

SC
GC

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ



CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER

RAPPORT BIENNAL

1986–1987

POUR LA PÉRIODE 1^{er} JUILLET 1985–30 JUIN 1987

CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER

LYON

1987

ISBN 92 832 1087 5

Imprimé en Suisse

Centre International de recherches sur le cancer
150, cours Albert-Thomas
69372 Lyon Cedex 08, France

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	1
I. Etudes sur l'étiologie et la prévention	10
1. Etudes sur la distribution géographique, l'évolution et certains groupes particuliers	10
a) <i>Cancer Incidence in Five Continents, Vol. V</i>	10
b) Impact mondial du cancer	12
c) Cancer dans les pays en développement	13
i) Fréquence du cancer dans les pays en développement	13
ii) Soutien aux registres du cancer	13
d) Evolution	15
e) Populations migrantes	15
i) L'incidence du cancer chez les Juifs qui émigrent en Israël	15
ii) Etudes sur les populations migrantes d'Italie	16
f) Etudes nécropsiques à long terme sur la mortalité par cancer à Trieste ..	17
g) Analyse des données du Registre du cancer de Singapour	17
2. Détermination des risques environnementaux et professionnels	18
a) Cancérogénicité des particules inhalables	18
i) Production de fibres minérales artificielles	18
ii) Utilisateurs de fibres minérales artificielles	18
iii) Mésothéliome en Turquie centrale	20
iv) Silice et cancer du poumon	20
b) Risque cancérogène d'une exposition professionnelle à des produits chimiques	20
i) Exposition aux vapeurs de soudure	20
ii) Exposition au chlorure de vinyle monomère	21
iii) Exposition au styrène	22
iv) Exposition à des substances contaminées par la dioxine	22
v) Etude internationale sur le risque de cancer chez les chercheurs des laboratoires de biologie	23
vi) Revue de la littérature sur les cancers professionnels	24
c) Tabagisme et cancer	24
i) Tabagisme passif et les cancers des voies respiratoires	24
ii) Tabagisme chez les adolescents français	26
iii) Tabagisme et ses interactions	26
d) Deuxièmes cancers à la suite d'une chimiothérapie	26
e) Etudes collectives sur la formation <i>in vivo</i> des composés <i>N</i> -nitrosés chez les sujets humains	30
i) Lésions précancéreuses de l'estomac	30
ii) Etude dans les régions de forte ou faible incidence de cancer gastrique au Japon	30

iii)	Etude sur la corrélation entre l'excrétion urinaire de composés <i>N</i> -nitrosés et la mortalité par cancer en Chine	31
iv)	Etudes sur les chiqueurs de bétel et les ingrédients des chiques de bétel	32
v)	Etudes sur des malades atteints de cancer de la vessie	34
vi)	Formation de <i>N</i> -nitrosamines sous l'action de bactéries	35
vii)	Etudes sur des malades atteints du cancer du foie	36
viii)	Identification de nouveaux acides aminés nitrosés dans l'urine humaine	36
ix)	Identification dans les denrées alimentaires des précurseurs aminés de dérivés mutagènes <i>N</i> -nitrosés à action directe	36
x)	Neuvième réunion internationale sur les composés <i>N</i> -nitrosés: expositions, mécanismes et rapports avec le cancer chez l'homme	37
f)	Caractérisation de substances biologiquement actives dans des mélanges complexes d'origine environnementale: les produits de pyrolyse de l'opium et leur rôle éventuel dans le cancer de l'œsophage en Iran	37
g)	Ochratoxine A: relations avec une néphropathie et le cancer de la vessie	38
i)	Etudes de terrain et études cliniques	38
ii)	Métabolisme des drogues chez des souches de rats ayant le phénotype «métaboliseur faible» ou «métaboliseur fort» de la débrisoquine et de l'ochratoxine A	39
iii)	Mécanisme de la toxicité induite par l'ochratoxine A et cancérogénicité possible	40
iv)	Corrélation de la nécrose papillaire rénale associée à la prise d'analgésiques avec l'hyperplasie/carcinome urothélial du bassinet et de l'uretère	41
h)	<i>Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme</i>	41
3.	Etudes axées sur la localisation	48
a)	Etudes étiologiques sur le cancer du foie	48
i)	Etudes sur l'aflatoxine et le virus de l'hépatite B au Swaziland	48
ii)	Etudes de cohorte sur le virus de l'hépatite B, l'aflatoxine et d'autres facteurs de risque	50
iii)	Virus de l'hépatite B et cancer du foie aux Philippines	51
iv)	Donneurs de sang HBsAg-positifs en Catalogne: une étude de faisabilité	52
v)	Etudes d'intervention à l'aide d'un vaccin contre le virus de l'hépatite B: l'étude d'intervention contre l'hépatite en Gambie	53
vi)	Etiologie du cancer du foie en Thaïlande	55
b)	Cancers des voies digestives	55
i)	Lésions précancéreuses de l'œsophage en Chine	55
ii)	Etude cas-témoin du cancer œsophagien dans des populations à haut risque d'Amérique latine	57
iii)	Cancer de l'estomac	60
c)	Cancer du larynx et du pharynx dans le sud-ouest de l'Europe	61

d)	Cancer du naso-pharynx et alimentation	63
e)	Cancer du col de l'utérus	64
	i) Cancer du col utérin, comportement sexuel masculin et virus du papillome dans des régions à risque élevé ou faible de cancer du col	64
	ii) Cancer du col de l'utérus et virus du papillome humain: études cas-témoins basées sur des frottis prélevés à des fins prospectives	66
f)	Cancer du sein	67
	i) Cancer du sein et facteurs génésiques et endocriniens, chez des Chinoises, des Américaines d'origine chinoise et des Américaines de type européen préménopausées	67
	ii) Etude cas-témoins européenne sur le cancer du sein chez l'homme	68
	iii) Enquête sur le cancer du sein dans le département du Rhône	68
g)	Cancer de la vessie	68
	i) Aspects temporels	68
	ii) Cancer de la vessie en Argentine	69
	iii) Excrétion de thioéthers et de dérivés <i>N</i> -nitrosés mutagènes dans l'urine de non-fumeurs et de fumeurs de tabac blond et de tabac brun	69
	iv) Réévaluation du rôle de la fumée de tabac dans l'apparition du cancer de la vessie	70
	v) Cancer de la vessie et facteurs multiples de risque en Espagne	70
h)	Epidémiologie descriptive de certaines localisations du cancer	71
	i) Incidence internationale du cancer de l'enfant	71
	ii) Malénome malin	72
	iii) Cancer du larynx	72
	iv) Cancer du côlon	73
i)	Réseau pour les études cas-témoin (le programme SEARCH)	73
	i) Cancers du pancréas, des voies biliaires et de la vésicule biliaire	74
	ii) Tumeurs de l'encéphale chez l'enfant	74
	iii) Tumeurs de l'encéphale chez l'adulte	75
	iv) Cancer du sein et cancers intestinaux chez la femme	76
	v) Soutien technique aux collaborateurs	77
4.	Nutrition et cancer	77
	a) Etude méthodologique sur les méthodes d'évaluation alimentaire et les paramètres biochimiques connexes	77
	b) Cancer du gros intestin en Europe du Sud	78
	i) Rome	78
	ii) Marseille	79
	c) Etudes cas-témoins en rapport avec l'alimentation à Singapour	81
	d) Aflatoxines	81
	i) Recherche des aflatoxines dans le lait humain par une méthode immunologique	81
	ii) Etudes comparatives des effets de l'aflatoxine M ₁ et de l'aflatoxine B ₁ chez des rats nouveau-nés	82
	iii) Dosage des aflatoxines dans les liquides de l'organisme humain	82

iv)	Rôle de l'aflatoxine B ₁ dans l'induction du carcinome hépatocellulaire chez des canards de Pékin infectés par le virus de l'hépatite B du canard	84
5.	Génétique et cancer	84
a)	Etudes sur le syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X	85
b)	Etudes sur la néoplasie endocrine multiple type IIa	86
c)	Cancer du sein: recueil d'échantillons biologiques dans des familles à cas multiples	86
d)	Etude d'une duplication constitutionnelle du gène <i>c-myc</i> chez deux cancéreux et leur famille	87
6.	Rôle des virus et des anomalies cytogénétiques dans l'étiologie du cancer humain	88
a)	Collecte de matériel biologique en rapport avec le virus d'Epstein-Barr/lymphome de Burkitt	88
b)	Publication de « <i>Burkitt's Lymphoma: A Human Cancer Model</i> »	88
c)	Etudes sur le lymphome de Burkitt en France	88
d)	Etudes de laboratoire sur le virus d'Epstein-Barr	89
i)	Les gènes de l'EBV impliqués dans l'immortalisation et la transformation cellulaires	89
ii)	Réponse immunologique au virus EBV et aux cellules infectées par ce virus	90
e)	Etudes de laboratoire sur la genèse du lymphome de Burkitt	91
i)	Epreuves de tumorigénicité applicables au lymphome de Burkitt	91
ii)	Etudes cytogénétiques sur les lignées cellulaires lymphoïdes malignes	92
iii)	Etudes moléculaires	92
f)	Prévalence du virus de la leucémie humaine à cellules T type 1 (HTLV1) chez les individus sains et chez des malades présentant un syndrome malin lymphoprolifératif en URSS	92
7.	Les paramètres biochimiques et métaboliques comme indicateurs de la sensibilité individuelle au cancer	93
a)	Activités enzymatiques pharmaco-métabolisantes dans des échantillons de poumon et de muqueuses provenant de malades atteints ou non d'un cancer du poumon: effet du tabagisme à la cigarette	93
b)	Echange entre chromatides sœurs comme indicateur de la sensibilité individuelle à la cancérogenèse induite par la <i>N</i> -éthyl- <i>N</i> -nitrosurée chez le rat	94
c)	Interaction entre une hépatectomie partielle et l'administration de cancérogènes dans la cancérogenèse hépatique chez le rat	95
d)	Analyse au moyen d'anticorps monoclonaux des mono-oxygénases dépendantes du cytochrome P450 et activation de mutagènes au niveau du foie chez les rongeurs et chez l'homme	95
e)	Caractérisation au moyen d'anticorps monoclonaux de l'activité hépatique et extrahépatique du cytochrome P450 chez des rats traités par du phénobarbital ou du méthyl-3 cholanthrène et soumis à des régimes à divers teneurs en cholestérol	96

