodgkin, néoplasmes pour lesquels la chimiothérapie est largement utilisée. Quelques résultats préliminaires ont été présentés et examinés lors d'une deuxième réunion tenue en mars 1984.

Comme prévu, plusieurs registres (Danemark, Suède, Norvège et South Thames) ont signalé un fort excédent de leucémies chez les malades atteints des premières tumeurs primitives choisies (144 observées contre 50,6 théoriques, dans les quatre registres, un an ou plus après le diagnostic de la première tumeur primitive). On a également constaté des excédents de tumeurs solides — deuxièmes cancers primitifs de la vessie et du poumon notamment. Certains centres de traitement ont aussi fait état d'un nombre accru de leucémies et autres cancers chez les malades traités.

Il ressort donc de ces premiers résultats que la documentation des registres est assez sensible pour révéler un excédent de risque de cancer chez les cancéreux. Pour relier ce risque directement à l'administration de la chimiothérapie, il faut exploiter des renseignements détaillés et comparer, quant au type et à la dose des agents chimiques employés, les cas diagnostiqués comme présentant une deuxième tumeur primitive et les témoins diagnostiqués comme ne présentant que la même tumeur primitive que les cas. Un protocole et une formule d'exploitation des archives hospitalières sont en préparation pour cette étude cas-témoins; ils devraient être disponibles pour la fin de 1984.

L'un des registres participants (République démocratique allemande) a déjà entrepris une étude cas-témoins sur la leucémie en tant que deuxième tumeur primitive après un cancer ovarien. Selon les résultats préliminaires, le risque relatif de leucémie associé au traitement par le cyclophosphamide serait au moins vingt fois plus élevé.

iii) *Faisabilité d'une étude sur l'épidémiologie du cancer dans le cadre d'un projet relatif aux maladies cardio-vasculaires* (Dr 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 pays, consiste 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 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. On a demandé aux centres qui conduisent leurs enquêtes dans des régions couvertes par des registres du cancer, d'indiquer la nature de leurs investigations alimentaires: selon les conditions locales et les buts de l'enquête, diverses méthodes sont appliquées pour évaluer les habitudes alimentaires. Des mesures ont été prises pour assurer la comparabilité des informations quantitatives fournies par les centres, ce qui serait indispensable pour grouper toutes les populations enquêtées en une seule cohorte. On a donc proposé un questionnaire sur la fréquence des aliments, semblable pour tous les centres, afin de compléter les rappels sur 24 heures et les enregistrements pendant trois ou sept jours. La taille éventuelle de la cohorte a été estimée et l'on a calculé les nombres théoriques de cancers des principales localisations pour différentes

durées de «suivi». On envisage d'exécuter l'étude phase par phase, ce qui permettrait de bien contrôler la qualité des données et d'inclure dans l'enquête plusieurs objectifs intermédiaires comme la mise en corrélation des habitudes alimentaires avec l'incidence du cancer.

iv) *Coordination des recherches cliniques et épidémiologiques* (D^r J. Wahrendorf et D^r A. Walker)

Bien des informations recueillies sur les malades lors des essais cliniques pour le traitement du cancer peuvent aussi être utiles pour élucider l'étiologie de la maladie. On a préparé une évaluation critique de cet aspect, qui analyse les paramètres cliniques particulièrement intéressants, décrit les investigations épidémiologiques possibles et définit les besoins logistiques²¹.

f) *Effets des erreurs de classement dans les réponses par catégories* (D^r A. Walker et Mlle M. Blettner)

Le classement erroné du degré d'exposition à un agent étudié est un problème auquel la recherche épidémiologique se heurte souvent. Nous avons étudié l'ampleur des erreurs de classement lorsque des individus sont répartis en catégories ordonnées selon une mesure imparfaite, et calculé de combien il faut augmenter les dimensions de l'étude pour contrebalancer la perte d'exactitude. Pour une situation caractéristique (cinq niveaux d'exposition; risque moyen, 4%; gradient de risque de un à trois; niveau alpha, 5%; puissance, 95%), le tableau 24 indique l'accroissement de taille nécessaire lorsque la mesure d'exposition utilisée a une corrélation moins que parfaite avec le niveau véritable de l'exposition.

Tableau 24. Taille nécessaire de l'échantillon

Corrélation entre la valeur réelle et la mesure obtenue	Etude cas-témoins avec un témoin par cas (Nbre de cas)	Etude de cohorte	
		Taille de la cohorte	Nombre théorique de cas
1,0	430	2496	100
0,9	584	3422	137
0,8	758	4466	179
0,7	1011	5984	239
0,6	1401	8321	333
0,5	2046	12192	488

3. MÉTHODES DE DÉTECTION DES CANCÉROGÈNES

a) *Tests de courte durée pour la détection des cancérogènes/mutagènes* (M. C. Malaveille et Mme G. Brun)

Les nouvelles souches d'épreuve TA102 et TA104 de *Salmonella typhimurium* préparées par le D^r B. Ames, se sont avérées détecter comme mutagènes plusieurs cancérogènes que les souches

²¹ Wahrendorf, J. & Walker, A. M. (1984) (soumis pour publication)

classiques ne permettaient pas de déceler. Afin de mieux évaluer l'intérêt de ces nouvelles souches, on a testé divers cancérigènes (diéthylstilboestrol, thio-urée, dioxane-1,4, safrol, uréthane, thio-acétamide, hexaméthylphosphoramide et aminotriazole), qui ne sont pas mutagènes dans les épreuves *Salmonella*/microsome et *Salmonella*/hépatocyte de rat²², lorsqu'on utilise des souches d'épreuve classiques. Les expériences ont été réalisées par incorporation en gélose et incubation liquide en présence ou non d'un système d'activation métabolique. Le diéthylstilboestrol, le safrol et l'hexaméthylphosphoramide ne sont apparus faiblement mutagènes que dans la souche TA104, en présence d'un système d'activation métabolique, lors d'une épreuve d'incubation liquide. Le dioxane-1,4 a induit une faible mutagénicité directe dans les souches TA104 et TA102 lors d'une épreuve d'incorporation en gélose. Tous les autres composés testés étaient dépourvus d'activité mutagène. Etant donné la faible réponse mutagène observée, on entreprendra cependant d'autres expériences pour déterminer l'utilité de ces nouvelles souches d'épreuve.

b) *Formation endogène et détection des cancérigènes*

- i) *Etudes sur la catalyse de la N-nitrosation par les bactéries* (Mlle S. Calmels, M. H. Ohshima et D^r H. Bartsch, avec le concours des chercheurs ci-après: Professeur A. Gounot, Université Claude-Bernard, Lyon, France; Professeur P. Vincent, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France; Professeur H. Leclerc, INSERM, Villeneuve-d'Ascq, France; D^r K. Suzuki et D^r T. Mitsuoka, Institut de Recherches physiques et chimiques, Saitama, Japon)

Comme la catalyse bactérienne de la nitrosation endogène a été supposée jouer un rôle important dans l'étiologie de certains cancers humains — de l'estomac²³ et de la vessie²⁴, par exemple — notre laboratoire a entrepris, en 1983, des études sur la formation microbienne des composés *N*-nitrosés. Trente-cinq souches de diverses bactéries et une souche de *Candida*, isolées par le Professeur Vincent de trachée, d'urine, de sang et de selles d'homme, ont fait l'objet d'un examen pour déterminer leur aptitude à former de la *N*-nitrosomorpholine à partir de morpholine et de nitrite, au pH neutre; 25 souches bactériennes ont manifesté une activité de nitrosation, dont 18 sur 19 d'*Escherichia coli* et trois sur huit de *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus morgani*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* et *Neisseria*.

Des études cinétiques ont été réalisées avec des cellules quiescentes d'*E. coli* A 10 (fournies par les D^rs Suzuki et Mitsuoka²⁵). La formation de *N*-nitrosomorpholine s'est avérée optimale au pH 7,25, et elle était proportionnelle à la durée d'incubation et au nombre de cellules; la réaction suivait la cinétique de Michaelis-Menten. Le tableau 25 indique la spécificité de substrat pour plusieurs amines. On n'a pas observé d'effet catalytique lorsqu'étaient utilisées des cellules bouillies, traitées à l'acide ou alcalinisées. Ces résultats²⁶ indiquent que la nitrosation est catalysée soit par une ou des enzymes bactériennes, soit par quelque produit métabolique instable, moyennant une réaction non enzymatique. On s'efforce actuellement de caractériser ce processus catalytique dans *E. coli*. Par ailleurs, des souches bactériennes, isolées et identifiées dans des échantillons de

²² CIRC (1983) *Rapport annuel 1983*, Lyon, p. 116

²³ Correa, P., Haenszel, W., Cuello, C., Tannenbaum, S. & Archer, M. (1975) *Lancet*, ii, 58-59

²⁴ Hawksworth, G. M. & Hill, M. J. (1971) *Br. J. Cancer*, 25, 520-526

²⁵ Suzuki, K. & Mitsuoka, T. (1984) In: O'Neill, I. K., von Borstel, R. C., Miller, C. T., Long, J. E. & Bartsch, H., eds, *N-Nitroso Compounds: Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer* (CIRC, Publication scientifique No 57), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)

²⁶ Calmels, S. (1984) *Rapport de stage pour le D.E.A., Université Claude-Bernard, Lyon, et l'École nationale vétérinaire, juillet 1984*

Tableau 25. Spécificité de substrat pour la nitrosation de plusieurs amines catalysée par *Escherichia coli* A 10^a

Amine	pK ^a	Production de nitrosamine (nmol/ml par mg de protéine par heure)
Pyrrolidine	11,27	1,6 (1) ^b
Pipéridine	11,2	1,4 (0,9)
Diméthylamine	10,72	5,0 (3,2)
N-Méthylbenzylamine	9,54	14,0 (9)
L-Proline	—	3,2 (2)
Morpholine	8,7	154,2 (100)
Aminopyrine	5,04	17,0 (11)

^a Les réactions ont eu lieu dans un milieu contenant 0,1 mol/L de tampon Tris-HCl, pH 7,2, 25 mmol/l d'amine, 25 mmol/l de nitrite de sodium et 1 ml de suspension cellulaire intacte (10 mg comme protéine par ml) d'*E. coli* A 10 dans un volume total de 5 ml à 37°C pendant 1 heure.

^b Production, en %, de la nitrosamine par rapport à celle de *N*-nitrosomorpholine

suc gastrique de malades présentant une gastrite atrophique chronique et des échantillons d'urine de sujets présentant une infection de la vessie, font l'objet de tests visant à déterminer leur aptitude à catalyser la nitrosation.

ii) *Nouveaux composés N-nitrosés dans l'urine humaine – identification et formation*
(M. H. Ohshima, D^r I. K. O'Neill, D^r M. Friesen, M. J.-C. Béréziat et Mlle M.-C. Bourgade)

Nous avons précédemment signalé la présence, dans l'urine humaine, de nouveaux acides *N*-nitroso-aminés sulfurés — *N*-nitrosothiazolidine acide carboxylique-4 (NTCA) et isomères *trans*- et *cis*- du *N*-nitroso-méthyl-2 thiazolidine acide carboxylique-4 (NMTCA)^{27, 28}. 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, en Italie et au Japon; mais leur origine demeure inconnue. Comme la quantité de composés *N*-nitrosés formés dans l'organisme humain *in vivo*, ou pendant le stockage des denrées alimentaires, peut dépendre en partie de la chimie et de la cinétique de la *N*-nitrosation, nous avons étudié la formation de ce nouveau type d'analogue d'acide *N*-nitroso-aminé *in vitro* et chez le rat *in vivo*.

Le NTCA et le NMTCA ont été aisément formés *in vitro* après nitrosation au pH acide de leur précurseur respectif — thiazolidine acide carboxylique-4 (TCA) ou méthyl-2 thiazolidine acide carboxylique-4 (MTCA). Comme ces derniers composés peuvent se former par réaction de la L-cystéine avec le formaldéhyde ou l'acétaldéhyde, respectivement, le NTCA et le NMTCA ont été également formés par réaction de la L-cystéine avec l'aldéhyde respectif et le nitrite au pH optimal (2,5 pour le NTCA et 4,5 pour le NMTCA). Jusqu'à 95% du NTCA et du NMTCA, administrés par voie buccale à des rats à jeun, ont été récupérés dans leur urine et leurs excréments en l'espace de deux jours. L'administration de TCA ou de MTCA avec du nitrite accroissait l'excrétion urinaire du NTCA et du NMTCA, de même que la coadministration de L-cystéine, de nitrite et de l'aldéhyde respectif.

²⁷ Ohshima, H., Friesen, M., O'Neill, I. K. & Bartsch, H. (1983) *Cancer Lett.*, **20**, 183-190

²⁸ Ohshima, H., O'Neill, I. K., Friesen, M., Pignatelli, B. & Bartsch, H. (1984) In: O'Neill, I. K., von Borstel, R. C., Long, J. E., Miller, C. T. & Bartsch, H., eds, *N-Nitroso Compounds: Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer* (CIRC, Publication scientifique No 57), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)

On a également détecté le NTCA et le NMTCA dans l'urine de 24 heures de volontaires humains, les fumeurs tendant à en excréter de plus fortes quantités que les non-fumeurs. Mais les niveaux journaliers d'excrétion étaient variables, et une alimentation complétée d'acide ascorbique a sensiblement réduit la quantité totale d'acides nitroso-aminés (voir la figure 3, p. 43). La présence de NTCA et de NMTCA dans l'urine humaine peut s'expliquer comme suit: 1) apport de composés *N*-nitrosés préformés; 2) apport de thiazolidine acide carboxylique-4 ou de son dérivé méthyl-2 et nitrosation ultérieure *in vivo*; ou 3) synthèse biphasée endogène par réaction de la L-cystéine avec l'aldéhyde respectif et un agent nitrosant.

La mesure du NTCA est du NMTCA, ainsi que de la NPRO, dans l'urine peut donc fournir un indice de l'exposition des sujets humains aux nitrosamines ou à leurs précurseurs — agents nitrosants, certains aldéhydes ou composés générateurs d'aldéhydes. Nos données mettent nettement en évidence la formation de composés *N*-nitrosés dans l'organisme humain, comme il a été précédemment suggéré^{29, 30}. Leur importance dans les cancers humains de localisations particulières fait maintenant l'objet d'investigations (tableau 3, p. 36).

- iii) *Synthèse et activité génétique des sucres aminés N-nitrosés* (D^r B. Pignatelli, M. C. Malaveille, D^r M. Friesen et D^r H. Bartsch, avec le concours des chercheurs ci-après: Professeur G. Descotes, D^r D. Piskorska et Mlle M. Touron, Université Claude-Bernard et Ecole supérieure de Chimie industrielle, Lyon, France; Professeur B. Gross et D^r N. Moll, Université de Nancy, Vandoeuvre-lès-Nancy, France; projet financé en partie par le Centre national de la Recherche scientifique (CNRS), France)

Des réactions de brunissement non enzymatiques (Maillard) se produisent pendant le traitement thermique, le séchage, le stockage et la cuisson de diverses denrées alimentaires, et elles contribuent à la couleur, à la saveur et à l'arôme de maints aliments préparés et cuits^{31, 32}. Ces réactions ont lieu entre des groupes aminés d'amines, d'acides aminés, de peptides ou de protéines et des groupes hydroxylés «glycosidiques» de sucres. Le premier stade de la réaction de Maillard aboutit à des glycosylamines *N*-substituées et à leurs produits ultérieurs de transposition, les amino-1 désoxy-1 cétooses-2 (amino-sucres, AS). Ces derniers composés, qui existent dans les denrées alimentaires, contiennent des groupes aminés secondaires qui constituent des sièges potentiels pour les réactions de *N*-nitrosation. Les dérivés *N*-nitrosés du D-fructose-L-tryptophane se sont avérés mutagènes³³. Comme les propriétés génétiques et toxicologiques des autres membres de cette classe de composés *N*-nitrosés sont mal connues, on a entrepris d'étudier ces composés non volatils. Ce projet a les objectifs suivants: 1) synthétiser plusieurs nouveaux sucres *N*-nitroso-aminés (NAS); 2) étudier leurs propriétés chimiques et biologiques; 3) élaborer des méthodes d'analyse pour déterminer la présence de NAS dans les denrées alimentaires; 4) rechercher les facteurs qui influent sur la formation des NAS *in vitro*; et 5) évaluer l'importance de la formation des NAS *in vivo*.

²⁹ Druckrey, H. & Preussmann, R. (1962) *Naturwissenschaften*, **49**, 498-499

³⁰ Sander, J. (1967) *Arch. Hyg. Bakteriol.*, **151**, 22-28

³¹ Eriksson, C., ed. (1981) *Progress in Food and Nutrition Science*, Vol. 5, *Maillard Reactions in Food*, Oxford, Pergamon Press

³² Waller, G. R. & Feather, M. S., eds (1983) *The Maillard Reaction in Foods and Nutrition (ACS Symposium Series 215)*, Washington DC, American Chemical Society

³³ Röper, H., Röper, S., Heyns, K. & Meyer, B. (1982) In: Bartsch, H., O'Neill, I. K., Castegnaro, M. & Okada, M., eds, *N-Nitroso Compounds: Occurrence and Biological Effects (CIRC, Publication scientifique No 41)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 87-98

Jusqu'ici, les AS ont été préparés à partir de D-glucose et de *para*-toluidine, d'acide *para*-aminobenzoïque et de plusieurs acides aminés courants (phénylalanine, leucine, alanine, citrulline, tryptophane). Leurs dérivés *N*-nitrosés font l'objet d'analyse (par chromatographie liquide à haute performance), et l'on s'emploie à confirmer leurs structures et à étudier leurs activités mutagènes dans des souches de *Salmonella typhimurium*.

- iv) *Influence des catalyseurs et des inhibiteurs sur la formation des composés N-nitrosés in vivo et 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)

Des composés (poly)phénoliques (PPC) se rencontrent dans les aliments humains, le plus souvent sous la forme de flavonoïdes, tanins et produits phénoliques apparentés. La formation *in vitro* et *in vivo* de composés *N*-nitrosés (NOC) s'est avérée être catalysée ou inhibée par les PPC, en fonction de leur structure, du pH, de la nature des composés aminés nitrosables et des concentrations relatives de nitrite et de PPC³⁴⁻³⁶. On a montré que des extraits de noix de bétel contenant de grandes quantités de PPC stimulaient ou réduisaient la *N*-nitrosation *in vitro* et *in vivo* chez le rat, en fonction des facteurs susmentionnés³⁴. Les effets inhibiteurs des extraits de noix de bétel ont été mis en évidence chez l'homme *in vivo*³⁵. La *N*-nitrosation était aussi inhibée par des ingrédients contenus dans le malt et la bière *in vitro* et chez le rat *in vivo*³⁶. Les effets modifiants des constituants de la bière sur la nitrosation de la proline chez l'homme font l'objet d'un examen (n° 16, tableau 3, p. 38).

La catalyse de la nitrosation *in vivo* observée chez les fumeurs de cigarettes était imputable à une concentration plus élevée de thiocyanate dans la salive des fumeurs et à une plus forte exposition aux agents nitrosants, comme le NO_x, contenus dans la fumée de cigarette (n° 17, tableau 3). On a entrepris plusieurs études pour examiner l'excrétion des acides aminés nitrosés chez les fumeurs en fonction de variétés particulières de tabac (n° 18) ou avec d'autres indicateurs d'exposition comme la cotinine urinaire, les thio-éthers ou les mutagènes excrétés (n° 18 et n° 19, tableau 3). Bien qu'on ignore l'intérêt de ces observations du point de vue des cancers liés à l'alimentation ou au mode de vie, elles n'en révèlent pas moins les effets considérables des facteurs modifiants sur l'exposition aux NOC de formation endogène chez l'homme.

Globalement, ces données indiquent qu'en raison de l'efficacité des catalyseurs et des inhibiteurs de la nitrosation et autres facteurs modifiants, une surveillance individuelle sera nécessaire, plutôt que des mesures de l'apport de précurseurs (amine et nitrite), pour associer les composés nitrosés endogènes aux cancers de localisations particulières.

³⁴ Stich, H. F., Dunn, B. P., Pignatelli, B., Ohshima, H. & Bartsch, H. (1983) In: O'Neill, I. K., von Borstel, R. C., Long, J. E., Miller, C. T. & Bartsch, H., eds, *N-Nitroso Compounds: Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer* (CIRC, Publication scientifique No 57), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)

³⁵ Stich, H. F., Ohshima, H., Pignatelli, B., Michelon, J. & Bartsch, H. (1983) *J. natl. Cancer Inst.*, **70**, 1047-1050

³⁶ Pignatelli, B., Scriban, R., Descotes, G. & Bartsch, H. (1984) *J. Am. Soc. Brew. Chem.*, **42**, 18-23

- v) *Mise au point et utilisation d'agents de piégeage micro-encapsulés pour la détection des cancérrogènes dans l'appareil digestif* (D^r 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 cancérrogènes 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 adéquates dans des microcapsules semi-perméables, à mettre au point des 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 dégration, mais permettent aux petites molécules comme les cancérrogènes de pénétrer dans les microcapsules. Les microcapsules constituées de polyhexaméthylènediaminophthalamide, initialement réalisées par Koishi *et al*³⁷, se sont révélées satisfaisantes. On les prépare en faisant une émulsion stable de gouttelettes d'hexaméthylènediamine aqueuse en phase organique continue, puis en ajoutant une solution organique de dichlorure de téréphtaloyle. Une polymérisation extrêmement rapide se produit à la surface des gouttelettes, fournissant les membranes. L'inclusion d'oxyde ferrique en suspension et de polyéthylèneimine (PEI) dans les gouttelettes initiales produit une suspension de microcapsules magnétiques contenant de la PEI. Nombre de paramètres influant sur la distribution des microcapsules selon la taille, la solidité et la perméabilité des membranes ont été étudiés. Aussi peut-on obtenir maintenant des microcapsules bien adaptées.

Les microcapsules PEI mises au point peu vent traverser l'appareil digestif des rongeurs, réagir avec des composés radioactifs et marqués par fluorescence et être extraites des excréments par récupération magnétique. On s'est attaché à obtenir des microcapsules stables ayant des propriétés bien définies.

- c) *Systèmes types animaux pour l'étude des facteurs étiologiques intervenant dans le cancer œsophagien* (D^r J. R. P. Cabral, D^r H. Yamasaki et Mme D. Galendo)

Plusieurs facteurs étiologiques ont été signalés comme pouvant provoquer le cancer œsophagien chez l'homme — opium en Iran, carence en zinc et riboflavine en République populaire de Chine, esters de phorbol à Curaçao. Nous avons entrepris l'élaboration de systèmes types animaux permettant de tester ces facteurs expérimentalement.

A Curaçao, une forte incidence de cancer œsophagien a été présumée associée à l'emploi de végétaux³⁸ où l'on a détecté des esters de phorbol promoteurs tumoraux³⁹. Afin d'examiner leurs effets promoteurs éventuels sur le cancer de l'œsophage, on a administré à des rats BD M de la méthylbenzylnitrosamine (1 mg/kg ou 2,5 mg/kg) puis TPA (*O*-tétradécanoyl-12 phorbol-acétate-13) dans l'eau de boisson (0,1 µg/ml). Cette étude se poursuit.

La carence en zinc aurait pour effet d'accroître l'incidence des tumeurs œsophagiennes chez les rats traités à la *N*-méthylbenzylnitrosamine⁴⁰. Ce modèle peut être utile pour tester plusieurs facteurs étiologiques présumés des cancers de l'œsophage. On a maintenant entrepris les premières expériences visant à confirmer les études antérieures sur les effets synergiques.

³⁷ Koishi, M., Fukuhara, N. & Kondo, T. (1969) *Chem. Pharm. Bull.*, 7, 804-809

³⁸ Morton, J. F. (1968) *Cancer Res.*, 28, 2268-2271

³⁹ Weber, J. & Hecker, E. (1978) *Experientia*, 34, 679-682

⁴⁰ Fong, L. Y. Y., Sirak, A. M. & Newberne, P. M. (1978) *J. natl Cancer Inst.*, 61, 145-150

d) Réseau international d'épreuves de cancérogénicité (M. J. Wilbourn, D^r H. Vainio, D^r J. R. P. Cabral, D^r R. Montesano et D^r J. Wahrendorf)

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 est testée la cancérogénicité de 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*, ou des investigations sur les effets conjoints (additifs, synergiques ou inhibiteurs) d'expositions à de faibles doses de divers agents, sur les effets de divers schémas de traitement — doses fractionnées et durées d'exposition différentes, par exemple — et sur la cancérogenèse transplacentaire.

Avec le concours d'experts consultants, on a choisi les expérimentations prioritaires, en prenant en compte les évaluations effectuées dans les *Monographies du CIRC*, les études déjà entreprises dans divers programmes nationaux de toxicologie ou dans d'autres laboratoires participant à l'*Enquête du CIRC sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité*, et les priorités fixées par l'IPCS.

Un groupe de travail s'est réuni à Lyon en janvier 1984 pour choisir les substances chimiques ou mélanges complexes à examiner en priorité dans les futures *Monographies du CIRC* ou à soumettre à des épreuves de cancérogénicité (voir p. 49). Le rapport de cette réunion, qui énumère 151 substances chimiques et mélanges complexes dont l'expérimentation est plus ou moins urgente, sera envoyé aux laboratoires qui entreprennent des épreuves de cancérogénicité de longue durée.

Tableau 26. 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/81/35):

Etude de longue durée sur l'atrazine par administration buccale à des rats — étude en cours.

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 sexes²).

Etude de longue durée sur la deltaméthrine par administration buccale à des souris et des rats — étude histologique en cours.

Etude de longue durée sur le fenvalérate par administration buccale à des souris — étude histologique en cours.

Griciute, L. (Institut d'Oncologie, Ministère de la Santé de la RSS de Lituanie, Vilnius, Lituanie, URSS, DEC/81/09):

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.

Holmberg, B. (Conseil national de la Sécurité et de l'Hygiène professionnelles, Solna, Suède, DEC/84/01):

Etude de longue durée sur l'éthanol par administration buccale à des rats en aliments liquides isocalorifiques — étude préchronique en cours.

Kung-Võsamäe, A. (Institut de Médecine expérimentale et clinique, Ministère de la Santé de la RSS d'Estonie, Tallin, Estonie, URSS, DEC/81/08):

Etude de longue durée sur les cendres volantes d'huile de schiste estonien par administration intratrachéale à des rats – étude achevée.

Effets modifiants sur la cancérogenèse par le benzo[*a*]pyrène – étude en cours.

Roberfroid, M. (Laboratoire de Biotoxicologie, Université catholique, Bruxelles, DEC/82/06):

Etude du diazépam et de l'oxazépam sur le modèle biphasé de foie de rat pour déterminer l'aptitude à induire des lésions prénéoplasiques – résultats en cours d'analyse.

Rossi, L. (Institut d'Oncologie, Université de Gênes, Italie, DEC/80/13):

Etude de longue durée sur le chloramphénicol par administration buccale à des souris – étude achevée et rapport en préparation (les observations préliminaires ont été rapportées^b)

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/81/34):

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 bis(tri-*n*-butyltin)oxyde par administration buccale à des rats – étude histopathologique en cours.

^a Ponomarev, V., Cabral, J. R. P., Wahrendorf, J. & Galendo, D. (1983) *Toxicologist*, **3**, 46.

^b Sanguineti, M., Rossi, L., Ognio, E. & Santi, L. (1983) In: *17th Riunione Nazionale di Oncologia Sperimentale e Clinica, Parma, 23-25 November 1983*.

Les épreuves de cancérogénicité, y compris l'établissement des protocoles, sont réalisées par les laboratoires collaborateurs conformément aux directives énoncées dans le Supplément N° 2 des *Monographies du CIRC*⁴¹, afin d'assurer la normalisation qualitative des modes opératoires. Le tableau 26 énumère les directeurs de recherches et les études en cours ou prévues dans les 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.

- e) *Techniques immunologiques et biochimiques pour détecter l'exposition aux cancérogènes* (avec le concours du Programme international sur la Sécurité des Substances chimiques, OMS, Genève)
- i) *Mise au point de dosages immunologiques pour surveiller l'exposition à l'aflatoxine B₁* (Mlle B. Chapot et D^r R. Montesano, avec le concours du D^r R. C. Garner, Cancer Research Unit, University of York, Heslington, York, Royaume-Uni, DEC/83/10; projet financé en partie par le Ministère de la Santé, France)

Une préparation d'anticorps polyclonaux de lapin dirigés contre l'aflatoxine B₁ (AFB₁), produite par immunisation au moyen d'un conjugué sérum-albumine bovine-AFB₁, a servi à mettre

⁴¹ 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

au point une technique de titrage avec immuno-adsorbant lié à une enzyme (ELISA)⁴². On a utilisé l'AFB₁-ovalbumine, obtenue par réaction de dichlorure-8,9 ou de dibromure-8,9 d'AFB₁ avec l'ovalbumine, pour enduire chaque alvéole d'une boîte « micro-titre » en polyvinyle. L'anticorps de lapin, dilué au 1:100 000, a été ajouté à chaque alvéole, laissé à adhérer pendant 90 minutes, et l'on a lessivé l'excédent au moyen de soluté salin équilibré/Tween. L'IgG anti-lapin couplée à la peroxydase a été ensuite ajoutée, laissée pendant 90 minutes et l'on a lessivé l'excédent. On a mesuré l'activité de peroxydase résiduelle en se servant de tétraméthylbenzidine comme substrat; la réaction a été arrêtée brusquement après les 15 minutes d'incubation avec l'acide sulfurique 2N. Les études d'inhibition visant à tester l'AFB₁ ou les composés apparentés dans l'urine ont comporté l'incubation préalable des anticorps anti-AFB₁ dilués avec un inhibiteur pendant 60 minutes à 37°C, avant la distribution dans les boîtes multialvéolaires. Avec l'AFB₁, ces études ont mis en évidence une inhibition pour des concentrations allant de 10⁻¹ à 10⁻⁵ µg/ml. La concentration minimale détectable était approximativement de 10⁻⁵ µg/ml (0,032 pmol/ml). Les anticorps anti-AFB₁ étaient également inhibés par l'iso-AFB₁-ADN, l'une des formes de l'AFB₁-ADN, ainsi que par l'AFB₁-guanine. L'analyse d'échantillons d'urine humaine recueillis dans des régions à haut risque de cancer hépatique se poursuit.

- ii) *Conférence-atelier sur la surveillance des aflatoxines dans les liquides organiques humains et l'utilisation de cette technique dans les études sur le terrain* (D^r R. Montesano et D^r D. Umbenhauer)

Cette conférence-atelier, réunie à Lyon les 26 et 27 avril 1984, avait pour but de procéder à un examen critique des méthodes actuelles de détection de l'aflatoxine B₁ (AFB₁) et de ses sous-produits métaboliques dans le matériel biologique, et de déterminer les études sur le terrain qu'on pourrait organiser pour examiner le lien entre l'ingestion d'AFB₁ et l'infection par le virus de l'hépatite B dans l'étiopathogénie du carcinome hépatocellulaire. La mise au point et l'emploi d'épreuves immunologiques utilisant des anticorps contre l'AFB₁ et ses métabolites ont particulièrement retenu l'attention. Outre le personnel du Centre, les participants à la réunion étaient les suivants: D^r H. Autrup, Miljø OF Kraeft Laboratoriet, Copenhague; D^r F. S. Chu, Food Research Institute and Department of Food Microbiology and Toxicology, University of Wisconsin, Madison, WI, Etats-Unis d'Amérique; D^r C. Garner, Cancer Research Unit, York, Royaume-Uni; D^r C. Harris, National Institutes of Health, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique; D^r G. E. Neal, Medical Research Council, Carshalton, Royaume-Uni; D^r K. Randerath, Baylor College of Medicine, Houston, TX, Etats-Unis d'Amérique; D^r R. Ryder, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique; D^r Tsung-Tang Sun, Institut du Cancer, Beijing; D^r H. P. Van Egmond, Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas; D^r P. Sizaret, OMS, Genève, Suisse; D^r G. N. Wogan (Président), Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, Etats-Unis d'Amérique. Un rapport résume les conclusions de cette conférence-atelier⁴³.

⁴² Martin, C. N., Garner, R. C., Tursi, F., Garner, J. V., Whittle, H. C., Ryder, R. W., Sizaret, P. & Montesano, R. (1984) In: Berlin, A., Draper, M., Hemminki, K. & Vainio, H., eds, *Monitoring Human Exposure to Carcinogenic and Mutagenic Agents* (CIRC, Publication scientifique No 59), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)

⁴³ CIRC, Rapp. techn. intern. (en préparation)

f) *Analyse de cancérogènes 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 Mme H.-B. d'Arcy; programme financé en partie par le Programme conjoint FAO/OMS de Surveillance de la Contamination des Produits alimentaires 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. 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. L'étude la plus récente a comporté l'envoi, à 260 laboratoires de 64 pays, d'échantillons de maïs, d'arachide et de lait contaminés par l'aflatoxine.

Au titre du Programme conjoint FAO/OMS de Surveillance de la Contamination des Produits alimentaires, un sous-groupe de laboratoires a aidé, en outre, à assurer la qualité des résultats obtenus dans les 22 pays participant à cet effort. Un programme de formation complémentaire et/ou de mise à disposition des fournitures et du petit matériel nécessaires a été mis en œuvre à l'intention des laboratoires qui souhaitent être aidés à maintenir la qualité des résultats de leurs analyses.

- ii) *Méthodes d'analyse pour la recherche des cancérogènes dans des échantillons environnementaux* (D^r M. Castegnaro, avec le concours du D^r C. L. Walters, British Food Manufacturers Industries Research Association, Leatherhead, Royaume-Uni, et du D^r R. Massey, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Food Science Laboratory, Norwich, Royaume-Uni)

On a organisé une étude restreinte, avec la participation du Centre et des deux laboratoires précités, pour évaluer les résultats obtenus par la méthode révisée⁴⁴ d'analyse des composés N-nitrosés totaux. Lorsque des données satisfaisantes auront été obtenues, l'étude fera l'objet d'une vérification collective.

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

Cette série de recueils propose des méthodes d'échantillonnage et d'analyse des cancérogènes (connus ou soupçonnés) dans l'environnement, en vue d'améliorer les mesures de l'exposition.

Le comité de rédaction (tableau 27) s'est réuni pour la neuvième fois afin d'examiner les substances à prendre en considération en priorité dans les futurs volumes, et un autre examen a eu lieu en janvier 1984. Le comité a confirmé la nécessité de mieux faire connaître ces recueils, pour deux raisons: 1) susciter les réactions d'experts pendant la préparation des recueils; 2) accroître leur

⁴⁴ CIRC (1983) *Rapport annuel 1983*, Lyon, p. 40

Tableau 27. Membres du comité de rédaction (neuvième réunion) et des comités d'examen pour les recueils de méthodes d'analyse des cancérigènes de l'environnement

Neuvième réunion du comité de rédaction, 13-14 octobre 1983

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

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

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

D^r L. Fishbein, Président (National Center for Toxicological Research, Jefferson, AR, Etats-Unis d'Amérique)D^r H. N. B. Gopalan (Programme des Nations Unies pour l'Environnement, Nairobi)D^r D. Hoffmann (Naylor Dana Institute for Disease Prevention, Valhalla, NY, Etats-Unis d'Amérique)D^r J. Järvisälo (Institut de Médecine du Travail, Helsinki)D^r R. Preussmann (Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Institut de Toxicologie et de Chimiothérapie, Heidelberg, RFA)D^r C. Rappe (Département de Chimie organique, Umeå, Suède)D^r P. Schuller (Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas)D^r D. Williams (Environmental Health Centre, Ottawa)*Comité d'examen sur le tabagisme passif, 8-9 décembre 1983*D^r J. D. Adams (Naylor Dana Institute for Disease Prevention, Valhalla, NY, Etats-Unis d'Amérique)D^r K. D. Brunnmann (Naylor Dana Institute for Disease Prevention, Valhalla, NY, Etats-Unis d'Amérique)D^r E. Grandjean (Institut d'Hygiène et de Physiologie, Zurich, Suisse)D^r M. Jarvis (University of London)D^r N. J. Haley (Naylor Dana Institute for Disease Prevention, Valhalla, NY, Etats-Unis d'Amérique)D^r D. Hoffman, Président (Naylor Dana Institute for Disease Prevention, Valhalla, NY, Etats-Unis d'Amérique)

Mlle I. Hoffman (Naylor Dana Institute for Disease Prevention, Valhalla, NY, Etats-Unis d'Amérique)

D^r J. L. Repace (US Environmental Protection Agency, Washington, DC)D^r D. Sepkovic (Naylor Dana Institute for Disease Prevention, Valhalla, NY, Etats-Unis d'Amérique)

influence. Les sujets susceptibles d'être traités dans les futurs volumes ont été examinés, et le comité a confirmé que le volume 9 devrait être consacré au tabagisme passif et le volume 10 au benzène, au toluène et au xylène.