f)	Effet des constituants alimentaires sur la peroxydation des lipides et sur le métabolisme des composés étrangers et son rôle dans l'initiation et la progression des tumeurs	97
g)	Etudes sur le rôle des états pro-oxydants dans la cancérogénèse	99
II.	Etudes sur les mécanismes de la cancérogénèse	101
1.	Etudes sur les lésions et la réparation de l'ADN dans les cellules humaines et les cellules de rongeurs	101
a)	Réparation de la méthyl- <i>O</i> ⁶ désoxyguanosine et de la méthyl- <i>O</i> ⁴ thymidine dans les cellules de rat et de hamster	101
b)	Mise au point et caractérisation d'anticorps dirigés contre la méthyl- <i>N</i> ⁷ désoxyguanosine et la méthyl- <i>O</i> ⁴ thymidine	101
c)	Détection de bases alkylées de l'ADN dans les tissus d'origine humaine	103
2.	Rôle des oncogènes dans le développement des tumeurs chez l'homme et chez l'animal d'expérience	105
a)	Activation transplacentaire du <i>ras</i> dans les tumeurs cutanées de la souris	105
b)	L'activation du <i>ras</i> comme mécanisme de la transformation cellulaire <i>in vitro</i>	107
c)	Analyse de l'ADN tumoral à la recherche de mutations au niveau des oncogènes	108
d)	Recherche de polymorphismes au niveau des oncogènes dans l'ADN normal et l'ADN tumoral de cancéreux	109
3.	Cancérogénèse et mutagénèse chimiques dans des cellules en culture	110
a)	Destruction sélective de cellules transformées par communication intercellulaire: une méthode thérapeutique possible	110
b)	Inhibition de la transformation cellulaire et réversion des phénotypes transformés par restauration de la communication intercellulaire sélective avec les cellules normales	111
c)	Utilisation de cellules de foie de rat en culture pour l'étude des mécanismes moléculaires et cellulaires de la cancérogénèse	113
d)	Détermination simultanée, au moyen de cellules BALB/c 3T3, de la cytotoxicité, de la mutagénicité et de la transformation cellulaire imputables à des substances chimiques présentes dans l'environnement	115
e)	Symposium international sur la différenciation cellulaire et la cancérogénèse — expression génique déterminante au cours de la cancérogénèse	116
f)	Surexpression du récepteur du facteur de croissance épidermique et amplification de ses gènes dans les carcinomes spinocellulaires humains en culture	116
g)	Marqueurs cellulaires et biochimiques de la transformation néoplasique de cellules épithéliales en culture	117
4.	Mécanismes de la promotion tumorale	117
a)	Les diacylglycérols en tant qu'analogues fonctionnels endogènes éventuels des esters de phorbol dans la facilitation de la transformation cellulaire	117

b)	Activité de promotion tumorale du facteur de croissance transformant β <i>in vitro</i>	118
c)	Contrôle de l'expression cellulaire des oncogènes au cours de la différenciation cellulaire et sa modulation par les agents tumoro-promoteurs	119
i)	<i>c-myc</i>	119
ii)	<i>c-myb</i>	119
iii)	<i>c-fos</i>	120
d)	Contrôle de l'expression des oncogènes par la communication intercellulaire et sa modulation par des promoteurs tumoraux	120
e)	Rôle de la communication intercellulaire sélective dans la promotion tumorale	120
f)	Modulation de la liaison des esters de phorbol aux cellules et de l'activité de la protéine-kinase C par des fractions placentaires humaines	121
g)	Inhibition de la communication intercellulaire jonctionnelle comme épreuve à court terme éventuelle pour la détection des promoteurs tumoraux	122
5.	Cancérogénèse périnatale	123
a)	Effets des cancérogènes sur plusieurs générations après exposition des mâles	123
b)	Rôle des facteurs de promotion dans l'effet cancérogène éventuel de la bromo-5 désoxyuridine	123
c)	Effets des cancérogènes sur plusieurs générations après exposition des femelles	123
d)	Antioxydants et neuro-oncogénèse transplacentaire	124
III.	Collecte des données et méthodes de recherche	125
1.	Amélioration de la collecte des données épidémiologiques	125
a)	Registres du cancer	125
i)	Association internationale des Registres du Cancer	125
ii)	Avis donnés aux registres du cancer	125
iii)	Le secret professionnel dans les registres du cancer	126
iv)	L'enregistrement du cancer et ses techniques	126
b)	Ordinateurs et enregistrement du cancer	127
i)	Système micro-informatique pour les registres du cancer	127
ii)	Répertoire des ressources informatiques des registres du cancer	127
c)	Classification et nomenclature: normalisation	128
i)	Dixième Révision de la Classification internationale des Maladies (CIM-10)	128
ii)	Classification internationale des Maladies — Oncologie (CIM-0)	128
iii)	Etude du codage des certificats de décès	129
d)	Enregistrement et épidémiologie du cancer dans les pays latins	129
e)	Cartographie du cancer	130
i)	Atlas de mortalité pour la Communauté économique européenne	131
ii)	Autres atlas	131

f)	Centre d'échanges d'informations sur les recherches en cours en épidémiologie du cancer	131
2.	Méthodes statistiques	134
a)	Diffusion des méthodes statistiques pour la recherche sur le cancer	134
i)	Cancers et polypes du côlon	134
ii)	Cancer du sein en Argentine	135
iii)	Etude de cohorte sur des ouvriers de l'industrie du nylon et du tergal	136
iv)	Mortalité et incidence du cancer dans une cohorte d'alcooliques	136
b)	Mise au point de méthodes statistiques	136
i)	Les méthodes empiriques de Bayes pour l'estimation d'un grand nombre de paramètres	136
ii)	Méthodes statistiques en épidémiologie descriptive	137
iii)	L'erreur de mesure en épidémiologie du cancer	137
iv)	Scores de risque obtenus par régression logistique	137
v)	Modélisation de la cancérogénèse	137
c)	Evaluation des programmes de dépistage précoce	138
i)	Dépistage du cancer du col de l'utérus	138
ii)	Dépistage du cancer du sein	138
iii)	Dépistage du cancer colo-rectal	138
iv)	Dépistage du cancer du nasopharynx	139
v)	Développements théoriques	139
3.	Méthodes de détection des cancérogènes	139
a)	Réseau international d'épreuves de cancérogénicité	139
b)	Détermination immunologique des bases nucléiques alkylées	140
c)	Méthodes de surveillance biologique de l'exposition au chlorure de vinyle	142
d)	Mise au point et utilisation d'agents micro-encapsulés pour le piégeage des cancérogènes dans les voies digestives	143
i)	Piégeage différentiel des cancérogènes dans certaines régions des voies digestives	144
ii)	Piégeage d'agents nitrosants endogènes	144
iii)	Modulation alimentaire de l'exposition de la muqueuse aux métabolites cancérogènes	145
iv)	Effets de l'alimentation sur le piégeage par microencapsulation et la métabolisation des cancérogènes	145
v)	Comparaison des effets de l'alimentation et de la flore intestinale sur le piégeage par microencapsulation et la métabolisation des cancérogènes	146
vi)	Effet du régime alimentaire humain sur l'apparition d'agents de pontage dans les voies digestives	146
vii)	Piégeage d'une substance mutagène, le fécapentaène-12	146
viii)	Etudes de confirmation de l'innocuité en vue d'une utilisation éventuelle chez l'homme	147
e)	Contrôle de substances chimiques par épreuves de mutagénicité sur <i>Salmonella</i> ainsi que par le chromotest SOS	148

<i>f)</i>	Induction de mutations, d'échanges entre chromatides sœurs et d'une transformation cellulaire <i>in vitro</i> par des particules présentes dans l'air d'Athènes	149
<i>g)</i>	Synthèse et activité génotoxique de glycosylamines <i>N</i> -nitrosées	149
<i>h)</i>	Analyse des cancérrogènes de l'environnement et assurance de la qualité des analyses	150
<i>i)</i>	Programme international de dosage des mycotoxines	150
<i>ii)</i>	Programme international de dosage des <i>N</i> -nitrosamines	151
<i>iii)</i>	Dosage des composés <i>N</i> -nitrosés totaux dans des échantillons biologiques	152
<i>iv)</i>	Dosage des composés <i>N</i> -nitrosés totaux dans des échantillons environnementaux	153
<i>v)</i>	Dosage des nitrosamines volatiles dans des sucettes et tétines de caoutchouc	153
<i>vi)</i>	Etude collective sur les méthodes de dosage des nitrosamines volatiles dans des sucettes et tétines de caoutchouc	154
<i>vii)</i>	Cancérrogènes de l'environnement: méthodes d'analyse et de mesure de l'exposition	155
<i>i)</i>	Epreuves à court terme et à long terme pour la détection des cancérrogènes: étude critique	156
<i>j)</i>	Conférence internationale sur les méthodes de détection des agents lésant l'ADN chez l'homme: applications à l'épidémiologie et à la prévention du cancer	156
<i>k)</i>	Enquête du CIRC sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité	157
4.	Destruction des déchets cancérrogènes des laboratoires et sécurité dans la manipulation des cancérrogènes chimiques	158
<i>a)</i>	Dégradation chimique du méthotrexate	158
<i>b)</i>	Dégradation chimique du melphalan et contrôle de la mutagénicité des résidus	158
<i>c)</i>	Dégradation chimique des médicaments <i>N</i> -nitroso-uréiques et contrôle de la mutagénicité des résidus	159
<i>d)</i>	Méthodes de dégradation de nouveaux composés — étude bibliographique	159
<i>e)</i>	Sécurité dans la manipulation des cancérrogènes chimiques	159
IV.	Soutien technique	160
1.	Services de calcul et soutien biostatistique	160
2.	Soutien bibliographique	160
<i>a)</i>	Services de bibliothèque	160
<i>b)</i>	Services bibliographiques informatisés	161
3.	Services communs de laboratoire	161

V. Enseignement et formation	162
1. Bourses de formation à la recherche	162
a) Comité de Sélection des Boursiers	162
b) Analyse du programme de bourses d'études	162
c) Allocations pour scientifiques extérieurs	163
2. Cours de formation	163
a) Cours supérieur sur les méthodes quantitatives en épidémiologie du cancer, CIRC, Lyon, 26 août-6 septembre 1985	166
b) Cours d'épidémiologie du cancer, Holzhau, Saxe, République démocratique allemande, 28 avril-9 mai 1986	167
c) Cours d'épidémiologie du cancer, Kuala Lumpur, 30 juin-4 juillet 1986	168
d) Biologie moléculaire pour épidémiologistes du cancer, CIRC, Lyon, 15-24 juillet 1986	168
e) Cours d'épidémiologie du cancer (en français), Rabat, 6-17 octobre 1986	168
f) Le contrôle sanitaire de populations exposées aux mutagènes et aux cancérigènes, Bombay, Inde, 3-14 novembre 1986	169
g) Méthodes spécialisées en épidémiologie du cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne, 15-26 juin 1987	169
3. Publications	169
a) Nouveaux titres	170
b) Publications en préparation	171
c) Distribution et ventes	171
d) Illustrations scientifiques	171
Annexe 1. Etats participants et représentants à la vingt-septième et à la vingt-huitième session du Conseil de Direction du CIRC	175
Annexe 2. Membres du Conseil scientifique du CIRC à ses vingt-deuxième et vingt-troisième sessions	180
Annexe 3. Personnel du CIRC	183
Annexe 4. Spécialistes scientifiques extérieurs, boursiers et stagiaires présents au CIRC	192
Annexe 5. Accords de recherche conclus par le CIRC avec diverses institutions et en cours d'exécution	195
Annexe 6. Réunions et ateliers organisés par le CIRC	206
Annexe 7. Travailleurs scientifiques et personnalités venus en visite au CIRC	209
Annexe 8. Rapports techniques internes	214
Annexe 9. Travaux publiés ou soumis pour publication par le personnel et les boursiers du CIRC	215

INTRODUCTION

L'étiologie du cancer, la production et la diffusion d'informations utiles à la prévention du cancer chez l'homme sont toujours les principaux pôles d'intérêt du Centre. Grâce à la continuité de sa compétence scientifique, le Centre est à même de repérer les résultats nouveaux obtenus en recherche fondamentale, confirmant ainsi sa réputation de catalyseur et de coordonnateur au niveau international. Il s'efforce de rechercher les moyens d'appliquer ces résultats au domaine de la santé publique et en particulier de rapprocher les travaux qui portent sur les facteurs génétiques de ceux qui sont consacrés aux facteurs écologiques en tant que causes du cancer chez l'homme.