Le volume 6⁴⁵ a été présenté à la Neuvième Réunion internationale sur les composés *N*-nitrosés: présence, effets biologiques et importance pour le cancer humain (voir p. 136). La préparation du volume 7, qui traite de certains éléments et de leurs dérivés, se poursuit. Le volume 8, sur les alcanes et alcènes halogénés est en préparation; on en a présenté le plan à la conférence internationale sur la toxicité des solvants, tenue à Stockholm. Sont prévus des ouvrages sur le formaldéhyde, le benzène, la dioxine et les méthodes de surveillance biologique. La réunion du comité d'examen pour le volume 9 s'est tenue dans les locaux de l'American Health Foundation, Valhalla, NY, Etats-Unis d'Amérique.

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

Certains éléments et leurs dérivés, D^r P. L. Schuller, Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas

Alcanes et alcènes halogénés, D^r L. Fishbein, National Center for Toxicological Research, Jefferson, AR, Etats-Unis d'Amérique

⁴⁵ Preussmann, R., O'Neill, I. K., Eisenbrand, G., Spiegelhalter, B. & Bartsch, H., eds (1983) *Environmental Carcinogens - Selected Methods of Analysis*, Vol. 6, *N-Nitroso Compounds* (CIRC, Publication scientifique No 45), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer

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

Benzène, toluène et xylène, D^r L. Fishbein, National Center for Toxicological Research, Jefferson, AR, Etats-Unis d'Amérique

g) *Réunion internationale sur les composés N-nitrosés: présence, effets biologiques et importance pour le cancer humain* (D^r H. Bartsch et D^r I. K. O'Neill)

La Huitième Réunion internationale sur les composés *N*-nitrosés, qui s'est tenue à Banff, Alberta, Canada, du 5 au 9 septembre 1983, a été organisée par le Centre et le Comité exécutif canadien (R. C. von Borstel, University of Alberta; C. T. Miller, Environment Canada; J. E. Long, Health and Welfare Canada; M. C. Archer, Ontario Cancer Research Institute; C. Chapel, FDC Consultants Incorporation; W. Choi, University of Manitoba; P. G. Scholefield, Institut national du Cancer du Canada; N. P. Sen, Health and Welfare Canada; H. F. Stich, British Columbia Cancer Research Center; et D. Williams, Health and Welfare Canada). Cette réunion était conjointement patronnée par les organismes suivants: Alberta Heritage Foundation for Medical Research, University of Alberta, Departments of Agriculture, Consumer and Corporate Affairs, Environment, and Health and Welfare du Gouvernement fédéral canadien.

Les participants — plus de 200 venus de 19 pays — ont présenté des documents et exposés exclusivement axés sur les composés *N*-nitrosés et leurs précurseurs. Les principales séances ont été consacrées à l'étude des sujets ci-après: présence et formation des composés *N*-nitrosés, progrès de l'analyse et identification de nouveaux composés nitrosés, réparation de l'ADN, produits d'addition macromoléculaires et effets biologiques, métabolisme et facteurs modifiants, composés *N*-nitrosés dans la cancérogenèse tabagique, études épidémiologiques, recherches associées en laboratoire et épidémiologiques en vue de relier les composés *N*-nitrosés et leurs précurseurs aux cancers humains. Les rapports de la réunion sont parus^{46, 47} et son compte rendu, qui comprend plus de 100 articles scientifiques, sera publié en 1984 en tant que *Publication scientifique du CIRC* N° 57: *N-Nitroso Compounds: Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer*, I. K. O'Neill, R. C. von Borstel, C. T. Miller, J. E. Long and H. Bartsch, eds.

La prochaine réunion de cette série aura lieu à Vienne, Autriche, du 1^{er} au 5 septembre 1986, à l'issue du 14^e Congrès international du Cancer prévu à Budapest (21–27 août 1986).

h) *Enquête du CIRC sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité* (Mme M.-J. Ghess, M. J. Wilbourn et D^r H. Vainio)

L'enquête du CIRC sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité a été entreprise en 1973 avec le concours du National Cancer Institute des Etats-Unis d'Amérique, et 10 *bulletins d'information* ont jusqu'ici été publiés. L'enquête permet une surveillance continue des épreuves de cancérogénicité de longue durée en cours chez l'animal dans le monde entier. Elle a pour principaux objectifs d'éviter toute répétition inutile des recherches, d'améliorer la communication entre chercheurs et de recenser les moyens d'investigation disponibles ainsi que les

⁴⁶ Craddock, V. M. (1983) *Nature*, 306, 638

⁴⁷ Bartsch, H. & O'Neill, I. K. (1984) *Cancer Res.*, 44, 1301–1304

substances en cours d'expérimentation. Grâce à cette enquête, on peut également déterminer les substances chimiques pour lesquelles il convient de préparer de futures *Monographies du CIRC*.

Le bulletin d'information N° 10, publié en décembre 1982, énumère 1043 substances chimiques en cours d'expérimentation dans 103 instituts de 16 pays.

En septembre 1983, un onzième questionnaire a été 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 aussi de prendre contact avec d'autres chercheurs effectuant des épreuves de cancérogénicité de longue durée, mais qui ne les notifient pas au bulletin. Les réponses sont en cours d'exploitation, et le bulletin d'information N° 11 paraîtra en septembre 1984. Chaque notice mentionne l'institut, la substance testée, le numéro des Chemical Abstracts Registry Services, les synonymes et noms commerciaux, l'utilisation, l'espèce, le nombre d'animaux, la voie d'administration et le schéma posologique, le stade de l'expérience et les directeurs de recherches. On a ajouté deux nouvelles rubriques: pureté de la substance (le cas échéant) et date de début de l'expérience. L'ouvrage comprend un index à références multiples de tous les synonymes, noms commerciaux et numéros des CAS. On envisage d'inclure, dans les futurs bulletins, des index cumulatifs permettant également de déterminer les études déjà publiées ou interrompues.

Le rapport d'un récent Groupe de travail du CIRC, qui s'est réuni en janvier 1984 pour choisir les substances chimiques ou mélanges complexes prioritaires à évaluer dans les futures *Monographies du CIRC* ou à soumettre à des épreuves de cancérogénicité (voir p. 49), sera envoyé aux laboratoires qui entreprennent de telles épreuves de longue durée, afin de leur fournir les informations pertinentes.

4. ENQUÊTE SUR LES COLLECTIONS EXISTANTES DE MATÉRIEL BIOLOGIQUE HUMAIN (D^r A. Walker, D^r G. Lenoir et Mlle C. Bonnardel, avec le concours du D^r H. Tulinus, Registre islandais du Cancer, Reykjavik)

L'analyse des états morbides précliniques et des conditions métaboliques qui peuvent engendrer des cancers pose, dans les études biologiques «rétrospectives», un problème généralement insurmontable. Une solution éventuelle consiste à évaluer les tissus conservés des sujets ultérieurement atteints de cancer. Afin de déterminer les possibilités de ce genre d'analyse, le Centre a procédé à un vaste inventaire des banques d'échantillons biologiques existant dans le monde, et il a réuni les responsables de plusieurs banques de sérum très importantes pour le partage des données techniques et l'organisation de projets collectifs.

Au total, 1830 personnes ont été priées de notifier au Centre l'existence de toute banque d'échantillons biologiques dont elles auraient connaissance. On a finalement identifié 312 banques. Le tableau 28 indique la distribution de certaines de leurs caractéristiques. Toutes les réponses positives à nos questions ont été cataloguées et mises en mémoire dans des fichiers informatisés aux fins d'indexage et d'identification rapides.

L'un des objectifs primordiaux du projet était de déterminer des populations importantes où l'on pourrait étudier la relation entre les états précliniques et la maladie ultérieure; on a donc posé diverses questions aux responsables de chaque collection de matériel biologique: possibilité d'identifier tout sujet représenté dans la collection; facilité de déterminer les cancéreux. Pour chaque centre possédant une collection importante, le nombre d'années-personne du «suivi» (après le recueil de l'échantillon) a été calculé. L'accès à des nombres modérés de cancers fréquents nécessiterait quelque 100 000 années-personne de «suivi».

Tableau 28. Distribution des caractéristiques de 312 banques de matériel biologique humain

<i>Banques par type d'échantillon</i>									
Sérum	Leuco- cytes	Erythro- cytes	Urine	Selles	Salive	Tissu	Cellules	Autre	
212	34	25	46	11	12	96	51	42	
<i>Banques par origine géographique</i>									
	Europe	Amérique	Afrique		Asie	Océanie			
	128	97	11		60	16			
<i>Banques par année de début de la collection</i>									
1960	60-64	65-69	70-71	72-73	74-75	76-77	78-79	80-81	82-83
13	20	28	27	32	38	25	46	43	18

- a) *Collaboration interbanques* (D^r A. Walker et D^r G. Lenoir, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r H. Tulinius, Registre islandais du Cancer, Reykjavik; D^r A. Aromaa, Institut des Assurances sociales, Helsinki; D^r R. P. Beasley, University of Washington, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique; D^r H. B. Hamilton, Fondation pour la Recherche sur les Effets des Rayonnements, Hiroshima, Japon; D^r E. Jellum, Institut de Biochimie clinique, Oslo; D^r J. D. Kark, Université hébraïque, Jérusalem, Israël; D^r N. Orentreich, Orentreich Foundation for the Advancement of Science, New York, Etats-Unis d'Amérique; D^r A. Pacsa, Institut de Microbiologie, Pecs, Hongrie; M. R. Peto, University of Oxford, Royaume-Uni; D^r E. Trelle, Département de Médecine, Malmö, Suède; D^r P. van Noord, Université Rijks, Utrecht, Pays-Bas)

Les 1^{er} et 2 décembre 1983, le Centre a réuni les responsables de toutes les banques de sérum (sauf une) dans lesquelles nous savions que le nombre d'années-personne du « suivi » atteignait au moins 100 000. Le groupe a étudié les problèmes logistiques et techniques que pose la gestion des banques de sérum, et examiné plusieurs propositions de projets susceptibles d'être entrepris en collaboration.

A l'issue des discussions, la mise en œuvre immédiate de deux projets a été décidée, et d'autres propositions ont été faites au Secrétariat du Centre pour permettre la poursuite et le développement de travaux coordonnés en matière de banques d'échantillons biologiques. Il a été reconnu que cette réunion des « banquiers » offrait une occasion unique, et que s'ils voulaient lancer un appel plausible en faveur d'activités collectives, ils devaient faire preuve du désir de coopérer et d'engager leurs propres ressources pour atteindre des objectifs communs.

Le premier projet est une étude des taux de sulfate de déhydroépiandrostérone dans les cas de cancer du sein avant la ménopause. Le D^r Orentreich a déjà montré, avec la collection de sérums Kaiser-Permanente-Orentreich, qu'on peut doser cette hormone surrénale dans les échantillons stockés et que ses taux diminuent régulièrement et rapidement au cours de la vie adulte. Les participants sont convenus d'élaborer un protocole pour rechercher, et expédier les échantillons de sérum des cas et témoins à un laboratoire commun, où les tests seront effectués par le groupe tout entier. Le deuxième projet résulte de l'observation, faite à Taiwan par le D^r Beasley, de nettes associations entre la séropositivité pour l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) et le cancer primitif du foie. Les membres du groupe ont décidé d'étudier les sérums de Caucasiens ultérieurement atteints de carcinome hépatocellulaire primitif et de sujets témoins, afin d'examiner cette

association en fonction d'une première exposition à un âge plus variable, comme c'est le cas dans les sociétés occidentales, par opposition aux sociétés asiatique et africaine.

D'une manière générale, le groupe a estimé que l'existence de banques d'échantillons biologiques est très souvent ignorée, même des scientifiques qui souhaiteraient mettre à profit les possibilités qu'elles offrent. Les participants sont convenus de fournir des descriptions de leurs banques, détaillées, normalisées et accompagnées de tableaux, qui seraient regroupées en une brève monographie ou en un rapport technique, susceptibles d'être distribués à un plus large public. Tous les responsables des banques d'échantillons biologiques seront informés de l'existence du *Répertoire des recherches en cours en épidémiologie du cancer* (voir p. 116) où ils auront la possibilité d'inclure leurs projets.

- b) *Etude collective des indicateurs sériques du risque ultérieur du cancer* (D^r N. E. Day et D^r A. Walker, avec le concours du D^r J. D. Kark, Université hébraïque, Jérusalem, Israël, DEB/84/10, du D^r C. Levine, Ministère de la Santé, Jérusalem, Israël, et du D^r U. Goldbourt, Institut du Cœur, Tel Hashomer, Israël)

L'étude isarélienne des cardiopathies ischémiques (IIHDS) a porté sur un échantillon aléatoire, ethniquement stratifié, de 10 000 fonctionnaires du sexe masculin, examinés en 1963, puis en 1965 et 1968. Cette étude a suscité de nombreux travaux dans le domaine de l'épidémiologie des maladies cardio-vasculaires et, plus récemment, sur la prévision de la mortalité totale et des causes précises de décès, cancer compris. La cohorte a été reliée au Registre démographique national (NPR) au moyen des numéros individuels d'identification. Jusqu'en 1978 (soit après un « suivi » de 15 années), 1664 membres de la population étudiée étaient décédés, dont 366 de cancer selon les certificats de décès. A la fin de 1983, le nombre des décès survenus était évalué à quelque 500 et celui des cas nouveaux de cancer à plus 800. Les échantillons de sérum résultant des examens effectués en 1965 et 1968 ont été stockés et maintenus à la température de -18-20°C, au Département d'Immuno-hématologie du Ministère israélien de la Santé, par le D^r Cyril Levine.

Les sérums conservés, qu'on n'a pas utilisés depuis 15 à 18 ans, sont désorganisés et donc difficiles à localiser et à employer pour des études cas-témoins prospectives de la fréquence du cancer dans la population étudiée. Ces études nécessitent également un recouplage avec le NPR afin de déterminer tous les nouveaux décès, avec le Registre national du Cancer pour identifier les cas apparus jusqu'à la fin de 1981, et avec le Bureau central de Statistiques pour établir les causes initiales des décès survenus après la mise à jour du Registre du Cancer (entre 1982 et 1984).

Dans le cadre d'un accord de recherches collectives conclu avec le CIRC, les chercheurs israéliens s'emploient à remettre en boîtes et à réétiqueter les sérums stockés, qu'ils placent dans de nouveaux congélateurs et dont ils relient les données au Registre national du Cancer. A titre de premier projet important, on identifiera tous les cas de carcinome hépatocellulaire primitif dans la banque de sérum, ainsi qu'une série de témoins, et l'on recherchera les marqueurs viraux de l'hépatite B, en liaison avec le deuxième projet collectif décrit ci-dessus.

5. DESTRUCTION DES DÉCHETS CANCÉROGÈNES DE LABORATOIRE (Projet financé au titre du contrat NOI-DS-2-2130 conclu avec le NCI)

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

- 1) collecte de la littérature concernant les techniques de dégradation et la chimie des cancérogènes ou des classes de cancérogènes considérés ;

- 2) évaluation de la bibliographie existante et préparation d'un document intermédiaire;
- 3) épreuves en laboratoire de l'efficacité des méthodes proposées et, si besoin est, élaboration de nouvelles méthodes;
- 4) description des méthodes, en style ISO, dans un document intermédiaire et mise en œuvre d'études collectives pour déterminer leur efficacité;
- 5) examen critique du document final par un groupe d'experts choisis parmi les participants à l'étude collective et parution d'une *Publication scientifique du CIRC*.

a) *Collecte de la littérature* (D^r M. Castegnaro)

Le service informatique directement connecté («on-line») a permis de mettre à jour la littérature sur les nitrosamides, les hydrazines, les chloro-éthers et les amines aromatiques. Des recherches bibliographiques sur 18 agents anticancéreux et certaines mycotoxines ont également été effectuées.

b) *Evaluation de la bibliographie et préparation de monographies* (D^r M. Castegnaro)

Un document sur la dégradation des déchets contaminés par les amines aromatiques a été révisé, et l'on prépare actuellement un autre document sur 18 agents anticancéreux.

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. Malaveille, avec le concours du D^r E. B. Sansone, NCI-Frederick Cancer Research Facility, Frederick, MD, Etats-Unis d'Amérique)

Quatre méthodes ont été envisagées pour la dégradation de cette classe de composés⁴⁸: 1) réduction par un alliage nickel/aluminium en milieu alcalin; 2) oxydation par l'iodate de potassium en milieu acide; 3) oxydation par le permanganate de potassium/acide sulfurique; et 4) oxydation par les hypochlorites (sodium ou calcium). Les résidus produits par la méthode 4 se sont avérés exercer des effets mutagènes. Lorsqu'on a modifié les conditions de la réaction (quadruplement de la quantité d'oxydant et temps de réaction porté à 12 heures au lieu de 0,5 h), il n'a pas été détecté d'effet mutagène avec les résidus de l'hydrazine, mais on a observé une mutagénicité notable avec les résidus de la diméthyl-1,1 hydrazine. En outre, des traces de nitrosamines ont été observées dans les résidus de la dégradation de la diméthyl-1,1 hydrazine et de la monométhylhydrazine. On a également détecté des nitrosamines dans les résidus de ces deux composés après dégradation par la méthode 2. Avec la méthode 3, seule la diméthyl-1,1 hydrazine a produit de la *N*-nitrosodiméthylamine, le rendement pouvant atteindre 50%. Avec la méthode 1 seulement, les produits de dégradation des hydrazines testées ne manifestaient pas d'activité mutagène dans les souches TA1530, TA1535, TA100 et TA98 de *Salmonella typhimurium*.

⁴⁸ CIRC (1983) *Rapport annuel 1983*, Lyon, pp. 129-130

- ii) *Dégradation chimique des nitrosamides et épreuves de mutagénicité des résidus* (D^r M. Castegnaro, Mlle J. Michelon, Mme I. Brouet et M. C. Malaveille, avec le concours du D^r E. B. Sansone, NCI-Frederick Cancer Research Facility, Frederick, Etats-Unis d'Amérique)

Les quatre méthodes ci-après ont fait l'objet d'investigations⁴⁹: 1) dénitrosation dans l'acide chlorhydrique (3 mol/l) en présence d'acide sulfamique; 2) dénitrosation dans l'acide chlorhydrique (3 mol/l) en présence de limaille de fer; 3) oxydation par le permanganate de potassium en milieu acide; 4) dénitrosation par une solution (3%) d'acide bromhydrique dans l'acide acétique glacial; sur cinq nitrosamides: *N*-nitrosométhylurée (MNU), *N*-nitroso-éthylurée (ENU), *N*-nitrosométhyluréthane (MNUT), *N*-nitroso-éthyluréthane (ENUT), *N*-méthyl-*N*'nitro-*N*-nitrosoguanidine (MNNG) et *N*-éthyl-*N*'nitro-*N*-nitrosoguanidine (ENNG).

Les résidus du traitement de l'ENUT par la méthode 1 et ceux du traitement de l'ENUT de la MNNG et de l'ENNG par la méthode 2 se sont avérés mutagènes pour les souches TA1530 et TA1535 de *S. typhimurium*. L'application de la méthode 2 en présence d'acétone a également produit des résidus mutagènes pour tous les nitrosamides testés. Après traitement au permanganate de potassium dans l'acide sulfurique pendant 8 heures (méthode 3), on a observé une dégradation supérieure à 99,5% et des résidus non mutagènes. La méthode 4 s'est avérée produire des résidus mutagènes après dégradation de la MNU.

- iii) *Dégradation chimique du chlorométhylméthyléther (CMME) et du bischlorométhyléther (BCME) et épreuves de mutagénicité des résidus* (D^r M. Castegnaro, Mme I. Brouet et M. C. Malaveille, avec le concours du D^r M. Alvarez, FMC Corporation, Princeton, NJ, Etats-Unis d'Amérique, et du D^r G. Telling, Unilever Research Laboratory, Sharnbrook, Royaume-Uni)

Les premières tentatives d'analyse de ces composés après dégradation ont comporté l'injection directe d'une solution dans un système de chromatographie gazeuse avec capture d'ions (GC-ECD) ou de détection par spectrométrie de masse (GC-MS). Mais on a constaté que cette méthode pouvait conduire à surestimer les degrés de dégradation en raison d'une autre réaction dans l'orifice d'injection du chromatographe et qu'une technique «headspace» (GC-ECD ou GC-MS) serait préférable.

On a étudié les trois méthodes de dégradation suivantes: 1) addition d'une solution d'ammoniacque; 2) addition d'une solution méthanolique de sodium-phényle; 3) addition d'une solution méthanolique de méthylate de sodium. Aucun des résidus obtenus avec ces méthodes n'était mutagène pour les souches TA1530, TA1535 ou TA100 de *S. typhimurium*, avec ou sans activation métabolique.

- iv) *Dégradation chimique des amines aromatiques et épreuves de mutagénicité des résidus* (D^r M. Castegnaro, Mlle J. Michelon, Mme I. Brouet et M. C. Malaveille, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r J. Berek, Université Charles, Prague; D^r M. Lafontaine, INRS, Vandoeuvre, France; D^r A. M. Klibanov, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, Etats-Unis d'Amérique)

L'efficacité des méthodes ci-après a fait l'objet d'investigations: 1) oxydation par le permanganate de potassium en présence d'acide sulfurique⁵⁰; 2) oxydation par l'eau oxygénée en présence

⁴⁹ CIRC (1983) *Rapport annuel 1983*, Lyon, p. 131

⁵⁰ Castegnaro, M., Malaveille, C., Brouet, I., Michelon, J. & Berek, J. (1983) *Am. ind. Hyg. Assoc. J.* (sous presse)

de peroxydase de raifort; 3) déamination par diazotation en présence d'acide hypophosphoreux; et 4) diazotation sur amino-4 biphényle (4-ABP), benzidine (benz), dichloro-3,3' benzidine (DCIB), diméthyl-3,3' benzidine (DMB), diméthoxy-3,3' benzidine (DMoB), méthylène-4,4' bis-(chloro-2 aniline) (MOCA), naphtylamine-1 (1-NAP), naphtylamine-2 (2-NAP) et diamino-2,4 toluène (TOL). Les résidus ont fait l'objet d'épreuves de mutagénicité dans les souches TA97, TA98 et TA100 de *S. typhimurium* avec ou sans activation métabolique.

Aucun des résidus résultant de la méthode 1 n'était mutagène⁵¹. Les solutions produites par la méthode 2 se sont toutes avérées non mutagènes; mais les résidus solides de Bz, DCIB, DMoB et 2-NAP étaient mutagènes. Aussi est-il recommandé de n'utiliser cette méthode que pour l'élimination d'amines aromatiques d'importants volumes de déchets (> 1 litre) et non pour leur dégradation.

Dans les résidus et les surnageants des mélanges de dégradation de TOL, 1-NAP et 2-NAP dégradés par la méthode 3, on a détecté jusqu'à 60 fois le nombre de révertants spontanés. Cette méthode doit donc être utilisée pour dégrader ces composés. Lorsque les mélanges de dégradation de DCIB, DMB et DMoB ont été testés, on a décelé une légère mutagénicité, qui augmentait lorsque la réaction avait lieu en présence de diméthylformamide ou de diméthylsulfoxyde, et diminuait ou disparaissait lorsqu'elle s'effectuait en présence de méthanol ou d'éthanol. Aussi la méthode 3 est-elle présentement réexaminée pour ces composés. Il n'a pas été détecté de mutagénicité dans les résidus du traitement des autres amines aromatiques.

Un puissant effet mutagène s'est manifesté dans les mélanges de dégradation de TOL, 1-NAP, DCIB et DMoB après traitement par la méthode 4. Cette méthode ne doit donc pas être appliquée pour dégrader ces composés. Pour les autres composés, les mélanges de dégradation ne manifestaient pas d'effet mutagène.

- v) *Dégradation chimique du nitro-4 biphényle et épreuves de mutagénicité des résidus* (D^r M. Castegnaro, Mme I. Brouet et M. C. Malaveille, avec le concours du D^r J. Berek, Université Charles, Prague)

Aucune méthode directe n'a pu être trouvée pour dégrader ce composé. On a proposé deux méthodes, comportant l'une et l'autre la réduction à l' amino-4 biphényle: 1) le composé dans le diméthylsulfoxyde est totalement réduit par l'action de l'alliage nickel/aluminium en présence de soude caustique. L' amino-4 biphényle qui en résulte est dégradé par la méthode 3 ci-dessus (voir la section iv). 2) Le composé dans l'acide acétique glacial est totalement réduit par la poudre de zinc en présence d'acide sulfurique. L' amino-4 biphényle qui en résulte est dégradé par la méthode 1 ci-dessus (voir la section iv). Les deux méthodes ont donné des résidus exempts d'activité mutagène dans les souches TA97, TA98 ou TA100 de *S. typhimurium*, avec ou sans activation métabolique. Toutefois, bien qu'on ait observé une disparition quantitative du nitro-4 biphényle en appliquant la méthode 1, 16 à 20% seulement d' amino-4 biphényle ont été récupérés. Aussi le groupe ayant pris part à la révision du document a-t-il écarté cette méthode.

- d) *Mise en œuvre d'études collectives* (D^r M. Castegnaro)

A la demande du groupe qui a procédé à la révision des documents sur les hydrazines et les nitrosamides, on a envoyé des échantillons à certains des participants afin de déterminer si la faible

⁵¹ Castegnaro, M., Ellen, G., Lafontaine, M., Van der Plas, H. C., Sansone, E. B. & Tucker, S. P., eds (1983) *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Hydrazines* (CIRC, Publication scientifique No 54), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer

efficacité observée des méthodes de dégradation était réelle ou résultait de difficultés d'analyse. Cette dernière hypothèse s'est avérée généralement exacte, sauf pour la réduction de la procarbazine, où les faibles niveaux de réduction ont été confirmés. Pour tester les méthodes de dégradation du CMME et du BCME, on a organisé une étude collective à laquelle participent six laboratoires du Canada, des Etats-Unis d'Amérique, de France, de Roumanie et du Royaume-Uni. Une étude complémentaire a été mise sur pied, avec les mêmes participants, pour tester une deuxième méthode de dégradation du nitro-4 biphényle.

e) *Organisation de réunions pour la mise au point de documents, et publication* (D^f M. Castegnaro, Mme Z. Schneider et Mme E. Heseltine)

Une fois connus les résultats de l'étude complémentaire sur les hydrazines et les nitrosamides, les documents ont été mis au point et publiés à la fin de 1983 et au début de 1984^{51, 52}.

Une réunion s'est tenue à Lyon, du 9 au 11 janvier 1984, pour mettre au point le document sur les amines aromatiques et le nitro-4 biphényle. Toutes les méthodes de dégradation des amines aromatiques ont été maintenues, mais on a écarté la méthode de dégradation du nitro-4 biphényle en raison de la formation non quantitative d'amino-4 biphényle par réduction avec l'alliage Ni-Al. Une autre méthode a été proposée aux fins d'étude collective ultérieure (voir le paragraphe d) ci-dessus).

Une réunion a eu lieu à Lyon les 12 et 13 janvier 1984 pour mettre au point le document sur le BCME et le CMME. Les trois méthodes ont été maintenues.

⁵² Castegnaro, M., Benard, M., Van Brækhoven, L. W., Fine, D., Massey, R., Sansone, E. B., Smith, P. L. R., Speigelhalder, B., Stacchini, A., Telling, G. & Vallon, J. J., eds (1983) *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some N-Nitrosamides* (CIRC, Publication scientifique No 55), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer

IV. SOUTIEN TECHNIQUE

1. SERVICES DE CALCUL ET SOUTIEN BIOSTATISTIQUE (D^r J. Estève, M. M. Smans, D^r J. Wahrendorf, M. X. Nguyen-Dinh, D^r J. Kaldor, Mlle B. Charnay, M. P. Damiécki, Mme A. Arslan, M. M. Jaboulin et Mme B. Kajo)

L'unité de Biostatistique donne régulièrement des conseils en matière de statistique et de calcul. Elle assume également la gestion des données de plusieurs études épidémiologiques. Pour ce faire, elle généralise maintenant l'emploi d'un système de gestion des bases de données scientifiques (SIR), et plusieurs analystes ont acquis des compétences en la matière l'an dernier. Un séminaire a été organisé au Centre pour dispenser une formation spécialisée.

Le logiciel graphique élaboré par M. Smans a connu un succès grandissant, à l'intérieur comme à l'extérieur du Centre, et il s'est avéré constituer un bon instrument de recherche. On a décidé d'en élargir le champ d'application, avec le concours de M. D. Williams, qui a été engagé pour une courte durée afin de mettre au point un ensemble graphique interactif utilisant les sous-programmes précédemment rédigés.

Un projet de système de documentation informatisé a occupé certains membres de l'unité, qui se sont attachés à déterminer le logiciel et les méthodes informatiques les meilleurs pour sa mise en œuvre sur l'ordinateur VAX du Centre. En raison de cette activité croissante, on envisage d'améliorer la configuration VAX.

Les consultations statistiques sur des problèmes quotidiens demeurent un important élément de ce programme; son efficacité a été accrue par l'adjonction d'un statisticien au personnel existant et par la présence dans l'unité de spécialistes scientifiques extérieurs.

2. SOUTIEN BIBLIOGRAPHIQUE

a) Services de bibliothèque (Mme A. Nagy-Tiborcz et Mme L. Ossetian)

La bibliothèque apporte un soutien actif à tous les programmes scientifiques, études sur le terrain comprises.

Le Centre est présentement abonné à 245 revues et collections; le fonds actuel de revues reliées est d'environ 7500. Le nombre des livres s'élève à 7300, dont beaucoup ont été acquis grâce à des dons bénévoles.

Le *Bulletin de la Bibliothèque* informe régulièrement des nouvelles acquisitions et énumère les travaux publiés par les membres du personnel.

La bibliothécaire participe à la préparation du *Répertoire des recherches en cours en épidémiologie du cancer*.

b) Services bibliographiques informatisés (Mme M. Coudert)

Outre les trois fichiers déjà utilisés (NLM, Dialog, Télésystème), le terminal du Centre a, cette année, donné accès aux bases de données des BRS (Bibliographic Retrieval Services). Cette nouvelle source d'information devrait faciliter l'extraction d'un plus grand nombre de références chimiques.

Au cours de l'année écoulée, 172 heures ont été consacrées à 350 recherches directes («on-line») et 40 recherches autonomes («off-line») pour des membres du personnel et des spécialistes scientifiques extérieurs. 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.

V. ENSEIGNEMENT ET FORMATION

I. BOURSES DE FORMATION À LA RECHERCHE (D^r R. Montesano, Mme M. Davis et Mlle E. Welton)

a) Comité de Sélection des Boursiers

Le Comité de Sélection des Boursiers s'est réuni à Lyon, du 17 au 19 avril 1984, 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 D. Bootsma	Département de Biologie cellulaire et de Génétique, Université Erasme, Rotterdam, Pays-Bas
D ^r T. M. Mack	Department of Preventive Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, Etats-Unis d'Amérique
D ^r B. Mansourian	Bureau de la Promotion et du Développement de la Recherche, OMS, Genève, Suisse
D ^r E. F. Pastorelo	Campagne nationale de Lutte contre le Cancer, Rio de Janeiro, Brésil
D ^r T. J. Slaga	University of Texas System Cancer Center, Smithville, TX, Etats-Unis d'Amérique
D ^r M. Terada	Division de Sérologie, Institut de Recherche du Centre national du Cancer, Tokyo

Le Centre était représenté par le D^r R. Montesano (Président), le D^r R. Saracci et le D^r G. Lenoir.

Tableau 29. Répartition des bourses de formation à la recherche par discipline, 1984

Discipline scientifique	Nbre de bourses
Epidémiologie et biostatistique	2
Cancérogenèse chimique	2
Cancérogenèse virale	3
Biologie cellulaire, différenciation cellulaire et génétique cellulaire	4
Biochimie et biologie moléculaire	1

Tableau 30. Bourses attribuées en 1984

Nom	Institut d'origine	Institut d'accueil
D'Andrea, E.	Cattedra di Oncologia c/o Osp. Busonera Padoue, Italie	Laboratory of Viral Oncology Memorial Sloan-Kettering Cancer Center New York, NY, Etats-Unis d'Amérique
Frixen, U. H.	Institut für Zellbiologie Universitätsklinikum Essen, RFA	CIRC Lyon, France
Lobanenkov, V. V.	Centre national de Recherche sur le Cancer, AMS Moscou, URSS	Institute of Cancer Research: Royal Cancer Hospital Chester Beatty Laboratories Londres, Royaume-Uni
Nandakumar, A.	Kidwai Memorial Institute of Oncology Bangalore, Inde	NH & MRC Research Unit in Epidemiology and Preventive Medicine University Department of Medicine Queen Elizabeth II Medical Centre Nedlans, WA, Australie
Pirsel, M.	Département de Génétique moléculaire Institut de Recherche sur le Cancer Académie slovaque des Sciences Bratislava, Tchécoslovaquie	Laboratory of Biology Division of Cancer Cause and Prevention National Cancer Institute Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
Preat, V. M. F.	Laboratoire de Toxicologie biochimique et de Cancérologie Université catholique de Louvain Bruxelles, Belgique	Department of Pathology University of Toronto Banting Institute Toronto, Ontario, Canada
Rajagopalan, M. S.	Department of Virology ICMR Centre of Virology Christian Medical College Hospital Vellore, Inde	Department of Laboratory Medicine University of California School of Medicine San Francisco, CA, Etats-Unis d'Amérique
Record, M.	INSERM U. 101 Biochimie des Lipides Hôpital Purpan Toulouse, France	Medical and Health Sciences Division Oak Ridge Associated Universities Oak Ridge, TN, Etats-Unis d'Amérique
Rooney, C. M.	Department of Cancer Studies The Medical School Birmingham, Royaume-Uni	Department of Paediatrics Yale University School of Medicine New Haven, CT, Etats-Unis d'Amérique
Stanley, I. J.	The Walter & Eliza Hall Institute of Medical Research and Ludwig Institute for Cancer Research Melbourne, Vic., Australie	Laboratoire européen de Biologie moléculaire Heidelberg, RFA
Tomasson, H.	Statistiska Institutionen Göteborg, Suède	CIRC Lyon, France
Wild, C. P.	Paterson Laboratories Christie Hospital and Holt Radium Institute Manchester, Royaume-Uni	CIRC Lyon, France

b) Bourses attribuées

Sur les 76 candidatures reçues, il est apparu que 15 ne pouvaient être prises en considération car les travaux qu'elles proposaient n'entraient pas dans le cadre du programme, et 5 demandes ont été retirées. Le Comité a recommandé l'attribution de bourses à 12 des 56 candidats retenus; 3 de ces bourses étaient à mettre en œuvre au Centre. Le tableau 29 indique la répartition par discipline des bourses attribuées et le tableau 30 énumère les boursiers. Le Comité de Sélection des Boursiers a également examiné l'état d'avancement du bilan, dressé par le Professeur Sohier, du programme de bourses.