De plus, le Centre garde une indépendance et une objectivité scientifiques totales grâce à l'engagement de son personnel et au soutien constant d'un grand nombre de chercheurs du monde entier qui lui apportent leur précieuse collaboration.

Le Centre se félicite de compter désormais parmi ses membres deux pays dont la réputation est établie de longue date dans le domaine de la recherche sur le cancer, la Finlande et la Norvège, devenues respectivement Etats participants en 1986 et en 1987. Le nombre total d'Etats participants s'élève donc à 14 : l'Australie, la Belgique, le Canada, les Etats-Unis d'Amérique, la Finlande, la France, l'Italie, le Japon, la Norvège, les Pays-Bas, la République Fédérale d'Allemagne, le Royaume-Uni, la Suède et l'URSS.

Les deux dernières années ont vu les activités du Centre se développer considérablement, dans le domaine de l'épidémiologie descriptive et analytique en particulier, comme dans celui de l'épidémiologie moléculaire et métabolique. Cet accroissement de l'activité se traduit concrètement par de nombreuses publications individuelles et collectives du personnel du Centre ou par des réunions organisées à l'initiative du Centre. En outre, le grand nombre de spécialistes scientifiques extérieurs, de boursiers, de conférenciers et de visiteurs qui viennent chaque année à Lyon montre également que le Centre suscite un intérêt croissant sur la scène internationale.

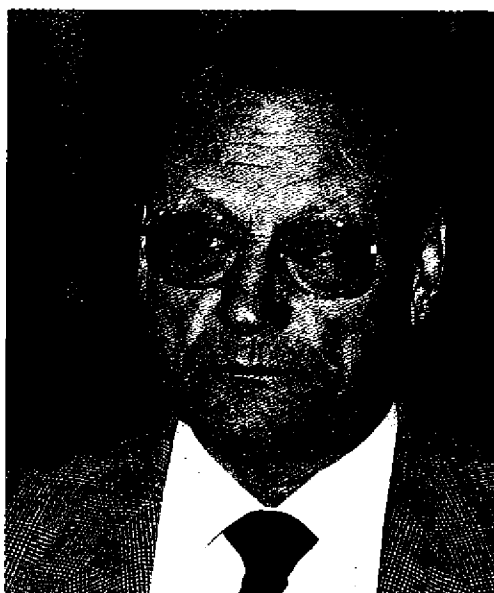
Grâce à l'adoption d'un système régulier d'examen des activités du Centre, un certain nombre de projets sont étudiés soit par un Sous-comité d'examen par des pairs du Conseil scientifique avec des consultants externes en septembre, soit par le Conseil scientifique lui-même lors de sa session plénière en janvier de chaque année. Durant les deux années écoulées depuis la publication du dernier *Rapport Annuel* complet (juin 1985 à juin 1987), les projets suivants ont été examinés: le programme des bourses d'études, le projet sur la formation et la réparation de l'ADN alkylé, la mise au point de techniques pour détecter l'exposition aux aflatoxines que l'on retrouve dans les liquides biologiques, le registre des personnes exposées aux herbicides à base d'acide phénoxyacétique, les manuels sur certaines méthodes d'analyse des cancérogènes présents dans l'environnement, la recherche sur les cancers d'origine médicamenteuse, la proposition d'un programme sur la prédisposition génétique au cancer, le projet sur l'étude du cancer de l'utérus dans ses rapports avec le comportement sexuel masculin et les infections à papillomavirus, une étude sur le tabagisme passif, l'assistance aux systèmes d'enregistrement du cancer dans les pays en développement, les recherches sur la nitrosation intragastrique et le cancer de l'estomac, des études sur le cancer du larynx, d'autres sur les expositions dans les ambiances de travail, des travaux sur le terrain concernant le cancer de l'oesophage et du foie et enfin l'étude des lésions précancéreuses de l'estomac.

Le Conseil scientifique a également étudié la possibilité de mettre sur pied plusieurs nouveaux projets et d'accroître certains programmes, dans la mesure où des fonds seront disponibles.

Fig. 1a. Nouveaux membres du Conseil scientifique, 1986–1989



Professeur L. L. Griclute



Professeur R. Monier

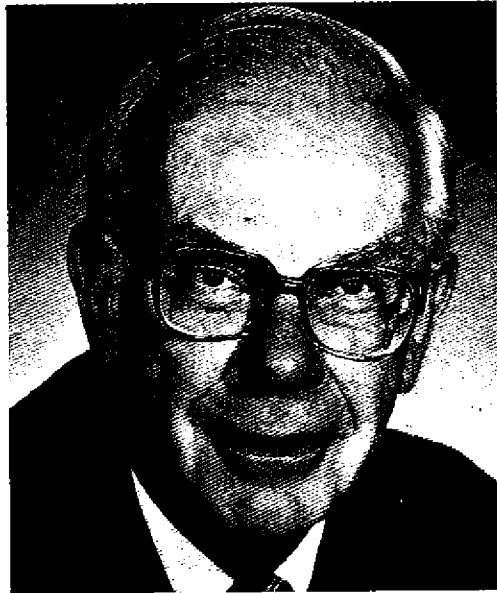


Professeur R. Simard

Fig. 1b. Nouveaux membres du Conseil scientifique, 1987-1990



Professeur F. de Waard



Professeur S. Graham

On trouvera brièvement décrits ci-dessous certains travaux accomplis ces deux dernières années:

Epidémiologie descriptive

Le cinquième volume de *Cancer Incidence in Five Continents* sera publié cette année, avec les données de 112 registres répartis dans le monde entier sauf l'Afrique, aucun registre de ce continent n'ayant pu fournir d'informations. Cette regrettable lacune montre, à l'évidence, combien il est urgent d'accélérer le soutien aux systèmes d'enregistrement des pays en développement pour prévenir leur effondrement et améliorer la qualité des informations qu'ils transmettent. Actuellement, le Centre aide dix registres nationaux du cancer en Afrique, en Amérique du Sud, en Asie et en Océanie. Le premier volume de *Cancer Occurrence in Developing Countries* présente les informations de 75 centres répartis sur quatre continents; il a été publié en 1986, et la deuxième édition de cet ouvrage devrait paraître dans les deux ou trois ans à venir.

L'étude sur l'incidence internationale du cancer de l'enfant représente un effort collectif d'un intérêt tout particulier, qui porte sur des données fournies par 72 registres. Une monographie sera publiée en 1988 à ce sujet; les données disponibles montrent que l'incidence de plusieurs types de cancers de l'enfant varie plus selon les régions qu'on ne l'avait pensé jusqu'ici.

D'après les évaluations les plus récentes du Centre sur l'impact du cancer dans le monde, 6,35 millions de nouveaux cas de cancer se sont déclarés en 1980; à ce moment, le cancer de l'estomac était encore le plus fréquent. Or, cette affection régresse dans la plupart des pays,

contrairement au cancer du poumon qui augmente régulièrement et pourrait bien être désormais au premier rang dans le monde. Cette enquête fournit des indications utiles quant aux priorités pour la lutte contre le cancer dans les régions développées et en développement. Par exemple, le cancer le plus fréquent dans les pays en développement est le cancer du col de l'utérus, mais il ne se place qu'au dixième rang dans les pays développés; le côlon et le rectum constituent la deuxième localisation des cancers dans les pays développés mais ne viennent qu'au huitième rang dans d'autres régions du monde.

Dangers professionnels et environnementaux

L'importante étude collective internationale sur les éventuels dangers à long terme des fibres minérales artificielles chez les ouvriers affectés à leur production, réalisée par le CIRC avec le soutien du Joint European Medical Research Board, s'est terminée avec succès. Les résultats en ont été présentés lors d'un symposium organisé par le Bureau Régional pour l'Europe de l'Organisation Mondiale de la Santé à Copenhague et ont été publiés. Il serait plus facile d'évaluer les risques, même à de faibles niveaux d'exposition, une fois connus les mécanismes par lesquels les fibres de différentes caractéristiques physiques et chimiques exercent leurs effets cancérogènes.

Les études progressent sur les risques éventuels de cancer dus à l'exposition aux vapeurs de soudure, au chlorure de vinyle, au styrène et à la silice. Le registre des personnes exposées aux substances contaminées par la dioxine est achevé et peut être désormais utilisé pour des études longitudinales.

Les risques professionnels auxquels peuvent être exposées les personnes travaillant dans des laboratoires de recherche en biologie sont très spécifiques. Après les six cas récents de cancer survenus dans un institut scientifique, le Centre a été invité à participer au lancement d'une étude internationale pour évaluer la surmortalité et la surincidence cancéreuses qui pourraient exister chez les personnes travaillant dans de tels laboratoires. Il s'agira tout d'abord de déterminer s'il existe une surmorbidity cancéreuse dans les instituts de recherche de différents pays. Une grande étude épidémiologique pourrait être organisée après une étude de faisabilité.

On admet maintenant couramment que le tabagisme passif constitue un danger pour la santé, comme l'ont montré plusieurs études épidémiologiques, mais la précision du risque estimatif est conditionnée par la fiabilité des mesures du niveau d'exposition. C'est pourquoi le Centre a lancé une importante étude méthodologique en collaboration avec 13 centres de 10 pays; cette étude touche actuellement à sa fin et l'analyse des données est en cours. La méthodologie élaborée au cours de ces travaux sera utilisée dans le cadre d'une étude internationale sur le cancer du poumon chez les non-fumeurs.