2. COURS DE FORMATION (D^r W. Davis et Mme C. Déchaux)

a) Cours sur l'épidémiologie du cancer (en français), Yaoundé, République-Unie du Cameroun, 14-27 novembre 1983

Avec le concours du Bureau régional pour l'Afrique et du Centre universitaire des Sciences de la Santé (CUSS) (Directeur: Professeur J. Ngu), le CIRC a organisé le premier cours destiné aux pays africains francophones, qui a été suivi par 33 participants venus de 19 pays. Le Professeur Owona, Chancelier de l'Université, a ouvert officiellement le cours. Le D^r A. J. Tuyns, de l'unité d'Epidémiologie analytique, en a assuré la préparation et la coordination. Les autres conférenciers étaient les suivants: M. K. E. Adikpeto (Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique, Brazzaville), D^r E. Benhamou (Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France), D^r W. Davis (CIRC), D^r D. Hemon (INSERM, Unité de Recherche 170, Villejuif, France), D^r G. E. Martin (Institut de Recherches médicales et d'Etudes des Plantes médicinales, Yaoundé), M. R. Mfoulou (Institut de Formation et de Recherche démographiques Yaoundé), Professeur C. Quenum (Faculté de Médecine, Amiens, France), D^r B. Yvonnet (Institut de Virologie, Tours, France) et Professeur Zung Kanyi (Ministère de la Santé de la République-Unie du Cameroun, Yaoundé).

b) Cours sur l'épidémiologie du cancer (en espagnol), Lima, Pérou, 27 février-9 mars 1984

Avec le concours de l'Université péruvienne Cayetano Heredia (Recteur: D^r Homero Silva), le Centre a organisé le troisième cours de ce genre pour la Région. Les participants, au nombre de 42, étaient venus du Brésil, de Colombie, d'Equateur, du Paraguay et du Pérou. Le D^r Nubia Muñoz, de l'unité de Biostatistique et d'Etudes sur le Terrain, a assuré la préparation et la coordination du programme; sur place, l'organisation du cours était confiée au D^r Rodolfo Gonzales, de l'Université péruvienne Cayetano Heredia, Lima. Les autres conférenciers étaient les suivants: D^r V. Barbosa (Université de São Paulo, Brésil), D^r F. X. Bosch (Hôpital du District, Gérone, Espagne), Professeur N. Breslow (University of Washington, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique), Professeur P. Correa (Louisiana State University, New Orleans, LA, Etats-Unis d'Amérique), D^r R. Guerrero et D^r G. Llanos (Universidad del Valle, Cali, Colombie) et D^r Laura Olivares (Institut national des Maladies néoplasiques, Lima).

c) Cours sur l'épidémiologie du cancer, Rome, 19-30 mars 1984

Avec le concours de l'Institut Regina Elena (Directeur: Professeur A. Caputo) et du Professeur Massimo Crespi, le Centre a organisé un cours sur l'épidémiologie du cancer à l'Institut supérieur

de la Santé (Directeur: Professeur F. Pocchiari). Quarante-six participants étaient venus de 19 pays. Le D^r R. Saracci et le D^r A. Walker, de l'unité d'Epidémiologie analytique, ont assuré la préparation du programme. Les autres conférenciers étaient les suivants: Professeur M. Crespi (Institut Regina Elena, Rome), D^r W. Davis (CIRC), D^r M. Gardner (University of Southampton, Royaume-Uni), Professeur D. Trichopoulos (Université d'Athènes) et D^r N. Weiss (University of Washington, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique).

d) *Futurs cours*

Sont prévus pour 1984-1985 les cours et séminaires ci-après:

- cours supérieur d'épidémiologie du cancer, Sydney (6-17 août 1984)
- épidémiologie du cancer, Bangkok (29 octobre-16 novembre 1984)
- formes les plus fréquentes du cancer en Afrique (en français), Bangui (1985)
- aspects épidémiologiques du cancer professionnel (en espagnol), Buenos Aires (18-30 mars 1985)
- cancer professionnel — épidémiologie et prévention, Luxembourg (6-10 mai 1985) (cours organisé par l'Ecole européenne d'Oncologie, Milan, avec la collaboration du CIRC et de la Direction de la Santé et de la Sécurité de la Commission des Communautés européennes)
- méthodes statistiques en épidémiologie du cancer, CIRC, Lyon, France (8-12 juillet 1985)
- épidémiologie du cancer, Région de la Méditerranée orientale (1985)

3. RÉUNIONS ET SYMPOSIUMS

Le Centre organise une conférence-atelier sur «les méthodes d'évaluation des dangers de l'eau de boisson pour la santé humaine» qui se tiendra dans ses locaux du 11 au 14 décembre 1984. Participent à l'organisation de cette réunion le Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, le Programme international sur la Sécurité des Substances chimiques, la Direction générale de la Recherche, de la Science et de l'Éducation de la Commission des Communautés européennes et la Mission des Etudes et de la Recherche du Ministère français de l'Environnement.

La conférence a pour but d'examiner les méthodes actuelles d'évaluation des éventuels dangers de l'eau de boisson pour la santé — du point de vue du cancer en particulier — et d'évaluer les méthodes de surveillance de l'exposition et de mesure de ses effets sur les populations humaines. Le nombre des participants sera limité à une cinquantaine.

4. PUBLICATIONS (Mme E. Heseltine, Mme M. Coudert, Mme J. Thévenoux, Mlle E. Welton et Mme M.-M. Courcier)

Le service d'édition/rédaction et des publications est chargé de préparer la série des *Publications scientifiques du CIRC* et les *Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques*. Il assure également un service interne d'édition/rédaction pour les articles soumis aux revues scientifiques, pour les chapitres d'ouvrages et les comptes rendus de conférences. En 1983, le Centre a acquis une photocomposeuse, ce qui devrait à l'avenir réduire la durée et le coût de production de certaines publications du Centre.

A dater du 31 juillet 1984, les *Publications scientifiques du CIRC* seront diffusées par Oxford University Press, société qui possède des agences à Oxford, Londres, New York, Toronto, Delhi, Bombay, Calcutta, Madras, Karachi, Kuala Lumpur, Singapour, Hong Kong, Tokyo, Nairobi, Dar-es-Salaam, Le Cap, Melbourne, Auckland, et des partenaires à Beyrouth, Berlin, Ibadan, Mexico et Nicosie. Les publications devraient ainsi pouvoir être commandées par l'intermédiaire de n'importe quel libraire. Les *Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques* continueront d'être distribuées par l'entremise de l'OMS, à Genève.

a) *Nouveaux ouvrages*

Depuis le dernier rapport annuel¹, sont parues les publications suivantes:

- Cancer Incidence in the USSR. Second Revised Edition (CIRC, Publication scientifique N° 48)*
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)
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 N-Nitrosamides (CIRC, Publication scientifique N° 55)
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 Nitroarenes

On trouvera la liste complète des publications du CIRC à l'intérieur des couvertures du présent rapport.

b) *Publications en préparation*

Les ouvrages ci-après sont en cours de préparation aux fins de publication:

- Nickel in the Human Environment (CIRC, Publication scientifique N° 53)*
Models, Mechanisms 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)
Age-related Factors in Carcinogenesis (CIRC, Publication scientifique N° 58)
Monitoring Human Exposure to Carcinogenic and Mutagenic Agents (CIRC, Publication scientifique N° 59)
Burkitt's Lymphoma: A Human Cancer Model (CIRC, Publication scientifique N° 60)
Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Haloethers (CIRC, Publication scientifique N° 61)
Directory of On-Going Research in Cancer Epidemiology 1984 (CIRC, Publication scientifique N° 62)
Virus-associated Cancers in Africa (CIRC, Publication scientifique N° 63)
Environmental Carcinogens, Selected Methods of Analysis, Vol. 7, Halogenated Alkanes/Alkenes
Environmental Carcinogens, Selected Methods of Analysis, Vol. 8, Some Elements
Transformation Assay of Established Cell Lines: Mechanisms and Application

¹ CIRC (1983) *Rapport annuel 1983*, Lyon, p. 141

IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 34, Polynuclear, Aromatic Compounds, Part 3, Aluminium Production, Coal Gasification, Coke Production, and Iron and Steel Founding

IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 35, Polynuclear Aromatic Compounds, Part 4, Bitumens, Coal-tar and Some Coal-tar-derived Products, Shale Oils and Soots

IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 36, Some Alkyl Compounds, Aldehydes, Epoxides and Peroxides

Tableau 31. Diffusion et ventes des publications du CIRC jusqu'au 30 juin 1984

	Diffusion officielle	Ventes
<i>Publications scientifiques</i>		
N° 1	772	994
2	860	1494
3	1024	1090
4	993	1007
5	1131	1753
6	979	1417
7	1128	891
8	1114	1116
9	1062	960
10	1089	1131
11—partie 1	1158	786
11—partie 2	1158	801
12	1339	1253
13	1037	935
14	1036	914
15	1079	1123
16	1154	915
17	1058	542
18	1075	776
19	1199	685
20	984	553
21	1374	1053
22	1025	555
23	1112	1042
24—partie 1	923	546
24—partie 2	924	593
25	1173	712
26	1202	511
27	1138	782
28	1017	451
29	1003	671
30—partie 1	1212	676
30—partie 2	1212	676
31	1109	740
32	1898	2724
33	1389	1561
34	951	718
35	652	493
36	942	461
37	1778	601
38	929	552
39	1218	581
40	1411	573
41	1222	597

	Diffusion officielle	Ventes
42	1284	701
43	1530	590
44	1060	586
45	955	558
46	957	388
47	904	425
48	927	601
49	1480	545
50	859	526
51	760	515
54	1241	521
55	1266	520
<i>Publications hors série</i>		
Alcool et Cancer	683	185
Cancer Morbidity and Causes of Death among Danish Brewery Workers	747	468
Information Bulletin No. 8	363	344
Information Bulletin No. 9	232	353
Information Bulletin No. 10	341	248
<i>Série de Monographies</i>		
N° 1	2638	2099
2	2065	2414
3	2115	2362
4	1930	2297
5	1855	2010
6	1982	1980
7	2261	1835
8	2179	1754
9	2161	1597
10	2245	1832
11	2341	1478
12	2227	1621
13	2176	1450
14	2410	2132
15	2263	1640
16	2206	1542
17	2370	1428
18	2272	1452
19	2239	1427
20	2273	1322
21	2225	1096
22	2214	1235
23	2364	1212
24	2392	1175
25	2212	1023
26	2288	924
27	2287	962
28	2323	946
29	2262	941
30	2214	772
31	2160	744
32	2176	753
33	1960	483
Suppl. 1	2470	1440
Suppl. 2	2527	1665
Suppl. 3	2120	790
Suppl. 4	2747	1227

c) *Distribution et ventes*

Le tableau 31 rend compte du nombre d'exemplaires des *Publications scientifiques du CIRC* et des *Monographies du CIRC* qui avaient été distribués gratuitement ou vendus à la date du 30 juin 1984.

d) *Illustrations scientifiques* (M. J. Déchaux et M. G. Mollon)

Un dessinateur et un photographe préparent les illustrations destinées aux publications du CIRC et aux articles de revues, aux conférences et affiches présentées par le personnel scientifique ou à d'autres fins. Le photographe travaille également pour le compte de diverses activités de laboratoire.

Annexe 1

ÉTATS PARTICIPANTS ET REPRÉSENTANTS
À LA VINGT-CINQUIÈME SESSION
DU CONSEIL DE DIRECTION DU CIRC
3-4 mai 1984

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 (*Président*)
Assistant Director-General
International Health and Tuberculosis Branch
Australian Department of Health
Woden, A.C.T.

M. L. J. WILLET
Director-General
Department of Health
Woden, A.C.T.

Belgique

Professeur A. R. M. LAFONTAINE
Directeur honoraire
Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie
Bruxelles

Canada

D^r R. SIMARD
Directeur scientifique
Institut du Cancer de Montréal
Montréal, P.Q.

D^r E. SOMERS (*Vice-Président*)
Director-General
Environmental Health Directorate
Department of National Health and Welfare
Ottawa

Etats-Unis d'Amérique

D^r (Mme) J. HENNEY
Deputy-Director
National Cancer Institute
Washington, DC

M. N. A. BOYER
Director, Health and Narcotics Programs
Bureau of International Organization Affairs
US Department of State
Washington, DC

France

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

M. L. SORIANO
Chargé de Mission
Département des Sciences de la Vie et de la Santé
Ministère de la Recherche et de l'Industrie
Paris

Italie

Professeur L. SANTI (*empêché*)
Directeur de l'Institut d'Oncologie
Université de Gênes
Gênes

Japon

D^r N. KOINUMA
 Directeur adjoint
 Division des Affaires internationales
 Ministère de la Santé et de la Prévoyance sociale
 Tokyo

D^r E. NAKAMURA
 Directeur général
 Département de Statistiques et d'Information
 Ministère de la Santé et de la Prévoyance sociale
 Tokyo

Pays-Bas

D^r A. P. M. BERSEE
 Bureau des Affaires sanitaires internationales
 Ministère de la Prévoyance sociale, de la Santé
 publique et des Affaires culturelles
 Leidschendam

D^r J. SPAANDER
 Ancien Directeur général de l'Institut national de la
 Santé publique et de l'Hygiène du Milieu
 Bilthoven

Royaume-Uni

Sir James LEARMONTH GOWANS
 Medical Research Council
 Londres

Professeur R. COLE (*Rapporteur*)
 Deputy Chief Scientist
 Department of Health and Social Security
 Londres

Suède

Professeur B. BORGSTRÖM
 Conseil suédois de la Recherche médicale
 Département de Chimie médicale et
 physiologique
 Lund

Union des Républiques socialistes soviétiques

Professeur N. N. BLOKHIN
 Président, Académie des Sciences médicales de
 l'URSS
 Directeur, Centre de Recherche sur le Cancer
 Moscou

D^r (Mme) T. A. SHAMARO
 Médecin en chef
 Bureau des Relations extérieures
 Ministère de la Santé de l'URSS
 Moscou

Organisation mondiale de la Santé

D^r LU RUSHAN
 Sous-Directeur général

M. A. GROENENDIJK
 Directeur de la Division du Budget et des
 Finances

D^r J. STJERNSWARD
 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

D^r N. E. GRAY
 Président sortant du Conseil scientifique

M. W. E. HARLE
 Deputy-Director
 Exchequer and Audit Department
 Audit House
 Londres

Professeur A. B. MILLER
 Président élu du Conseil scientifique

M. R. T. O'CONNOR
 Vérification extérieure des Comptes
 Organisation mondiale de la Santé
 Genève

Annexe 2

MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DU CIRC
À LA VINGTIÈME SESSION, 31 JANVIER-2 FÉVRIER 1984

D^r N. GRAY (*Président*)
Director
Anticancer Council of Victoria
Keogh House
East Melbourne, Victoria
Australie

Professeur R. FLAMANT (*Vice-Président*)
Chef du Département de Statistique médicale
Institut Gustave-Roussy
Villejuif, France

Professeur A. B. MILLER (*Rapporteur*)
Director, Epidemiology Unit
National Cancer Institute of Canada
University of Toronto
Toronto, Ontario
Canada

Professeur H. J. EVANS
Director, Medical Research Council
Clinical and Population Cytogenetics Unit
Western General Hospital
Edimbourg, Royaume-Uni

Professeur D. HENSCHLER
Directeur
Institut de Pharmacologie et de Toxicologie
Département de Médecine
Bayerische Julius-Maximilians-Universität
Wurtzbourg
RFA

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 national de la Santé publique et de
l'Environnement
Bilthoven
Pays-Bas

Professeur A. R. M. LAFONTAINE
Directeur honoraire
Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie
Bruxelles

Professeur J. PONTÉN
Département de Pathologie
Université d'Uppsala
Suède

D^r B. TERRACINI
Institut d'Anatomie pathologique
Université de Turin
Italie

Professeur N. N. TRAPEZNIKOV
Directeur général adjoint
Centre de Recherche sur le Cancer
Académie des Sciences médicales de l'URSS
Moscou

Organisation mondiale de la Santé

D^r J. HAMON
Sous-Directeur général

D^r L. KAPRIO
Directeur, Bureau régional de l'OMS pour
l'Europe

D^r J. E. MAYNARD
Directeur, Centre collaborateur OMS de Référence
et de Recherche sur l'Hépatite virale
Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique

D^r M. S. TSECHKOVSKI
Médecin
Unité du Cancer

Observateur

D^r A. ENGLUND
Directeur exécutif
Union internationale contre le Cancer
Genève, Suisse

Annexe 3

PERSONNEL DU CIRC¹

Bureau du Directeur

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

Unité de la Formation à la Recherche et des Liaisons extérieures

Assistant d'administration	Mme M. DAVIS
Président du Comité de Sélection des Boursiers	D ^r R. MONTESANO
Chef des Services d'Édition/Rédaction et des Publications	Mme E. HESELTINE
Bibliothécaire	Mme A. NAGY-TIBORCZ
Assistant de bibliothèque	Mme L. OSSETIAN
Consultant	D ^r W. DAVIS
Commis technicien/Analyste de recherche	Mme M. COUDERT
Secrétaire	Mme C. DÉCHAUX
Secrétaire	Mlle E. WELTON
Commis	Mme J. THÉVENOUX
Commis	Mme M.-M. COURCIER
Assistant photographe	M. G. MOLLON
Dessinateur	M. J. DÉCHAUX

Division de l'Épidémiologie et de la Biostatistique

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

Unité d'Épidémiologie analytique

Chef de l'unité	D ^r R. SARACCI
Spécialistes scientifiques:	D ^r G. ENGHOLM
	D ^r N. MUÑOZ (jusqu'en septembre 1983)
	D ^r F. G. PEERS (jusqu'en septembre 1983)
	D ^r E. RIBOLI (depuis septembre 1983)
	D ^r L. SIMONATO
	D ^r A. WALKER
	D ^r D. ZARIDZE
Consultants:	D ^r A. J. TUYNS (septembre 1983-janvier 1984)
	D ^r J. P. VELEMA (depuis décembre 1983)

¹ Au 30 juin 1984

Programmeur/Statisticien	Mlle M. BLETTNER
Commis technicien	Mlle R. WINKLEMANN (depuis février 1984)
Secrétaires:	Mme S. DARTOY Mme K. ESSOULAMI (jusqu'en décembre 1983) Mme J. LAVALLÉE-HAWKEN Mme S. STALLARD Mme A. ZITOUNI (depuis février 1984)

Unité de Biostatistique et d'Etudes sur le Terrain

Chef de l'unité	D ^r N. E. DAY
Spécialistes scientifiques:	D ^r J. ESTÈVE D ^r J. KALDOR (depuis janvier 1984) D ^r N. MUÑOZ (depuis octobre 1983) D ^r J. WAHRENDORF M. P. DAMIECKI
Analystes:	Mlle B. CHARNAY M. X. NGUYEN-DINH
Consultants:	D ^r F. X. BOSCH (depuis décembre 1983) M. P. DAMIECKI (depuis février 1984) D ^r J. KALDOR (août-décembre 1983)
Assistants statisticiens:	Mme A. ARSLAN Mlle D. MAGNIN
Secrétaires:	Mme K. ESSOULAMI (depuis janvier 1984) Mlle J. HAWKINS Mme A. RIVOIRE
Commis statisticiens:	M. M. JABOULIN Mme B. KAJO

Unité d'Epidémiologie descriptive

Chef de l'unité	D ^r C. S. MUIR
Spécialistes scientifiques:	D ^r D. M. PARKIN M. M. SMANS
Consultant	M. P. DELFOSSE (janvier-février 1984)
Assistants techniques:	Mme E. DÉMARET Mme J. NECTOUX Mlle S. WHELAN
Secrétaires:	Mlle O. BOUVY Mlle A.-M. CORRE Mme A. ROMANOFF

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 M. CASTEGNARO D ^r M. FRIESEN D ^r E. HIETANEN D ^r C. MALAVEILLE D ^r I. O'NEILL M. H. OHSHIMA

Techniciens:	M. A. BARBIN M. J.-C. BÉRÉZIAT Mlle M.-C. BOURGADE Mme I. BROUET Mme G. BRUN Mlle A.-M. CAMUS Mme L. GARREN Mme A. HAUTEFEUILLE Mlle J. MICHELON D ^r B. PIGNATELLI
Secrétaires:	Mme M.-B. d'ARCY (depuis décembre 1983) Mlle Y. GRANJARD Mme D. MARCOU (jusqu'en novembre 1983) Mme Z. SCHNEIDER Mme M. WRISEZ
<i>Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse</i>	
Chef de l'unité	D ^r R. MONTESANO
Spécialistes scientifiques:	D ^r J. R. P. CABRAL Mlle C. DREVON D ^r V. GURTSEVITCH D ^r M. HOLLSTEIN (depuis janvier 1984) D ^r G. LENOIR D ^r A. LIKHACHEV D ^r H. YAMASAKI
Consultants:	D ^r J.-M. BÉCHET Professeur R. SOHIER
Assistant technique	Mlle C. BONNARDEL
Techniciens:	Mme A.-M. AGUELON-PÉGOURIES Mlle H. BRÉSIL Mlle B. CHAPOT Mlle M. COLLARD (jusqu'en février 1984) Mlle O. DEBLOCK Mlle M.-P. DESVAUX (depuis mai 1984) 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:	Mme P. COLLARD-BIANCHI Mme C. FUCHEZ
Aides de laboratoire:	M. J. CARDIA-LIMA M. R. DRAY Mme M. ESSERTEL M. F. FARIA Mme J. FARINA (jusqu'en mai 1984) M. J. GARCIA Mlle M. MARANHÃO Mme S. VEYRE

Unité d'Identification et d'Evaluation des Cancérogènes

Chef de l'unité	D' H. VAINIO
Spécialistes scientifiques:	Mlle L. HAROUN M. J. D. WILBOURN
Recherches bibliographiques:	Mme C. PARTENSKY Mme I. PETERSCHMITT
Assistants techniques:	Mme M.-J. GHESS Mme J. CAZEAUX
Assistant de bibliographie	Mme D. MIETTON
Secrétaires:	Mme M. LEZÈRE Mlle S. REYNAUD

Division de l'Administration et des Finances

Directeur	M. K. SAITA
Administrateur (budget et finances)	M. R. M. SCOTT (jusqu'au 11 mai 1984)
Administrateur (finances et comptabilité)	M. G. W. DALSTON
Traducteur	M. Y. POLLET
Administrateur (services intérieurs)	M. B. BORGSTRØM
Assistant d'administration (personnel)	Mme A. ESCOFFIER
Assistant d'administration (fournitures)	Mme J. POPOFF
Assistants d'administration (finances):	Mme F. CAFFO Mlle M. ROMATIER
Assistant d'administration (documents)	Mme J. NIELSEN-KOLDING
Assistant d'administration (bâtiment)	M. E. CATHY
Assistant d'administration (enregistrement et archives)	Mme M.-H. CHARRIER
Assistant d'administration (services intérieurs)	Mme R. SEXTIER
Secrétaires:	Mme J. BAILLY Mme D. MARCOU Mme J. MARTINEZ
Commis (finances):	Mme F. FLORENTIN (à mi-temps) Mme D. LOMBARDO (à mi-temps) M. D. HORNEZ
Commis (enregistrement et archives):	Mme M. GREENLAND (à mi-temps) Mme E. PEREZ (à mi-temps)
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 (jusqu'au 30 avril 1984) M. K. AMIR (depuis avril 1984)
Commis sténodactylographes: (service de sténodactylographie)	Mme E. BRUSSEUX (jusqu'en novembre 1983) Mlle S. COTTERELL Mlle M. GEESINK Mme J. VALLÈS (depuis mai 1984)
Autres services:	M. M. BAZIN Mme R. KIBRISLIYAN M. C. MAGNIARD M. M. PRAT

Annexe 4

**SPÉCIALISTES SCIENTIFIQUES EXTÉRIEURS,
BOURSIERS ET STAGIAIRES PRÉSENTS AU CIRC
1^{er} juillet 1983–30 juin 1984**

Spécialistes scientifiques extérieurs

- D^r A. Al-Fouadi, unité d'Epidémiologie descriptive (décembre 1983–février 1984)
D^r B. Balkau, unité de Biostatistique et d'Etudes sur le Terrain (juillet–août 1983)
D^r N. Breslow, unité de Biostatistique et d'Etudes sur le Terrain (juillet–août 1983)
D^r R. Brookmeyer, unité de Biostatistique et d'Etudes sur le Terrain (septembre–novembre 1983)
M. P. Brooks, unité des Mécanismes de la Cancérogenèse
D^r D. G. Clayton, unité de Biostatistique et d'Etudes sur le terrain (depuis avril 1984)
Mme Y. Enomoto, unité des Mécanismes de la Cancérogenèse
Mme E. Mark-Vendel, unité des Mécanismes de la Cancérogenèse
D^r D. Piskorska, unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte (depuis février 1984)
D^r S. Preston-Martin, unité d'Epidémiologie analytique (depuis avril 1984)
D^r A. Sasco, unité de Biostatistique et d'Etudes sur le Terrain (depuis juillet 1983)
Mlle M. Toubon, unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte (depuis décembre 1983)
M. D. P. Williams, unité de Biostatistique et d'Etudes sur le Terrain (avril–mai 1984)

Boursiers

- D^r K. Athanasiou, unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, bourse de la Fondation européenne pour la Science (jusqu'en août 1983)
D^r R. Becker, unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, bourse de l'US National Cancer Institute
D^r T. Enomoto, unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, boursier de recherche du CIRC
D^r K. Fujie, unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, bourse de la Préfecture d'Osaka, Japon (jusqu'en mars 1984)
D^r R. Gurevicius, unité d'Epidémiologie descriptive, boursier de recherche du CIRC (depuis février 1984)

- D' J. Hall, unité des Mécanismes de la Cancérogénèse, boursier de recherche du CIRC (jusqu'en décembre 1983)
- D' V. Kobljakov, unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte, boursier de recherche du CIRC (jusqu'en avril 1984)
- D' J. Nair, unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte, boursier de recherche du CIRC (depuis novembre 1983)
- D' A. Tzonou, unité de Biostatistique et d'Etudes sur le Terrain, boursier de recherche du CIRC (jusqu'en septembre 1983)
- D' D. Umbenhauer, unité des Mécanismes de la Cancérogénèse, boursier de recherche du CIRC (jusqu'en juin 1984)
- D' S. West, unité de Biostatistique et d'Etudes sur le Terrain, boursier ICRET (depuis janvier 1984)

Stagiaires

- Mlle V. Bussachini, unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte (depuis décembre 1983)
- Mlle S. Calmels, unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte (depuis septembre 1983)
- Mlle R. Cartier, unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte (jusqu'en septembre 1983)
- M. M. César, unité de Biostatistique et d'Etudes sur le Terrain (jusqu'en juillet 1983)
- M. P. Delfosse, unité d'Epidémiologie descriptive (octobre-décembre 1983)
- M. M. Fontvieille, unité des Mécanismes de la Cancérogénèse (jusqu'en juillet 1983)
- M. P. Giacomini, unité de Biostatistique et d'Etudes sur le Terrain (depuis mai 1984)
- Mlle L. Girolđi, unité des Mécanismes de la Cancérogénèse (février-juin 1984)
- Mlle E. Hamel, unité des Mécanismes de la Cancérogénèse
- Mlle A. Lowenfels, unité d'Epidémiologie analytique (février-mai 1984)
- Mme O. Maritaz, unité des Mécanismes de la Cancérogénèse (jusqu'en septembre 1983)
- Mlle S. Moss, unité d'Epidémiologie descriptive (depuis janvier 1984)
- Mlle D. Niehoff, unité de Biostatistique et d'Etudes sur le Terrain (depuis mars 1984)
- M. A. Povey, unité des Cancérogènes d'Environnement et des Facteurs d'Hôte
- Mlle S. Seuchter, unité de Biostatistique et d'Etudes sur le Terrain (juin-juillet 1983)
- Mlle A. M. Sørensen, unité d'Epidémiologie descriptive (depuis mai 1984)
- Mlle R. Winkelmann, unité de Biostatistique et d'Etudes sur le Terrain (juin-juillet 1983)

Annexe 5

**ACCORDS DE RECHERCHE CONCLUS PAR LE CIRC
AVEC DIVERSES INSTITUTIONS
ET EN COURS D'EXÉCUTION
1^{er} juillet 1983–30 juin 1984**

Centres collaborateurs

- DEB/74/03 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/81/19 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)
- DEB/83/28 Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne, Suisse
(Etude multinationale sur l'épidémiologie des néoplasies lymphoïdes).

Registres du cancer/Etudes d'incidence

- DEB/73/16 Association internationale des Registres du Cancer
(Fourniture d'un secrétariat et autres services de soutien)
- DEB/81/23 Ministère de la Santé, Suva
(Création d'un registre général du cancer dans les îles Fidji)
- DEB/81/27 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/81/28 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/81/29 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/81/30 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/81/31 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/81/36 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/82/03 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/82/04 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/82/05 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/82/07 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/82/08 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/82/09 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/82/11 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/82/12 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/82/13 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 deuxièmes tumeurs primitives, autres que la leucémie, chez celles exposées aux rayonnements)

- DEB/82/17 Centre clinique et thérapeutique, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France
(Surveillance de malades atteintes de cancer du col utérin afin de déterminer le risque de deuxièmes tumeurs primitives après radiothérapie)
- DEB/83/03 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 deuxièmes tumeurs primitives chez celles exposées aux rayonnements)
- DEB/83/04 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 deuxièmes tumeurs primitives, autres que la leucémie, chez celles exposées aux rayonnements)
- DEB/83/07 Ministère de la Santé, Mbabane, Swaziland
(Registre du Cancer du Swaziland)
- DEB/83/08 Institut du Cancer de Montréal, Canada
(Risques cancérigènes, à long terme, de la chimiothérapie du cancer)
- DEB/83/09 Registre du Cancer, Institut central de Recherche sur le Cancer, Berlin-Buch
(Risques cancérigènes, à long terme, de la chimiothérapie du cancer)
- DEB/83/17 Registre du Cancer, Institut central de Recherche cancérologique, Berlin-Buch
(Préparation de l'atlas d'incidence du cancer dans la République démocratique allemande)
- DEB/83/19 Registre du Cancer d'Israël, Centre israélien d'Enregistrement du Cancer et des Maladies apparentées, Jérusalem, Israël
(Monographie sur l'incidence du cancer chez les migrants juifs en Israël)
- DEB/83/24 London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres
(Tumeurs multiples en Angleterre et au pays de Galles)
- DEB/84/09 Ontario Cancer Treatment and Research Foundation, Toronto, Canada
(Deuxième cancer chez les sujets atteints d'un cancer de l'ovaire ou du testicule, ou de maladie de Hodgkin)

Etudes sur les cancers liés aux virus herpétiques

- DEB/71/07 Shirati Mission Hospital, District de Tarime, Tanzanie
(Etude de l'épidémiologie du lymphome de Burkitt dans le district de North Mara, Tanzanie)
- DEC/82/15 Département de Chirurgie pédiatrique, Hôpital universitaire Mustapha, Alger
(Caractérisation du lymphome de Burkitt en Algérie)
- DEC/83/09 Laboratoire de Cytogénétique, Centre de Transfusion sanguine, 42023 St-Etienne Cedex, France
(Caractérisation des anomalies cytogénétiques observées dans les cellules de lymphome de type Burkitt)

Etudes sur le cancer du foie

- DEB/79/21 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/81/11 Section d'Immunologie, Université des Philippines, Manille
(Etude des parents de malades présentant un cancer hépatocellulaire et de malades témoins)
- DEB/83/02 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

- DEB/78/14 Ecole de Santé publique, Université libre de Bruxelles, Laboratoire d'Epidémiologie et de Médecine sociale, Bruxelles
(Etude du cancer des voies digestives en Belgique)
- DEC/81/04 Leatherhead Food Research Association, Leatherhead, Royaume-Uni
(Dosage des composés *N*-nitrosés totaux dans le suc gastrique de malades présentant des lésions précancéreuses)
- DEB/81/38 Medical Research Council, Londres
(Etude internationale, coordonnée par le CIRC, des caractéristiques alimentaires et fécales en fonction des cancers colorectal et autres)
- DEB/81/40 Institut Regina Elena pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Rome
(Etude cas-témoins des polypes adénomateux du gros intestin)
- DEB/81/41 Public Health Laboratory Service, Centre for Applied Microbiology and Research, Salisbury, Royaume-Uni
(Analyse d'échantillons de selles et d'urines résultant de l'étude cas-témoins des polypes adénomateux du gros intestin à Rome)
- DEB/82/10 Hôpital Edouard-Herriot, Lyon, France
(Composés nitrosés du suc gastrique)
- DEB/83/06 Institut du Cancer, Institut du Cancer de Beijing et de la Province, Henan, République populaire de Chine
(Etude d'intervention, double aveugle, sur les lésions précancéreuses de l'œsophage et certaines vitamines)
- DEC/83/06 Département d'Hygiène, 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)
- DEB/83/14 Clinical Investigation Unit, Dudley Road Hospital, Birmingham, Royaume-Uni
(Analyses biochimiques d'échantillons de sang recueillis lors d'une enquête de dépistage des lésions précancéreuses de la cavité buccale et de l'œsophage dans la région de Samarkand, URSS)
- DEB/83/16 Centre national de Recherche sur le Cancer de l'URSS, Académie des Sciences médicales, Moscou
(Essai de chimioprévention des lésions précancéreuses de la bouche et de l'œsophage dans la RSS d'Ouzbékistan (URSS))
- DEB/83/21 Registre islandais du Cancer, Reykjavik
(Nutrition et cancer du sein en Islande)

- DEB/83/22 Clinical Investigation Unit, Dudley Road Hospital, Birmingham, Royaume-Uni
(Analyses biochimiques d'échantillons de sang recueillis lors d'une étude d'intervention sur les lésions précancéreuses de l'œsophage dans la République populaire de Chine)
- DEB/83/23 Medical Center, University of Colorado, Denver, Etats-Unis d'Amérique
(Analyses pour la recherche du zinc dans des échantillons de sang et de cheveux recueillis lors d'une étude d'intervention sur les lésions précancéreuses de l'œsophage dans la République populaire de Chine)
- DEB/84/01 Registre du Cancer de Singapour, Département de Pathologie, Université de Singapour, Singapour
(Elaboration d'une méthodologie pour la conduite d'études cas-témoins axées sur l'alimentation à Singapour)
- DEC/84/02 Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences médicales, Beijing
(Etudes sur la formation endogène de composés *N*-nitrosés dans des régions de forte ou de faible incidence du cancer œsophagien dans la République populaire de Chine)

Etudes sur le cancer professionnel

- DEB/83/20 Centre régional de Cancérogénèse environnementale, Université de Padoue, Padoue, Italie
(Etude rétrospective de la mortalité chez les travailleurs indemnisés pour silicose)
- DEB/83/25 Institut d'Anatomic, Université de Turin, Turin, Italie
(Etude rétrospective de la mortalité chez les mineurs d'antracite à La Thuile et Cogne (Aoste))
- DEB/83/26 Registre danois du Cancer, Copenhague
(Analyse des données statistiques couramment recueillies afin de rechercher une éventuelle association entre l'exposition aux poussières de silice et l'augmentation de la mortalité par cancer du poumon)
- DEB/83/27 Medical Research Council Environmental Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton, Royaume-Uni
(Etude rétrospective de la mortalité dans une cohorte de travailleurs de la poterie)
- DEB/84/03 Registre danois du Cancer, Copenhague
(Etude prospective des fibres minérales artificielles (MMMF) dans l'industrie productrice)
- DEB/84/04 Medical Research Council Environmental Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton, Royaume-Uni
(Etude prospective des fibres minérales artificielles (MMMF) dans l'industrie productrice)
- DEB/84/05 Institut de Documentation, d'Information et de Statistiques, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
(Etude prospective des fibres minérales artificielles (MMMF) dans l'industrie productrice)
- DEB/84/06 Clinique «Luigi Devoto», Université de Milan, Milan, Italie
(Etude prospective des fibres minérales artificielles (MMMF) dans l'industrie productrice)

- DEB/84/07 Organisation suédoise du Travail, Stockholm
(Etude prospective des fibres minérales artificielles (MMMF) dans l'industrie productrice)
- DEB/84/11 Département d'Epidémiologie, Institut national pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Milan, Italie
(Etude du rôle éventuel des facteurs d'environnement dans l'étiologie du cancer humain, et plus particulièrement des expositions professionnelles)

Etudes sur diverses autres formes de cancer

- DEC/78/13 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/81/17 Registre danois du Cancer, Copenhague
(Evaluation des programmes de dépistage du cancer du col utérin)
- DEB/82/19 Registre islandais du Cancer, Reykjavik
(Evaluation des facteurs familiaux par la détermination du risque des cancers du sein et d'autres localisations)
- DEB/83/05 Unit of Epidemiology and Biostatistics, Manitoba Cancer Treatment and Research Foundation, Winnipeg, Canada
(Etude internationale du mélanome malin)
- DEB/83/10 Department of Pathology, Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Australie
(Etude internationale du changement des critères de diagnostic pour les lésions pigmentées de la peau)
- DEB/83/11 Department of Pathology, University of Otago, Dunedin, Australie
(Etude internationale du changement des critères de diagnostic pour les lésions pigmentées de la peau)
- DEB/83/12 Division of Dermatopathology and Oral Pathology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, Etats-Unis d'Amérique
(Etude internationale du changement des critères de diagnostic pour les lésions pigmentées de la peau)
- DEB/83/13 Department of Pathology, The North Brisbane Hospital, Brisbane, Australie
(Etude internationale du changement des critères de diagnostic pour les lésions pigmentées de la peau)
- DEB/83/15 Conseil national des Recherches scientifiques et techniques, Buenos Aires, Argentine
(Etude de faisabilité concernant les effets lointains des pesticides sur la santé humaine en Argentine)