La première phase de l'étude collective internationale sur un deuxième cancer après thérapie cytostatique est achevée. Une surmorbidity leucémique significative a été observée après traitement d'un Hodgkin ou d'un cancer de l'ovaire; le même phénomène s'observe dans le cas des lymphomes non hodgkiniens et des cancers pulmonaires après traitement anti-hodgkinien. Le collectif en charge de l'étude achève actuellement de rassembler des données pour une série d'études cas-témoins sur plusieurs localisations du deuxième cancer; on effectuera ensuite une analyse statistique pour comparer, entre autres effets, le pouvoir cancérogène de différents médicaments. Le problème des tumeurs malignes induites par la chimiothérapie a été évoqué en novembre 1985 lors d'un symposium dont le compte rendu a été publié dans le volume 78 des *Publications scientifiques du CIRC*.

Dans le cadre d'un projet d'évaluation du rôle étiologique des agents altérant l'ADN dans les cancers humains, c'est essentiellement celui que pourraient jouer les composés *N*-nitrosés qui sera

étudié. La mise au point de méthodes de mesure de l'altération de l'ADN chez les chiqueurs de bétel, avec ou sans tabac, constitue un projet d'un intérêt particulier, surtout en ce qui concerne les composés formés dans la cavité buccale après la nitrosation des constituants de la noix de bétel. La mise au point d'une méthode de dosage des composés *N*-nitrosés totaux dans les liquides biologiques et d'épreuves immunologiques pour la recherche des adduits des bases alkylées de l'ADN excrétés dans l'urine a beaucoup contribué à éclaircir le rôle des cancérigènes à formation endogène.

La 9^e Réunion Internationale sur les Composés *N*-nitrosés s'est tenue en septembre 1986 à Baden, Autriche, sous l'égide du Ministère autrichien de la Santé et de la Protection de l'Environnement; les comptes rendus en seront publiés dans le n^o 84 des *Publications scientifiques du CIRC*.

Monographies du CIRC

Pendant la période couverte par le présent Rapport, 4 volumes de monographies ont été publiés: le volume 40 sur les constituants naturels des aliments artificiels, les furocoumarines et le rayonnement ultraviolet; le volume 41 sur certains composés halogénés et plusieurs pesticides; le volume 42 sur la silice et les silicates, et le volume 43, sous presse, sur les fibres minérales artificielles et le radon. On a conclu à des preuves suffisantes de cancérogénicité chez l'homme pour l'ériionite et le talc contenant des fibres asbestiformes ainsi que pour le radon et ses produits de filiation. Deux groupes de travail se sont spécialement réunis pour réexaminer les critères de cancérogénicité dans le cadre du programme des monographies du CIRC. En outre, en mars 1987, un groupe de travail spécial a étudié à nouveau l'évaluation de la cancérogénicité de toutes les substances chimiques, groupes de substances chimiques et expositions complexes étudiés dans les volumes 1 à 42 des monographies et en a remis la liste à jour. Avant cela, un autre groupe de travail a résumé et remis à jour les résultats d'une large gamme de tests sur les effets génétiques ou apparentés de certaines substances chimiques traitées dans les volumes 1 à 42; le résultat de cette étude paraîtra dans le Supplément n^o 6. Les résultats de la réunion qui s'est tenue en mars 1987 seront publiés dans le Supplément n^o 7.

Etudes axées sur la localisation

Des études effectuées au Centre il y a plusieurs années ont mis en évidence une corrélation positive entre l'exposition à l'aflatoxine et le risque de cancer primitif du foie. Une autre étude, effectuée au Swaziland et récemment achevée, a apporté des arguments très nets en faveur d'une association entre la consommation d'aflatoxine et le cancer du foie, même compte tenu d'une infection par le virus de l'hépatite B. Des travaux sont en cours en Thaïlande, à Singapour et en Espagne pour évaluer le rôle des divers facteurs de risque de cancer du foie (l'hépatite B et les aflatoxines essentiellement, mais aussi le parasitisme, le tabagisme, la consommation d'alcool, les composés *N*-nitrosés et certaines hormones).

Un important essai d'intervention pour étudier le rôle de l'hépatite B dans le cancer du foie est actuellement en cours en Gambie grâce à l'aide financière du Gouvernement italien et à la collaboration du UK Medical Research Council Unit de Fajara. Cette initiative contribuera d'ailleurs à soutenir et à renforcer le programme élargi de vaccination contre les principales maladies de l'enfance dans ce pays. La campagne de vaccination a débuté en juillet 1986, et comme aucune réaction indésirable au vaccin n'a été constatée à ce jour, elle se poursuit comme prévu.

L'étude collective cas-témoins de grande envergure menée en Colombie et en Espagne sur le cancer du col de l'utérus vise à déterminer jusqu'à quel point le comportement sexuel des hommes et des femmes contribue au risque qui est dix fois plus élevé dans l'un des deux pays et à établir le rôle du virus du papillome humain dans l'apparition de cette tumeur. Faisant suite aux excellents résultats de l'étude de faisabilité, une étude à grande échelle a débuté en Espagne, dans neuf provinces, et à Cali en Colombie. Les échantillons tissulaires et cellulaires seront systématiquement analysés à la recherche de l'ADN du virus du papillome humain.

Une approche cas-témoins a été proposée pour étudier la relation entre profil hormonal et incidence du cancer du sein chez la femme. L'étude, qui sera effectuée parmi des groupes de population en Chine et à New York chez des Chinoises et des femmes de type européen, sera essentiellement basée sur l'hypothèse des «œstrogènes libres».

L'étude internationale sur le cancer du larynx et de l'hypopharynx est achevée. On a estimé avec précision le risque de cancers de diverses sous-localisations anatomiques qu'implique la consommation d'alcool, ce qui a permis de mieux comprendre les effets combinés de l'alcool et du tabac.

Les recherches sur les cancers du pancréas, du canal cholédoque et de la vésicule biliaire sont les plus avancées des études menées dans le cadre du réseau multicentrique cas-témoins (SEARCH). La collecte des données, qui constitue la plus complète jamais réalisée sur les tumeurs du pancréas, a été activement menée et vient de s'achever; l'analyse en a été commencée. Les études sur les tumeurs de l'encéphale chez l'enfant et chez l'adulte sont en cours, et on envisage de mettre sur pied un projet sur les cancers du sein et de l'intestin chez la femme.

Nutrition et cancer

L'étude méthodologique préliminaire menée à Malmö (Suède), pour estimer la faisabilité d'un travail à long terme et à grande échelle sur une population adulte, est achevée. On a montré que les méthodes envisagées pour la collecte de données sur l'alimentation sont utiles et d'application fiable; on a aussi montré qu'il est possible de procéder à la collecte en parallèle d'échantillons biologiques. La prochaine étape consistera à mener à bien l'organisation théorique et logistique de l'étude pour laquelle on recrutera 30 000 individus. Une collaboration étroite entre les chercheurs suédois et le personnel du Centre constitue un préalable essentiel à la continuité et au succès de cette importante étude de cohorte. Les travaux expérimentaux sont effectués au Centre même, notamment sur les mécanismes par lesquels les lipides, que ce soit d'une manière causale ou non, contribuent à induire des tumeurs de diverses localisations anatomiques. Les résultats obtenus à ce jour montrent qu'une forte consommation de graisses accompagnée d'une exposition chronique à un composé *N*-nitrosé peut engendrer une agression oxydante qui pourrait constituer le mécanisme d'action des initiateurs cancérigènes.

Génétique et cancer

La plupart des programmes du Centre sont consacrés à l'identification des cancérigènes de l'environnement, mais on peut admettre que la connaissance des mécanismes de la sensibilité individuelle aux facteurs de cancérogénicité ouvrira la voie vers une meilleure prévention du cancer. Compte tenu des moyens techniques disponibles, les activités sont pour l'essentiel axées sur la collecte d'échantillons biologiques et sur la constitution de lignées cellulaires pour des études moléculaires ou de linkage. Toutefois, plusieurs projets sont mis en œuvre dans les propres labo-

ratoires du Centre. Citons l'étude d'un trouble génétique récessif lié au chromosome X, qui peut conduire à l'apparition d'un lymphome malin à la suite d'une infection par le virus d'Epstein-Barr.

Un autre projet est consacré aux néoplasmes endocriniens multiples de type IIa et par une autre étude, on se propose de vérifier si le gène anormal observé lors de la duplication constitutionnelle du proto-oncogène *c-myc*, observée chez deux cancéreux et leur famille, représente un marqueur du risque de cancer. Il est également prévu d'établir des lignées cellulaires lymphoblastoïdes à partir de membres de familles où se sont produits plusieurs cas de cancer du sein.

Le Centre suit de très près les progrès réalisés dans le domaine de la génétique en vue de participer activement aux recherches, notamment en ce qui concerne l'application de nouvelles épreuves de laboratoire aux recherches épidémiologiques.

Par l'étude de certains paramètres biochimiques et métaboliques, on s'efforce de déterminer sur quoi repose la sensibilité individuelle aux cancers induits par la fumée de tabac. Les premiers résultats indiquent que les enzymes du métabolisme pulmonaire sont plus fréquemment induites chez les fumeurs atteints d'un cancer du poumon que chez les fumeurs indemnes. Cette observation, qui suggère l'existence d'un déterminant génétique à la sensibilité au cancer du poumon d'origine tabagique, demande encore à être confirmée.

Mécanismes de la cancérogenèse

Les cellules du lymphome de Burkitt sont très utiles pour étudier les conséquences des translocations chromosomiques au niveau du locus du gène *c-myc*. Dans les cellules lymphomateuses caractérisées par la translocation t(8;22), qui est spécifique du lymphome de Burkitt, le locus *c-myc* semble réarrangé par un ensemble de mutations somatiques, et non pas par translocation chromosomique. Des études récentes indiquent que la séquence génomique qui code pour l'antigène nucléaire 2 de l'EBV active les gènes cellulaires liés à l'immortalisation des cellules lymphoïdes. De nouvelles lignées de cellules lymphoïdes malignes sont en cours de constitution et de caryotypage au Centre.

On dispose actuellement de divers anticorps dirigés contre les nucléosides alkylés de l'ADN (méthyl-*O*⁶-désoxyguanosine, méthyl-*O*⁴-thymidine et méthyl-*N*⁷-désoxyguanosine); ces anticorps permettent de déceler ces adduits de façon très sensible et spécifique chez l'animal et chez l'homme, après exposition à des agents alkylants. On a montré que ces adduits peuvent être détectés non seulement dans le foie et dans l'œsophage, mais également dans l'ADN des globules sanguins de la circulation périphérique, ce qui permet d'envisager des méthodes plus simples pour évaluer l'exposition humaine aux agents alkylants présents dans l'environnement. Des études sur le lien éventuel entre les adduits de l'ADN présents dans les tissus de l'œsophage humain et l'activité des oncogènes cellulaires peuvent permettre d'établir si le polymorphisme de l'ADN au niveau du locus *c-mos*, observé chez certains patients atteints d'un cancer de l'œsophage, a un rapport quelconque avec l'origine de cette tumeur.