Etudes sur les cancérogènes chimiques

- DEC/78/02 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/79/06 Institut des Sciences médicales, Université de Tokyo, Tokyo
(Mutagenèse et transformation néoplasique *in vitro* des cellules en culture par des substances chimiques environnementales)
- DEC/79/10 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/80/01 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/80/13 Institut d'Oncologie, Université de Gênes, Gênes, Italie
(Epreuves de cancérogénicité de longue durée de substances chimiques environnementales)
- DEC/80/18 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/81/02 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/81/03 Institut de Biologie cellulaire, 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/81/08 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/81/09 Institut d'Oncologie, Ministère de la Santé, Vilnius, RSS de Lituanie, URSS
(Epreuves de cancérogénicité de longue durée de substances chimiques environnementales)
- DEC/81/24 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/81/25 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/81/32 Laboratoire de Mutagénicité, 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/81/33 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/81/34 Centre de Recherches oncologiques, Académie des Sciences médicales, Moscou
(Epreuves de cancérogénicité de longue durée de substances chimiques environnementales)
- DEC/81/35 Institut national d'Hygiène, Budapest
(Epreuves de cancérogénicité de longue durée de substances chimiques environnementales)
- DEC/82/01 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/82/06 Ecole de pharmacie, Université catholique de Louvain, Bruxelles
(Etude sur l'activité de promotion du diazépam et des composés apparentés)
- DEC/82/16 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/82/21 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/82/22 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/83/01 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/83/02 Institut d'Oncologie, Ljubljana, Yougoslavie
(Etude sur le rôle des agents cancérogènes dans la détermination de l'activité métastatique des tumeurs induites)
- DEC/83/03 Institute of Industrial and Environmental Health and Safety, University of Surrey, Royaume-Uni
(Etudes sur l'hyperplasie et le carcinome du bassinet et urétéraux/urothéliaux associés aux analgésiques)
- DEC/83/04 Université de Kuopio, Kuopio, Finlande
(Purification de la cytochrome P-450-DMN déméthylase et préparation de son anti-corps)
- DEC/83/05 Institut d'Oncologie N. N. Petrov, Leningrad, URSS
(Etude sur l'activation des cancérogènes chimiques par les tissus embryonnaires à divers stades du développement)
- DEC/83/07 Laboratoire de Recherche appliquée aux Cancérogènes chimiques, Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer, Villejuif, France
(Etude quantitative de la cancérogenèse initiation-promotion sur la peau de souris)

- DEC/83/10 Cancer Research Unit, University of York, York, Royaume-Uni
(Détection de l'aflatoxine B₁ et de ses métabolites par titrage immunologique dans du matériel biologique humain)
- DEC/83/11 Institut d'Oncologie, Académie de Médecine, Sofia
(Mycotoxines et sensibilité individuelle par oxydation — relations avec les néphropathies endémiques et les tumeurs de l'appareil urinaire)
- DEC/83/12 Laboratoire des Hépatites, INSERM U 45, Lyon, France
(Interactions entre l'infection chronique par le virus de l'hépatite B du canard et la consommation d'aflatoxine dans le déterminisme de l'hépatocarcinome)
- DEC/84/01 Département de Recherche, Conseil national de la Sécurité et de l'Hygiène professionnelles, Solna, Suède
(Epreuves de cancérogénicité de longue durée de substances chimiques environnementales)
- DEC/84/03 Cancer Research Institute, Tata Memorial Centre, Bombay, Inde
(Surveillance de l'exposition aux cancérogènes chez les sujets qui fument et chiquent le tabac ou le bétel)
- DEC/84/04 Institut I de Pathologie, Université médicale Semmelweis, Budapest
(Etude de l'aptitude de la lumière ultraviolette à induire des processus de réparation de l'ADN dans les cellules humaines)

Soutien aux réunions

- DEB/83/18 Registre du Cancer d'Osaka, Département des Recherches sur le Terrain, Centre des Maladies de l'Adulte, Osaka, Japon
(Réunion annuelle de l'Association internationale des Registres du Cancer (AIRC), Fukuoka, Japon, 27-29 septembre 1984)

Annexe 6

**RÉUNIONS ET CONFÉRENCES-ATELIERS
ORGANISÉES PAR LE CIRC
juillet 1983—juin 1984**

Réunion de l'Association internationale des Registres du Cancer	Heidelberg, RFA, 1-3 septembre 1983
8 ^e Symposium international sur les composés <i>N</i> -nitrosés : présence, effets biologiques et importance pour le cancer humain	Banff, Canada, 4-9 septembre 1983
Sous-comité du Conseil scientifique du CIRC et examen par des pairs du programme relatif à la promotion tumorale	Lyon, 6-7 octobre 1983
Groupe de travail sur l'étude du cancer du larynx	Lyon, 13-14 octobre 1983
Groupe de travail sur la création et la tenue d'un registre international des personnes exposées aux herbicides phénoxyacides et à leurs contaminants	Lyon, 13-14 octobre 1983
9 ^e Réunion du comité de rédaction des recueils sur les cancérogènes de l'environnement — méthodes d'analyse	Lyon, 13-14 octobre 1983
Groupe de travail sur la confidentialité dans les registres du cancer	Lyon, 18-19 octobre 1983
Groupe de travail du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques : production d'aluminium, gazéification de houille, production de coke et fonderie de fonte et d'acier	Lyon, 18-25 octobre 1983
Groupe de travail sur l'évaluation des programmes de dépistage du cancer du col utérin	Copenhague, 26-28 octobre 1983
Groupe de travail sur «Les méthodes statistiques en épidémiologie descriptive»	Lyon, 4-5 novembre 1983
Groupe de travail sur l'étude pancréatique	Lyon, 10-11 novembre 1983
Cours sur l'épidémiologie du cancer (en français)	Yaoundé, Cameroun, 14-27 novembre 1983
Réunion mixte CIRC/JEMRB sur l'étude des fibres minérales artificielles	Lyon, 23-24 novembre 1983
Symposium international sur le lymphome de Burkitt—modèle de cancer humain	Lyon, 6-9 décembre 1983

Réunion sur les facteurs liés à l'âge en cancérogenèse	Leningrad, 7-9 décembre 1983
Réunion du comité d'examen pour le recueil sur les cancérogènes de l'environnement — méthodes d'analyse : tabagisme passif	Valhalla, NY, Etats-Unis d'Amérique, 8-9 décembre 1983
Séminaire international conjoint CIRC/IPCS/IMT/CCE sur les méthodes de surveillance de l'exposition humaine aux agents cancérogènes et mutagènes	Espoo, Finlande, 12-15 décembre 1983
Réunion sur l'étude collective pour le manuel sur la destruction et l'élimination des déchets de laboratoire : amines aromatiques	Lyon, 9-11 janvier 1984
Réunion sur l'étude collective pour le manuel sur la destruction et l'élimination des déchets de laboratoire : halo-éthers	Lyon, 12-13 janvier 1984
Groupe de travail du CIRC sur les priorités pour les substances chimiques ou les expositions mixtes à évaluer dans les <i>Mono-graphies du CIRC</i> ou à soumettre à des épreuves de cancérogénicité	Lyon, 17-20 janvier 1984
Réunion sur les études cas-témoins du cancer du gros intestin à Majorque	Lyon, 23-24 janvier 1984
Conseil scientifique du CIRC	Lyon, 31 janvier - 2 février 1984
Groupe de travail sur l'évaluation des études du cancer de la vessie	Lyon, 6-8 février 1984
Conférence-atelier sur l'évaluation cas-témoins des risques professionnels	Lyon, 9-10 février 1984
Conférence-atelier sur l'utilisation de la transformation <i>in vitro</i> des lignées cellulaires continues pour prévoir les substances chimiques cancérogènes	Lyon, 15-17 février 1984
Groupe de travail du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques : bitumes, goudron de houille et certains produits qui en sont issus, huiles de schiste et suies	Lyon, 21-28 février 1984
Cours sur l'épidémiologie du cancer (en espagnol)	Lima, 27 février - 9 mars 1984
Groupe de travail sur l'étude radiologique internationale visant à évaluer les dangers de l'exposition aux rayonnements chez les malades atteintes de cancer du col utérin	Lyon, 13-14 mars 1984
Réunion sur les deuxièmes tumeurs malignes après chimiothérapie du cancer : étude collective	Lyon, 15 mars 1984
Groupe de travail sur l'étude du cancer du larynx	Lyon, 15-16 mars 1984
Cours sur l'épidémiologie du cancer	Rome, 19-31 mars 1984
Réunion sur le cancer du sein	Reykjavik, 12-13 avril 1984
Groupe de travail sur les dangers du tabagisme passif	Lyon, 12-13 avril 1984

Comité de Sélection des Boursiers du CIRC	Lyon, 17–19 avril 1984
Groupe de travail sur la surveillance des aflatoxines dans les liquides biologiques humains et son application dans les études sur le terrain	Lyon, 26–27 avril 1984
Réunion de planification pour la conception et l'analyse des expériences de longue durée chez l'animal	Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique, 26–27 avril 1984
Conseil de Direction du CIRC	Lyon, 3–4 mai 1984
Réunion sur l'essai de vaccination contre l'hépatite B en Gambie	Lyon, 21–22 mai 1984
Groupe de travail sur le protocole pour les tumeurs du cerveau	Lyon, 5–7 juin 1984
Conférence-atelier sur la pratique de la confidentialité au registre du cancer	Lyon, 5–7 juin 1984
Groupe de travail du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques : certains composés allyliques, aldéhydes, époxydes et peroxydes	Lyon, 19–26 juin 1984
Réunion du comité du programme pour la conférence-atelier sur l'évaluation des méthodes de détermination des dangers de l'eau de boisson pour la santé humaine (qui se tiendra au Centre du 11 au 14 décembre 1984)	Lyon, 28 juin 1984

Annexe 7

**TRAVAILLEURS SCIENTIFIQUES ET PERSONNALITÉS
VENUS EN VISITE AU CIRC
(juillet 1983 – juin 1984)**

D^r M. ABDELMOUMÈNE

Chef du Bureau de la Promotion et du Développement de la Recherche, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse

D^r A. ADROVER*

Groupe d'étude sur le cancer colorectal, Palma de Majorque, Espagne

D^r A. AHLBOM*

Institut national de Médecine environnementale, Stockholm

D^r M. AHOTUPA**

Département de Physiologie, Université de Turku, Finlande

D^r A. AL-FOUADI

Laboratoire central de Recherche médicale, Al-wiyah, Bagdad

Professeur W. F. ALMEIDA*

Département de Médecine préventive et sociale, Université d'Etat de Campinas, Campinas, Brésil

D^r M. ALVAREZ*

Chemical Research and Development Center, FMC Corporation, Princeton, NJ, Etats-Unis d'Amérique

D^r P. F. AMBIDGE*

British Cast Iron Association and British Foundry Association, Birmingham, Royaume-Uni

D^r A. ANDERSEN*

Chef du Traitement de l'Information, Registre du Cancer de Norvège, Institut de Recherche épidémiologique, c/o Hôpital radiologique norvégien, Oslo 3

D^r G. ARESINI*

Commission des Communautés européennes, Direction de la Santé et de la Sécurité, Luxembourg

A. AROMAA*

Institution des Assurances sociales, Helsinki

D^r D. ARSÈNE*

Registre des Tumeurs du Calvados, Caen, France

D^r F. A. ASSAAD

Division des Maladies transmissibles, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse

D^r F. ATTENA

Institut d'Hygiène et de Médecine préventive, Naples, Italie

D^r H. AURUP*

Laboratoire Miljø OG Kraeft, Copenhague

Professeur O. AXELSON*

Département de Médecine du Travail et d'Ergonomie industrielle, Hôpital universitaire, Linköping, Suède

Professeur H. AZUMA

Institut des Sciences immunologiques, Université d'Hokkaido, Sapporo, Japon

D^r K. BAGHURST

Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization, Division of Human Nutrition, Adélaïde, Australie

* Membre d'un groupe de travail

** Consultant ou conseiller temporaire

- D^r R. BALLESTER***
Groupe d'étude sur le cancer colorectal, Palma de Majorque, Espagne
- Professeur P. BANNASCH***
Département de Cytopathologie, Institut de Pathologie expérimentale, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
- D^r J. BAREK***
Département de Chimie analytique, Université Charles, Prague
- Professeur D. BARKER**
Acting Director, MRC Environmental Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton General Hospital, Southampton, Royaume-Uni
- M. W. C. BARTLEY**
International Health Attaché Mission des Etats-Unis auprès de l'Office des Nations Unies et des autres organisations internationales à Genève, Chambésy, Suisse
- Sir Derek BARTON**
Directeur, Institut de Chimie des Substances naturelles, Gif-sur-Yvette, France
- D^r R. BASS***
Institut de Pharmacologie, Ministère de la Santé, République fédérale d'Allemagne, Berlin-Ouest
- Mme S. BAUSCH-GOLDBOHN**
Institut CIVO TNO, Organisation néerlandaise de Recherche scientifique appliquée, Zeist, Pays-Bas
- M. H. BECHER**
Institut Max-Planck de Physiologie nutritionnelle, Dortmund, République fédérale d'Allemagne
- D^r G. BECKING***
Programme international sur la Sécurité des Substances chimiques, Unité de Recherche interrégionale, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique
- D^r G. BELVEDERE****
Institut de Recherche pharmacologique Mario Negri, Milan, Italie
- D^r E. BENHAMOU***
Unité de Recherche statistique de l'INSERM, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France
- D^r E. BENNETT***
Commission des Communautés européennes, Luxembourg
- D^r C. BERARD****
St Jude Children's Hospital, Memphis, TN, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur S. BERGSTROM****
Président, Conseil suédois de la Recherche médicale, Institut Karolinska, Stockholm
- D^r J. BERKEL***
Centre anticancéreux Midden-Bederland, Utrecht, Pays-Bas
- D^r F. BERRINO***
Institut national pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Milan, Italie
- D^r P. A. BERTAZZI***
Clinique de Médecine du Travail Luigi Devoto, Milan, Italie
- D^r J. BERTRAM***
Department of Experimental Therapeutics, Roswell Park Memorial Institute, Buffalo, NY, Etats-Unis d'Amérique
- D^r S. V. BHIDE***
Carcinogenesis Division, Cancer Research Institute, Tata Memorial Centre, Bombay, Inde
- D^r E. BINGHAM***
University Dean for Graduate Studies and Research, University of Cincinnati, Cincinnati, OH, Etats-Unis d'Amérique
- D^r L. BISANTI***
Institut national de la Santé, Rome
- D^r K. BIVINS-NOERR****
Information Management Associates, Kingston-upon-Thames, Royaume-Uni
- D^r A. BLAIR***
Environmental Epidemiology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r F. BLANCHET****
Centre François-Baclesse, Caen, France
- D^r N. N. BLINOV***
Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS

- Professeur N. N. BLOKHIN**
 Directeur, Centre national de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou
- Professeur P. BOGOVSKI*
 Directeur, Institut de Médecine expérimentale et clinique, Tallinn, RSS d'Estonie, URSS
- D^r J. D. BOICE, Jr*
 Head, Radiation Studies Section, Environmental Epidemiology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r A. M. BOLANDER*
 Bureau central de Statistiques, Stockholm
- D^r M. BONNEAU*
 Fondation Marcel-Mérieux, Lyon, France
- D^r J. T. P. BONTE*
 Bureau central néerlandais de Statistiques, Voorburg, Pays-Bas
- D^r G. BOORMAN*
 Head, Tumor Pathology Section, National Toxicology Programme, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur D. BOOTSMA**
 Département de Biologie cellulaire et de Génétique, Université Erasme, Rotterdam, Pays-Bas
- Professeur B. BORGSTROM
 Université de Lund, Suède
- D^r M. BÖRZSÖNYI*
 Directeur adjoint, Institut national d'Hygiène, Budapest
- 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, Royaume-Uni
- D^r M. BRACH*
 Département des Rayonnements, Clinique universitaire des Femmes, Munich, République fédérale d'Allemagne
- D^r R. R. BRENTANI
 Directeur, Laboratoire d'Oncologie expérimentale, Faculté de Médecine, São Paulo, Brésil
- Professeur N. BRESLOW**
 University of Washington, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r R. BROOKMEYER*
 Department of Biostatistics, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r K. D. BRUNNEMANN**
 Naylor Dana Institute for Disease Prevention, Valhalla, NY, Etats-Unis d'Amérique
- D^r P. BRUZZI*
 Institut scientifique pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Gênes, Italie
- D^r H. B. BUENO de MESQUITA*
 Division d'Epidémiologie, Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas
- D^r T. BUCKLEY*
 East Midlands Gas Board, Leicester, Royaume-Uni
- D^r CADET**
 Centre d'Etudes nucléaires, Grenoble, France
- D^r E. CALLMER
 Institut médical de Recherche nutritionnelle, Hôpital Huddinge, Stockholm
- D^r F. CARNEVALE**
 Institut de Médecine du Travail, Hôpital Borgo Roma, Vérone, Italie
- D^r C. A. CARON*
 Comité international de la Rayonne et des Fibres synthétiques, Paris
- Professeur M. CARRAZ*
 Directeur, Institut Pasteur, Lyon, France
- D^r R. A. CARTWRIGHT*
 Yorkshire Regional Cancer Organization, Cookridge Hospital, Leeds, Royaume-Uni
- M. E. H. CHIPPERFIELD*
 B.P. Trading Limited, International Marketing Department, Londres
- Professeur N. W. CHOI*
 Manitoba Cancer Treatment and Research Foundation, Winnipeg, Manitoba, Canada

- D^r I. CHOUROULINKOV*
Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer,
Villejuif, France
- D^r F. S. CHU*
Food Research Institute and Department of Food
Microbiology and Toxicology, University of Wis-
consin, Madison, WI, Etats-Unis d'Amérique
- D^r E. A. CLARKE*
Division of Epidemiology and Statistics, The Onta-
rio Cancer Treatment and Research Foundation,
Toronto, Ontario, Canada
- D^r J. CLARY*
Toxicology Director, Celanese Corporation, New
York, NY, Etats-Unis d'Amérique
- Mlle F. CLAVEL*
Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France
- D^r D. COGGON
Medical Research Council, Environmental Epide-
miology Unit, Southampton, Royaume-Uni
- M. M. COLEMAN**
London School of Hygiene and Tropical Medicine,
Londres
- D^r J. A. COOPER*
Carcinogenesis Extramural Programme, Division of
Cancer Cause and Prevention, National Cancer
Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Améri-
que
- D^r S. CORDIER*
Unité de Recherches statistiques de l'INSERM, Ins-
titut Gustave-Roussy, Villejuif, France
- D^r J. CORNÉE*
INSERM, Unité de Recherches de Pathologie diges-
tive, Marseille, France
- D^r E. CORTESI*
Institut de Pathologie générale, Université de
Rome, Italie
- Professeur J. COSTA
Directeur, Institut de Pathologie, Université de
Lausanne, Suisse
- D^r COURVOISIER*
Registre des Tumeurs du Doubs, Besançon,
France
- Professeur J. E. CRAIGHEAD
The University of Vermont, Burlington, VT, Etats-
Unis d'Amérique
- Professeur M. CRESPI**
Service de Cancérogénèse environnementale, d'Epi-
démiologie et de Prévention, Institut Regina Ele-
na, Rome
- D^r A. CRITCHLOW*
Health & Safety Executive, Sheffield, Royaume-
Uni
- D^r P. CROSIGNANI**
Institut national pour l'Etude et le Traitement des
Tumeurs, Milan, Italie
- Professeur D. CROWTHER*
Christie Hospital and Holt Radium Institute, Man-
chester, Royaume-Uni
- D^r J. CUZICK*
Imperial Cancer Research Fund Laboratories,
Londres
- Professeur H. DANIELSSON
Secrétaire général, Conseil suédois de la Recherche
médicale, Stockholm
- D^r A. DECARLI**
Institut de Biométrie et de Statistiques médicales,
Milan, Italie
- D^r DELENDI
Institut d'Anatomie, Trieste, Italie
- D^r P. DELÉPINE*
ISOVER Saint-Gobain, Neuilly-sur-Seine, France
- M. P. DELFOSSE**
Crisnée, Belgique
- D^r J. DENNIS*
Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Nor-
wich, Royaume-Uni
- D^r F. DERNTL*
Chemie Linz A.G., Linz, Autriche
- M. A. DEYON*
Union des Chambres syndicales de l'Industrie du
Pétrole, Paris
- D^r L. DIAMOND**
The Wistar Institute of Anatomy and Biology, Phi-
ladelphie, PA, Etats-Unis d'Amérique

D^r B. H. DIETERICH

Risques de l'Environnement et Protection alimentaire, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse

M. J. DODGSON*

Head, Environmental Branch, Institute of Occupational Medicine, Edimbourg, Royaume-Uni

Professeur Sir Richard DOLL**

Imperial Cancer Research Fund, Cancer Epidemiology and Clinical Trials Unit, The Radcliffe Infirmary, Oxford, Royaume-Uni

M. A. DOROZYNSKI

Rédacteur scientifique, «Science et Vie», Paris

D^r D. G. DRAPER**

University of Oxford, Childhood Cancer Research Group, Radcliffe Infirmary, Oxford, Royaume-Uni

D^r J. P. DURBEC*

INSERM, Unité de Recherche de Pathologie digestive, Marseille, France

Mme DURLEMANN*

Registre des Tumeurs du Doubs, Besançon, France

D^r E. DYBING*

Département de Toxicologie, Institut national de la Santé publique, Oslo

Professeur L. EBRINGER

Directeur, Institut de Biologie cellulaire et intracellulaire, Bratislava, Tchécoslovaquie

Professeur S. ECKHARDT*

Directeur, Institut national d'Oncologie, Budapest

D^r H. EGAN*

Laboratory of the Government Chemist, Londres

D^r H. P. van EGMOND*

Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas

D^r M. N. EL-BOKAINY**

Vice-Doyen, Institut national du cancer, Le Caire

D^r G. ELLEN*

Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas

D^r E. A. EMMETT*

Director, Division of Occupational Medicine, Johns Hopkins School of Hygiene and Public Health, Baltimore, MD, Etats-Unis d'Amérique

Professeur L. ENERBACK

Département de Pathologie, Göteborg, Suède

D^r A. ENGLUND*

Directeur exécutif, Union internationale contre le Cancer, Genève, Suisse

Professeur I. EPIK*

Académie des Sciences de la RSS d'Estonie, Tallinn, RSS d'Estonie, URSS

Professeur H. J. EVANS**

Director, Medical Research Council Clinical and Cytogenetics Unit, Edimbourg, Royaume-Uni

D^r J. FABRY*

Institut de Médecine sociale, Université Claude-Bernard, Lyon, France

D^r J. FAIVRE*

Registre des Tumeurs digestives de la Côte-d'Or, Dijon, France

Professeur J. FAURE

Département de Médecine légale et de Toxicologie, Université de Grenoble, France

D^r V. J. FERON*

Chef du Département de Toxicologie biologique, Institut de Toxicologie et de Nutrition, Zeist, Pays-Bas

D^r F. FERRARIO*

Institut national pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Milan, Italie

M. R. I. FIELD

Staff Attorney, Boston, University, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique

D^r M. FINGERHUT*

National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, Etats-Unis d'Amérique

D^r L. FISHBEIN*

Acting Deputy Director, National Center for Toxicological Research, Jefferson, AR, Etats-Unis d'Amérique

Professeur R. FLAMANT**

Chef du Département de Statistique médicale de l'INSERM, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France

M. T. FLETCHER

Aston University, Birmingham, Royaume-Uni

D^r S. de FLORA*

Institut d'Hygiène, Université de Gênes, Italie

D^r N. FRANK

Institut de Toxicologie et de Chimiothérapie, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne

D^r P. FRASER*

Department of Medical Statistics and Epidemiology, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres

D^r R. R. FRENTZEL-BEYME*

Institut de Documentation, d'Information et de Statistiques, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne

Professeur R. FRISCHKORN*

Département de Radiologie gynécologique, Clinique universitaire des Femmes, Göttingen, République fédérale d'Allemagne

D^r U. FRIXEN

Institut de Biologie cellulaire, Clinique universitaire, Essen, République fédérale d'Allemagne

D^r W. GALBRAITH

United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, Etats-Unis d'Amérique

D^r M. GARDNER*

MRC Environmental Epidemiology Unit, University of Southampton, Royaume-Uni

D^r L. GARFINKEL*

Director of Cancer Prevention, American Cancer Society, Inc., New York, NY, Etats-Unis d'Amérique

D^r C. GARNER*

Cancer Research Unit, York University, Heslington, Royaume-Uni

D^r M. GATTA*

Registre des Tumeurs de Lombardie, Milan, Italie

M. J. L. GEDDES*

Cape Insulation Ltd, Stirling, Royaume-Uni

D^r M. GÉRIN*

Département d'Hygiène du Milieu et de Médecine du Travail, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

D^r P. GHADIRIAN*

Institut du Cancer, Montréal, Québec, Canada

M. P. GIACOMINI

Institut national des Sciences appliquées, Villeurbanne, France

Professeur L. GIARELLI**

Institut d'Anatomic, Trieste, Italie

D^r G. W. GIBBS*

Director, Health & Safety Affairs, Celanese Canada Inc., Montréal, Québec, Canada

D^r P. GIGASE

Institut de Médecine tropicale «Prince Léopold», Anvers, Belgique

D^r G. GIRALDO**

Fondation Pasquale, Institut national du Cancer, Naples, Italie

D^r A. N. GJORGOV

Département de Médecine communautaire, Faculté de Médecine, Université du Koweït, Koweït

D^r A. M. GLOTOV**

Sous-Chef, Bureau des Relations extérieures, Ministère de la Santé, Moscou

D^r J. T. GODWIN

Hôpital spécialisé et Centre de Recherche «Roi Faïçal», Riyâd

D^r B. GOLDFARB

National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique

D^r H. N. B. GOPALAN*

Programme des Nations Unies pour l'Environnement, Nairobi

D^r P. GRASSO*

Robens Institute of Industrial and Environmental Health and Safety, University of Surrey, Guildford, Royaume-Uni

D^r L. M. GREEN*

Health and Safety Division, Ontario, Hydro, Toronto, Ontario, Canada

- D^r P. GREENWALD**
Director, Division of Resources, Centers and Community Activities, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r B. GREENWOOD***
Medical Research Council Laboratories, Nr Banjul, Gambie
- D^r E. GREISER**
Fédération néerlandaise des Centres anticancéreux, Leyde, Pays-Bas
- D^r R. A. GRIESEMER***
Director, Biology Division, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN, Etats-Unis d'Amérique
- D^r G. W. GRIGG**
Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization, Genetics Research Laboratories, North Ryde, N.S.W., Australie
- D^r P. L. GROVER**
Institute of Cancer Research, Royal Cancer Hospital, Chester Beatty Research Institute, Londres
- D^r T. GUTHE***
Oslo
- D^r N. HABIB**
Hôpital Paul-Brousse, Villejuif, France
- Professeur HA-HSIEN-WEN**
Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences médicales, Beijing
- D^r M. HAKAMA***
Registre finlandais du Cancer, Helsinki
- D^r T. R. HAKULINEN***
Registre finlandais du Cancer, Helsinki
- D^r H. B. HAMILTON***
Fondation de Recherche sur les Effets des Rayonnements, Hiroshima, Japon
- D^r K. M. HARGIS***
Industrial Hygiene Groups, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur J. M. HARRINGTON***
Institute of Occupational Health, Medical School, University of Birmingham, Royaume-Uni
- D^r C. HARRIS***
National Institute of Health, Laboratory of Human Carcinogenesis, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- M. W. HARTUNG***
Laxa Bruk, Laxa, Suède
- D^r S. HATANO**
Directeur, Département d'Epidémiologie, Institut de la Santé publique, Tokyo
- D^r J. HAYASHI***
Institut national des Sciences de l'Hygiène, Tokyo
- M. R. G. HAYES***
Joint European Medical Research Board, Clungunford, Craven Arms, Shropshire, Royaume-Uni
- D^r T. HEINONEN****
Laboratoire EF, Helsinki
- D^r K. HEMMINKI***
Institut de Médecine du Travail, Helsinki
- Mme H. HENDERSON****
Information Management Associates, Ltd, Kingston-upon-Thames, Royaume-Uni
- Professeur D. HENSCHLER***
Directeur, Institut de Toxicologie, Université de Wurtzbourg, République fédérale d'Allemagne
- D^r S. G. HERNBERG***
Institut de Médecine du Travail, Helsinki
- M. J. R. HICKMAN**
Director, Bureau of Chemical Hazards, Environmental Health Centre, Health Protection Branch, Ottawa
- D^r J. W. HILL***
Pilkington Brothers Ltd, St Helens, Royaume-Uni
- Professeur T. HIRAYAMA***
Institut de Recherche du Centre national du Cancer, Tokyo
- D^r P. HITCHO***
Safety and Health Department, United Steelworkers of America, Pittsburgh, PA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r S. HOAR***
Environmental Epidemiology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique

- D^r D. HOEL*
National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique
- D^r J. C. M. van der HOEVEN*
Directeur, NOTOX, Recherches pathobiologiques BV, Bois-le-Duc, Pays-Bas
- D^r D. HOFFMANN*
Naylor Dana Institute for Disease Prevention, Valhalla, NY, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur C. HOGSTEDT*
Conseil national de la Sécurité et de l'Hygiène professionnelles, Solna, Suède
- M. M. HOLDEN*
Thomas Ness Ltd, Nottingham, Royaume-Uni
- D^r B. HOLMBERG*
Département de Médecine du Travail, Conseil national de la Sécurité et de l'Hygiène professionnelles, Solna, Suède
- D^r P. HONCHAR*
National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, Etats-Unis d'Amérique
- D^r L. HORBACH*
Université d'Erlangen-Nuremberg, Institut de Statistiques et de Documentation médicales, Erlangen, République fédérale d'Allemagne
- D^r G. R. HOWE*
Gibson Laboratories, University of Oxford, Royaume-Uni
- D^r A. W. HSIE**
Biology Division, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN, Etats-Unis d'Amérique
- D^r E. HUBERMAN
Argonne National Laboratory, United States Department of Energy, The University of Chicago, Argonne, IL, Etats-Unis d'Amérique
- D^r J. E. HUFF*
National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique
- D^r W. HUNTER**
Direction de la Santé et de la Sécurité, Commission des Communautés européennes, Luxembourg
- D^r A. S. IBRAHIM
Institut national du Cancer, Le Caire
- D^r M. IOVU*
Faculté de Pharmacie, Bucarest
- Professeur Y. F. ISAKOV**
Vice-Ministre de la Santé de l'URSS, Moscou
- D^r H. ISHIWATA**
Institut national des Sciences de l'Hygiène, Tokyo
- D^r P. C. JACQUIGNON*
Mission des Etudes et de la Recherche, Ministère de l'Environnement, Neuilly-sur-Seine, France
- D^r K. W. JAGER*
Programme international sur la Sécurité des Substances chimiques, Division de l'Hygiène du Milieu, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- M. J. R. JARRATT**
The Royal Society for the Prevention of Accidents, Birmingham, Royaume-Uni
- D^r M. JARVIS*
Addiction Research Unit, Institute of Psychiatry, Londres
- D^r J. JARVISALO*
Institut de Médecine du Travail, Helsinki
- D^r E. JELLUM*
Institut de Biochimie clinique, Oslo
- D^r R. JUNG
Hoechst A.G., Francfort, République fédérale d'Allemagne
- D^r T. KAKUNAGA**
National Institutes of Health, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r A. KALACHE
ICRF Cancer Unit, Radcliffe Infirmary, Oxford, Etats-Unis d'Amérique
- D^r A. KALANDIDI*
Ecole de Médecine de l'Université d'Athènes, Athènes
- D^r J. KALDOR**
Donner Laboratory, University of California, Berkeley, CA, Etats-Unis d'Amérique

- Professeur P. J. KALLIOKOSKI*
Département d'Hygiène environnementale et professionnelle, Université de Kuopio, Finlande
- Professeur S. KAMIYAMA
Centre médical, Ecole de Médecine de l'Université, Akita, Japon
- D^r O. KAMSTRUP*
Tastrup, Danemark
- D^r A. KARAMLOU
Directeur, Organisation iranienne contre le Cancer, Téhéran
- D^r J. D. KARK*
Université hébraïque, Ecole de Santé publique Hadassah, Jérusalem
- D^r R. J. KAVLOCK*
Chief, Perinatal Toxicology Branch, Health Effects Research Laboratory, United States Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique
- D^r I. W. KEMP**
Information Services Division, Common Services Agency for the Scottish Health Service, Edimbourg, Royaume-Uni
- D^r C. M. KING
Department of Chemical Carcinogenesis, Michigan Cancer Foundation, Detroit, MI, Etats-Unis d'Amérique
- D^r K. E. KJORSTAD*
Département de Gynécologie, Hôpital radiologique norvégien, Oslo
- D^r R. A. KLEINERMAN*
Environmental Epidemiology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r K. KOLARIC*
Institut central des Tumeurs et des Maladies apparentées, Zagreb
- D^r L. N. KOLONEL*
University of Hawaii at Manoa, Cancer Center, Honolulu, HI, Etats-Unis d'Amérique
- D^r H. W. de KONING
Risques de l'Environnement et Protection alimentaire, Division de l'Hygiène, du Milieu, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- Professeur S. KRANTZ*
Conseil national de la Sécurité et de l'Hygiène professionnelles, Solna, Suède
- D^r N. KREIGER*
Division of Epidemiology and Statistics, The Ontario Cancer Treatment and Research Foundation, Toronto, Ontario, Canada
- D^r R. KROES*
Directeur, Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas
- Professeur G. KRUEGER**
Chef des Laboratoires d'Immunopathologie, Université de Cologne, République fédérale d'Allemagne
- D^r H. M. A. de KRUIJF*
Institut national de l'Approvisionnement en Eau, Leidschendam, Pays-Bas
- D^r R. J. H. KRUISINGA
Wassenaar, Pays-Bas
- D^r V. KUBEC*
Centre de Radiothérapie, Institut d'Oncologie, Prague
- D^r T. KUROKI*
Département de Recherches pathobiochimiques sur la Cellule, Institut des Sciences médicales, Université de Tokyo, Tokyo
- D^r K. KURRPA*
Institut de Médecine du Travail, Helsinki
- Professeur A. R. M. LAFONTAINE**
Directeur, Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie, Ministère de la Santé publique et de la Famille, Bruxelles
- D^r M. LAFONTAINE*
Institut national de Recherches et de Sécurité, Vandœuvre-lès-Nancy, France
- D^r J. R. LANDOLPH*
University of Southern California, School of Medicine, Cancer Research Laboratory, Los Angeles, CA, Etats-Unis d'Amérique
- M. B. LANGHOLZ**
University of Washington, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique

- D^r F. LANGMARK*
Registre norvégien du Cancer, Oslo
- Professeur R. LAUWERYS*
Unité de Toxicologie industrielle et médicale, Faculté de Médecine, Bruxelles
- Professeur P. LAWTHORP*
International Primary Aluminium Institute, Londres
- D^r M. LEBOWITZ*
Assistant Director, Division of Respiratory Sciences, University of Arizona School of Medicine, Tucson, AR, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur H. LECLERC
Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, Villeneuve-d'Ascq, France
- D^r LEE**
Hoechst A.G., Francfort, République fédérale d'Allemagne
- Professeur A. H. LEE
University of Washington, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r H. P. LEE
Registre du Cancer de Singapour, Université de Singapour, Singapour
- D^r E. LEHMAN*
Institut fédéral de Protection des Travailleurs, Dortmund, République fédérale d'Allemagne
- M. LENES
Ministère de la Recherche et de l'Industrie, Paris
- D^r J. LEWTAS*
Genetic Bioassay Branch, United States Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique
- D^r T. LINDAHL**
Imperial Cancer Research Fund, Mill Hill Laboratories, Londres
- D^r A. G. J. M. LINDEN
Fédération néerlandaise des Centres anticancéreux, Leyde, Pays-Bas
- D^r H. LISCO*
Department of Anatomy, Harvard Medical School, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r T. A. LISTER*
Deputy Director, Department of Medical Oncology, St Bartholomew's Hospital, Londres
- D^r J. B. LITTLE*
Laboratory of Radiobiology, Harvard University, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r S. K. LITVINOV
Sous-Directeur général, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- Professeur H. LOCHMULLER*
Département des Rayonnements, Clinique universitaire des Femmes, Munich, République fédérale d'Allemagne
- Professeur N. LOPRIENO*
Institut de Biochimie, de Biophysique et de Génétique, Pise, Italie
- Mlle A. LOWENFELS**
Thorwood, NY, Etats-Unis d'Amérique
- D^r LUTZ*
Registre du Cancer de l'Isère, Grenoble, France
- D^r E. LYNGE*
Registre danois du Cancer, Copenhague
- D^r M. MACALUSO*
Registre des Tumeurs de Lombardie, Milan, Italie
- Mme J. MACÉ*
Registre des Tumeurs du Calvados, Caen, France
- D^r Z. MACHON
Directeur, Chaire de Chimie organique, Académie de Médecine, Wroclaw, Pologne
- Professeur T. M. MACK**
Department of Preventive Medicine, University of Southern California, School of Medicine, Los Angeles, CA, Etats-Unis d'Amérique
- M. MacLELLAN
Secrétaire parlementaire, Ministère de la Santé du Canada, Ottawa
- Professeur B. MacMAHON*
Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r H. MAHAR*
Division of Safety, National Institutes of Health, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique

- M. O. MALIOUGINE****
Bureau des Services linguistiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- D^r B. MALKER***
Registre du Cancer du Conseil national de la Santé et de la Prévoyance sociale, Stockholm
- D^r N. MAMELLE***
INSERM, Unité de Recherche 170, Campus de la Doua, Villeurbanne, France
- D^r B. MANSOURIAN****
Bureau de la Promotion et du Développement de la Recherche, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- D^r J. R. MARSHALL***
Department of Social and Preventive Medicine, State University of New York, Buffalo, NY, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur E. MARUBINI****
Institut de Biométrie et de Statistiques médicales, Milan, Italie
- D^r R. MASIRONI***
Division des Maladies non transmissibles, Unité Tabac et Santé, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- D^r I. J. MASNYK**
National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r G. MASTRANGELO**
Institut de Médecine du Travail, Université de Padoue, Italie
- D^r G. MATANOSKI***
Department of Epidemiology, School of Hygiene and Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r J. MATHEWS***
Department of Medicine, University of Melbourne, Victoria, Australie
- Professeur T. MATSUSHITA**
Département d'Hygiène, Faculté de Médecine, Kagoshima, Japon
- M. J. MAURICE**
Plouay, France
- D^r S. MAZUMDAR***
Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, PA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r K. E. McCALEB***
Director, Chemical-Environmental Department, SRI International, Menlo Park, CA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r J. C. McDONALD***
Université McGill, Ecole de Médecine du Travail, Montréal, Québec, Canada
- D^r A. J. McMICHAEL***
Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization, Division of Human Nutrition, Adélaïde, S.A., Australie
- D^r W. H. MEHNERT***
Académie des Sciences de la République démocratique allemande, Institut central de Recherche sur le Cancer, Berlin-Buch
- D^r J. J. MELET**
Ligue nationale française contre le Cancer, Comité départemental de Meurthe-et-Moselle, Vandœuvre-lès-Nancy, France
- D^r T. MEINHARDT***
National Institute for Occupational Safety & Health, Robert A. Taft Laboratories, Cincinnati, OH, Etats-Unis d'Amérique
- D^r J. MELIUS***
Chief, Hazard Evaluations and Technical Assistance Branch, National Institute for Occupational Safety and Health, Robert A. Taft Laboratories, Cincinnati, OH, Etats-Unis d'Amérique
- M. H. R. MENCK****
University of Southern California, Department of Family and Preventive Medicine, Los Angeles, CA, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur M. MERCIER**
Programme international sur la Sécurité des Substances chimiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- Mme MERCIER***
Registre des Tumeurs du Doubs, Besançon, France
- D^r C. MÉRIEUX**
Directeur, Fondation Marcel-Mérieux, Lyon, France

- D^r H. MÉTIVIER*
Laboratoire de Toxicologie expérimentale, Mont-
rouge, France
- Mme C. MILAN*
Registre des Tumeurs digestives de la Côte-d'Or,
Dijon, France
- Professeur A.B. MILLER**
Director, National Cancer Institute of Canada, Epi-
demiology Unit, Faculty of Medicine, University
of Toronto, Toronto, Ontario, Canada
- D^r J. E. H. MILNE*
Chief, Occupational Health Officer, Health Com-
mission of Victoria, Occupational Health Servi-
ce, Melbourne, Victoria, Australie
- D^r R. MITCHUM*
Food and Drug Administration, National Center for
Toxicological Research, Jefferson, AR, Etats-
Unis d'Amérique
- M. J. P. MOHLER
Institut universitaire de Technologie, Lyon,
France
- D^r R. H. MOLE*
Oxford, Royaume-Uni
- D^r O. MØLLER-JENSEN*
Directeur, Registre danois du Cancer, Copen-
hague
- D^r W. C. MOLONEY*
Hematology Division, Brigham and Women's Hos-
pital, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r S. MOMMSEN*
Institut de Recherche sur le Cancer, Aarhus, Dane-
mark
- D^r S. MOOLGAVKAR**
Fox Chase Cancer Center, Institute for Cancer
Research, Philadelphie, PA, Etats-Unis d'Amé-
rique
- D^r J. A. MOORE*
Director, Toxicology Research and Testing Depart-
ment, Office of Pesticides and Toxic Substances,
Environmental Protection Agency, Washington
DC, Etats-Unis d'Amérique
- D^r V. H. MORGENROTH*
Division des Substances chimiques, Organisation
de Coopération et de Développement économi-
ques, Paris
- Professeur R. MORNEX
Président, Comité de Coordination des Etudes
médicales, Université Claude-Bernard, Lyon,
France
- D^r C. R. MORRIS
Office of Pesticides and Toxic Substances, United
States Environmental Protection Agency, Wa-
shington DC
- D^r A. S. MORRISON*
Department of Community Medicine, Brown Uni-
versity, Providence, RI, Etats-Unis d'Amérique
- Mlle S. MOSS**
Division of Epidemiology, Institute of Cancer Re-
search, Royal Cancer Hospital, Sutton, Surrey,
Royaume-Uni
- D^r J. J. MOULIN
Institut national de Recherches et de Sécurité,
Vandœuvres-lès-Nancy, France
- D^r A. MUNN*
Director, Medicine and Environmental Health De-
partment, Monsanto Europe S.A., Bruxelles
- D^r I. C. MUNRO*
Director, Canadian Centre for Toxicology, Univer-
sity of Guelph, Ontario, Canada
- D^r MUR
Institut national de Recherches et de Sécurité,
Vandœuvres-lès-Nancy, France
- D^r U. S. MURDIA
Carcinogenesis Division, Cancer Research Institute,
Tata Memorial Centre, Bombay, Inde
- D^r E. L. MURPHY*
University Hospital, Boston University Medical
Center, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r A. NANDA KUMAR**
National Cancer Registry, Kidwai Memorial Insti-
tute of Oncology, Bangalore, Inde
- Professeur N. P. NAPALCOV**
Directeur, Institut de Recherches oncologiques
N. N. Petrov, Leningrad, URSS
- D^r F. E. NEAL*
Weston Park Hospital, Sheffield, Royaume-Uni

- D^r G. E. NEAL*
Medical Research Council, Toxicology Unit, Carshalton, Royaume-Uni
- D^r R. NEAL*
President, Chemical Industry Institute of Toxicology, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur S. NESNOW*
Carcinogenesis and Metabolism Branch, United States Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique
- D^r R. F. NEWBOLD*
Institute of Cancer Research, Pollards Wood Research Station, Chalfont-St Giles, Royaume-Uni
- M. H. N'JIE*
Acting Director, Medical and Health Department, Banjul, Gambie
- D^r P. van NOORD*
Département d'Epidémiologie, Université Rijks d'Utrecht, Pays-Bas
- D^r H. NORPPA**
Institut de Médecine du Travail, Helsinki
- D^r G. OBE*
Université libre de Berlin, Institut de Génétique générale, Berlin-Ouest
- Mme OBRADOVIC*
Registre genevois des Tumeurs, Genève, Suisse
- D^r P. J. O'BRIEN*
Université de Terre-Neuve, St-Jean, Terre-Neuve, Canada
- Professeur Y. OHNO
Département de Santé publique, Ecole de Médecine de l'Université, Nagoya, Japon
- D^r F. OLAYA
Association annonéenne des Professionnels libéraux de Santé, Annonay, France
- D^r E. OLIVER*
Groupe d'étude sur le cancer colorectal, Palma de Majorque, Espagne
- D^r J. OLSEN*
Registre danois du Cancer, Copenhague
- D^r M. W. M. OOSTENBURG
Fédération néerlandaise des Centres anticancéreux, Leyde, Pays-Bas
- D^r N. ORENTREICH*
Director, Orentreich Foundation for the Advancement of Science, New York, NY, Etats-Unis d'Amérique
- 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, Programmes de Recherches sur l'Environnement et les Matières premières, Bruxelles
- D^r R. OTTER
Fédération néerlandaise des Centres anticancéreux, Leyde, Pays-Bas
- Professeur R. OWOR
Université Makerere, Faculté de Médecine, Kampala
- D^r J. M. PACHECO DE SOUZA*
Département d'Epidémiologie, Ecole de Santé publique, São Paulo, Brésil
- D^r A. PACSA*
Institut de Microbiologie, Ecole de Médecine de l'Université, Pécs, Hongrie
- D^r M. PALMER*
Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester, Royaume-Uni
- D^r R. PALMER BEASLEY**
University of Washington, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r M. PARVINEN
Université de Turku, Institut de Biomédecine, Turku, Finlande
- D^r J. M. PATEL*
University of Florida, Gainesville, FL, Etats-Unis d'Amérique
- D^r N. PEARCE*
Department of Community Health, Clinical School, Wellington Hospital, Wellington
- Professeur M. J. PECKHAM*
Royal Marsden Hospital, Sutton, Surrey, Royaume-Uni
- D^r F. G. PEERS**
Projet CIRC/PNUE sur les contaminants fongiques, Malkerns, Swaziland

D^r J. L. L. M. PEETERS*
Fédération néerlandaise des Centres anticancéreux,
Leyde, Pays-Bas

D^r M. H. PEJOVIC*
Département de Statistique médicale, Institut Gus-
tave-Roussy, Villejuif, France

Professeur O. PELKONEN*
Département de Pharmacologie, Université d'Oulu,
Oulu, Finlande

D^r G. PÉQUIGNOT*
Chef de la Section Nutrition, INSERM, Division
de la Recherche médico-sociale, Le Vésinet,
France

Mlle C. PERCY**
Demographic Analysis Biometry Branch, National
Cancer Institute, Bethesda, Etats-Unis d'Amé-
rique

D^r L. PETERS*
University of Texas System Cancer Center, Hous-
ton, TX, Etats-Unis d'Amérique

M. R. PETO
Clinical Trials Service Unit, Radcliffe Infirmary,
Oxford, Royaume-Uni

D^r F. PETTERSSON*
Hôpital Karolinska, Stockholm

Mlle G. PINET*
Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, Copen-
hague

D^r D. PISKORSKA**
Institut de Chimie organique, Gdansk, Pologne

D^r R. PFEIFFER*
Clinique universitaire, Essen, République fédérale
d'Allemagne

D^r I. PLESKO*
Département d'Epidémiologie, Institut de Recher-
ches sur le Cancer, Académie slovaque des Scien-
ces, Bratislava, Tchécoslovaquie

M. J. R. POLLOCK
Pollock & Pool Ltd, Reading, Royaume-Uni

D^r V. POMPE-KIRN*
Registre du Cancer de Slovénie, Ljubljana, Yougo-
slavie

Professeur G. PONTÉN
Université d'Uppsala, Suède

D^r J. POTTER*
Commonwealth Scientific and Industrial Research
Organization, Adélaïde, Australie

Mme C. POWER**
Information Management Associates Ltd, East Mo-
seley, Surrey, Royaume-Uni

D^r S. PRESTON-MARTIN**
Department of Family and Preventive Medicine,
University of Southern California, Los Angeles,
CA, Etats-Unis d'Amérique

D^r R. PREUSSMANN*
Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Insti-
tut de Toxicologie et de Chimiothérapie, Heidel-
berg, République fédérale d'Allemagne

D^r P. PRINCIPE
Department of Biochemical Pathology, University
College, Londres

D^r P. PRIOR*
Birmingham Cancer Registry, Queen Elizabeth Me-
dical Centre, Birmingham, Royaume-Uni

D^r I. F. H. PURCHASE*
Central Toxicology Laboratory, Imperial Chemical
Industries Ltd, Nr Macclesfield, Royaume-Uni

Mlle I. QUINTO
Université libre de Bruxelles, Laboratoire de Bio-
physique et de Radiobiologie, Rhodes-St-Genèse,
Belgique

D^r N. T. RACOVEANU*
Organisation mondiale de la Santé, Genève,
Suisse

D^r M. RADMAN
Université libre de Bruxelles, Laboratoire de Bio-
physique et de Radiobiologie, Rhodes-St-Genèse,
Belgique

D^r K. RANDEATH*
Baylor College of Medicine, Texas Medical Center,
Houston, TX, Etats-Unis d'Amérique

D^r J. RANTANEN*
Directeur général, Institut de Médecine du Travail,
Helsinki

- D^r T. K. RAO
Environmental Health Research and Testing Inc.,
Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique
- D^r C. RAPPE*
Département de Chimie organique, Université
d'Umeå, Suède
- M. L. RAYMOND*
Registre genevois des Tumeurs, Genève, Suisse
- D^r C. REDMOND*
Graduate School of Public Health, University of
Pittsburgh, PA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r F. REPEITTO*
Conseil régional de la Santé, Milan, Italie
- D^r H. RESTREPO
Conseiller régional pour les Maladies chroniques,
Bureau régional de l'OMS pour les Amériques,
Organisation panaméricaine de la Santé, Wa-
shington, DC
- D^r M. RESTREPO**
Institut national du Cancer, Bogotá
- D^r D. RIEDEL*
Bureau of Chemical Hazards, Environmental
Health Directorate, Health Protection Branch,
Ottawa
- D^r F. RILKE**
Service d'Anatomic pathologique, Institut national
pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Mi-
lan, Italie
- D^r I. RING
Department of Health, Queensland Cancer Regis-
try, Brisbane, Australie
- D^r E. RIVEDAL**
Laboratoire du Cancer environnemental et profes-
sionnel, Hôpital norvégien du Cancer, Oslo
- Professeur M. ROBERFROID**
Université catholique de Louvain, Bruxelles
- D^r J. ROBILARD*
Registre des Tumeurs du Calvados, Centre Fran-
çois-Baclessé, Caen, France
- D^r D. RODER*
South Australian Health Commission, Adélaïde,
Australie
- D^r P. van ROOSMALEN*
Alberta Workers' Health Safety and Compensation,
Laboratory Services Branch, Occupational
Health and Safety Division, Edmonton, Alberta,
Canada
- D^r M. ROSEN*
Planification et Rationalisation suédoises, Institut
de la Santé et des Services sociaux, Stockholm
- D^r C. ROSENFELD*
INSERM, Unité de Recherche sur la Différen-
tiation hématopoïétique normale et pathologique,
Hôpital Paul-Brousse, Villejuif, France
- Professeur H. S. ROSENKRANZ*
Director, Case Western Reserve University, Center
for the Environmental Health Sciences, Cleve-
land, OH, Etats-Unis d'Amérique
- D^r M. ROUGÉ*
Service de la Prévention et de l'Organisation des
Soins, Sous-Direction de la Prévention générale
et de l'Environnement, Paris
- D^r R. RYDER*
Tufts University School of Medicine, New England
Medical Center Hospital, Boston, MA, Etats-
Unis d'Amérique
- D^r H. SANCHO-GARNIER*
Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France
- D^r T. SANNER*
Chef du Laboratoire du Cancer environnemental et
professionnel, Institut Norsk Hydro de Recher-
che sur le Cancer, Oslo
- D^r E. B. SANSONE*
Environmental Control and Research Programme,
National Cancer Institute, Frederick Cancer Re-
search Facilities, Frederick, MD, Etats-Unis
d'Amérique
- D^r P. SCHAFFER
Registre des Tumeurs du Bas-Rhin, Institut d'Hy-
giène et de Médecine préventive, Faculté de Mé-
decine, Strasbourg, France
- D^r L. SCHECHTMAN*
Microbiological Associates, Bethesda, MD, Etats-
Unis d'Amérique
- Professeur E. SCHIFFLERS**
Département de Mathématiques, Université de Na-
mur, Belgique

- D^r U. SCHILLER***
Centre universitaire de Gynécologie et d'Obstétrique, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
- M. K. SCHLAEFER****
Institut d'Information, de Documentation et de Statistique, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
- Professeur D. SCHMÄHL****
Directeur, Institut de Toxicologie et de Chimiothérapie, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
- D^r G. VON SCHMALENSEE**
Organisation de l'Industrie de la Construction pour le Milieu de Travail, la Sécurité et l'Hygiène, (Bygghälsan), Stockholm
- D^r H. SCHMID***
Centre universitaire de Gynécologie et d'Obstétrique, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
- Professeur S. SCHRAUB**
Registre des Tumeurs du Doubs, Centre hospitalier régional, Besançon, France
- Professeur W. J. SCHULL**
University of Texas, Graduate School of Biomedical Sciences, Centre for Demographic and Population Genetics, Houston, TX, Etats-Unis d'Amérique
- D^r P. SCHULLER***
Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas
- D^r M. D. SCHULZ***
Department of Radiation Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur L. M. SCHUMAN***
University of Minnesota, Division of Epidemiology, School of Public Health, Minneapolis, MN, Etats-Unis d'Amérique
- D^r N. SEGNAV***
Département d'Epidémiologie, Unité sanitaire I-23, Turin, Italie
- D^r F. SELLA****
Programme des Nations Unies pour l'Environnement, Genève, Suisse
- D^r S. M. SIEBER***
Deputy Director, Division of Cancer Etiology, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r J. SIEMIATYCKI***
Université de Québec, Institut Armand-Frappier, Laval-des-Rapides, Québec, Canada
- D^r D. SILVERMAN***
National Cancer Institute Biometry Branch, Biometric Research and Analytical Studies Section, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r A. SIMARD***
Institut du Cancer de Montréal, Université Notre-Dame, Montréal, Québec, Canada
- D^r W. SIMMONDS**
National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- M. B. J. SIMPSON***
Shell International Petroleum Company, Toxicology Division, Shell Centre, Londres
- D^r B. SINGER****
Laboratory of Chemical Biodynamics, University of California, Berkeley, CA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r A. SIVAK***
Biomedical Sciences Section, Arthur D. Little, Inc., Cambridge, MA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r P. SIZARET***
Division de la Technologie diagnostique, thérapeutique et de Réadaptation, Unité des Produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- D^r R. SKEET****
South Thames Cancer Registry, Institute for Cancer Research, Belmont, Sutton, Surrey, Royaume-Uni
- D^r S. SKERFVING***
Département de Médecine du Travail, Hôpital universitaire, Lund, Suède
- D^r T. J. SLAGA****
University of Texas System Cancer Centre, Smithville, TX, Etats-Unis d'Amérique

- D^r M. SLOSMAN*
Registre genevois des Tumeurs, Genève, Suisse
- M. P. SMITH*
Tropical Epidemiology Unit, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres
- D^r G. SNAEDAL
Président, Association islandaise contre le Cancer, Reykjavik
- Professeur Y. N. SOLOVYEV
Directeur, Institut de la Cancérogenèse, Centre national de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou
- D^r T. SORAHAN
Birmingham Cancer Registry Queen Elizabeth Medical Centre, Birmingham, Royaume-Uni
- Mlle A. M. F. SORENSEN**
Hellerup, Danemark
- D^r M. SORSA*
Institut de Médecine du Travail, Helsinki
- D^r J. SPAANDER*
Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas
- D^r G. STANTA**
Institut d'Anatomie, Trieste, Italie
- D^r J. F. STARA
Director, Environmental Criteria and Assessment Office, United States Environmental Protection Agency, Cincinnati, OH, Etats-Unis d'Amérique
- D^r J. STASZEWSKI
Gliwice, Pologne
- D^r J. H. STENMARK*
American Iron and Steel Institute, Washington DC
- D^r B. STEWART*
School of Pathology, University of South Wales, Kensington, N.S.W., Australie
- D^r L. S. STERNSON*
Pharmaceutical Chemistry Department, School of Pharmacy, Lawrence, KS, Etats-Unis d'Amérique
- D^r J. STJERNSWARD*
Division des Maladies non transmissibles, Unité du Cancer, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- D^r H. H. STORM*
Registre danois du Cancer, Copenhague
- D^r M. STOVALL*
Physics Department, University of Texas System Cancer Center, Houston, TX, Etats-Unis d'Amérique
- D^r D. SUNDIN*
Division of Surveillance, Hazard Evaluation & Field Studies, National Institute of Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, Etats-Unis d'Amérique
- D^r R. R. SUSKIND*
Director, Department of Environmental Health, Kettering Laboratory, College of Medicine, University of Cincinnati, OH, Etats-Unis d'Amérique
- M. F. TANGUAY
Représentant permanent adjoint du Canada, Office des Nations Unies et Organisations internationales, Genève, Suisse
- D^r H. TASKINEN*
Helsinki
- D^r B. TEICHMANN*
Département des Cancérogènes chimiques, Institut central de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences de la République démocratique allemande, Berlin-Buch
- D^r G. TELLING*
UNILEVER Research Laboratory, Sharnbrook, Royaume-Uni
- Mlle L. TENENBAUM
Université libre de Bruxelles, Laboratoire de Biophysique et de Radiologie, Rhodes-St-Genèse, Belgique
- D^r L. TEPPON*
Registre finlandais du Cancer, Institut de Recherches statistiques et épidémiologiques sur le Cancer, Helsinki
- D^r M. TERADA**
Chef de la Division de Sérologie, Institut de Recherche du Centre national du Cancer, Tokyo

- D^r B. TERRACINI*
Institut d'Anatomie, Université de Turin, Italie
- D^r G. B. de-THÉ
Faculté de Médecine Alexis-Carrel, Lyon, France
- D^r B. THOMAS*
National Smokeless Fuels Ltd, Chesterfield, Royaume-Uni
- D^r T. THORSLUND*
Carcinogen Assessment Group, Washington, DC
- D^r D. THURNHAM**
Dudley Road Hospital, Clinical Investigation Unit, Birmingham, Royaume-Uni
- D^r P. TONIOLO
Institut national du Cancer, Milan, Italie
- D^r A. TOSSAVAINEN**
Département d'Hygiène industrielle et de Toxicologie, Institut de Médecine du Travail, Helsinki
- Professeur N. N. TRAPEZNIKOV*
Directeur général adjoint, Centre national de Recherche sur le Cancer, Moscou
- D^r E. TRELL
Département de Médecine interne, Hôpital général, Malmö, Suède
- Professeur D. TRICHOPOULOS*
Département d'Hygiène et d'Epidémiologie, Université d'Athènes, Ecole de Médecine, Athènes
- D^r M. S. TSECHKOVSKI*
Division des Maladies non transmissibles, Unité du Cancer, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse
- D^r TSUNG-TANG SUN*
Département d'Immunologie, Institut du Cancer, Académie des Sciences médicales, Beijing
- D^r H. TULINIUS*
Registre islandais du Cancer, Reykjavik
- D^r V. S. TURUSOV*
Centre de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences de l'URSS, Moscou
- D^r M. UMEDA*
Laboratoire de Culture tissulaire, Université de Yokohama, Yokohama, Japon
- D^r M. VAHL*
Miloministeriet, Statens Levnsmiddelinstitut, Søborg, Danemark
- D^r M. VARGOVA
Chef du Département de Toxicologie génétique, Institut de Recherche de Médecine prophylactique, Bratislava, Tchécoslovaquie
- M. P. van't VEER
Organisation néerlandaise de Recherche scientifique appliquée, Zeist, Pays-Bas
- D^r J. P. VELEMA*
Baltimore, MD, Etats-Unis d'Amérique
- Mme M. T. van der VENNE*
Commission des Communautés européennes, Direction de la Santé et de la Sécurité, Luxembourg
- Professeur S. VESSELINOVITCH**
Director, Section of Radiation Biology and Experimental Oncology, The University of Chicago, IL, Etats-Unis d'Amérique
- M. P. VINCENT
INSERM, Unité de Recherche U.146, Villeneuve-d'Ascq, France
- D^r P. VINEIS*
Institut d'Anatomie, Université de Turin, Italie
- D^r F. de WAARD*
Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas
- M. J. I. WADDINGTON*
Directeur, Services d'Hygiène du Milieu, Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, Copenhague
- Professeur G. WAGNER
Institut d'Information, de Documentation et de Statistiques, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
- D^r W. E. WALLACE*
Energy Technologies Team Leader, Division of Respiratory Disease Studies, National Institute for Occupational Safety and Health, Morgantown, WV, Etats-Unis d'Amérique

D^r S. D. WALTER**

Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

D^r H. WANG

Directeur, Institut de Recherches sur la Nutrition, Pyongyang

Professeur WANG DE YAO

Université de Xiamen, République populaire de Chine

D^r M. D. WATERS*

Genetic Toxicology Division, United States Environmental Protection Agency, Health Effects Research Laboratory, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique

D^r R. WAXWEILER*

Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM, Etats-Unis d'Amérique

D^r N. K. WEAVER*

American Petroleum Institute, Washington, DC

D^r G. WEIL*

Institut d'Hygiène et de Médecine préventive, Université Louis-Pasteur, Strasbourg, France

Professeur P. WEISS

Directeur adjoint, Institut d'Information scientifique en Médecine, Berlin-Buch

D^r S. K. WEST**

Département de Médecine, Hôpital général des Philippines, Centre des Sciences de la Santé, Université des Philippines, Manille

D^r P. WESTERHOLM*

Confédération des Syndicats suédois, Stockholm

M. K. E. WHITEHEAD*

Union Science and Technology Division, Union Oil Company of California, Brea, CA, Etats-Unis d'Amérique

D^r H. WHITTLE*

Medical Research Council Laboratories, Nr Banjul, Gambie

D^r V. WIETLISBACH*

Institut universitaire de Médecine sociale et préventive, Lausanne, Suisse

Mlle F. G. van WIJK-BOUWLAND

Fédération néerlandaise des Centres anticancéreux, Leyde, Pays-Bas

Professeur A. O. WILLIAMS**

Secrétaire exécutif, Commission scientifique, technique et de Recherche, Organisation de l'Unité africaine, Lagos

D^r D. T. WILLIAMS*

Bureau of Chemical Hazards, Environmental Health Directorate, Ottawa

D^r G. N. WOGAN*

Department of Nutrition and Food Science, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, Etats-Unis d'Amérique

Professeur WU HUAN HSING

Directeur général, Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences médicales, Beijing

D^r J. L. YOUNG**

Demographic Analysis, Biometry Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique

D^r H. ZAMAN

Conseiller régional pour les Maladies transmissibles, Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est, New Dehli

D^r W. ZATONSKI*

Chef de l'Unité d'Epidémiologie, Institut d'Oncologie, Varsovie

M. M. ZEILMAKER*

Département de Toxicologie, Université agricole, Wageningen, Pays-Bas

D^r C. ZOCCHETTI*

Clinique de Médecine du Travail Luigi Devoto, Université de Milan, Italie

Annexe 8

CONFÉRENCIERS VENUS AU CIRC
(juillet 1983–juin 1984)

D ^r M. Ahotupa	“Response of biotransformation enzymes to polychlorinated biphenyls and modification of the response by body fat”
D ^r F. Berrino	“Increased androgenic activity and breast cancer risk”
D ^r R. Brookmeyer	“The effect of additional follow-up and accrual on survival time data”
D ^r Cadet	“Modifications to dinucleotides and DNA components — determination of structures by recent techniques of FINMR and mass spectroscopy”
D ^r D. Coggon	“The young cancer study”
Professeur J. Craighead	“Study of Kaposi’s sarcoma in Africa”
D ^r G. Giraldo	“Kaposi’s sarcoma in AIDS: a tumour of local importance and of international significance”
D ^r A. N. Gjorgov	“Barrier contraception and breast cancer: prospects for prevention”
D ^r P. Greenwald	“Cancer prevention”
D ^r A. W. Hsie	“A multiphasic approach of mammalian cell genetic toxicology”
D ^r E. Huberman	“The control of cell differentiation by chemicals which enhance malignant cell transformation”
D ^r A. S. Ibrahim	“Bladder cancer”
D ^r H. Ishiwata	“Behaviour of the precursors of <i>N</i> -nitrosodimethylamine in humans and experimental animals”
D ^r A. Kalache	“Betacarotene and cancer in Salvador, Brazil”
Professeur S. Kamiyama	“Mutagenic effects in the diet of inhabitants living in a high and low risk area for stomach cancer in Japan”
D ^r T. Lindahl	“Mechanisms of repair of alkylated DNA”
D ^r R. K. Mitchum	“Mass spectrometry in environmental chemistry and cancer research”
Professeur N. P. Napalkov	“Cancer control”
D ^r H. Norppa	“Erythrocyte-mediated activation of styrene and other chemicals”

D ^r R. Palmer Beasley	"Studies on hepatitis and liver cancer"
D ^r M. Parvinen	"Toxic and mutagenic influences on spermatogenesis"
Professeur O. Pelkonen	"Genetic and environmental regulation of aryl hydrocarbon hydroxylase in man"
Professeur S. Plesnicar	"The heterogeneity of metastatic cell populations: clinical evidence"
D ^r J. D. Potter	"Case-control study of colo-rectal cancer in Adelaide"
Professeur M. Roberfroid	"A new model to study the biological mechanism of hepatocarcinogenesis"
Professeur D. Schmähl	"Experimental and practical approaches to cytostatics-induced carcinogenesis"
Professeur T. Sugimura	"Recent topics from the National Cancer Center Research Institute, Tokyo"
D ^r E. Trelle	"Population studies of mixed function oxidase enzymes"
D ^r Tsung-Tang Sun	"Epidemiological and experimental studies in the etiology of liver cancer in China"
D ^r J. C. M. van der Hoeven	"Natural mutagens occurring in food plants"
Professeur S. Vesselinovitch	"Kinetics of hepatocarcinogenesis"
Professeur G. N. Vyas	"Hepatitis B virus dissemination in non-hepatocellular oncogenesis"
D ^r J. L. Young	"Cancer survival in the United States by ethnic group"

Annexe 9

RAPPORTS TECHNIQUES INTERNES, 1983-1984

*Rapport technique
interne du CIRC n°*

83/002

Tumeurs multiples
Rapport d'un Groupe de travail, CIRC, Lyon (1983)

TRAVAUX PUBLIÉS OU SOUMIS POUR PUBLICATION
PAR LE PERSONNEL ET LES BOURSIERS
DU CIRC

- Anisimov, V. N., Bepalov, V. G., Ovsyannikov, A. I. & Likhachev, A. J. (1984) *Effect of ageing on carcinogenesis and DNA synthesis in the liver of rats exposed to 1,2-dimethylhydrazine after partial hepatectomy*. In: van Bezooijen, C.F.A., ed., *Proceedings of the meeting EURAGE, Rijswijk. Pharmacological, Morphological and Physiological Aspects of Liver Ageing*, pp. 217-222
- Barbin, A., Laib, 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. & O'Neill, I. K. (1984) Meeting Report: Eighth International Meeting on N-Nitroso Compounds: Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer. *Cancer Res.*, **44**, 1301-1304
- Bartsch, H., Aitio, A., Camus, A. M., Malaveille, C., Roberfroid, M., Vo Thi, K. O. & Sabadie, B. (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, pp. 147-156
- Bartsch, H., Malaveille, C., Camus, A. M., Brun, G. & Hautefeuille, A. (1983) *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 B*, New York et Londres, Plenum Press, pp. 251-279
- Bartsch, H., Ohshima, H., Muñoz, N., Crespi, M. & Lu, S. H. (1983) *Measurements 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, pp. 833-856
- Bartsch, H., Ohshima, H., Muñoz, N., Pignatelli, B., Friesen, M., O'Neill, I., Crespi, M. & Lu, S. H. (1983) *Assessment of endogenous nitrosation in humans in relation to the risk of cancer of the digestive tract*. In: Hayes, A. W., Schnell, R. C. & Miya, T. S., eds, *Developments in the Science and Practice of Toxicology*, Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 299-309
- Bartsch, H., Ohshima, H., Muñoz, N., Crespi, M., Cassale, V., Ramazotti, V., Lambert, R., Minaire, Y., Forichon, J. & Walters, C. L. (1984) *In-vivo nitrosation, precancerous lesions and cancers of the gastrointestinal tract: on-going studies and preliminary results*. In: O'Neill, I. K., von Borstel, R. C., Long, J. E., Miller, C. T. & Bartsch, H., eds, *N-Nitroso Compounds: Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer (CIRC, Publication scientifique n° 57)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- Batley, J., Moulding, C., Taub, R., Murphy, W., Stewart, T., Potter, H., Lenoir, G. & Leder, P. (1983) The human c-myc oncogene: Structural consequences of translocation into the IgH locus in Burkitt lymphoma. *Cell*, **34**, 779-787

- Béchet, J. M., Bornkamm, G., Freese, U. K. & Lenoir, G. M. (1984) The c-sis oncogene is not activated in Ewing's sarcoma. *New Engl. J. Med.*, **310**, 393
- Begg, C. B., Walker, A. M., Wessen, B. & Zelen, M. (1983) Alcohol consumption and breast cancer (lettre). *Lancet*, **i**, 293-294
- Beldjord, C., Lapoumériouic, C., Baird, M. L., Girot, R., Adjrad, L., Lenoir, G., Benabadji, M. & Labie, D. (1983) Four haplotypes observed in Algerian beta-thalassemia patients. *Human Genet.*, **65**, 204-206
- Bemheim, A., Berger, R. & Lenoir, G. (1983) Cytogenetic studies on Burkitt's lymphoma cell lines. *Cancer Genet. Cytogenet.*, **8**, 223-229
- Blettner, M. & Wahrendorf, J. (1984) What does an observed relative risk convey about possible misclassification? *Meth. Inform. Med.*, **23**, 37-40
- Börszönyi, M., Day, N. E., Lapis, K. & Yamasaki, H., eds (1984) *Models, Mechanisms and Etiology of Tumour Promotion (CIRC, Publication scientifique n° 56)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- Boyle, P. & Zaridze, D. G. (1984) Colorectal cancer as a disease of the environment. *Ecol. Dis.* (sous presse)
- Boyle, P., Day, N. E. & Magnus, K. (1983) Mathematical modelling of malignant melanoma trends in Norway. *Am. J. Epidemiol.*, **118**, 887-896
- Brookmeyer, R., Day, N. E. & Pompe-Kirn, V. (1984) Assessing the impact of additional follow up in cohort studies (soumis pour publication)
- Cabral, J. R. P. & Neal, G. E. (1984) Hepatocarcinogenesis in Fischer rats following limited exposures to N-2-fluorenylacetamide (FAA). *Toxicologist*, **5** (sous presse)
- Camus, A. M., Aitio, A., Sabadie, B., Wahrendorf, J. & Bartsch, H. (1984) Metabolism and urinary excretion of mutagenic metabolites of benzo[a]pyrene in C57 and DBA mice strains. *Carcinogenesis*, **5**, 35-39
- Castegnaro, M., Bénard, M., van Broekhoven, L. W., Fine, D., Massey, R., Sansone, E. B., Smith, P. L. R., Spiegelhalter, B., Stacchini, A., Telling, G. & Vallon, J. J., eds (1983) *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some N-Nitrosamides (CIRC, Publication scientifique n° 55)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer
- Castegnaro, M., Brouet, I. & Michelon, J. (1983) *Destruction of hydrazines in laboratory wastes using hypochlorites*. In: Castegnaro, M., Ellen, G., Lafontaine, M., Van der Plas, H. C., Sansone, E. B. & Tucker, S. P., eds, *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Hydrazines (CIRC, Publication scientifique n° 54)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 49-57
- Castegnaro, M., Brouet, I. & Michelon, J. (1983) *Destruction of hydrazines in laboratory wastes using potassium permanganate in sulfuric acid*. In: Castegnaro, M., Ellen, G., Lafontaine, M., Van der Plas, H. C., Sansone, E. B. & Tucker, S. P., eds, *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Hydrazines (CIRC, Publication scientifique n° 54)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 31-39
- Castegnaro, M., Ellen, G., Lafontaine, M., Van der Plas, H. C., Sansone, E. B. & Tucker, S. P., eds (1983) *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Hydrazines (CIRC, Publication scientifique n° 54)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer

- Castegnaro, M., Malaveille, C., Michelon, J. & Brouet, I. (1983) *Destruction of nitrosamides in laboratory wastes using hydrobromic acid*. In: Castegnaro, M., Bénard, M., van Broekhoven, L. W., Fine, D., Massey, R., Sansone, E. B., Smith, P. L. R., Spiegelhalter, B., Stacchini, A., Telling, G. & Vallon, J. J., eds, *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some N-Nitrosamides* (CIRC, Publication scientifique n° 55), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 37-45
- Castegnaro, M., Malaveille, C., Michelon, J. & Brouet, I. (1983) *Destruction of nitrosamides in laboratory wastes using potassium permanganate in sulfuric acid*. In: Castegnaro, M., Bénard, M., van Broekhoven, L. W., Fine, D., Massey, R., Sansone, E. B., Smith, P. L. R., Spiegelhalter, B., Stacchini, A., Telling, G. & Vallon, J. J., eds, *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some N-Nitrosamides* (CIRC, Publication scientifique n° 55), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 29-35
- Castegnaro, M., Malaveille, C., Brouet, I., Michelon, J. & Barek, J. (1984) Destruction of aromatic amines in laboratory wastes through oxidation with potassium permanganate/sulfuric acid into non-mutagenic derivatives. *J. Am. Ind. Hyg. Assoc.* (sous presse)
- Cohen, J. H. M., Bouic, P., Schmitt, D., Lenoir, G. & Revillard, J. P. (1983) Endocytosis of class II histocompatibility antigens and formation of intracytoplasmic granules at the final differentiation stage of human B lymphocytes. *Immunol. Lett.*, **7**, 123-127
- Collette, H. J. A., Rombach, J. J., Day, N. E. & de Waard, F. (1984) Evaluation of screening for breast cancer in a non-randomised study (the DOM project) by means of a case-control study. *Lancet*, **i**, 1224-1226
- Crespi, M., Grassi, A., Muñoz, N., Guo-Quing, W. & Guanrei, Y. (1984) Endoscopic features of suspected precancerous lesions in high-risk areas for oesophageal cancer. *Endoscopy*, **3**, 85-91
- Crespi, M., Muñoz, N., Grassi, A., Shen Qiong, Wang Kuo Jing & Lin Jing Jien (1984) Precursor lesions of oesophageal cancer in high- and low-risk populations in China (soumis pour publication)
- Croce, C. M., Thierfelder, W., Erikson, J., Nishikura, K., Finan, J., Lenoir, G. M. & Nowell P. C. (1983) Transcriptional activation of an unrearranged and untranslocated c-myc oncogene by translocation of a C locus in Burkitt lymphoma cells. *Proc. natl Acad. Sci. USA*, **80**, 6922-6926
- Croisy, A., Ohshima, H. & Bartsch, H. (1984) *Nitrosating properties of bismethylthio diiron tetranitrosyl (Roussin's Red methyl ester), a nitroso compound isolated from pickled vegetables consumed in Northern China*. In: O'Neill, I. K., von Borstel, R. C., Long, J. E., Miller, C. T. & Bartsch, H., eds, *N-Nitroso Compounds: Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer* (CIRC, Publication scientifique n° 57), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- Day, N. E. (1983) Time as a determinant of risk in cancer epidemiology: the role of multi-stage models. *Cancer Surveys*, **2**, 577-593
- Day, N. E. (1983) *The assessment of negative epidemiological evidence: some statistical considerations*. In: Wald, N. & Doll, R., eds, *Proceedings of the Symposium on Practical Value of Negative Epidemiological Evidence, Oxford, 4-6 July 1983* (sous presse)
- Day, N. E. (1984) The effect of cervical cancer screening in Scandinavia. *Obstet. Gynecol.*, **63**, 714-718
- Day, N. E. (1984) The geographic pathology of cancer of the oesophagus. *Br. med. Bull.* (sous presse)
- Day, N. E. (1984) *Epidemiological methods for the assessment of human cancer risk*. In: Clayson, D. B., Krewski, D. & Munro, I. C., eds, *Toxicological Risk Assessment*, New York, CRC Press (sous presse)
- 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

- Day, N. E. & Walter, S. D. (1983) Simplified models for screening: estimation procedures from mass screening programmes. *Biometrics*, **40**, 1-13
- Day, N. E., Walter, S. D. & Collette, B. (1984) *Statistical models of disease natural history: their use in the evaluation of screening programmes*. In: *Venice Conference on Evaluation of Screening Programs for Cancer (UICC tech. Rep. Ser.), 14-16 November 1983* (sous presse)
- Day, N. E., Smith, P. G. & Lachet, B. (1984) *The latent period of Burkitt's lymphoma: the evidence from epidemiological clustering*. In: Lenoir, G., O'Connor, G. & Olweny, C., eds, *Burkitt's Lymphoma: A Human Cancer Model (CIRC, Publication scientifique, n° 60)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- Day, N. E., Malaveille, C., Friesen, M. & Bartsch, H. (1983) *The possible role of opium and tobacco pyrolysates in esophageal cancer*. In: Stich H., ed., *Carcinogens and Mutagens in the Environment*, Vol. III, *Naturally Occurring Compounds*, Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 59-72
- Dellagi, K., Brouet, J.-C., Portier, M. M. & Lenoir, G. M. (1984) Abnormal expression of vimentin intermediate filaments in human lymphoid cell lines with deletion or translocation of the distal end of chromosome 8. *J. natl Cancer Inst.*, **73**, 95-99
- Dreyfus, J. C., Belon, J. P., Gautron, S., Lenoir, G. & Poenaru, L. (1984) High-frequency of beta-hexosaminidase deficiency in lymphoblastoid cell lines. *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **119**, 841-849
- ELIAS (1984) Une étude épidémiologique sur les cancers du tube digestif en Belgique. *Ann. Arch. Belges med. Soc.* (sous presse)
- El-Bolkainy, N., Dahba, N., O'Connor, G., Gad-El-Mawia, N. & Morad, N. (1984) *Primary extranodal lymphomas in Egypt*. In: *Program and Abstracts, Second International Conference on Malignant Lymphoma, June 13-16, 1984, Lugano, Suisse*
- Enomoto, T., Martel, N., Kanno, Y. & Yamasaki, H. (1984) Inhibition of cell-cell communication between BALB/c 3T3 cells by tumor promoters and protection by cAMP. *J. Cell Phys.* (sous presse)
- Erikson, J., Nishikura, K., Ar-Rushdi, A., Finan, J., Emanuel, B., Lenoir, G., Nowell, P. C. & Croce, C. M. (1983) Translocation of an immunoglobulin k locus to a region 3' of an unrearranged c-myc oncogene enhances c-myc transcription. *Proc. natl Acad. Sci. USA*, **80**, 7581-7585
- Estève, J., Tuyns, A., Raymond, L. & Vineis, P. (1984) *Tobacco and the risk of cancer: Importance of kinds of tobacco*. In: O'Neill, I. K., von Borstel, R. C., Long, J. E., Miller, C. T. & Bartsch, H., eds, *N-Nitroso Compounds: Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer (CIRC, Publication scientifique n° 57)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- Favrot, M. C., Philip, I., Philip, T., Doré, J. F. & Lenoir, G. M. (1984) Possible duality in Burkitt lymphoma origin. *Lancet*, **i**, 745-746
- Ghadirian, P., Stein, G., Gorodetsky, C., Roberfroid, M. B., Mahon, G. A. T., Bartsch, H. & Day, N. E. (1984) Oesophageal cancer studies in the Caspian littoral of Iran: some residual results, including opium use as a risk factor (soumis pour publication)
- Griciute, L., Castegnaro, M. & Béréziat, J.-C. (1984) *Influence of ethyl alcohol on carcinogenesis induced with N-nitrosodiethylamine*. In: Börzsönyi, M., Lapis, K., Day, N. E. & Yamasaki, H., eds, *Models, Mechanisms and Etiology of Tumour Promotion (CIRC, Publication scientifique n° 56)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- Habs, H., Kunstler, K., Schmähl, D. & Tomatis, L. (1983) Combined effects of fast-neutron irradiation and subcutaneously applied carbon tetrachloride or chloroform in C57B16 mice. *Cancer Lett.*, **20**, 13-20
- Hall, J., Brésil, H. & Montesano, R. (1984) *O⁶-Alkylguanine DNA transferase activity in human, monkey and rat liver* (soumis pour publication)

- Hamel, E., Martel, N., Tayot, J. L. & Yamasaki, H. (1984) Characterization of a human placental factor which inhibits specific binding of phorbol esters to cultured cells. *Carcinogenesis*, **5**, 15–21
- Hamel, E., Tayot, J. L. & Yamasaki, H. (1984) *A phorbol ester binding inhibitory factor from human placenta — partial purification, characterization and biological effects*. In: Börzsönyi, M., Day, N. E., Lapis, K. & Yamasaki, H., eds, *Models, Mechanisms and Etiology of Tumor Promotion (CIRC, Publication scientifique n° 56)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- Hemminki, K. & Vainio, H. (1984) *Human exposure to potentially carcinogenic compounds*. In: Berlin, A., Draper, M., Hemminki, K. & Vainio, H., eds, *Monitoring of Human Exposure to Carcinogenic and Mutagenic Agents (CIRC, Publication scientifique n° 59)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- Hollis, G. F., Mitchell, K. F., Battey, J., Potter, H., Taub, R., Lenoir, G. M. & Leder, P. (1984) A variant translocation places the immunoglobulin genes 3' to the c-myc oncogene in Burkitt's lymphoma. *Nature*, **307**, 752–755
- Hsieh, C. C., Walker, A. M. & Hoar, S. K. (1983) Grouping occupations according to carcinogenic potential: Occupation clusters from an exposure linkage system. *Am. J. Epidemiol.*, **117**, 575–589
- Hsieh, C. C., Crosson, A. W., Walker, A. M., Trapido, E. J. & MacMahon, B. (1984) Oral-contraceptive use and fibrocystic breast disease of different histologic classifications. *J. natl. Cancer Inst.*, **72**, 285–290
- Hsieh, C. C., Walker, A. M., Trapido, E. J., Crosson, A. W. & MacMahon, B. (1984) Age at first birth and breast atypia. *Int. J. Cancer*, **33**, 309–312
- Huerre, C., Despoisse, S., Gilgenkrantz, S., Lenoir, G. M. & Junien, C. (1983) c-Ha-ras 1 is not deleted in aniridia-Wilms' tumour association. *Nature*, **305**, 638–641
- Jensen, O. M., Wahrendorf, J., Rosenqvist, A. & Geser, A. (1984) The reliability of questionnaire-derived historic dietary information and temporal stability of food habits in individuals. *Am. J. Epidemiol.* (sous presse)
- Jick, H. & Walker, A. M. (1983) Cigarette smoking and ulcerative colitis. *New Engl. J. Med.*, **308**, 261–263
- Junien, C., Turleau, C., Lenoir, G. M., Philip, T., Said, R., Despoisse, S., Laurent, C., Rethoré, M. O., Kaplan, J. C. & de Grouchy, J. (1983) Catalase determination in various etiologic forms of Wilms' tumor and gonadoblastoma. *Cancer Genet. Cytogenet.*, **10**, 51–75
- Kaldor, J. M. (1984) Model-based statistical procedures for the analysis of *in vitro* mutagenesis assays (soumis pour publication)
- Kaldor, J. M. & Clayton, D. (1984) Comment on "The logistic analysis of epidemiologic prospective studies; investigation by simulation" (soumis pour publication)
- Kaldor, J. M. & Day, N. E. (1984) *The use of epidemiological data for the assessment of human cancer risk*. In: *Risk Quantitation and Regulatory Policy (Banbury Report)*, Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory (sous presse)
- Kaldor, J. M., Peto, J., Day, N. E., Doll, R., Herman, C. & Morgan, L. (1984) Models for respiratory cancer in nickel workers (soumis pour publication)
- Kaldor, J. M., Harris, J., Glazer, E., Glaser, S., Neutra, R., Mayburry, R., Nelson, V., Robinson, L. & Reed, D. (1984) The statistical association between cancer incidence and major cause mortality, and estimated residential exposure to air emissions from petroleum and chemical plants. *Environ. Health Perspectives*, **54**, 319–332

- Kanno, Y., Enomoto, T., Shiba, Y. & Yamasaki, H. (1984) Protective effect of cyclic AMP on tumor promoter-mediated inhibition of cell-cell communication (electrical coupling). *Exp. Cell Res.*, **152**, 31-37
- Klein, E., Torsteinsdottir, S., Masucci, M. G., Lenoir, G. & Klein, G. (1983) *NK sensitivity of human B cell lines with various characteristics*. In: *Proceedings of the International Symposium on Natural Killer Activity and its Regulation, Kyoto, Japan, August 20-21*
- Ladjadj, Y., Philip, T., Lenoir, G. M., Tazerout, F. Z., Bendisari, K., Boukheloua, R., Biron, P., Brunat-Mentigny, M. & Aboulola, M. (1984) Abdominal Burkitt-type lymphomas in Algeria. *Br. J. Cancer*, **49**, 503-512
- Lamelin, J. P. & Lenoir, G. M. (1983) *Immunodeficiency secondary to viral infection*. In: Chandra, R. K., ed., *Primary and Secondary Immunodeficiency Disorders*, Edimbourg, Churchill Livingstone, pp. 204-218
- Leder, P., Batten, J., Lenoir, G., Moulding, C., Murphy, W., Potter, H., Stewart, T. & Taub, R. (1983) Translocations among antibody genes in human cancer. *Science*, **222**, 765-771
- Lenoir, G. M. & Philip, T. (1983) Marqueurs cytogénétiques et lymphomes malins de type Burkitt. *J. Genet. hum.*, **31**, 53-55
- Lenoir, G. M., Philip, T. & Sohier, R. (1984) *Burkitt-type lymphoma — EBV association and cytogenetic markers in cases from various geographic locations*. In: Magrath, I. T., O'Connor, G. T. & Ramot, B., eds, *Pathogenesis of Leukemias and Lymphomas: Environmental Influences*, New York, Raven Press, pp. 283-295
- Likhachev, A. J. (1984) *Some factors determining transplacental effects of carcinogens*. In: Reznik-Schuller, H. M., ed., *Comparative Perinatal Carcinogenesis*, Boca Raton, FL, CRC Press (sous presse)
- Likhachev, A. J., Tomatis, L. & Margison, G. P. (1983) Incorporation and persistence of 5-bromodeoxyuridine in newborn rat tissue DNA. *Chem.-biol. Interactions*, **46**, 31-38
- Likhachev, A. J., Ohshima, H., Anisimov, V. N., Ovsyannikov, A. I., Revskoy, S. Y., Keefer, L. K. & Reist, E. J. (1983) Carcinogenesis and ageing. II. Modifying effect of ageing on metabolism of methyl(acetoxymethyl) nitrosamine and its interaction with DNA of various tissues in rats. *Carcinogenesis*, **4**, 967-973
- Lu, S. H., Ohshima, H. & Bartsch, H. (1984) *Recent studies on nitrosamine and oesophageal cancer*. In: O'Neill, I. K., von Borstel, R. C., Miller, C. T., Long, J. E. & Bartsch, H., eds, *N-Nitroso Compounds: Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer (CIRC, Publication scientifique n° 57)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- Lunn, G., Sansone, E. B., Andrews, A. W., Castegnaro, M., Malaveille, C., Michelon, J., Brouet, I. & Keefer, L. K. (1984) *Destruction of carcinogenic and mutagenic N-nitrosamides in laboratory wastes*. In: O'Neill, I. K., von Borstel, R. C., Miller, C. T., Long, J. E. & Bartsch, H., eds, *N-Nitroso compounds: Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer (CIRC, Publication scientifique n° 57)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- Malaveille, C. & Bartsch, H. (1984) *Metabolic activation systems in short-term in vitro tests*. In: Kilbey, B. J., Legator, M., Nichols, W. & Ramel, C., eds, *Handbook of Mutagenicity Test Procedures*, 2nd ed., Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 615-641
- Malaveille, C., Croisy, A., Brun, G. & Bartsch, H. (1983) Hydroxylation and nitroreduction are required to activate dimethylnitramine into alkylating and mutagenic agents. *Carcinogenesis*, **5**, 1477-1481
- Malaveille, C., Hautefeuille, A., Périn-Roussel, O., Saguem, S., Croisy-Delsey, M., Zajdela, F. & Bartsch, H. (1984) 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., Tzonou, A., Papadimitriou, C., Kapetanakis, A., Polychronopoulou-Trichopoulou, A. & Trichopoulos, D. (1984) Diet and other factors in the aetiology of diverticulosis: an epidemiological study in Greece (soumis pour publication)
- Margison, G. P., Cooper, D. P., Smith, R. A., Montesano, R., Brésil, H., Planche-Martel, G. & O'Connor, P. J. (1984) Enhanced repair of O⁶-alkylguanine in mammalian tissues. *Folia biol. (Praha)* Publication spéciale
- Mark-Vendel, E., Philip, T., Ladjaj, Y., Aboulola, M. & Lenoir, G. M. (1983) Chromosomal translocations in Algerian Burkitt's lymphoma. *Lancet*, i, 8353
- Martin, C. N., Garner, R. C., Tursi, F., Garner, J. V., Whittle, H. C., Ryder, R. W., Sizaret, P. & Montesano, R. (1984) An ELISA procedure for assaying aflatoxin B₁. In: Berlin, A., Draper, M., Hemminki, K. & Vainio, H., eds, *Monitoring Human Exposure to Carcinogenic and Mutagenic Agents (CIRC, Publication scientifique n° 59)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- Mazzorana, M., Garrone, R., Martel, N. & Yamasaki, H. (1984) Specific binding and biological effects of tumor promoting phorbol esters on sponges. *J. Biol. Cell* (sous presse)
- McCann, J., Horn, L. & Kaldor, J. M. (1984) An evaluation of *Salmonella* (Ames) test data in published literature: Application of statistical procedures and analysis of mutagenic potency. *Mutat. Res.*, 134, 1-47
- McMichael, A. M., Jensen, O. M., Parkin, D. M. & Zaridze, D. (1984) Dietary and endogenous cholesterol and human cancer: A review of the evidence. *Epidemiol. Rev.*, 6 (sous presse)
- Merletti, F., Heseltine, E., Saracci, R., Vainio, H. & Wilbourn, J. (1984) Target organs for carcinogenicity of chemicals and industrial exposures in humans: A review of results in the *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. *Cancer Res.*, 44, 2244-2250
- Métivier, H., Wahrendorf, J. & Massé, R. (1984) Multiplicative effect of inhaled plutonium oxide and benzo(a)pyrene on lung carcinogenesis in rats (soumis pour publication)
- Montagnac, R., Baatard, R., Lesavre, Ph., Lenoir, G. & Schillinger, F. (1983) Syndrome de Kawasaki et virus d'Epstein-Barr. Réflexions à partir d'une observation. *Med. Mal. Infect.*, 13, 460-464
- Montesano, R. & Hall, J. (1983) *Nitrosamine metabolism and carcinogenesis*. In: Chu, E. H. Y., Generoso, W. M. & Tan, C. C., eds, *Proceedings of the International Workshop on the Principles of Environmental Mutagenesis, Carcinogenesis and Teratogenesis*, New York, Plenum (sous presse)
- 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, pp. 173-181
- Montesano, R. & Slaga, T. (1983) Initiation and promotion in carcinogenesis: an appraisal. *Cancer Surveys*, 2, 613-621
- 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, 5808-5814
- Muir, C. S. (1983) *Cancer epidemiology: Past, present and future*. In: Mirand, E. A., Hutchinson, W. B. & Mihich, E., eds, *Current Perspectives in Cancer*, New York, Alan R. Liss, pp. 71-105
- Muir, C. S. (1983) *Role of epidemiology in cancer research*. In: *Proceedings of the 6th Asia Pacific Cancer Conference*, 17-32

- Muir, C. S. (1983) Nasopharyngeal carcinoma — A historical vignette. *Cancer*, **33**, 180–185
- Muir, C. S. & Parkin, D. M. (1983) *The prevention of cancer*. In: Bourke, G. J., ed., *The Epidemiology of Cancer*, Londres, Croom Helm Ltd, pp. 343–364
- Muir, C. S., Boyle, P. & Smans, M. *The plans for a European cancer atlas*. In: *Proceedings of the Symposium 'Maps and Cancer'*, Southampton, 5–9
- Muñoz, N. (1983) *Profil épidémiologique de l'association entre les composés nitrosés et le cancer humain*. In: *L'Eau, la Recherche, l'Environnement*, Lille, France, 25–27 Octobre 1983, pp. 47–57
- Muñoz, N. (1984) *Epidemiological evidence of transplacental carcinogenesis*. In: *11th Conference of the European Teratology Society, Paris, 29–31 August 1983* (sous presse)
- Muñoz, N. (1984) *Estudio sobre los posibles efectos teratogenicos de los plaguicidas en Colombia*. In: *1st International Conference on Potentially Toxic Chemicals and 2nd Symposium on Pesticides and Health, Madrid, May 1983* (sous presse)
- Muñoz, N. (1984) *Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus*. In: *Third Annual Meeting of the Spanish Society of Epidemiology, Murcia, Spain: 17–18 November 1983* (sous presse)
- Muñoz, N. & Crespi M. (1984) *Studies on the aetiology of oesophageal carcinoma*. In: Watson, A. & Celestin, L. R., eds, *Disorders of the Oesophagus, Advances and Controversies*, Londres, Pitman, pp. 147–154
- O'Connor, G. T. (1984) *Geography of lymphoid neoplasia: An overview*. In: Magrath, I. T., O'Connor, G. T. & Ramot, R., eds, *Pathogenesis of Leukemias and Lymphomas: Environmental Influences*, New York, Raven Press, pp. 1–8
- O'Connor, G. T. (1984) *Geographical variations in the occurrence of leukemias and lymphomas: Summary and comments*. In: Magrath, I. T., O'Connor, G. T. & Ramot, R., eds, *Pathogenesis of Leukemias and Lymphomas: Environmental Influences*, New York, Raven Press, pp. 123–127
- O'Connor, G. T. (1984) *Opportunities for study of lymphoid neoplasia in Africa*. In: Williams, A. O., O'Connor, G. T., de-Thé, G. B. & Johnson, C. T., eds, *Virus-Associated Cancers in Africa (CIRC, Publication scientifique n° 63)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- Ohshima, H. & Bartsch, H. (1983) *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, pp. 3–15
- Ohshima, H. & Bartsch, H. (1984) *Monitoring endogenous nitrosamine formation in man*. In: Berlin, A., Draper, E., Hemminki, K. & Vainio, H., eds, *Monitoring of Human Exposure to Carcinogenic and Mutagenic Agents (CIRC, Publication scientifique n° 59)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- 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**, 5072–5076
- Ohshima, H., O'Neill, I. K., Friesen, M., Béréziat, J.-C. & Bartsch, H. (1984) Occurrence in human urine of new sulphur-containing *N*-nitrosamino acids, *N*-nitrosothiazolidine 4-carboxylic acid and its 2-methyl derivative and their formation. *J. Cancer Res. clin. Oncol.* (sous presse)
- Ohshima, H., O'Neill, I. K., Friesen, M., Pignatelli, B. & Bartsch, H. (1984) *Presence in human urine of new sulphur-containing N-nitrosamino acids; N-nitrosothiazolidine 4-carboxylic acid and N-nitroso 2-methylthiazolidine 4-carboxylic acid*. In: O'Neill, I. K., von Borstel, R. C., Miller, C. T., Long, J. E. & Bartsch, H., eds, *N-Nitroso Compounds: Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer (CIRC, Publication scientifique n° 57)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)

- Papadimitriou, C., Day, N. E., Tzonou, A., Gerovassilis, F., Manousos, O. & Trichopoulos, D. (1984) Bio-social correlates of colorectal cancer in Greece. *Int. J. Epidemiol.*, **13**, 155–159
- Parkin, D. M. & Al-Fouadi, A. (1984) Cancer in Iraq: seven years' data from the Baghdad tumour registry. *Int. J. Cancer*, **34** (sous presse)
- Parkin, D. M. & Muir, C. S. (1984) *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. & Muir, C. S. (1984) *Cancer data from developing countries*. In: Guinee, V. F., ed., *Current Problems in Cancer* (sous presse)
- Parkin, D. M., Sohler, R. & O'Connor, G. T. (1984) *Geographic distribution of Burkitt's lymphoma*. In: Lenoir, G., O'Connor, G. & Olweny, C., eds, *Burkitt's Lymphoma: A Human Cancer Model (CIRC, Publication scientifique n° 60)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- Parkin, D. M., Stjernsward, J. & Muir, C. S. (1984) Estimates of the worldwide frequency of twelve major cancers. *Bull. OMS*, **62**, 163–182
- Parkin, D. M., Day, N. E. & Nguyen-Dinh, X. (1984) The impact of screening on the incidence of cervix cancer in England and Wales. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* (sous presse)
- Philip, I., Philip, T., Chamard, D., Vuillaume, M. & Lenoir, G. M. (1984) Establishment of lymphomatous cell lines from bone-marrow samples from patients with Burkitt's lymphoma. *J. natl Cancer Inst.* (sous presse)
- Philip, T. & Lenoir, G. M. (1983) Le lymphome de type Burkitt — un modèle d'étude où s'associent recherche clinique et recherche fondamentale. *Cahiers méd.*, **9**, 167–172
- Pignatelli, B., Scriban, R., Descotes, G. & Bartsch, H. (1984) Modifying effects of polyphenols and other constituents of beer on the formation of *N*-nitroso compounds. *Am. Soc. Brewing Chem. J.*, **42**, 18–23
- Pluijmen, M., Drevon, C., Montesano, R., Malaveille, C., Hautefeuille, A. & Bartsch, H. (1984) Lack of mutagenicity of synthetic pyrethroids in *Salmonella typhimurium* strains and in V79 Chinese hamster cells. *Mutat. Res.* (sous presse)
- Ponomarev, V., Cabral, J. R. P., Wahrendorf, J. & Galendo, D. (1984) A carcinogenicity study of styrene oxide in rats (soumis pour publication)
- Porter, J. B., Walker, A. M. & Jick, H. (1984) Cancer of the breast, colon, ovary and testis, in the United States: rates 1970–1978 from a reporting system. *Am. J. publ. Health*, **74**, 585–588
- Roberfroid, M. B., Malaveille, C., Hautefeuille, A., Brun, G. & Bartsch, H. (1983) Interrelationships in mice of anti-pyrene half-life, hepatic monooxygenase activities and liver S9-mediated mutagenicity of aflatoxin B₁, benzo[*a*]pyrene, 7,8-dihydrogiol, 2-acetylaminofluorene and *N*-nitrosomorpholine. *Chem.-biol. Interactions*, 175–194
- Rossi, L., Barbieri, O., Sanguineti, M., Cabral, J. R. P., Bruzzi, P. & Santi, L. (1983) Carcinogenicity study with technical-grade dichlorodiphenyltrichloroethane and 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl) ethylene in hamsters. *Cancer Res.*, **43**, 776–781
- Saracci, R. (1983) *Hazard control in the occupational and general environments*. In: Holland, W. W., ed., *Evaluation of Health Care*, Oxford, Oxford University Press, pp. 129–143
- Saracci, R. (1983) *Valutazione delle tecniche di screening*. In: *Il Carcinoma del Polmone, Epidemiologia e Prevenzione. Atti del Congresso*, 161–169, Padova, Centro Regionale Cancerogenesi Ambientale

- Saracci, R. (1984) *Beryllium*. In: Wald, N. & Doll, R., eds, *Proceedings of the Symposium on Practical Value of Negative Epidemiological Evidence, Oxford, 4-6 July 1983* (sous presse)
- Saracci, R. (1984) *The epidemiology of ischaemic heart disease revisited (short synopsis)*. In: Donato, L. & L'Abbate, A., eds, *Frontiers of Cardiology for the Eighties*, Londres, Academic Press, pp. 107-109
- Saracci, R. (1984) *Carcinogenesis, mutagenesis and teratogenesis*. In: Suess, R., ed., *Ambient Air Pollutants from Industrial Sources*, Copenhague, Bureau régional de l'OMS pour l'Europe (sous presse)
- Saracci, R. (1984) *Neoplasms*. In: Holland, W. W., ed., *Textbook of Public Health*, Oxford, Oxford University Press (sous presse)
- Saracci, R. (1984) *Assessing exposure of individuals in the identification of disease determinants*. In: Berlin, A., Draper, M., Hemminki, K. & Vainio, H., eds, *Monitoring Human Exposure to Carcinogenic and Mutagenic Agents (CIRC, Publication scientifique n° 59)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- Saracci, R. & Repetto, F. (1984) *Confidentiality prescriptions and epidemiological research in Italy*. In: *EEC Report on Confidentiality in Member Countries* (sous presse)
- Saracci, R. & Simonato, L. (1983) Man-made vitreous fibers and workers' health: An overview of the epidemiologic evidence. *Scand. J. Work environ. Health*, 9, 515-519
- Saracci, R., Simonato, L., Acheson, E. D., Andersen, 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. (1984) Mortality and cancer incidence of workers in the man-made vitreous fibres producing industry: an international investigation at thirteen European plants. *Br. J. ind. Med.* (sous presse)
- 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. (1984) *The International Agency for Research on Cancer (IARC) mortality and cancer incidence study of man-made mineral (vitreous) fibres (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*, Copenhague, 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., Pistelli, G., Giuliano, G. & Dalle Luche, A. (1984) *A comparison of the ability of different lung function tests to discriminate asymptomatic smokers and non-smokers*. In: Cummings, G., ed., *The Effects of Cigarette Smoking on the Lung (Series in Life Sciences)*, New York, Plenum Press (sous presse)
- Sasco, A. J., Day, N.E. & Walter, S. D. (1984) Case-control studies for the evaluation of screening (soumis pour publication)
- Simonato, L., & Lavallée-Hawken, J. (1983) *Evidenza epidemiologica di rischio cancerogeno a carico del polmone connesso con l'ambiente lavorativo*. In: *International Congress Proceedings: Il Carcinoma del Polmone: Epidemiologia e Prevenzione, Padova, 6-8 October 1983*, Università di Padova, Centro Regionale Specializzato in Cancerogenesi Ambientale, pp. 87-97
- Simonato, L. & Saracci, R. (1984) Epidemiological research and silica dust exposure: the role of IARC (sous presse)
- Simonato, L., Saracci, R., Estève, J. & Charnay, B. (1983) Man-made mineral fiber industry: some aspects of the International Agency for Research on Cancer's European epidemiologic investigation. *Scand. J. Work environ. Health*, 9, 71

- Smith, P. G. & Day, N. E. (1984) The design of case-control studies: the influence of confounding and interaction effects. *Int. J. Epidemiol.* (sous presse)
- Sohier, R. & Tuyns, A. J. (1983) Epidémiologie en France — Essai critique, rétrospectif et suggestions. *Méd. Armées*, **11**, 277–279
- Stich, H. F., Dunn, B. P., Pignatelli, B., Ohshima, H. & Bartsch, H. (1984) *Dietary phenolics and betel nut extracts as modifiers on N-nitrosation in rat and man.* In: O'Neill, I. K., von Borstel, R. C., Long, J. E., Miller, C. T. & Bartsch, H., eds, *N-Nitroso Compounds: Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer (CIRC, Publication scientifique n° 57)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- Taub, R., Moulding, C., Battey, J., Murphy, W., Vasicek, T., Lenoir, G. M. & Leder, P. (1984) Activation and somatic mutation of the translocated c-myc gene in Burkitt lymphoma cells. *Cell*, **36**, 339–348
- Taub, R., Kelly, K., Battey, J., Latt, S., Lenoir, G. M., Tantravahi, U., Tu, Z. & Leder, P. (1984) A novel alteration in the structure of an activated c-myc gene in a variant t(2; 8) Burkitt lymphoma. *Cell*, **37**, 511–520
- Tomatis, L. (1983) Trends in cancer epidemiology. *J. exp. clin. Cancer Res.*, **3**, 257–260
- Tomatis, L. (1984) *Presentazione.* In: *Monografie IARC per la valutazione del rischio cancerogeno da sostanze chimiche per l'uomo. Sostanze chimiche, processi industriali e lavorazioni associati a tumore nell'uomo. Monografie IARC, dal 1 al 29 volume, Supplemento 4*, Florence, Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro, Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori
- Tomatis, L. (1984) *Influenze ambientali sulla genesi e lo sviluppo delle malattie cancerose.* In: *Proceedings of Ecologia dalla ricerca al progetto, Roma 15–17 marzo, 1984*, Rome, Istituto Gramsci (sous presse)
- Tomatis, L. (1984) Exposures associated with cancer in humans. *J. Cancer Res. clin. Oncol.*, **107** (sous presse)
- Tomatis, L. (1984) *Prospects for cancer prevention.* In: *Proceedings of the Eighth International Symposium on Polynuclear Aromatic Hydrocarbons*, Columbus, OH, Battelle Columbus Laboratories (sous presse)
- Trichopoulos, D., Tzonou, A., Polychronopoulou-Trichopoulou, A. & Day, N. E. (1983) *A case-control investigation of a possible association between coffee consumption and ovarian cancer in Greece (Banbury Conference)*, Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory (sous presse)
- Truhaut, R., Nguyen Phu Lich, Castegnaro, M., Bourgade, M. C. & Martin, G. (1984) Volatile nitrosamines in the main stream smoke of black tobacco. *J. Cancer Res. clin. Oncol.* (sous presse)
- Turc-Carel, C., Philip, I., Berger, M. P., Philip, T. & Lenoir, G. (1983) Chromosomal translocation in Ewing's sarcoma. *New Engl. J. Med.*, **309**, 496–498
- Turc-Carel, C., Philip, I., Berger, M. P., Philip, T. & Lenoir, G. M. (1984) Chromosome study of Ewing's sarcoma (ES) cell lines. Consistency of a reciprocal translocation t(11;22)(q24;q12). *Cancer Genet. Cytogenet.*, **12**, 1–19
- Turusov, V. & Montesano, R., eds (1982) *Modulators of Experimental Carcinogenesis (CIRC, Publication scientifique n° 51)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer
- Tuyns, A. J. (1983) Oesophageal cancer in non-smoking drinkers and in non-drinking smokers. *Int. J. Cancer*, **34**, 443–444
- Tuyns, A. J. (1983) Facteurs alimentaires, alcool et tabac dans le cancer de l'oesophage. *Information diét.*, **3**, 39–41

- Tuyns, A. J. (1983) Facteurs d'environnement dans les cancers digestifs. *Rev. méd.*, **42**, 2031-2034
- Tuyns, A. J. (1983) Sodium chloride, alcohol and cancer of the digestive tract. *Nutr. Cancer*, **5**, 92-95
- Tuyns, A. J. (1983) Protective effect of citrus fruit on oesophageal cancer in Calvados (France). *Nutr. Cancer*, **5**, 195-200
- Tuyns, A. J. & Estève, J. (1983) Present and past alcohol consumption in Calvados (France). *Rev. Epidémiol. Santé publ.*, **31**, 487-488
- Tuyns, A. J., Péquignot, G. & Hu, M. X. (1983) Alcohol consumption patterns in the department of Calvados (France). *Rev. Epidémiol. Santé publ.*, **31**, 179-197
- Tuyns, A. J., Estève J. & Péquignot, G. (1984) Ethanol is cirrhotogenic, whatever the beverage. *Br. J. Addict.* (sous presse)
- Tuyns, A. J., Péquignot G. & Estève, J. (1984) Greater risk of ascitic cirrhosis in females in relation to alcohol consumption. *Int. J. Epidemiol.*, **13**, 53-57
- Tzonou, A., Day, N. E., Walker, A., Saliarakis, M., Papapostolou, M. & Polychronopoulou-Trichopoulou, A. (1984) The epidemiology of ovarian cancer in Greece: a case-control study. *Eur. J. Cancer* (sous presse)
- Vainio, E., Lenoir, G. M. & Franklin, R. M. (1983) Autoantibodies in three populations of Burkitt's lymphoma patients. *Clin. exp. Immunol.*, **54**, 387-396
- Vainio, H. & Hietanen, E. (1983) Tobacco smoke as an environmental hazard. *Duodecim*, **99**, 1638-1645 (en finnois)
- Vainio, H. & Sorsa, M. (1984) *Application of short-term tests in monitoring occupational exposure to complex mixtures*. In: Waters, M. D., Sandhurs, S. S., Lewtas, J., Claxton, L. & Nesnow, S., eds, *Short-term Bioassays in the Analysis of Complex Environmental Mixtures, IV* (sous presse)
- Vainio, H., Sorsa, M. & Falck, K. (1984) *Bacterial urinary assay in monitoring exposure to mutagens and carcinogens*. In: Berlin, A., Draper, E., Hemminki, K. & Vainio, H., eds, *Monitoring of Human Exposure to Carcinogenic and Mutagenic Agents (CIRC, Publication scientifique n° 59)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- Venkitaraman, A. R., John, T. J., Rangad, F., Singh, A. D., Date, A. & Lenoir, G. (1983) Epstein-Barr virus-associated Burkitt's lymphoma in India. *Trop. geogr. Med.*, **35**, 273-277
- Verbeek, A. C. M., Holland, R., Strauss, F., Hendriks, J. H. L. L., Mravunac, M. & Day, N. E. (1984) Reduction of breast cancer mortality through mass screening with modern mammography: first results of the Nijmegen project 1975-81. *Lancet*, **i**, 1222-1224
- Vilmer, E., Lenoir, G. M., Virelizier, J. L. & Griscelli, C. (1984) Epstein-Barr serology in immunodeficiencies: an attempt to correlate with immune abnormalities in Wiskott-Aldrich and Chediak-Higashi syndromes and ataxia telangiectasia. *Clin. exp. Immunol.*, **55**, 249-256
- Wahrendorf, J. (1984) Discussion of D. R. Cox's paper on 'interaction'. *Int. stat. Rev.*, **52**, 29-30
- Wahrendorf, J. & Walker, A. M. (1984) Integrated clinical and epidemiological research: diagnostic refinement and questions of etiology (soumis pour publication)
- Wahrendorf, J., Mahon, G. A. T. & Schumacher, M. (1984) Non-parametric approach to the statistical analysis of mutagenicity data (soumis pour publication)