Des progrès considérables ont été réalisés pour éclaircir le rôle de la communication intercellulaire dans la formation des tumeurs. Le phénomène de communication intercellulaire sélective (cellules transformées par rapport aux cellules non transformées) n'est pas limité aux cellules mésenchymateuses, comme l'ont montré des études sur les cellules épithéliales du foie de rat. Des expériences de reconstruction suggèrent également que la croissance de cellules NIH 3T3 transformées par le gène *myc* est inhibée par la communication avec des cellules normales, et que les agents tumoro-promoteurs modulent cet effet en bloquant la communication. Ces résultats

indiquent que le phénomène de communication sélective entre les cellules transformées (mais pas entre cellules transformées et cellules non transformées) à travers les jonctions lacunaires pourrait être exploité pour détruire sélectivement les cellules transformées.

Dans le cadre de l'étude de la cancérogenèse prénatale, on a montré que l'exposition au diméthyl-7,12 benz[*a*]anthracène avant la naissance induit une mutation spécifique au niveau du codon 61 du gène *c-Ha-ras*, laquelle semble nécessaire à la formation d'une tumeur après exposition post-natale à un promoteur.

Collecte de données et méthode de recherche

La deuxième édition de la publication scientifique de 1978 *Cancer Registration and Its Techniques* est en préparation, la première s'étant révélée très utile à la mise sur pied de registres du cancer dans le monde entier. Cette nouvelle édition comprendra des informations plus nombreuses sur l'utilisation d'ordinateurs pour l'enregistrement tout en conservant la description des techniques d'enregistrement sur fiches. Les projets du Centre en matière de cartographie du cancer constituent une contribution supplémentaire à l'épidémiologie descriptive; ils comprennent des atlas de mortalité dans la Communauté Economique Européenne et en Hongrie, ainsi qu'un atlas de l'incidence du cancer en République Démocratique Allemande. Les répertoires des recherches en cours en épidémiologie du cancer continuent à fournir aux chercheurs des renseignements sur les études effectuées dans le monde entier et facilitent leurs contacts. Depuis 1985, les études en épidémiologie des mutations figurent dans les répertoires.

Le Centre étudie les moyens d'affiner les méthodes statistiques utilisées en épidémiologie descriptive ainsi que les méthodes d'estimation, et, dans la mesure du possible, de correction des erreurs de mesure commises lors de l'évaluation des variables d'exposition au cours d'études épidémiologiques.

Le projet relatif à l'évaluation de l'utilité des programmes de dépistage précoce porte sur des méthodes de dépistage des cancers de l'utérus, du sein, du colo-rectum et du nasopharynx. Les résultats concernant les deux premières localisations ont été publiés; une étude pilote de faisabilité sur l'évaluation du dépistage du cancer colorectal est en cours, ainsi qu'une autre sur les méthodes de dépistage du cancer du rhinopharynx en Chine.

La série des manuels *Environmental Carcinogens: Methods of Analysis and Exposure Measurement* concourt utilement à l'objectif du Centre, qui est de fournir des méthodes normalisées et validées à l'usage de la communauté scientifique internationale. Un volume sur les méthodes de dosage des métaux a été publié et d'autres sont en préparation sur le tabagisme passif et certains contaminants présents dans les ambiances de travail et dans l'air intérieur en général. Les techniques de surveillance biologique constituent un prochain sujet, tout à fait prioritaire. Dans un but similaire, une publication a été faite sur la conduite et l'utilisation d'épreuves à long et à court terme pour déceler les agents cancérogènes, d'après des rapports préparés par des groupes d'experts qui se sont réunis au Centre; elle comprend une étude sur l'intérêt des tests à court terme pour la recherche des cancérogènes et l'étude de leur mode d'action. La recherche des agents qui altèrent l'ADN fera l'objet d'une future publication du Centre. Le CIRC diffuse également des informations utiles pour les chercheurs en cancérologie ou dans d'autres domaines sur le moyen de détruire les déchets cancérogènes et sur la sécurité des manipulations d'agents cancérogènes en laboratoire. La publication la plus récente de cette série traite des cytostatiques.

Afin d'apporter aux programmes du Centre un soutien efficace sur le plan biostatistique et informatique, le matériel a été amélioré, les logiciels sont constamment remis à jour et améliorés

selon les besoins. Un système efficace de recherche bibliographique a été mis au point et de nouvelles bases de données ont été créées pour divers programmes.

Enseignement et formation

Le programme de bourses d'études du Centre a offert 12 bourses en 1986 et 11 en 1987. Depuis que ce programme a vu le jour en 1966, on a pu montrer que la grande majorité des bénéficiaires d'une bourse du CIRC sont retournés dans leur pays d'origine et sont toujours engagés dans la recherche sur le cancer. Le programme offre une formation de base en épidémiologie du cancer (rarement proposée par d'autres institutions), qui a contribué au développement de l'épidémiologie dans de nombreux pays. Les cours organisés par le Centre n'y sont pas non plus étrangers. Ces deux dernières années, des cours d'épidémiologie du cancer ont été donnés en République Démocratique Allemande, à Kuala Lumpur, au Maroc, en République Fédérale d'Allemagne et au CIRC. Un cours de surveillance sanitaire des populations exposées aux mutagènes et aux cancérogènes a été donné à Bombay (Inde).

Le haut niveau des publications du Centre a pu être maintenu grâce à l'examen systématique de toutes les propositions par le Comité Consultatif des Publications, créé en novembre 1985. De plus, tous les manuscrits qui figurent dans les comptes rendus des réunions du Centre font aujourd'hui l'objet d'un examen par des pairs.

Le budget ordinaire pour l'exercice 1986-1987 s'est élevé à US\$ 17 289 000.

Au 30 juin 1987, le personnel du CIRC comptait 49 scientifiques, 49 techniciens et 71 cadres administratifs et secrétaires.

D^r L. TOMATIS
Directeur

I. ÉTUDES SUR L'ÉTIOLOGIE ET LA PRÉVENTION

1. ÉTUDES SUR LA DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE, L'ÉVOLUTION ET CERTAINS GROUPES PARTICULIERS

- a) *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. V* (D^r C. S. Muir, Mlle S. Whelan, Mr M. Smans et Mlle F. Casset; avec le concours du D^r J. A. H. Waterhouse et de Mlle J. Powell, Birmingham and West Midlands Regional Cancer Registry, UK, ainsi que du D^r T. M. Mack, University of Southern California, Department of Family & Preventive Medicine, Los Angeles, CA, Etats-Unis d'Amérique).

C'est 112 registres qui, au total, forment la matière du volume V de la série et des données tirées de 105 d'entre eux, couvrant 137 populations de 36 pays, seront publiées (voir fig. 2) avec une analyse distincte selon le lieu de résidence (urbain/rural) de 11 d'entre elles. Pour la première fois aucun registre africain n'a pu communiquer de données; l'accroissement de la couverture depuis la sortie du volume IV (qui regroupait les données de 79 registres et de 103 populations) s'explique en grande partie par une augmentation du nombre des registres d'Amérique centrale, d'Amérique du Sud et d'Asie. Parmi les nouveaux venus on peut citer Fortaleza et Porto Alegre au Brésil, le Costa-Rica, la Martinique, le registre chinois de Tianjin, trois registres indiens, le Koweït, ainsi que Rizal aux Philippines. Des données nationales concernant le Canada, l'Angleterre et le Pays de Galles, de même que l'Ecosse, sont également en cours de publication.

La série *Cancer Incidence in Five Continents* a pour objectif de diffuser, sous une présentation uniforme, des données comparables en provenance du plus grand nombre de régions possible. Les registres sont vivement invités à communiquer leurs données, toutefois la Rédaction se réserve le droit, après examen, de ne pas les publier si elle les juge incomplètes; le cas s'est présenté pour un très petit nombre de registres qui ont communiqué des données pour le volume V.

Comme innovation, on peut citer l'adjonction d'une note infrapaginale qui signale les registres couvrant des populations dans lesquelles moins de 90% des personnes appartiennent à une seule ethnie, étant donné que la validité de certaines comparaisons de taux d'incidence du cancer dépend d'un certain nombre d'hypothèses concernant l'homogénéité de la composition génétique ainsi que les mœurs présentes et passées des populations comparées.

Le mode de présentation des données qui figurent dans les grands tableaux est, à peu de choses près, le même que celui du volume IV¹ avec adjonction de colonnes qui donnent les taux cumulés pour les âges 0-64 ans et 0-74 ans ainsi que la fréquence relative et le taux corrigé de la structure d'âge pour chaque localisation.

En règle générale, les données du volume V montrent que l'incidence du cancer du poumon est toujours en progression dans la plupart des pays chez les sujets des deux sexes. Dans certains pays, les taux de cancer du côlon et du sein — chez la femme — sont encore en augmentation alors qu'ils se sont stabilisés ailleurs; dans la plupart des pays, l'incidence du cancer de l'estomac est toujours en recul. Dans beaucoup de registres, on observe une forte montée des lymphomes (CIM 202); cette

¹ Waterhouse, J., Muir, C., Shanmugaratnam, K. & Powell, J., eds (1982) *Cancer Incidence in Five Continents, volume IV* (Publications scientifiques du CIRC N° 42, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