- Walker, A. M. (1984) Declining relative risks for lung cancer after cessation of asbestos exposure. *J. occup. Med.*, **26**, 422-426
- Walker, A. M. & Suit H. D. (1983) Assessment of local tumor control using censored tumor response data. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, **9**, 383-386
- Walker, A. M., Loughlin, J. E., Friedlander, E. R., Rothman, K. J. & Dreyer, N. A. (1983) Projections of asbestos-related disease 1980-2009. *J. occup. Med.*, **25**, 409-425
- Walker, A. M., Cody, R. J., Jr, Greenblatt, D. J. & Jick, H. (1983) Drug toxicity in patients receiving dioxin and quinidine. *Am. Heart J.*, **105**, 1025-1028
- Walker, A. M., Jick, H., Hunter, J. R. & McEvoy, J. (1983) Vasectomy and nonfatal myocardial infarction: Continued observation indicates no elevation of risk. *J. Urol.*, **130**, 936-937
- Walker, A. M., Arrigg, C. A., Hertzmark, S. & Epstein, D. L. (1984) Carbonic anhydrase inhibitors induce elevations in human whole blood zinc. *Arch. Ophthalmol.* (sous presse)
- Walter, S. D. & Day, N. E. (1983) Estimation of the duration of a preclinical disease state using screening data. *Am. J. Epidemiol.*, **118**, 865-886
- Wilbourn, J. D., Haroun, L., Vainio, H. & Montesano, R. (1984) Identification of chemicals carcinogenic to man. *Toxicol. Pathol.*, **12**, (sous presse)
- Yamasaki, H. (1983) Evaluation of environmental chemicals for carcinogenic risk to humans. *Toxicol. Forum*, **6**, 170-183 (en japonais)
- Yamasaki, H. (1984) *Modulation of cell differentiation by tumor promoters*. In: Slaga, T. J., ed., *Mechanisms in Tumor Promotion*, Vol. IV, Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 1-26
- Yamasaki, H. (1984) In-vitro approaches to identify tumor promoting agents; cell transformation and inter-cellular communication. *Food Add. Contam.* (sous presse)
- Yamasaki, H. (1984) Tumor promotion — Mechanisms and implication to risk estimation. *Acta pharmacol. toxicol.* (sous presse)
- Yamasaki, H. & Weinstein, I. B. (1984) *Cellular and molecular mechanisms of tumor promotion and their implications with respect to risk assessment*. In: Vouk, V. B., Batler, G. C., Hall, O. G. & Peakall, D. B., eds, *Methods for Estimating Risks of Chemical Injury: Human and Non-human Biota and Ecosystems*, New York, John Wiley (sous presse)
- Yamasaki, H., Enomoto, T., Martel, N., Shiba, Y. & Kanno, Y. (1983) Tumor 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., Martel, N., Fusco, A. & Ostertag, W. (1984) Continuous suppression of globin gene expression and differentiation of Friend erythroleukaemia cells by phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) despite the loss of PMA binding sites by down regulation. *Proc. natl Acad. Sci. USA*, **81**, 2075-2079
- Yamasaki, H., Enomoto, T., Hamel, E. & Kanno, Y. (1984) *Membrane interaction and modulation of gene expression by tumor promoters*. In: *Proceedings of the 14th Princess Takamatsu Symposium*, Tokyo, University Park Press (sous presse)
- Yamasaki, H., Enomoto, T. & Martel, N. (1984) *Intercellular communication, cell differentiation and tumor promotion*. In: Börzsonyi, M., Day, N. E., Lapis, K. & Yamasaki, H., eds, *Models, Mechanisms and Etiology of Tumor Promotion (CIRC, Publication scientifique n° 56)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)

- Zambon, P., Simonato, L., Mastrangelo, G., Winkelman, R., Saia, B. & Crepet, M. (1984) *A mortality study of workers compensated for silicosis during the period 1959-1963 in the Veneto region of Italy. In: Proceedings of the Chapel Hill Conference, 3-5 April 1984, NC, USA* (sous presse)
- Zaridze, D. G. (1984) Role of nutrition in cancer prevention. *Vest. AMNSSSR*, 5, (sous presse)
- Zaridze, D. G. & Boyle, P. (1984) Epidemiology of prostatic cancer. Proceedings of the 3rd Congress of the European Society of Urological Oncology and Endocrinology (Rome, 24-26 November 1983). *Acta med. Rome* (sous presse)
- Zaridze, D. G., Boyle, P. & Smans, M. (1984) International trends in prostatic cancer. *Int. J. Cancer*, 33, 223-230
- Zaridze, D. G., Kuvshinov, J. P., Matiakin, E., Boyle, P. & Bletter, M. (1984) *Chemoprevention of precancerous lesions of the mouth and esophagus. In: Fourth Symposium on Epidemiology and Cancer Registries in the Pacific Basin (Nat'l Cancer Inst. Monogr.)* (sous presse)
- Boursiers du CIRC:*
- Douer, D., Fabian, I. & Cline, M. J. (1983) Circulating pluripotent haemopoietic cells in patients with myeloproliferative disorders. *Br. J. Haematol.*, 54, 373-381
- Sawicki, J. F. & Dipple, A. (1983) Effects of butylated hydroxyanisole and butylated hydroxytoluene on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-DNA adduct formation in mouse embryo cell cultures. *Cancer Lett.*, 20, 165-171
- Bigger, C. A. H., Sawicki J. F., Blake, D. M., Raymond, L. G. & Dipple, A. (1983) Products of binding of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene to DNA in mouse skin. *Cancer Res.*, 43, 5647-5651
- Dipple, A., Sawicki, J. F., Moschel, R. C. & Bigger, C. A. H. (1983) 7,12-Dimethylbenz[a]anthracene-DNA interactions in mouse embryo cell cultures and mouse skin. In: Rydström, J., Montelius, J. & Bengtsson, M., eds, *Extrahepatic Drug Metabolism and Chemical Carcinogenesis*, Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp. 439-448
- Sawicki, J. F., Moschel, R. C. & Dipple, A. (1983) Involvement of both *syn*- and *anti*-dihydrodiol-epoxides in the binding of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene to DNA in mouse embryo cell cultures. *Cancer Res.*, 43, 3212-3218
- Manousos, J., Day, N. E., Trichopoulos, D., Gerovassilis, F. & Tzonou A. (1983) Diet and colorectal cancer: a case-control study in Greece. *Int. J. Cancer*, 32, 1-5
- Zatonski, W., Didkowska, J. & Gadomska, H. (1983) Cancer of the larynx in Warsaw and in selected rural areas. *Neoplasma*, 30, 379-384

INDEX DES MATIÈRES

- Accord de recherches collectives**, 23, 139
Accords de recherche (*voir aussi* Etude collective), 163-171
Acétaldéhyde, 49, 127
Acétylamino-2 fluorène (AAF), 78, 118
Acide aminé, 127
 nitrosé, 40, 43, 128
Acide ascorbique (*voir aussi* Vitamine C), 67, 128
Acide hypophosphoreux, 142
Acide rétinolique, 89
Acides N-nitroso-aminés, 36, 37, 38, 39, 127
Acide urique, 17, 37, 41, 73
Adénocarcinome, 59
ADN, 194
 altération, 18
 bases alcoylées, 56-57, 110, 194
 cassure de brin, 42
 inactivation de l'ADN transformant, 46
 lésions prémutagènes, 16
 marqueurs, 74
 méthylation, 84, 109
 produit d'addition, 18, 84, 87-88, 98, 110
 réparation, 18, 83-87, 110, 136
 différences selon l'espèce, 18
 séquences, 74
 synthèse, 83
 transfection, 110
Aflatoxine, 16, 77, 78, 80, 132, 174
 cancer du foie, 51-55
 contamination, 134
 détection, 133
 liaison avec le virus de l'hépatite B, 133
 métabolites, 16, 133
Agent nitrosant, 36
Agents de piégeage micro-encapsulés, 17, 130
Agrumes, 70
Air
 pesticides, 30
 pollution, 74
Alanine, 129
Alcaloïdes
 spécifiques de la chique de bétel, 14
 spécifiques de la noix de bétel, 42
 N-nitrosés, 42
Alcanes, halogénés, 15, 135
Alcènes, halogénés, 15, 135
Alcool, 16, 17, 19, 30, 32, 58, 119
 et cancer œsophagien, 69-73
 et cancer pancréatique, 33
 et tumeurs de l'encéphale, 33
Alcoyl-O⁶ guanine, 57, 84
 ADN alcoyltransférase, 110
Aldéhyde, 15, 49, 127
Alimentation, 14, 16, 17, 33, 63, 69, 128, 194
 agenda (sept jours), 66
 antécédents, 32
 et cancer des voies digestives, 17
 carences, 15, 16, 44
 effets protecteurs (*voir aussi* Vitamine et α -Tocophérol), 69, 117
 enquête, 34-35, 51, 66-67
 enquêteuse, 34
 habitudes, 16, 32, 58, 124
 lipides, 17, 81
Aliments, 15, 17, 32
 additifs, 50
 contaminants, 81
 contamination par l'aflatoxine, 16, 51-52
 ochratoxine A, 45, 80
 préparés, 128
 tables, 35
Alliage nickel-aluminium, 140
Aluminium, production, 47, 172
Ames, test d', 80, 118, 125
Amiante, 19, 28, 72, 119
 asbeste bleu, 13
Amine, 36, 43, 129
Amine aromatique, 140, 173
 dégradation chimique, 141
Amino-4 biphényle, 142
Amino-1 désoxy-1 cétose-2 (aminosucre, AS), 128
Aminopyrine, 82, 127
 N-déméthylase, 78
Aminosucre, 128
Aminotriazole, 126
cAMP, 89
Analgésique
 associé aux maladies rénales, 46
Analyse, 15
 contrôle de la qualité, 16

- données expérimentales, 19
 étude cas-témoins, 19
 étude de cohorte, 19
 risques, 19
- Anémie, pernicieuse**, 36, 40
- Aniridie**, 74
- Antécédents professionnels**, 29
- Antécédents tabagiques**, 72
- Anthracite, mineurs**, 28
- Anticorps**, 133
 lapin, 133
- Anticorps monoclonal (MAB)**, 101
 dirigé contre les isozymes à cytochrome
 P-450, 78, 80
- Appareil digestif**, 130
- Appareil respiratoire**
 cancer, 24, 27
 tabagisme passif, 31
- Arécoline**, 41
- Aryl hydrocarbure hydroxylase**, 195
- Association internationale des Registres du
 Cancer**, 22, 111
- Atlas (voir aussi Cartographie)**
 incidence, 115
 mortalité, 115
- Atrazine**, 131
- Banques de matériel biologique**, 14, 20
- Barbiturique**, 33
- Base de données**
 Bibliographic Retrieval Services, 145
 CANCERPROJ, 117
 Dialog, 145
 International Cancer Research
 Data Bank Program, 117
 NLM, 145
 RPROJ, 117
 statistiques, 122, 144
 système de gestion des bases de données
 scientifiques (SIR), 144
 Télésystème, 145
- Bassinot**
 carcinome, 46
 hyperplasie, 46
- Benzène**, 93, 135
- Benzidine**, 142
- Benzo[*a*]pyrène**, 92, 98, 118, 132
 dihydro-7,8 diol, 78
 hydroxylase, 78
 hydroxylation, 77
 métabolisme, 77
- Bêtacarotène (voir β -Carotène)**
- Bière**, 71, 129
- Biopsie**, 36, 40, 52, 56
- Biostatistique et Études sur le Terrain, unité**,
 19
- Biphényle polychloré**, 194
- Bischlorométhyléther**
 dégradation chimique, 141
- Bis (tri-*n*-butyltin) oxyde**, 132
- Bitumes**, 48-49, 172
- Bois**, 72
- Bouche (cavité buccale)**
 cancer, 14, 16, 25, 36, 41, 58
 lésions précancéreuses, 58-60
 muqueuse, 42, 58-60
- Bourse d'études (voir Bourse de formation à
 la recherche)**
- Bourse de formation à la recherche**, 20, 146-
 148
- Brai de houille**, 48, 49
- Bromo-acétaldéhyde**, 102
- Bromo-5 désoxy-uridine**, 109
- Bromo-2 éthanamine**, 46
- Budget**, 21
- Bulletin de la Bibliothèque**, 144
- Bulletin d'information**
 substances chimiques faisant l'objet
 d'épreuves de cancérogénicité, 136
- Cacahuètes**
 contaminées par l'aflatoxine, 52, 134
- Canal biliaire**
 cancer, 14, 32
- Cancer**, 11
 cancéreux, 19
 cartographie, 115-116
 cas, 19, 23, 27
 chimio-induit, 81
 facteurs psychologiques, 117
 familles à cas multiples, 20, 74
 fardeau mondial, 13, 23
 incidence, 81, 115
 localisation, 64, 73, 117
 et nutrition, 17
 prévention, 11, 194
 programmes de lutte, 111
 registre (voir Registre)
 risque individuel, 18, 111
 rôle des composés *N*-nitrosés, 14, 77
- Cancer des enfants**, 13, 64, 103, 117
 registre, 64

- Cancer gastrique** (*voir* Estomac, cancer)
Cancer Incidence in Five Continents, 11, 13, 22, 23, 64, 111, 112, 114
- Cancer nasal**, 119
nass, 16, 58-60
- Cancérogène**, 77, 82
déchets, 139-143, 173
détection, 125-137
endogène, 17, 130
environnemental, 103, 134-136, 172
enzyme métabolisante, 79
humain, 18, 19, 93, 119
potentiel, 14
professionnel, 50
- Cancérogène de l'environnement**, 15, 103, 134
- Cancérogenèse**
biphasée, 91
facteurs liés à l'âge, 110, 173
mécanismes, 18, 57, 83-110
multiphasée, 98
phases, 18, 28
transposition génétique, 105
- Cancérogenèse transplacentaire**, 92
étude, 109, 131
- Cancérogénicité**
composés *N*-nitrosés, 16
double exposition, 118
épreuves, 49, 131
esters de phorbol, 88-92
évaluation, 15, 47-50
et mutagénicité, 119
pyrolysats d'opium et de morphine, 44
- Captan**, 31
- Carcinome**
basocellulaire, 114
épidermoïde, 59, 114
hépatocellulaire, 133, 138
- Carcinome hépatocellulaire**
(*voir aussi* Foie, cancer), 55, 77
- β -Carotène**, 16, 56, 58, 60, 61, 64, 194
- Cartographie**, du cancer, 115-116
- Caryotype**, 19
- Cavité buccale** (*voir* Bouche)
muqueuse, 16, 58-60
- Cellule**
en culture, 18, 42
épithéliale, 42
lignée, 19, 20, 57
lymphoblastoïde, 20
micronucléée, 58
ovarienne de hamster de Chine, 44
- Cendres volantes**
huile de schiste, 132
- Centre d'échanges d'informations sur les recherches en cours en épidémiologie du cancer**, 13, 116-117
- Centres collaborateurs**, 23, 32, 131, 138
- Charbon**
distillation sèche, 48
gazéification, 42, 172
produits dérivés, 48
- Chimie**, analytique, 47
- Chimiothérapie du cancer**
agents, 19
risque de deuxième tumeurs malignes, 19, 123, 173
- Chique de bétel**, 14, 38
alcaloïdes spécifiques, 14, 41
chiqueurs, 41-42
nitrosation, 42
- Chloracétaldéhyde**, 87
- Chloramphénicol**, 132
- Chloréthylène (oxyde de)**, 87
- Chloro-éthers**, 140
- Chlorométhylméthyléther**
dégradation chimique, 141
- Chlorure**, ion, 40
- Cholécystokinine**, 32
- Cholestérol**, 81
- Chromosome**
aberrations, 19, 108
registre des, 108
altérations, 44
anomalies, 19, 30, 103-108
translocation, 19, 103-108
- Chromosome 11**
et tumeur de Wilms, 74
- Chrysofile**, 27
- Cimétidine**, 37, 40
- Cirrhose**, foie, 38
- Citrulline**, 129
- Classification internationale des Maladies**, 22, 114
- Coke**, production, 47, 49
- Collecte des données** (*voir sous* Epidémiologie)
- Côlon**
cancer, 14, 17, 23, 35, 62, 68, 69, 73, 81, 195
- Col utérin**
cancer, 23, 24, 51, 73, 117

- programme de dépistage, 120-121, 172
 risque associé au traitement, 19, 122-123, 173
 traitement par irradiation, 123
 traitement sans irradiation, 123
- Communication intercellulaire**, 18, 93
- Composé allylique**, 15, 49
- Composé générateur d'aldéhyde**, 128
- Composé (poly)phénolique**, 129
- Composés aromatiques polynucléaires**, 15, 47-49
- Composés N-nitrosés**, 14, 16, 40, 42, 73, 77, 79, 82
 alimentation, 57
 analyse, 15, 17
 cancer du pancréas, 33
 effets biologiques, 136
 formation, 40, 41, 136
 formation endogène, 14, 36
 identification, 40
 importance pour le cancer humain, 136
 issus de la noix de bétel, 42
 issus du tabac, 42, 136
 métabolisme, 136
 présence, 136
 réunion sur, 14, 135, 136
 tumeurs de l'encéphale, 33
- Conditions socio-économiques**
 âge au moment de l'infection, 17, 75
 consommation d'alcool, 72
 consommation de tabac, 72
 étude alimentaire, 34
 lymphome de Burkitt, 75
- Confidentialité**, registres, 13, 111, 112, 172
- Conseil de Direction du Centre**, 11, 154-155
- Conseil scientifique du Centre**, 12, 32, 156
- Cosmétiques**, 33
- Cours de formation**, 148-149
- Cotinine**, 31, 41, 129
- Créosote**, 48, 49
- p,p'*-DDT, 30
- Débrisoquine**, 18, 45, 80
- Déchets** (*voir sous* Cancérogène)
- Déhydro-épiandrostérone (sulfate de)**, 20, 138
- Deltaméthrine**, 131
- N-Déméthylase**, 79
- N-Déméthylation**, 79, 82
- Dénitrosation**, 141
- Dépistage**
 cancer du col utérin, 20, 120-121
 directives, 20
 cancer du sein, 20, 121-122
 lésions buccales et œsophagiennes, 16
 qualité, 121
 tests, 120
- Dépistage du cancer**
 précoce, 11, 20
- Destruction des déchets cancérogènes**, 15, 139
- Diabète**, 32, 33, 34
- Diamino-2,4 toluène**, 142
- Diazepam**, 132
- Diazotation**, 142
- Dichloro-3,3'benzidine**, 142
- Dieldrine**, 30
- Diéthylstilboestrol**, 93, 126
- Différences selon l'espèce**, 18
- Diglycidyl-résorcinol-éther**, 49
- Dihydroxy-1,25 vitamine D₃**, 100
- Diméthoxybenzidine**, 142
- Diméthylamine**, 127
- N,N'*-Diméthylamino-arène, 82
- Diméthylbenz[*a*]anthracène**, 102, 109
- Diméthyl-3,3'benzidine**, 142
- Diméthylformamide**, 142
- Diméthyl-1,1 hydrazine**, 149
- Diméthyl-1,2 hydrazine**, 82, 132
- Diméthylsulfoxyde**, 142
- Dioxane-1,4**, 126
- Dioxine**, 28, 135
- Distribution géographique**
 cancer, 11, 22-26, 115-116
- Diverticulose**, 74
- Données par âge**, 19, 22
- Dosage radioimmunologique**, 57
- Eau de boisson**, 33, 130, 149
- Eau oxygénée**, 49, 141
- Echange de chromatides sœurs**, 44, 86
- Echantillonnage**, 15
- ECogpt** (*voir Escherichia coli*)
- Effets tératogènes**, 14, 29
- Élément**, traces, 64
- Emploi**
 appellations, 28
- Encéphale**, 73
 cancer et poids élevé, 73
 tumeurs
 chez l'adulte, 14, 33-34

- chez l'enfant, 34
- Enquête du CIRC sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité**, 50, 131, 136
- Enzyme** (voir aussi *différentes enzymes*), 41, 78
- biotransformation, 194
 - inhibition, 78
 - purification, 78
- Epidémiologie**, 47
- centre d'échanges d'informations sur les recherches en cours, 116
 - collecte des données, 111-117
 - descriptive, 64, 111, 116, 172
 - enquêtes, 11, 13, 20, 34
 - formation, 20, 148
 - hypothèses, 42
 - et recherches cliniques, 125
- Epidémiologie descriptive, unité d'**, 13, 23
- Epoxyde**, 15, 49
- hydratation, 78
- Epreuve biologique**
- cancérogénicité, 119
- Epreuve de cancérogénicité de longue durée**,
- 16, 18, 49, 131, 136
 - analyse des données, 19
- Epreuve immunologique**, 57, 79, 132-133
- Epreuves de courte durée**, 125
- analyse des résultats, 19
- Erionite**, 13, 27
- Erreur de classement**, 125
- Erreur de codage**, 109
- lésion de l'ADN, 18
- Escherichia coli**, 46, 87, 102, 126
- A10, 126
 - séquence (ECogpt), 100
- Ester de phorbol**, 18, 88-89, 98, 130
- facteur inhibiteur de liaison (PEBIF), 88
 - récepteurs, 98
- Estomac**, 40-41
- achlorhydrique, 40
 - bases alcoylées de l'ADN, 54
 - cancer et composés *N*-nitrosés, 36
 - lésions précancéreuses, 14, 36, 40, 61
 - nitrosation endogène, 40
- Ethanol**, 17, 70, 131
- N⁴-Ethéno-3 cytidine**, 88
- N⁶-Ethéno-1 désoxy-adenosine**, 88
- N⁴-Ethéno-3 désoxycytidine**, 88
- Ethoxycoumarine**
- O*-dééthylase, 78
 - O*-dééthylation, 77
- Ethoxyrésorufine**
- O*-dééthylase, 78
- Ethyl-*O*⁶ déoxyguanosine**, 57
- Ethylène (oxyde d')**, 49, 131
- Ethyl-*O*⁶ guanine**
- réparation, 57, 85
- Ethylméthanesulfonate**, 109
- N-Ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine**, 141
- N-Ethyl-N-nitroso-urée**, 18, 77
- exposition pendant la gestation, 109, 110, 141
- N-Ethyl-N-nitroso-uréthane**, 141
- Etiologie**, 11, 22-82, 41, 74
- agent étiologique, 13, 42
 - étude, 25
 - facteur, 19, 130
 - hypothèse, 15
- Etude cas-témoins**, 14, 25, 66, 68
- antécédents professionnels, 50
 - cancer du côlon, 35
 - conséquences lointaines des pesticides, 29-31
 - HBV, aflatoxine et cancer du foie, 54-55
 - malades traités par chimiothérapie, 123
 - programmes de dépistage, 119
 - publication, 19
 - réseau, 14, 31-34
 - utilisateurs de fibres minérales artificielles, 27
- Etude collective**, 14
- dépistage du cancer du col, 20
 - deuxièmes tumeurs malignes après chimiothérapie, 124
 - fibres minérales artificielles, 13
 - formation *in vivo* des composés *N*-nitrosés, 36
 - fréquence relative du cancer, 23
 - indicateurs sériques du risque, 139
 - méthodes de dégradation, 142
- Etude de cohorte**, 28, 123
- analyse, 117
 - HBV et cancer du foie, 53
 - publication, 19
- Etudes cytogénétiques**, 19
- Etudes sur le terrain**, 11
- Etude sur plusieurs générations**, 109
- Eugénol**, 49
- Evolution dans le temps**, 11, 13, 22-82
- Exposition**
- antécédents, 51

- effets additifs, 131
- effets inhibiteurs, 131
- effets synergiques, 131
- environnementale, 19, 108
- évaluation, 14, 19
- humaine, 123
- humaine aux substances chimiques, 117
- intensité, 28
- mélanges complexes, 15, 131, 137
- pendant la gestation, 109-116
- professionnelle, 19, 108
- Expression génique**, 89
- Facteurs psychologiques**
 - et cancer, 117
- Femmes**, fréquence du cancer, 25, 51, 70
- Fenvalérate**, 131
- Fer**
 - élément, 41
- Fibre**
 - effet protecteur, 35, 117
 - teneur dans les aliments, 35
- Fibre, céréales**, 74
- Fibres**
 - minérales (*voir* Amiante, Erionite, Fibres minérales artificielles, Zéolite)
 - naturelles, 13, 27
- Fibres minérales artificielles**, 13, 136, 172
 - production, 26
 - utilisation, 27
- Flavonoïdes**, 129
- Foie**
 - analyse de l'urine humaine, 133
 - cancer, 16, 20, 25, 38, 42, 51-55, 117, 195
 - cellules non parenchymateuses, 18
 - cellules parenchymateuses, 18
 - cirrhose, 38
 - et HBV, 20, 51-55
 - maladie chronique, 55
- Fonderie d'acier**, 47, 172
- Fonte**, 47, 172
- Formaldéhyde**, 82, 127, 135
- Formation de micronoyaux**, 58, 60
- D-Fructose-L-tryptophane**, 128
- Gastrectomie**, 40
- Gastrite**
 - atrophique, 60
 - atrophique chronique, 36, 37, 40
- Gastroscopie**, 40
- Glucocorticoïde**, 89
- Glucuronide**
 - conjugaison, 78
- Glutathion**, 81, 87
 - S-conjugaison, 78
- Glycolaldéhyde**, 87
- Glycosylamine**, 128
- Goudron de houille**, 48-49, 173
- Graisses**, 32, 81, 117
 - consommation, 68
 - organisme, 194
 - polyinsaturées, 81, 82
 - saturées, 82
- Gros intestin**, 66
 - cancer, 61-63, 69, 74, 173
- Grossesse**
 - et dépistage par cytologie cervicale, 121
 - et exposition aux cancérogènes, 109
- Habitudes culturelles**, 16
- Haemophilus influenzae***, 46
- Halo-éthers**, 173
- Hamster**, 42
- Hémangiosarcome**, 18, 84
- Hémophilie**, 117
- Hémoprotéine**, 80
- Herbicides phénoxyacides**, 14, 172
- Hexaméthylène bisacétamide**, 87, 90
- Hexaméthylènediamine**, 130
- Hexaméthylphosphoramide**, 126
- Hommes**, fréquence du cancer, 25, 51, 70, 73
- Hormone**, 63, 110, 138
- Hormone stéroïde**, 63
- Huile d'arachide**, 109
- Huile de schiste**, 48-49, 132, 173
- Huiles anthracéniques**, 48
- Hydrazine**, 82, 140
 - dégradation, 140-142
- Hydrocarbures**, 72
- Hypochlorites**, 140
- Hypopharynx**, 72
- Immunoglobuline**
 - chaînes lourdes, 19, 105
 - chaînes légères, 105
- Inducteur**
 - tumeur, 18
- Industrie**
 - évaluation du cancer, 47, 111
 - fibres minérales artificielles, 13, 26
 - tests, 50

- Initiation tumorale**, 18, 57, 91
- Intervention**
études, 11, 16, 41, 54-56
priorités, 13
- Irradiation ultraviolette**, 100
- Isozyme**, 78-80
- Klebsiella pneumoniae***, 126
- Laboratoire**
études, 11
services, 145
- Lait**
contaminé par l'aflatoxine, 134
- Langue**
cancer, 25
- Larynx**
cancer, 25, 71, 173
étude, 172
- Lécithine**, 67
- Légume**
consommation et cancer, 69
- Lésion prémutagène**, 16, 57
- Lésions précancéreuses**, 119
buccales
leucoplasie, 58
préleucoplasie, 59
estomac, 14, 61
gros intestin, 63
œsophage, 14
- Leucémie**, 73, 117, 124
incidence après radiothérapie, 123
lymphoïde, 65
- Leucine**, 129
- Leucoplasie**, 16, 58
- Lipide**
alimentaire, 81
peroxydation, 81
- Lymphocyte**
sang périphérique humain, 44, 103
- Lymphome**, 17, 65
de type Burkitt, 103
hodgkinien, 76, 124
non hodgkinien, 25, 73
- Lymphome de Burkitt (BL)**, 17, 19, 75-76, 103-105
anomalies chromosomiques, 103-105
symposium international, 76, 172
- Maïs**
contaminé par l'aflatoxine, 52, 134
- Maladie de Hodgkin**, 76, 124
- Maladies cardio-vasculaires**, 17, 124
étude, 73, 124, 139
- Malformations**, 14, 29-30
- Malt**, 129
- Mammographie**, 121
- Marqueurs**
biochimiques, 18, 77, 101
d'altérations génétiques, 18
hépatite virale B, 139
- Matériel biologique humain**, collection, 137-139
- Médicament**, 19, 30, 49
aptitude à «traiter», 18, 80
métabolisme, 80
nécrose papillaire rénale associée, 46
- Mélanges complexes**
évaluation, 131, 137
- Mélanome**, 64-65, 111
- Mercure**, 30
- Mésothéliome**, 13, 27
- Métabolisme**, 80
activation métabolique, 45
cancérogènes, 18
ochratoxine A, 46
- Métaplasie**, intestinale, 40, 60
- Méthode de transfert de colorant**, 18, 88, 90
- N*-Méthyl-*N*-acétoxy-méthyl-nitrosamine**, 109
- N*-Méthylbenzylamine**, 127
- Méthylbenzyl-nitrosamine**, 130
- Méthylcholanthrène**, 78, 91, 93
- Méthyl-*O*⁶ désoxyguanosine**, 57
- Méthylène-4,4'bis (chloro-2 aniline)**, 142
- Méthyl-*O*⁶ guanine**
ADN-méthyltransférase, 110
réparation, 18, 57, 83-84
transférase, 83
- N*-Méthyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine**, 141
- (*N*-Méthyl-*N*-nitroso-amino)-4-(pyridyl-3)-1-butanone-1**, 42
- N*-Méthyl-*N*-nitroso-urée**, 84, 86, 109, 141
- N*-Méthyl-*N*-nitroso-uréthane**, 141
- Méthyl-2 thiazolidine-acide carboxylique-4**, 127
- Méthyl-*O*⁴ thymidine**
réparation, 18, 84-86
- Méthyrapone**, 82
- Mézeréine**, 90
- Micrococcus luteus***, 46

- Micronutriments**, 16, 56
- Mitogène**, 90
- Monographies** (*voir aussi Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques*), 113, 116, 117
- Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques*, 15, 21, 47-50, 119, 131
- Monométhylhydrazine**, 140
- Mononucléose**, 17, 76
- Mono-oxygénase**, 80
- Morphine**
métabolites, 44
pyrolysats, 44-45, 109
- Morpholine**, 127
- Mortalité**, 11, 26, 28, 51
atlas, 13
taux, 17, 23
- Muqueuse buccale**
cancer, 25
- Mutagène**, 37, 77, 125
- Mutagénicité**, 47
et cancérogénicité, 119
épreuves, 78, 102
aspects statistiques, 118
biochimiques, 102
résidus de dégradation, 140
pyrolysats d'opium et de morphine, 44
végétaux, 46
- Mutation**, 93
punctiforme, 57
somatique, 105
substitution, 102
trame décalée, 102
- Mycotoxine**, 15, 134, 140
- Naphtylamine-1**, 142
- Naphtylamine-2**, 142
- Nécrose papillaire rénale**, 46
- Néphropathie**, 15, 45
- Néphropathie (endémique) balkanique**, 15, 45
- Nickel**, 72
affinage, 119
- Nicotine**, 42
- Nitrate**, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43
- Nitrite**, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 129
- Nitro-4 biphényle**
dégradation chimique, 142
- Nitrosamide**, 140
dégradation chimique, 141
- N-Nitrosamine** (*voir aussi différents composés*), 40, 57, 70
précurseurs, 57
spécifique de la noix de bétel, 39, 41-42
spécifique du tabac, 39, 41-42
- Nitrosation**, 127
alcaloïdes, 42
catalyseurs, 40, 129
endogène, 36, 40, 126
inhibiteurs, 129
modificateurs, 34, 38, 39, 43, 136
précurseurs, 128
- N-Nitroso-anatabine**, 42
- N-Nitrosodiéthylamine**, 18, 42, 77, 81
- N-Nitrosodiméthylamine**, 17, 18, 42, 79, 82, 83, 84, 140, 194
- N-Nitrosoguvacine**, 39, 42
- N-Nitrosoguvacoline**, 39, 42
- N-Nitroso-N-méthylpropionitrile**, 41
- N-Nitroso-méthyl-2 thiazolidine-acide carboxylique-4**, 39, 40, 127
- N-Nitrosomorpholine**, 78, 80, 126
- N-Nitrosomornicotine**, 42
- N-Nitrosoprolin (NPRO)**, 39, 40, 42
épreuve, 40
- N-Nitrosothiazolidine-acide carboxylique-4**, 39, 40, 43, 127
- Noix d'arec**, 25
- Noix de bétel**
alcaloïdes spécifiques, 42
chiqueurs, 39, 58
consommateurs, 39
extrait, 129
poudre, 42
- Nomenclature**
normalisation dans les registres du cancer, 114
- Nucléosides**, 16, 57
- Nutrition** (*voir aussi Alimentation*), 16, 17, 66-74
- Obésité**
et cancer du sein, 73
- Ochratoxine A**, 15, 45, 80
- Œsophage**
bases alcoylées de l'ADN, 56-57
cancer, 15, 16, 25, 36, 37, 41, 44, 51, 56, 57

- lésions précancéreuses, 14, 36, 55-56, 58-60
 muqueuse, 16, 58
Œsophagite, 16, 59-60
Œsophagogastrosco­pie, 58
Oncogènes, 105
erb B, 90
myc, 105
H-ras, 57
K-ras, 57
c-sis, 108
Opium, 130
 combustion, 109
 opiomanes, 15, 35
 pyrolysats, 15, 35, 44-45
 raclures de pipe (*voir Sukhteh*)
Ordinateur, 23, 113
 consultation, 144
Oropharynx
 cancer, 72
Ovaire
 cancer, 73, 124
Oxazépam, 132
Oxyde ferrique, 130

Pancréas
 cancer, 14, 32-33, 73, 172
Pays en développement, 11
 fréquence du cancer, 22, 23-25
Peau, 18
 cancer, 49
Pénis
 cancer, 24
Peroxyde, 15, 49
Personnel du Centre, 11, 21, 157-160
Pesticides, 14, 29-31, 34, 50
Pétrole
 produits dérivés, 49
pH
 gastrique, 40
 salivaire, 42
Pharynx
 cancer, 25, 71
Phénobarbitone, 78, 82
Phénol
 composés, 38, 43, 129
Phénotype, 99, 103
Phénylalanine, 129
³H-Phorhol-dibutyrate-12,13, 88, 89
Pipéridine, 127