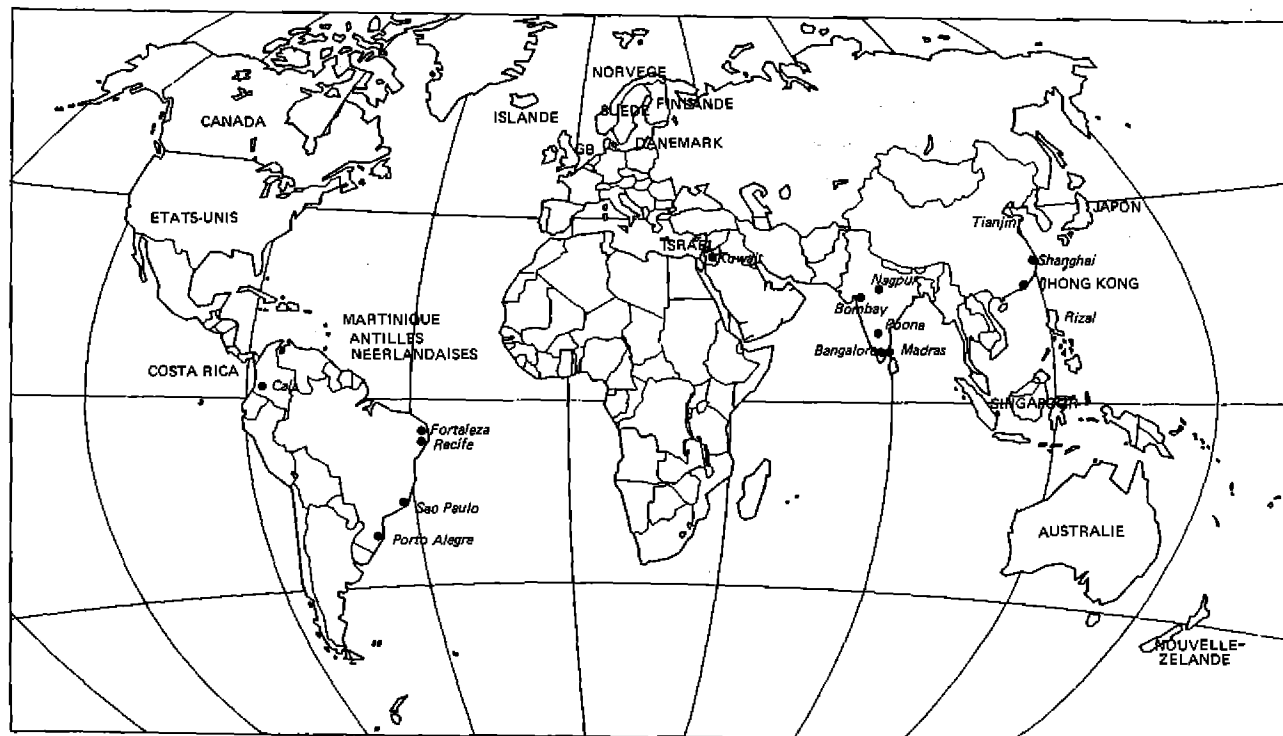


Fig. 2. Registres ayant fourni des données pour le Volume V de *Cancer Incidence in Five Continents*

montée s'accompagne en général d'un recul de l'incidence du CIM 200, ce qui laisse à penser qu'il pourrait y avoir eu des changements dans la nomenclature de ce type de tumeurs. Les taux relatifs au myélome multiple et aux tumeurs du tissu conjonctif accusent une très forte progression selon de nombreux registres; dans une certaine mesure, cela peut s'expliquer par une amélioration du diagnostic histologique et par l'inclusion des néoplasmes des nerfs périphériques dans la classification CIM-9, que l'on a utilisée pour établir les tableaux du volume V.

Le volume V sera publié vers la fin 1987.

b) Impact mondial du cancer (D^r D. M. Parkin et D^r C. S. Muir; en collaboration avec le D^r E. Läärä, Université d'Oulu, Finlande).

Dans une précédente étude, nous avons donné une estimation du nombre des nouveaux cas de cancer de 12 localisations courantes qui se sont produits dans le monde en 1975². Nous avons repris ce travail avec des données d'incidence, de mortalité et de fréquence relative plus récentes recueillies au cours de la période centrée sur 1980 et nous en avons tiré de nouvelles estimations pour 16 localisations différentes³. C'est ainsi que nous estimons à 6,35 millions le nombre total de nouveaux cas de cancer dans le monde; les dix tumeurs les plus fréquentes chez l'homme et chez la femme sont indiquées au tableau 1.

Tableau 1. Cancers les plus fréquents, 1980

Rang	Hommes			Femmes		
	Localisation	N° (x 10 ³)	%	Localisation	N° (x 10 ³)	%
1	Poumon	513,6	15,8	Sein	572,1	18,4
2	Estomac	408,8	12,6	Col de l'utérus	465,6	15,0
3	Côlon/Rectum	286,2	8,8	Côlon/Rectum	285,9	9,2
4	Cavité buccale/ pharynx	257,3	7,9	Estomac	260,6	8,4
5	Prostate	235,8	7,3	Corps de l'utérus	148,8	4,8
6	Œsophage	202,1	6,2	Poumon	146,9	4,7
7	Foie	171,7	5,3	Ovaire	137,6	4,4
8	Vessie	167,7	5,2	Cavité buccale/ pharynx	121,2	3,9
9	Lymphome	139,9	4,3	Œsophage	108,2	3,5
10	Leucémie	106,9	3,3	Lymphome	98,0	3,2

On se propose d'utiliser les données relatives à l'évolution récente des taux de morbidité et de mortalité pour calculer la possibilité de survenue du cancer jusqu'en l'an 2000 et au-delà. Nous allons utiliser à cet effet les résultats d'une étude sur l'évolution de l'incidence et de la mortalité (voir I.1.d). La plupart de ces données proviennent de pays développés. Dans les pays en développement, la projection de l'impact probable du cancer suppose des postulats quant à la forme des courbes d'incidence par âge des différents cancers, des prévisions démographiques par âge et sexe et le recours aux données existantes sur les tendances transversales actuelles de l'incidence et de la mortalité.

² Parkin, D. M. Stjernsward, J. & Muir, C. S. (1984). *Bull. Org. Mond. Santé*, 62, 163-182.

³ Parkin, D. M. Läärä E. & Muir, C. S. *Int. J. Cancer* (sous presse).

c) *Cancer dans les pays en développement*i) *Fréquence du cancer dans les pays en développement* (D^r D. M. Parkin)

Des données provenant de 75 centres d'Afrique, d'Asie et d'Océanie ont été publiées sous forme de monographie en 1986⁴. Chaque entrée comporte des tableaux normalisés pour les deux sexes, indiquant le nombre de cas de cancer par âge et localisation, la fréquence brute et la fréquence corrigée pour la structure d'âge, ainsi que les taux d'incidence estimatifs.

Les tableaux sont accompagnés d'une brève description de chaque centre avec un commentaire sur les résultats.

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 (Directeur de recherches, D^r I. Seruvatu, Pathology Department, CWM Hospital, Suva): on a renouvelé l'accord de recherches collectives conclu avec le Ministère de la Santé (DEB/81/023) et une visite sur place en 1986 a permis de donner des avis sur la mise à jour et la coordination des activités d'enregistrement. Des dispositions ont été prises afin de transférer sur support informatique les données recueillies depuis 1984.

Inde: comme les années précédentes⁵, le Centre a fait office de consultant auprès des registres du cancer financés par le Conseil indien de la Recherche Médicale (D^r U. K. Luthra, New Delhi). Un bilan des activités a été effectué à l'Institut du Cancer (WIA) de Madras, du 19 au 22 novembre 1985 (D^r V. Shanta), et des visites organisées dans les services cliniques de l'Institut, dans les services d'archives des hôpitaux ainsi que dans les bureaux des registres.

A l'évidence, il a été tenu le plus grand compte des observations concernant la nécessité d'améliorer le contrôle de la qualité, notamment à propos de la recherche des erreurs de relevé dans les registres. M. R. Skeer, Directeur du Thames Cancer Registry (Royaume-Uni), nouvellement créé, a donné un cours sur le contrôle de qualité. On a pris note de la création à Bhopal d'un registre du cancer qui va permettre d'accroître la couverture du territoire indien et offrira le moyen de poursuivre l'étude de cohorte entreprise sur la population exposée à l'isocyanate de méthyle lors de l'accident survenu dans les ateliers de l'Union Carbide.

Gambie: dans le cadre de l'étude sur la vaccination contre l'hépatite en Gambie (I.3 a. v), on a créé un registre du cancer couvrant toute la population du pays. L'objectif essentiel est d'identifier tous les cas nouveaux de cancer du foie, mais le système de surveillance est également utilisé pour toutes les autres formes de cancer.

L'analyse des résultats obtenus au cours des six premiers mois de fonctionnement du registre montre que les taux d'incidence équivalents annuels corrigés pour l'âge sont de 90,8 pour 100 000 chez les hommes et de 53,1 pour 100 000 chez les femmes. Les taux d'incidence chez les hommes sont environ 50% plus élevés que les taux relevés antérieurement en Afrique Occidentale (à Dakar, Sénégal).

Mali (Directeur des recherches, professeur S. Bayo): un soutien financier visant à stimuler l'activité du registre récemment créé pour couvrir la région de la capitale, Bamako, a été accordé

⁴ Parkin, D. M., ed. (1986) *Cancer Occurrence in Developing Countries* (Publications Scientifiques du CIRC N° 75), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer.

⁵ CIRC (1985) *Rapport annuel 1985*, pp. 12-13

par le canal d'un accord de recherches collectives (DEP/87/02). Ce soutien devrait permettre de recueillir les données de façon plus complète. Le préposé à l'enregistrement a suivi un programme de formation de quatre semaines à Strasbourg (D^r P. Schaffer) et à Lyon, France.

Gabon (Directeur des recherches, D^r P. Walter): le registre gabonais basé sur l'histopathologie est utilisé à titre de démonstration pour le système microinformatique «CANREG» (III.1. b. i.) dans le cadre d'un accord de recherches collectives. Une analyse plus approfondie des données de ce registre est prévue en 1987.

Zimbabwe (Directeur des recherches, Professeur C. Chetsanga, Harare): des fonds ont pu être dégagés pour l'achat d'un micro-ordinateur grâce à un accord de recherches collectives conclu avec le registre nouvellement créé à Harare. Une visite effectuée en mars 1986 a permis de faire le point sur la méthodologie utilisée et la mise en place du logiciel «CANREG» (III.1. b. i.).

En septembre 1986, l'ancien directeur du Registre du cancer de Bulawago, le D^r M. Skinner, s'est rendu au CIRC pour examiner les données recueillies par le registre entre 1963 et 1977. Les dossiers ont été soigneusement contrôlés et certaines analyses préliminaires effectuées; cependant pour plus de 1000 cas, il a fallu vérifier les renseignements consignés auprès des archives originales du registre de Bulawago. Les données sont maintenant corrigées et une analyse complète en sera effectuée en 1987.

Ruanda (Directeur des recherches, D^r P. Ngendahayo): on a publié une analyse des données enregistrées dans le service d'anatomie pathologique sur trois ans⁶. Grâce à un accord de recherches collectives, il a été possible d'engager un employé à plein temps pour l'enregistrement, ce qui permettra d'accroître le champ des données recueillies.

Costa-Rica: au cours d'une visite effectuée par le D^r R. Sierra (Université du Costa-Rica), on a procédé à une étude et à une analyse minutieuses des données du registre national du cancer. On est en train de préparer une monographie qui contiendra des renseignements sur l'incidence des principaux cancers et ses variations selon les provinces et les régions du Costa-Rica ainsi que sur l'évolution récente des taux de mortalité par cancer.

Thaïlande: le soutien accordé au registre du cancer de Bangkok a comporté les services d'un consultant pour l'informatisation du registre et l'analyse des variations géographiques dans l'incidence du cancer du foie⁷. Lors d'une visite à l'Hôpital Universitaire de Khon Kaen, on a discuté de la possibilité de modifier le registre hospitalier de manière à couvrir toute la population de la province et un accord de recherches collectives (DEP/87/04; Directeur des recherches, D^r Vanchai Vatanasapt) a été conclu en vue d'assurer la formation du personnel du registre.

Philippines: les services d'un consultant en informatique ont été fournis au registre central des tumeurs de Manille. Le registre couvre la zone centrale de Métro-Manille, le reste de l'agglomération étant couvert par le Registre Rizal des Tumeurs. Les données relatives à 8800 cas enregistrés dans ce centre entre 1978 et 1982 ont été mises sous une forme qui permet la lecture automatique et les données des deux centres seront analysées en juillet 1987, lors de la visite à Lyon du D^r D. Esteban. En outre, il est prévu d'utiliser l'expérience acquise par les deux registres pour produire une série de manuels de formation destinés aux préposés à l'enregistrement qui travaillent dans les zones urbaines des pays en développement.

⁶ Ngendahayo, P. & Parkin, D. M. (1986) *Bull. Cancer*, 73, 156-164.

⁷ Srivatanakul, P. Soutipong, 8. Chotiwan, P. & Parkin, D. M. (1987) *J. gastroenterol. Hepatol.* (soumis pour publication).

d) *Evolution* (D^r D. M. Parkin, D^r J. Estève, D^r M. Coleman, M. P. Daniecki et M^{lle} F. Casset)

Avec la publication du volume V de *Cancer Incidence in Five Continents*, le CIRC va pouvoir disposer de données qui lui permettront d'étudier l'évolution de l'incidence du cancer dans plusieurs registres du cancer sur des périodes allant de 15 à 25 ans. En outre, il est possible d'obtenir, grâce à l'OMS, des données de mortalité concernant 39 pays pendant des périodes de 20 à 35 ans. Du 1^{er} au 3 avril 1987, une réunion de spécialistes au siège du CIRC a permis de faire avancer l'analyse pratique des données relatives aux séries chronologiques. Il s'agissait des personnalités suivantes: D^r D. G. Clayton, Université de Leicester, Royaume-Uni; D^r S. Devesa, National Cancer Institute, Etats-Unis d'Amérique; D^r T. Hakulinen, Registre finnois du Cancer, Finlande; D^r A. Lopez, OMS, Genève; D^r C. Osmond, Medical Research Council, Royaume-Uni; D^r E. Schifflers, Université de Namur, Belgique). On a mené à bien la planification d'une analyse exhaustive de l'évolution de l'incidence et/ou de la mortalité de 28 cancers différents. Cette analyse comportera une présentation des tendances par période (date de survenue ou date de décès) et par cohortes (année de naissance), avec l'indication générale du degré d'approximation des modèles utilisés.

Ces travaux s'effectueront pour l'essentiel en 1988 et ils seront publiés sous la forme d'une monographie récapitulant les 28 localisations retenues.

En outre, il est prévu de poursuivre l'analyse sur des localisations particulièrement intéressantes, pour lesquelles les tendances observées sont révélatrices de l'importance relative d'une modification dans l'exposition à des agents environnementaux dans certains secteurs (par ex., le cancer de l'œsophage, le cancer du col).

e) *Populations migrantes* (D^r D. M. Parkin et D^r J. Kaldor)

L'étude des populations migrantes est d'un grand intérêt, car elle permet d'évaluer la part relative des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux dans l'étiologie du cancer.

- i) *L'incidence du cancer chez les Juifs qui émigrent en Israël* (D^r D. M. Parkin, D^r J. Kaldor et M. A. Bieber, avec le concours du D^r R. Steinitz et du D^r L. Katz, Centre israélien d'enregistrement du cancer et maladies apparentées, Jérusalem; D^r J. Young, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique, DEB/83/19)

Le registre israélien du cancer note le lieu de naissance de tous les cas enregistrés depuis 1960, et, pour les immigrants, l'année d'immigration. Le bureau israélien de statistique publie des estimations annuelles de la population par pays d'origine et l'on peut également obtenir des estimations par continent d'origine et par période d'immigration. Ces chiffres permettent de calculer le taux d'incidence des divers cancers chez les immigrants originaires de différents pays ou régions et d'en étudier la variation selon la durée de séjour en Israël. Les données enregistrées ont été vérifiées par rapport au registre démographique israélien afin de combler les lacunes concernant le pays d'origine et la période d'immigration, pour ce qui touche les cas de cancer enregistrés pendant la période de vingt ans allant de 1961 à 1980.

Ces données seront publiées sous la forme d'une monographie comportant une comparaison des taux d'incidence entre les différents groupes d'immigrants et entre ces immigrants et les résidents de leur pays d'origine. On a recours à des techniques de modélisation log-linéaires pour

étudier l'ampleur de la variation du risque selon la durée de résidence en Israël (ou l'âge au moment de l'immigration) par rapport à l'évolution générale de l'incidence (voir tableau 2).

Tableau 2. Risque relatif de mélanome malin (corrigé pour l'âge et le sexe chez les immigrants juifs en Israël)

Continent de naissance	Période du diagnostic (corrigé en fonction de la durée du séjour)			
	1961-1966	1967-1971	1972-1976	1977-1980
Asie	0,34	0,29	0,48	0,29
Afrique	0,42	0,83	0,92	0,81
Europe	1,0	1,5	1,6	1,4
	Durée du séjour en Israël (années) (corrigé en fonction de la période du diagnostic)			
	0-9	10-19	20-29	30+
Asie	1,0	1,1	1,8	2,5
Afrique	1,0	0,4	0,4	1,5 ^a
Europe	1,0	1,1	1,2	1,8

^a Non significatif

- ii) *Etudes sur les populations migrantes d'Italie* (D^r D. M. Parkin et D^r J. Kaldor; en collaboration avec le D^r E. Buiatti et le D^r M. Geddes, Registre toscan du Cancer, Florence, Italie)

Il est prévu de lancer en 1987 deux études collectives sur les populations migrantes d'Italie. La première porte sur les populations originaires d'Italie du Sud et qui résident dans quatre provinces du Nord (Turin, Gênes, Bologne, Florence). Elle se présente sous la forme d'une étude cas-témoins, les cas comprenant les décès dus à 18 grands types de cancers et les témoins (2 par cas) étant appariés au plan du sexe, de l'âge et du lieu de résidence; toutes les données sont tirées des registres démographiques des quatre provinces. On se propose d'évaluer l'effet protecteur supposé d'être originaire d'Italie du Sud en fonction de l'âge au moment de la migration (ou de la durée du séjour dans le Nord), du lieu précis de la naissance et des autres variables démographiques que l'on a l'habitude d'enregistrer (profession, niveau d'instruction).

La deuxième étude consiste dans une enquête sur les taux d'incidence et de mortalité dans des populations nées en Italie mais qui résident dans d'autres pays. L'objectif de cette étude est de comparer ces populations migrantes sous le rapport des taux de cancer des principales localisations a) entre elles, b) aux populations de souche, c) aux populations restées en Italie. Chaque fois que l'on disposera de données sur l'époque de la migration, on étudiera l'effet de la durée de séjour dans le pays d'accueil. Les pays étudiés seront l'Argentine, l'Australie, le Brésil, les Etats-Unis, le Royaume-Uni, la Suisse et l'Uruguay. Selon les possibilités, on utilisera à la fois les données sur l'incidence et sur la mortalité, et, dans la mesure où l'on pourra disposer de dénominateurs démographiques convenables, l'analyse comportera une comparaison des taux corrigés de l'âge, ou à défaut, des rapports proportionnels de morbidité/mortalité.

Une réunion de planification destinée à la mise au point définitive des protocoles se tiendra à Florence en mars 1987 et il est prévu de commencer les deux études dans le courant de l'année.

- f) *Etudes nécropsiques à long terme sur la mortalité par cancer à Trieste* (D^r E. Riboli, D^r A. J. Sasco, D^r R. Saracci, avec le concours du D^r G. Stanta, du D^r M. Delendi et du Professeur L. Giarelli, Institut d'Anatomie pathologique, Université de Trieste, Italie)

Depuis la fin 1960, l'Institut d'Anatomie pathologique, sous la direction du Professeur L. Giarelli, pratique de plus en plus d'autopsies de malades décédés d'un cancer dans les hôpitaux de la région. La proportion des malades autopsiés est passée de 30% de tous les décès au début de 1970 à 50% en 1975 et à 70% ces dernières années. Pour tous les sujets autopsiés on peut obtenir un diagnostic basé sur les observations cliniques et les résultats nécropsiques.

Le travail, effectué en collaboration, consiste à rechercher et à analyser toutes les données concernant les décès au sujet desquels a été posé un diagnostic de cancer, soit à la suite d'examen clinique, soit au vu des résultats de l'autopsie ou les deux. L'analyse des données s'attache particulièrement à la détermination des taux de concordance et aux différents types d'erreur, en cas de désaccord entre les deux diagnostics. Des rapports préliminaires concernant certaines observations sur les premiers stades du cancer de l'estomac et sur le cancer du sein ont été publiés^{8, 9}.

Une analyse de grande ampleur portant sur plus de 30 000 autopsies est actuellement en cours; elle s'attache particulièrement au problème des faux positifs et des faux négatifs dans le diagnostic clinique du cancer, à l'évolution de la mortalité par cancer corrigée d'après les résultats d'autopsie et à l'effet de la mise en œuvre de nouvelles méthodes de diagnostic sur la proportion d'erreurs.

- g) *Analyse des données du Registre du Cancer de Singapour* (D^r N. E. Day et Mlle D. Magnin, avec le concours du Professeur K. Shanmugaratnam, et du D^r H. P. Lee, Registre du Cancer de Singapour)

Tableau 3. Tendances de l'incidence du cancer à Singapour: variation annuelle moyenne des taux cumulés en %

Localisation	Hommes		Femmes	
	changement %	χ^2 de la tendance 1 degré de liberté	changement %	χ^2 de la tendance 1 degré de liberté
Œsophage	-3,6	33,9	-6,1	35,7
Estomac	-2,3	34,6	-1,5	7,6
Côlon	2,8	17,5	5,0	57,9
Rectum	2,5	13,3	4,1	27,3
Poumon	2,4	57,1	2,3	18,8
Peau	2,5	7,9	3,4	13,5
Prostate	4,9	18,6	—	—
Sein	—	—	3,1	45,9
Ovaire	—	—	3,4	18,4

⁸ Giarelli, L. Stanta, G. Delendi, M. Sasco, A. J. & Riboli, E. (1986) *Lancet*, ii, 864.