Placenta
 humain, 88
Pluridisciplinarité, 11
Plutonium (oxyde de), 118
Polyéthylèneimine, 130
Polyhexaméthylènediaminoph­thalamide, 130
Polymorphisme
 enzyme de restriction, 57
Polype
 adénomateux, 63, 66
Potassium, 69
Potassium (iodate de), 140
Potassium (permanganate de), 140, 141
Poumon
 cancer, 17, 23, 26, 48, 73, 77-78, 81, 117, 119, 124
 et poussières de silice, 14
 risque, 13, 28
 risque dû à l'amiante, 28
 silicose, 28
Poussières, 72
Précurseurs, des composés *N*-nitrosés, 36, 42, 43
Prédisposition génétique, 20, 74
Pregnénolone-16 α -carbonitrile, 78
Prévention, 11, 22-82, 47
Procarbazine, 143
Produits d'addition macromoléculaires, 130, 136
Profession
 antécédents, 29
 revue du cancer, 50
 risques, 13, 173
 tumeurs de l'encéphale, 33, 34
Programme de dépistage précoce (*voir Dépistage*)
Programme international sur la Sécurité des Substances chimiques, 131
Proline, 40, 43, 127, 129
Promoteurs, 81, 88-92
Promotion
 biphasée, 90
 mécanismes, 88-92
 programme, 172
 tumoralé, 18, 81
Propylène (oxyde de), 49
Prostate
 cancer, 63, 73
Protéine
 alimentation carencée, 44

- Protéine kinase C**, 18, 88
Proteus mirabilis, 126
Proteus morgani, 126
Pseudomonas aeruginosa, 126
- Publication**
 diffusion et ventes, 151-152
 en préparation, 150-151
Monographies, 47, 152
 nouveaux ouvrages, 150
 programme du Centre, 20-21, 149
Publications scientifiques, 151, 152
- Pyrazole**, 79, 82
Pyrrolidine, 127
- Questionnaire**
 alimentaire, 32, 34, 37
 informations recueillies, 23, 31, 34, 55-56
- Radiothérapie (voir aussi Rayonnements)**, 123
- Raifort (peroxyde de)**, 142
- Rats**, 17, 18, 57
- Rayonnements**, 19, 119
 et malades atteintes de cancer du col, 122, 173
 et tumeurs de l'encéphale, 33
- Rayonnements ionisants (voir Rayonnements)**
- Recherche clinique**
 et recherche épidémiologique, 125
- Rectum**
 cancer, 17, 23, 62, 68, 69, 73, 195
- Recueils de méthodes d'analyse des cancérogènes de l'environnement**, 15, 134-136
- Registre**
 aberrations chromosomiques, 108
 classification des tumeurs multiples, 114
 cancer, 13, 14, 22, 23, 25, 34, 53, 55, 60, 69, 111-116, 123, 172
 enfants, 64
 général, 13, 24, 64
 hospitalier, 24
 ordinateur, 64
 soutien, 23-25
 personnes exposées aux herbicides phénoxyacides, 28
- Régulation avec effet décroissant**, 90
- Rein**, cancer, 73
- Répertoire des recherches en cours en épidémiologie du cancer**, 13, 116-117, 139, 144
- Réseau international d'épreuves de cancérogénicité**, 131-132
- Rétinol**, 16, 55, 60, 61, 67
 dans les aliments, 117
- O-Rétinoyl-12 phorbol-acétate-13**, 90
- Riboflavine**, 16, 44, 55, 58, 60, 61, 130
- Risque**
 après exposition à l'amiante, 28
 associé aux fibres minérales artificielles, 26-27
 associé aux graisses, 32
 associé aux rayonnements, 19
 associé au tabagisme passif, 31
 cancer du sein, 17
 cancérogène, évaluation, 47, 50
 détection, 111
 estimation, 118-119
 facteurs, 42
 indicateurs sériques, 139
 individuel, 18
 mesure quantitative, 19, 118-119
 périnatal, 109
- Safrol**, 126
- Salive**
 chiqueurs de bétel, 42
- Salmonella typhimurium***, 44, 46, 78, 125, 129, 140-142
 nouvelles souches d'épreuve, 125
- Sang**
 pesticides, 30-31
- Sarcome d'Ewing**, 19, 103, 107
- Sarcome de Kaposi**, 194
 SIDA, 194
- Schistosoma haematobium***, 38
- Schistosomiase**, 25
- SEARCH (Surveillance des aspects de l'environnement liés au cancer humain)**, 14, 31-34
- Sein**
 cancer, 17, 23, 25, 34, 36, 38, 42, 51, 73, 81, 112, 114, 115, 173, 194
 dépistage, 20
 mortalité, 121
 obésité, 73
 prémonopausique, 20, 138
- Sel**
 et cancer des voies digestives, 70
- Sélénium**, 37, 41
- Sensibilité**, individuelle, 18

Sérum

- banques, 20, 139
- indicateurs de risque, 139
- marqueurs de l'HBV, 52, 55
- pesticides, 30-31
- taux d'acide urique, 17, 73

Services de bibliothèque, 144**SIDA (voir Sarcome de Kaposi)****Silice, poussières, 14, 28****Silicose, 28****Simazine, 131****Singe, 18****Spermatogenèse, 195****Statistiques**

- analyse, 47, 117-118
- consultation, 144
- méthodologie, 19, 117-125

Stomatite angulaire, 58**Styrène, 86, 131, 194****Styrène (oxyde de), 49, 131****Substance chimique**

- évaluation, 15, 131
- index, 117
- risque cancérigène, 15, 47-50

Sucre N-nitroso-aminé (NAS), 128**Sukhteh, 44-45****Surveillance biologique**

- méthodes, 134

Surveillance multinationale des tendances et des déterminants des maladies cardiovasculaires (MONICA), 124**Système d'épreuve *in vitro*, 119****Système hématopoïétique**

- tumeurs, 19, 107

Tabac, 19, 25, 33, 69-73, 119, 124

- chique de bétel, 42
- chiqueurs, 42, 58
- cigarette, 16, 38, 40, 41, 58-60, 129
- consommation, 28
- habitudes, 24, 59
- tabagisme passif, 15, 31, 135-136, 173
- variétés particulières, 129

Tanin, 129**Taux d'incidence, 13, 22, 23, 26, 27, 28, 81, 116**

- atlas, 13, 115

Techniques de dégradation

- cancérigènes, 139-143

Teintures capillaires, 33**Tension artérielle**

- cancer rénal, 73

Téréphtaloyle (dichlorure de), 130**Testicules**

- cancer, 124

Testostérone

- hydroxylation, 80
- 6 β -, 7 α - et 16 α -hydroxylase, 78

O-Tétradécanoyl-12 phorbol-acétate-13 (TPA), 45, 89, 91, 101, 109, 130**Tétrahydroptalamide, 31****Tétraméthylbenzidine, 133****Thiazolidine-acide carboxylique-4, 127****Thio-acétamide, 126****Thiocyanate, 38, 39, 42, 129****Thio-éther, 37, 81, 130****Thio-6 guanine, 100****Thio-urée, 126****Tissu**

- conservé, 137
- fœtal, 109

 α -Tocophérol (voir aussi Vitamine E), 67**Toluène, 135****Transcription, 90****Transformation, 19, 93, 98, 103, 173**

- épreuves, 103
- mécanismes, 19

Translocation (voir Chromosome, translocation)**Travailleurs**

- construction, 13, 27
- engrais à base de nitrate, 39
- fibres artificielles, 13, 26-27
- pesticides, 30-31
- poterie, 28

Trémolite, 27**Tryptophane, 128****Tumeur, 45**

- cérébrale, 174
- échantillon, 19
- glande mammaire, 102
- localisation, 64
- multiple, 114
- promoteur, 81, 88-92
- tissu, 57
- type histologique, 13, 114

Tumeur de Wilms, 74

- et chromosome 11, 74

Type histologique, 25

- Uretère**
 - hyperplasie, 46
- Uréthane**, 126
- Urine**, 133
 - acides *N*-nitroso-aminés, 127
 - cotinine, 31, 129
 - échantillons, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 44, 133
 - fumeurs, 128
 - pesticides, 31
- Urothélium**
 - hyperplasie, 46
- Utérus**
 - cancer, 73
- Vapeurs**, 72
- Vésicule biliaire**
 - cancer, 14, 32
- Vessie**
 - cancer, 25, 35, 36, 42, 45, 73, 112, 124, 126, 173, 194
- Vieillesse**, 110, 173
- Vinyle (chlorure de)**, 18, 34, 87
- Virus** (*voir aussi les noms des différents virus*), 30
 - et cancer, 17, 74-77
- Virus d'Epstein-Barr (EBV)**, 17, 74-77, 103, 105
- Virus de l'hépatite B**, 16, 195
 - antigène de surface, 20, 52, 53, 138
 - canard (DHBV), 77
 - cancer du foie, 51-55, 138
 - lien avec les aflatoxines, 133
 - marqueurs, 52, 54
 - vaccin, 16
- Vitamine**, 33
 - A, 16, 37, 40, 56, 58, 60, 64, 117
 - B₂, 37, 40
 - C (Acide ascorbique), 37, 40, 43, 70, 117, 128
 - D₃, 100
 - E (α -Tocophérol), 37, 40, 43, 64
- Voies digestives**, 130
 - cancer, 17, 55-63, 68
- Voies digestives, supérieures**
 - cancer, 40
- Voies urinaires**
 - cancer, 126
 - tumeurs, 15, 45
- Xénobiotique**, 79, 81
- Xylène**, 135
- Zinc**, 16, 37, 41, 55-56, 61
 - carence en, 130

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES DU CIRC

(Distribuées par Oxford University Press, Walton Street, Oxford OX2 6DP, Royaume-Uni, et à Londres, New York, Toronto, Delhi, Bombay, Calcutta, Madras, Karachi, Kuala Lumpur, Singapour, Hong Kong, Tokyo, Nairobi, Dar es-Salam, Le Cap, Melbourne, Auckland et par les sociétés associées à Beyrouth, Berlin, Ibadan, Mexico et Nicosie)

Liver Cancer	No 1, 1971; 176 pages US\$ 10.00; Fr.s. 30.—	Nasopharyngeal Carcinoma: Etiology and Control	No 20, 1978; 610 pages US\$ 60.00; Fr.s. 100.—
Oncogenesis and Herpesviruses	No 2, 1972; 515 pages US\$ 25.00; Fr.s. 100.—	Cancer Registration and Its Techniques	No 21, 1978; 235 pages US\$ 25.00; Fr.s. 40.—
<i>N</i> -Nitroso Compounds, Analysis and Formation	No 3, 1972; 140 pages US\$ 6.25; Fr.s. 25.—	Environmental Carcinogens— Selected Methods of Analysis Vol. 2: Methods for the Measurement of Vinyl Chloride in Poly(vinyl chloride), Air, Water and Foodstuffs	No 22, 1978; 141 pages US\$ 45.00; Fr.s. 75.—
Transplacental Carcinogenesis	No 4, 1973; 181 pages US\$ 12.00; Fr.s. 40.—	Pathology of Tumours in Laboratory Animals—Volume II—Tumours of the Mouse	No 23, 1979; 669 pages US\$ 60.00; Fr.s. 100.—
Pathology of Tumours in Laboratory Animals—Volume I— Tumours of the Rat, Part 1	No 5, 1973; 214 pages US\$ 15.00; Fr.s. 50.—	Oncogenesis and Herpesviruses III	No 24, 1978; Part 1, 580 pages US\$ 30.00; Fr.s. 50.— Part 2; 522 pages US\$ 30.00; Fr.s. 50.—
Pathology of Tumours in Laboratory Animals—Volume I— Tumours of the Rat. Part 2	No 6, 1976; 319 pages US\$ 35.00; Fr.s. 90.— (épuisé)	Risques cancérogènes— stratégies d'intervention	No 25, 1979; 283 pages US\$ 30.00; Fr.s. 50.—
Host Environment Interactions in the Etiology of Cancer in Man	No 7, 1973; 464 pages US\$ 40.00; Fr.s. 100.—	Directory of On-Going Research in Cancer Epidemiology 1978	No 26, 1978; 550 pages Fr.s. 30.—
Biological Effects of Asbestos	No 8, 1973; 346 pages US\$ 32.00; Fr.s. 80.—	Molecular and Cellular Aspects of Carcinogen Screening Tests	No 27, 1980; 371 pages US\$ 40.00; Fr.s. 60.—
<i>N</i> -Nitroso Compounds in the Environment	No 9, 1974; 243 pages US\$ 20.00; Fr.s. 50.—	Directory of On-Going Research in Cancer Epidemiology 1979	No 28, 1979; 672 pages Fr.s. 30.— (épuisé)
Chemical Carcinogenesis Essays	No 10, 1974; 230 pages US\$ 20.00; Fr.s. 50.—	Environmental Carcinogens— Selected Methods of Analysis Vol. 3: Analysis of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Environmental Samples	No 29, 1979; 240 pages US\$ 30.00; Fr.s. 50.—
Oncogenesis and Herpesviruses II	No 11, 1975; Part 1, 511 pages US\$ 38.00; Fr.s. 100.— Part 2, 403 pages US\$ 30.00; Fr.s. 80.—	Effets biologiques des fibres minérales	No 30, 1980, Vol. 1, 494 pages US\$ 35.00; Fr.s. 60.— Vol. 2, 513 pages US\$ 35.00; Fr.s. 60.—
Screening Tests in Chemical Carcinogenesis	No 12, 1976; 666 pages US\$ 48.00; Fr.s. 120.—	<i>N</i> -Nitroso Compounds: Analysis Formation and Occurrence	No 31, 1980; 841 pages US\$ 40.00; Fr.s. 70.—
Pollution de l'environnement et risques cancérogènes	No 13, 1976; 454 pages US\$ 20.00; Fr.s. 50.—	Statistical Methods in Cancer Research Vol. 1: The Analysis of Case-Control Studies	No 32, 1980; 338 pages US\$ 30.00; Fr.s. 50.—
Environmental <i>N</i> -Nitroso Compounds—Analysis and Formation	No 14, 1976; 512 pages US\$ 45.00; Fr.s. 110.—	Handling Chemical Carcinogens in the Laboratory—Problems of Safety	No 33, 1979; 32 pages US\$ 8.00; Fr.s. 12.—
Cancer Incidence in Five Continents—Volume III	No 15, 1976; 584 pages US\$ 40.00; Fr.s. 100.—	Pathology of Tumours in Labo- ratory Animals—Volume III— Tumours of the Hamster	No 34, 1982; 461 pages US\$ 40.00; Fr.s. 80.—
Air Pollution and Cancer in Man	No 16, 1977; 331 pages US\$ 35.00; Fr.s. 90.—	Directory of On-Going Research in Cancer Epidemiology 1980	No 35, 1980; 660 pages Fr.s. 35.—
Directory of On-Going Research in Cancer Epidemiology 1977	No 17, 1977; 599 pages US\$ 10.00; Fr.s. 25.— (épuisé)		
Environmental Carcinogens— Selected Methods of Analysis, Vol. 1: Analysis of Volatile Nitrosamines in Food	No 18, 1978; 212 pages US\$ 45.00; Fr.s. 90.—		
Environmental Aspects of <i>N</i> -Nitroso Compounds	No 19, 1978; 566 pages US\$ 50.00; Fr.s. 100.—		

Cancer Mortality by Occupation and Social Class 1851-1971	No 36, 1982; 253 pages US\$ 30.00; Fr.s. 60.—	Directory of On-Going Research in Cancer Epidemiology 1982	No 46, 1982; 722 pages Fr.s. 40.—
Laboratory Decontamination and Destruction of Aflatoxins B ₁ , B ₂ , G ₁ , G ₂ in Laboratory Wastes	No 37, 1980; 59 pages US\$ 10.00; Fr.s. 18.—	Cancer Incidence in Singapore	No 47, 1982; 174 pages US\$ 15.00; Fr.s. 30.—
Directory of On-Going Research in Cancer Epidemiology 1981	No 38, 1981; 696 pages Fr.s. 40.—	Cancer Incidence in the USSR Second Revised Edition	No 48, 1982; 75 pages US\$ 15.00; Fr.s. 30.—
Host Factors in Human Carcinogenesis	No 39, 1982; 583 pages US\$ 50.00; Fr.s. 100.—	Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Polycyclic Aromatic Hydrocarbons	No 49, 1983; 81 pages US\$ 10.00; Fr.s. 20.—
Environmental Carcinogens—Selected Methods of Analysis, Vol. 4: Some Aromatic Amines and Azo Dyes in the General and Industrial Environment	No 40, 1981; 347 pages US\$ 30.00; Fr.s. 60.—	Directory of On-Going Research in Cancer Epidemiology 1983	No 50, 1983; 740 pages Fr.s. 50.—
<i>N</i> -Nitroso Compounds: Occurrence and Biological Effects	No 41, 1982; 755 pages US\$ 55.00; Fr.s. 110.—	Modulators of Experimental Carcinogenesis	No 51, 1983; 307 pages US\$ 40.00; Fr.s. 80.—
Cancer Incidence in Five Continents—Volume IV	No 42, 1982; 811 pages US\$ 50.00; Fr.s. 100.—	Second Cancers Following Radiation Treatment for Cancer of the Uterine Cervix: The Results of a Cancer Registry Collaborative Study	No 52, 1984; 207 pages US\$ 25.00; Fr.s. 50.—
Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some <i>N</i> -Nitrosamines	No 43, 1982; 73 pages US\$ 10.00; Fr.s. 18.—	Le nickel dans l'environnement humain	No 53, 1984 (sous presse)
Environmental Carcinogens—Selected Methods of Analysis Vol. 5: Mycotoxins	No 44, 1983; 455 pages US\$ 30.00; Fr.s. 60.—	Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Hydrazines	No 54, 1983; 87 pages US\$ 10.00; Fr.s. 20.—
Environmental Carcinogens—Selected Methods of Analysis, Vol. 6: <i>N</i> -Nitroso Compounds	No 45, 1983; 508 pages US\$ 40.00; Fr.s. 80.—	Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some <i>N</i> -Nitrosamides	No 55, 1984; 65 pages US\$ 10.00; Fr.s. 20.—

PUBLICATIONS HORS SÉRIE

(Disponibles auprès des dépositaires de l'OMS)

Alcool et Cancer	1978; 42 pages Fr.fr. 35.—; Fr.s. 14.—	Information Bulletin on the Survey of Chemicals Being Tested for Carcinogenicity, No 9	1981; 294 pages US\$ 20.00; Fr.s. 41.—
Information Bulletin on the Survey of Chemicals Being Tested for Carcinogenicity, No 8	1979; 604 pages US\$ 20.00; Fr.s. 40.—	Information Bulletin on the Survey of Chemicals Being Tested for Carcinogenicity, No 10	1982; 326 pages US\$ 20.00; Fr.s. 42.—
Cancer Morbidity and Causes of Death Among Danish Brewery Workers	1980; 145 pages US\$ 25.00; Fr.s. 45.—		

MONOGRAPHIES DU CIRC SUR L'ÉVALUATION DE LA CANCÉROGÉNÉCITÉ POUR L'HOMME DES SUBSTANCES CHIMIQUES

(Disponibles auprès des dépositaires de l'OMS)

Some Inorganic Substances, Chlorinated Hydrocarbons, Aromatic Amines, <i>N</i> -Nitroso Compounds and Natural Products	Vol. 1, 1972; 184 p. (épuisé)	Some Halogenated Hydrocarbons	Vol. 20, 1979; 609 p. US\$ 35.00; Fr.s. 60.—
Some Inorganic and Organometallic Compounds	Vol. 2, 1973; 181 p. US\$ 3.60; Fr.s. 12.— (épuisé)	Sex Hormones (II)	Vol. 21, 1979; 583 p. US\$ 35.00; Fr.s. 60.—
Certain Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Heterocyclic Compounds	Vol. 3, 1973; 271 p. (épuisé)	Some Non-nutritive Sweetening Agents	Vol. 22, 1980; 208 p. US\$ 15.00; Fr.s. 25.—
Some Aromatic Amines, Hydrazine and Related Substances, <i>N</i> -Nitroso Compounds and Miscellaneous Alkylating Agents	Vol. 4, 1974; 286 p. US\$ 7.20; Fr.s. 18.—	Some Metals and Metallic Compounds	Vol. 23, 1980; 438 p. US\$ 30.00; Fr.s. 50.—
Some Organochlorine Pesticides	Vol. 5, 1974; 241 p. US\$ 7.20; Fr.s. 18.— (épuisé)	Some Pharmaceutical Drugs	Vol. 24, 1980; 337 p. US\$ 25.00; Fr.s. 40.—
Sex Hormones	Vol. 6, 1974; 243 p. US\$ 7.20; Fr.s. 18.—	Wood, Leather and Some Associated Industries	Vol. 25, 1980; 412 p. US\$ 30.00; Fr.s. 60.—
Some Anti-thyroid and Related Substances, Nitrofurans and Industrial Chemicals	Vol. 7, 1974; 326 p. US\$ 12.80; Fr.s. 32.—	Some Anticancer and Immunosuppressive Drugs	Vol. 26, 1981; 411 p. US\$ 30.00; Fr.s. 62.—
Some Aromatic Azo Compounds	Vol. 8, 1975; 357 p. US\$ 14.40; Fr.s. 36.—	Some Aromatic Amines, Anthraquinones and Nitroso Compounds and Inorganic Fluorides Used in Drinking-Water and Dental Preparations	Vol. 27, 1982; 341 p. US\$ 25.00; Fr.s. 40.—
Some Aziridines, <i>N</i> -, <i>S</i> - and <i>O</i> -Mustards and Selenium	Vol. 9, 1975; 268 p. US\$ 10.80; Fr.s. 27.—	The Rubber Industry	Vol. 28, 1982; 486 p. US\$ 35.00; Fr.s. 70.—
Some Naturally Occurring Substances	Vol. 10, 1976; 353 p. US\$ 15.00; Fr.s. 38.—	Some Industrial Chemicals and Dyestuffs	Vol. 29, 1982; 416 p. US\$ 30.00; Fr.s. 60.—
Cadmium, Nickel, Some Epoxides, Miscellaneous Industrial Chemicals and General Considerations on Volatile Anaesthetics	Vol. 11, 1976; 306 p. US\$ 14.00; Fr.s. 34.—	Miscellaneous Pesticides	Vol. 30, 1983; 424 p. US\$ 30.00; Fr.s. 60.—
Some Carbamates, Thiocarbamates and Carbazides	Vol. 12, 1976; 282 p. US\$ 14.00; Fr.s. 34.—	Some Feed Additives, Food Additives and Naturally Occurring Substances	Vol. 31, 1983; 314 p. US\$ 30.00; Fr.s. 60.—
Some Miscellaneous Pharmaceutical Substances	Vol. 13, 1977; 255 p. US\$ 12.00; Fr.s. 30.—	Chemicals and Industrial Processes Associated with Cancer in Humans (IARC Monographs 1-20)	Suppl. 1, 1979; 71 p. (épuisé)
Asbestos	Vol. 14, 1977; 106 p. US\$ 6.00; Fr.s. 14.—	Long-term and Short-term Screening Assays for Carcinogens: A Critical Appraisal	Suppl. 2, 1980; 426 p. US\$ 25.00; Fr.s. 40.—
Some Fumigants, the Herbicides 2,4-D and 2,4,5-T, Chlorinated Dibenzodioxins and Miscellaneous Industrial Chemicals	Vol. 15, 1977; 354 p. US\$ 20.00; Fr.s. 50.—	Cross Index of Synonyms and Trade Names in Volumes 1 to 26	Suppl. 3, 1982; 199 p. US\$ 30.00; Fr.s. 60.—
Some Aromatic Amines and Related Nitro Compounds — Hair Dyes, Colouring Agents and Miscellaneous Industrial Chemicals	Vol. 16, 1978; 400 p. US\$ 20.00; Fr.s. 50.—	Chemicals, Industrial Processes and Industries Associated with Cancer in Humans (IARC Monographs Volumes 1 to 29)	Suppl. 4, 1982; 292 p. US\$ 30.00; Fr.s. 60.—
Some <i>N</i> -Nitroso Compounds	Vol. 17, 1978; 365 p. US\$ 25.00; Fr.s. 50.—	Polynuclear Aromatic Compounds Part 1, Chemical, Environmental and Experimental Data	Vol. 32, 1983; 477 p. US\$ 35.00; Fr.s. 70.—
Polychlorinated Biphenyls and Polybrominated Biphenyls	Vol. 18, 1978; 140 p. US\$ 13.00; Fr.s. 20.—	Polynuclear Aromatic Compounds, Part 2, Carbon Blacks, Mineral Oils and Some Nitroarenes	Vol. 33, 1984; 245 p. US\$ 25.00; Fr.s. 50.—
Some Monomers, Plastics and Synthetic Elastomers, and Acrolein	Vol. 19, 1979; 513 p. US\$ 35.00; Fr.s. 60.—	Polynuclear Aromatic Compounds, Part 3, Industrial Exposures in Aluminium Production, Coal Gasification, Coke Production, and Iron and Steel Founding	Vol. 34, 1984; 219 p. US\$ 20.00; Fr.s. 48.—

Les publications de l'OMS peuvent être commandées, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un libraire, aux adresses suivantes:

- AFRIQUE DU SUD:** Van Schaik's Bookstore (Pty) Ltd, P.O. Box 724, Church Street 268, PRETORIA 0001
- ALGERIE:** Société Nationale d'Édition et de Diffusion, 3 bd Zirout Youcef, ALGER
- ALLEMAGNE, RÉPUBLIQUE FÉDÉRALE D':** Govi-Verlag GmbH, Güntheimerstrasse 20, Postfach 5360, 6236 ESCHBORN — W. E. Saarbach, Postfach 101 610, Föllerstrasse 2, 5000 COLOGNE 1 — Alex. Horn, Spiegelgasse 9, Postfach 3340, 6200 WIESBADEN
- ARGENTINE:** Carlos Hirsch SRL, Florida 165, Galerías Güemes, Escritorio 453/465, BUENOS AIRES
- AUSTRALIE:** Hunier Publications, 58A Gipps Street, COLLINGWOOD, VIC 3066 — Australian Government Publishing Service (*Mail order sales*), P.O. Box 84, CANBERRA A.C.T. 2600; or over the counter from Australian Government Publishing Service Bookshops at: 70 Alinga Street, CANBERRA CITY A.C.T. 2600; 294 Adelaide Street, BRISBANE, Queensland 4000; 347 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 1
- 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 Marnix 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:** Bolsalo 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 SÃO PAULO, S.P.
- CANADA:** Association canadienne d'Hygiène publique, 1335 Carling Avenue, Suite 210, OTTAWA, Ont. K1Z 8N8. Les demandes d'abonnement, accompagnées d'un chèque au nom de la Banque Royale du Canada, Ottawa, compte Organisation mondiale de la Santé, peuvent également être envoyées à l'Organisation mondiale de la Santé, 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, NIKOSIA
- DANEMARK:** Munksgaard Export and Subscription Service, Nørre Søgade 35, 1370 COPENHAGUE K (Tél: +45 1 12 85 70)
- ÉGYPTE:** Osiris Office for Books and Reviews, 50 Kasr El Nil Street, LE CAIRE
- ÉQUATEUR:** Libreria Científica S.A., P.O. Box 362, Luque 223, GUAYAQUIL
- ESPAGNE:** Comercial Athenium S.A., Consejo de Ciento 130-136, BARCELONE 15; General Moscardó 29, MADRID 20 — Librería Díaz de Santos, Lagasca 95 y Maldonado 6, MADRID 6; Balmes 417 y 419, BARCELONE 22
- ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE:** Pour toute commande hors abonnement: WHO Publications Centre USA, 49 Sheridan Avenue, ALBANY, 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 (venue au détail seulement)
- FIDJI:** Coordonnateur des Programmes OMS, P.O. Box 113, SUVA
- FINLANDE:** Akateeminen Kirjakauppa, Keskuskatu 2, 00101 HELSINKI 10
- FRANCE:** Librairie Arnette, 2, rue Casimir-Delavigne, 75006 PARIS
- GABON:** Librairie Universitaire du Gabon, B.P. 3881, LIBREVILLE
- GHANA:** Fides Enterprises, P.O. Box 1628, ACCRA
- GRÈCE:** G. C. Eleftheroudakis S.A., Librairie internationale, rue Nikis 4, ATHÈNES (T. 126)
- HAÏTI:** Max Bouchereau, Librairie «A la Caravelle», Boite postale 111-B, PORT-AU-PRINCE
- HONG KONG:** Hong Kong Government Information Services, Beaconsfield House, 6th Floor, Queen's Road, Central, VICTORIA
- HONGRIE:** Kultúra, P.O.B. 149, BUDAPEST 62 — Akadémiai Könyvesbolt, Váci utca 22, BUDAPEST V
- INDE:** Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est, World Health House, Indraprastha Estate, Mahatma Gandhi Road, NEW DELHI 110002 — Oxford Book & Stationery Co., Scindia House, NEW DELHI 110001; 17 Park Street, CALCUTTA 700016 (*Sous-agent*)
- INDONÉSIE:** P. T. Kalman Madia Pusaka, Pusat Perdagangan Senen, Block 1, 4th Floor, P.O. Box 3433/JKI, DIKARTARA
- IRAN (RÉPUBLIQUE ISLAMIQUE DE L):** Iran University Press, 85 Park Avenue, P.O. Box 54/551, TÉHÉRAN
- 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, Hafnarstraeti 9, REYKJAVIK
- ISRAËL:** Heiliger & Co., 3 Nathan Strauss Street, JÉRUSALEM 94227
- ITALIE:** Edizioni Minerva Medica, Corso Bramante 83-85, 10126 TURIN; Via Lamarmora 3, 20100 MILAN
- JAPON:** Maruzen Co. Ltd, P.O. Box 5050, TOKYO International, 100-31
- JORDANIE, ROYAUME HACHÉMITE DE:** Jordan Book Centre Co. Ltd., University Street, P.O. Box 301, (Al-Jubeiha), AMMAN
- KOWEÏT:** The Kuwait Bookshops Co. Ltd, Thunayan Al-Ghanem Bldg, P.O. Box 2942, KOWEÏT
- LIBAN:** The Levant Distributors Co. S.A.R.L., Box 1181, Makdassi Street, Hanna Bldg, BEYROUTH
- LUXEMBOURG:** Librairie du Centre, 49 bd Royal, LUXEMBOURG
- MALAISIE:** Coordonnateur des Programmes OMS, Room 1004, 10th Floor, Wisma Lim Foo Yong (formerly Fitzpatrick's Building), Jalan Raja Chulan, KUALA LUMPUR 05-10; P.O. Box 2550, KUALA LUMPUR 01-02 — Parry's Book Center, K. L. Hilton Hotel, Jln. Treacher, P.O. Box 960, KUALA LUMPUR
- MALAWI:** Malawi Book Service, P.O. Box 30044, Chichiti, BLANTYRE 3
- MALDIVES:** voir Inde, Bureau régional de l'OMS
- MAROC:** Editions La Porte, 281 avenue Mohammed V, RABAT
- MEXIQUE:** Librería Internacional, S.A. de C.V., Av. Sonora 206, 06100-MÉXICO, D.F.
- MONGOLIE:** voir Inde, Bureau régional de l'OMS
- MOZAMBIQUE:** INLD, Caixa Postal 4030, MAPUTO
- NÉPAL:** voir Inde, Bureau régional de l'OMS
- NIGÉRIA:** University Bookshop Nigeria Ltd, University of Ibadan, IBADAN
- NORVÈGE:** J. G. Tanum A/S, P.O. Box 1177 Sentrum, OSLO 1
- NOUVELLE-ZÉLANDE:** Government Printing Office, Publications Section, Mulgrave Street, Private Bag, WELLINGTON 1; Walter Street, WELLINGTON; World Trade Building, Cubacade, Cuba Street, WELLINGTON. *Government Bookshops à:* Hannaford Burton Building, Rutland Street, Private Bag, AUCKLAND; 159 Hereford Street, Private Bag, CHRISTCHURCH; Alexandra Street, P.O. Box 857, HAMILTON; T & G Building, Princes Street, P.O. Box 1104, DUNEDIN — R. Hill & Son, Ltd, Ideal House, Cor Gillies Avenue & Eden St., Newmarket, AUCKLAND 1
- PAKISTAN:** Mirza Book Agency, 65 Shahrah-E-Quaid-E-Azam, P.O. Box 729, LAHORE 3; Sasi Limited, Sasi Centre, G.P.O. Box 779, J.I. Chundrigar Road, KARACHI
- PAPOUASIE-NOUVELLE-GUINÉE:** Coordonnateur des Programmes OMS, P.O. Box 646, KONIDORU
- PAYS-BAS:** Medical Books Europe BV, Noorderwal 38, 7241 BL LOCHEM
- PHILIPPINES:** Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental, P.O. Box 2932, MANILLE — The Modern Book Company Inc., P.O. Box 632, 922 Rizal Avenue, MANILLE 2800
- POLOGNE:** Składnica Księgarska, ul Mazowiecka 9, 00052 VARSOVIE (*sauf périodiques*) — BKWZ Ruch, ul Wronia 23, 00840 VARSOVIE (*périodiques seulement*)
- PORTUGAL:** Livraria Rodrigues, 186 Rua do Ouro, LISBONNE 2
- RÉPUBLIQUE DE CORÉE:** Coordonnateur des Programmes OMS, Central P.O. Box 540, SEOUL
- RÉPUBLIQUE DÉMOCRATIQUE ALLEMANDE:** Buchhaus Leipzig, Postfach 140, 701 LEIPZIG
- RÉPUBLIQUE DÉMOCRATIQUE POPULAIRE LAO:** Coordonnateur des Programmes OMS, P.O. Box 343, VIENTIANE
- RÉPUBLIQUE POPULAIRE DÉMOCRATIQUE DE CORÉE:** voir Inde, Bureau régional de l'OMS
- ROYAUME-UNI:** H.M. Stationery Office: 49 High Holborn, LONDRES WC1V 6HB; 13a Castle Street, EDIMBOURG EH2 3AR; 80 Chichester Street, BELFAST BT1 4JY; Brazennose Street, MANCHESTER M60 8AS; 258 Broad Street, BIRMINGHAM B1 2HE; Southey House, Wine Street, BRISTOL BS1 2BQ. Toutes les commandes postales doivent être adressées de la façon suivante: HMSO Publications Centre, 51 Nine Elms Lane, LONDRES SW8 5DR
- SIERRA LEONE:** Njala University College Bookshop (University of Sierra Leone), Private Mail Bag, FREETOWN
- SINGAPOUR:** Coordonnateur des Programmes OMS, 144 Moulmein Road, SINGAPOUR 1130; Newton P.O. Box 31, SINGAPOUR 9122 — Select Books (Pte) Ltd, 215 Tanglin Shopping Centre, 2/F, 19 Tanglin Road, SINGAPOUR 10
- SRI LANKA:** voir Inde, Bureau régional de l'OMS
- SUÈDE:** Pour toute commande hors abonnement: Aktiebolaget C.E. Fritzes Kungl. Hovbokhandel, Regeringsgatan 12, 103 27 STOCKHOLM. Abonnements: Wennergren-Williams AB, Box 30004, 104 25 STOCKHOLM
- SUISSE:** Medizinischer Verlag Hans Huber, Länggass Strasse 76, 3012 BERNE 9
- TCHÉCOSLOVAQUIE:** Arta, Ve Smeckach 30, 111 27 PRAGUE 1
- THAÏLANDE:** voir Inde, Bureau régional de l'OMS
- TUNISIE:** Société Tunisienne de Diffusion, 5 avenue de Carthage, TUNIS
- TURQUIE:** Haset Kitapevi, 469 Istiklal Caddesi, Beyoglu, ISTANBUL
- URSS:** Pour les lecteurs d'URSS qui désirent les éditions russes: Kosmoskij prospect 18, Medicinskaja Kniga, MOSCOU — Pour les lecteurs hors d'URSS qui désirent les éditions russes: Kuzneckij most 18, Mezhdunarodnaja Kniga, MOSCOU G-200
- URUGUAY:** Librería Agropecuaria S. R. L., Casilla de Correo 1755, Alzibar 1328, MONTEVIDEO
- VENEZUELA:** Librería del Este, Apartado 60.337, CARACAS 106 — Librería Médica París, Apartado 60.681, CARACAS 106
- YOUgoslavIE:** Jugoslavenska Knjiga, Terazije 27/II, 11000 BELGRADE
- ZAÏRE:** Librairie universitaire, avenue de la Paix N° 167, B.P. 1682, KINSHASA I

Des conditions spéciales sont consenties pour les pays en développement sur demande adressée aux Coordonnateurs des Programmes OMS ou aux Bureaux régionaux de l'OMS énumérés ci-dessus ou bien à l'Organisation mondiale de la Santé, Service de Distribution et de Vente, 1211 Genève 27, Suisse. Dans les pays où un dépositaire n'a pas encore été désigné, les commandes peuvent être adressées également à Genève, mais le paiement doit alors être effectué en francs suisses, en livres sterling ou en dollars des États-Unis.

Prix: Fr. s. 12. — US\$ 5. — Prix sujets à modification sans préavis.

C/1/84