⁹ Stanta, G., Sasco, A. J., Riboli, E., Cocchi, A. & Rossitti, P. (1986) *Lancet*, i, 624.

Pour faire suite à la publication du Centre intitulée: *Cancer Incidence in Singapore 1968-1977*, on va imprimer d'ici la fin 1987 une deuxième monographie couvrant les années 1968-1982¹⁰. Une attention particulière a été accordée à l'évolution de la morbidité au cours de cette période; elle est marquée essentiellement par une incidence accrue des cancers du côlon, du poumon et de la peau (à l'exclusion des mélanomes) chez les sujets des deux sexes; on note également un accroissement des cancers de la prostate chez les hommes et des cancers du sein et des ovaires chez les femmes; en revanche il y a recul de l'incidence des cancers de l'œsophage et de l'estomac (tableau 3). Pour les cancers de l'œsophage et du sein, la variation en pourcentage est beaucoup plus forte chez les sujets jeunes (moins de 50 ans) que chez les sujets âgés, ce qui laisse supposer l'existence d'un effet de cohorte.

2. DÉTERMINATION DES RISQUES ENVIRONNEMENTAUX ET PROFESSIONNELS

- a) *Cancérogénité des particules inhalables* (D^r L. Simonato, D^r R. Saracci, A. C. Fletcher, et Mme R. Winkelmann)
- i) *Production de fibres artificielles* (D^r L. Simonato, D^r A. C. Fletcher, D^r R. Saracci, Mme R. Winkelmann, Mme B. Charnay et D^r J. Estève, avec le concours des chercheurs suivants: D^r A. Andersen, Institut de Recherches Epidémiologiques, Oslo, Norvège; D^r P. A. Bertazzi, Institut de Médecine du Travail, Milan, Italie; Mr J. Cherrie et Mr J. Dodgson, Institut de Médecine du Travail, Edimbourg, Royaume-Uni; Mme J. Claude et D^r R. R. Frenzel-Beyme, Institut de Documentation, d'Information et de Statistique, Heidelberg, République Fédérale d'Allemagne; Professeur M. Gardner et D^r P. Winter, Southampton General Hospital, Southampton, Royaume-Uni; D^r O. Møller Jensen et D^r J. Olsen, Registre danois du Cancer, Copenhague; D^r L. Teppo, Registre finlandais du Cancer, Helsinki; D^r P. Westerholm, Confédération syndicale suédoise, Stockholm, Suède)

Les résultats complets de l'étude européenne de cohorte portant sur des ouvriers employés à la production de fibres minérales artificielles et décrite dans le *Rapport annuel 1985*¹¹ ont été présentés lors d'un symposium international sur les fibres minérales artificielles (FMA) tenu au Bureau Européen de l'OMS en octobre 1986, sous la double égide du CIRC et du Joint European Medical Research Board (JEMRB). La publication de ces résultats fera l'objet d'un supplément spécial du *Scandinavian Journal of Work Environment and Health* et d'un numéro spécial à paraître des *Annals of Occupational Hygiene*. Un groupe de travail dont les travaux seront coordonnés par l'Institut de Médecine du Travail d'Edimbourg va s'efforcer d'évaluer les niveaux antérieurs d'exposition aux fibres aéroportées. Les résultats obtenus pourraient, le cas échéant, être utilisés pour mettre en évidence une éventuelle relation dose-réponse entre la dose cumulée de fibres et la mortalité par cancer du poumon dans la cohorte.

- ii) *Utilisateurs de fibres minérales artificielles* (D^r A. C. Fletcher; avec le concours du D^r G. Engholm, du D^r A. Englund et de Mr H. Lowing, Bygghälsan, Fondation suédoise pour la Sécurité et l'Hygiène du Travail dans l'Industrie du Bâtiment, Stockholm)

¹⁰ Lee, H. P., Day, N. E. & Shanmugaratnam, K. eds (1987), Trends in Cancer Incidence in Singapore 1968-1982 (Publications Scientifiques du CIRC N° 91), Lyon, Centre International de Recherche sur le Cancer (sous presse).

¹¹ CIRC (1985), *Rapport Annuel*, Lyon, pp. 17-20.

Tableau 4. Taux de mortalité spécifiques par âge et sexe et taux normalisés globaux/1000 personnes-année par sexe et par village en Turquie centrale^a

Groupe d'âge	Cause ^b	Karain		Karlik		Sarihidir		Tuzkoy	
		Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
20-29	A	13,5 (2)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,3 (2)	1,2 (2)
	B	6,8 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1 (1)	0,0
30-39	A	50,0 (5)	10,4 (1)	0,0	0,0	0,0	0,0	9,3 (4)	4,4 (2)
	B	50,0 (5)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,0 (3)	2,2 (1)
40-49	A	10,0 (1)	46,5 (8)	9,3 (1)	0,0	23,0 (2)	0,0	5,9 (1)	8,3 (3)
	B	10,0 (1)	40,7 (7)	0,0	0,0	0,0	0,0	2,9 (1)	5,6 (2)
50-59	A	15,3 (3)	22,7 (4)	0,0	19,2 (2)	61,7 (5)	14,5 (1)	41,7 (11)	9,0 (3)
	B	15,3 (3)	0,0	0,0	0,0	49,4 (4)	14,5 (1)	18,9 (5)	6,0 (2)
60-69	A	111,1 (8)	47,6 (4)	50,0 (4)	52,1 (5)	88,9 (4)	27,8 (2)	32,8 (6)	49,4 (8)
	B	55,6 (4)	23,8 (2)	0,0	0,0	44,4 (2)	13,9 (1)	0,0	12,3 (2)
70+	A	125,0 (6)	222,2 (8)	27,8 (1)	125,0 (3)	76,9 (3)	466,7 (7)	69,0 (6)	47,6 (3)
	B	0,0	0,0	0,0	0,0	25,6 (1)	0,0	0,0	31,7 (2)
Taux comparatifs/1000 personnes-année									
	A	34,7	28,1	6,7	12,8	26,8	21,1	16,9	11,3
	B	20,2	10,9	0,0	0,0	13,5	3,9	5,2	4,9
	A-B	14,5	17,2	6,7	12,8	13,3	17,2	11,7	6,4

^a Entre parenthèses, nombre de cas^b A, toutes causes confondues ; B, mésothéliome malin (pleural ou péritonéal), cancer du poumon et cancer du larynx

Entre 1971 et 1974 on a interrogé une cohorte de 135 037 ouvriers suédois du bâtiment que l'on a ensuite suivie pendant une dizaine d'années. A la fin 1983, on avait enregistré 7356 décès, dont 440 cas de cancers du poumon, parmi lesquels 23 cas de mésothéliome pleural. L'incidence des cas de cancer pulmonaire a été analysée au moyen de la technique des cohortes et cas-témoins (les témoins étant pris dans la cohorte même), en fonction de l'exposition aux FMA et à l'amiante selon deux méthodologies: exposition indiquée par les intéressés eux-mêmes ou établissement d'une matrice travail-exposition. Les résultats de cette analyse ont été présentés au Symposium international sur les fibres minérales artificielles qui s'est tenu à l'OMS/EURO, Copenhague, en octobre 1986. On a constaté que l'exposition potentielle aux FMA et à l'amiante était corrélée avec un risque accru de cancer du poumon, l'effet étant beaucoup plus prononcé dans le cas de l'amiante. Cependant, la plupart des sujets potentiellement exposés aux FMA le sont également à l'amiante et il n'y a donc guère de moyen d'évaluer les deux effets de façon indépendante.

- iii) *Mésotéliome en Turquie centrale* (D^r L. Simonato et D^r R. Saracci, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r Y. I. Baris et D^r M. Artvinli, Département des Maladies Pulmonaires, Université Hacettepe, Ankara, DEB/82/014; Professeur J. Skidmore et D^r C. Wagner, MRC Pneumoconiosis Unit, Llandough Hospital, Penarth, Pays de Galles, Royaume-Uni; D^r F. Pooley, Department of Mineral Sciences, Université de Cardiff, Cardiff, Pays de Galles, Royaume-Uni)

Les résultats d'une étude écologique, radiologique et épidémiologique effectuée en Cappadoce centrale sont récapitulés et évalués dans une publication scientifique¹².

Les taux de mortalité relevés dans trois villages touchés et dans un village témoin sont présentés au tableau 4. La mortalité recouvre la distribution de l'exposition aux fibres d'ériónite évaluée soit par prélèvement dans le milieu, soit par analyse du tissu pulmonaire. Les données obtenues sur l'animal de laboratoire confirment ce qui a été observé chez l'homme, à savoir que l'ériónite est un puissant agent cancérogène.

- iv) *Silice et cancer du poumon* (D^r L. Simonato, D^r R. Saracci, D^r A. C. Fletcher et Mme R. Winkelmann)

Les résultats des travaux effectués par des membres du groupe de travail ont été exposés lors d'une réunion à Lyon en décembre 1986. Ils indiquent indiscutablement la présence d'un excès de cancers pulmonaires chez les ouvriers pour lesquels il y a compensation de la silicose, les résultats étant moins nets dans le cas des travailleurs exposés à la silice. On ne dispose pas encore des résultats relatifs à une cohorte d'ardoisiers de République démocratique allemande et à une cohorte de potiers du Royaume-Uni. L'ensemble des résultats de toutes les études devrait être disponible d'ici la fin de 1987 et constituera l'essentiel d'une publication scientifique du CIRC à paraître fin 1988.

- b) *Risque cancérogène d'une exposition professionnelle à des produits chimiques* (D^r L. Simonato, D^r R. Saracci, D^r A. C. Fletcher et Mme R. Winkelmann)

- i) *Exposition aux vapeurs de soudure* (D^r A. C. Fletcher, D^r L. Simonato, D^r R. Saracci, Mme R. Winkelmann et Mme N. Charnay, avec le concours de l'OMS/EURO, de la Commission des Communautés Européennes et de l'Institut danois de la Soudure).

¹² Baris, I., Simonato, L., Artvinli, M., Pooley, F., Saracci, R., Skidmore, J. & Wagner, C. (1987) *Int. J. Cancer* 39, 10-17.

A la suite d'une conférence OMS/EURO sur les vapeurs de soudure tenue à Copenhague en février 1985, le Programme Cancers Professionnels a organisé la première réunion de collaborateurs nationaux à Lyon en novembre 1986. Le Groupe de travail a accepté de mener une étude de cohorte multicentre coordonnée par le Centre. Un certain nombre des caractéristiques de la population sont présentées au tableau 5.

On s'efforcera de reconstituer l'exposition antérieure aux vapeurs de soudure, afin d'en tenir compte dans l'analyse de cohorte. L'étude sera menée avec le concours de l'OMS/EURO qui coordonne d'ailleurs des études de morbidité analogues et assure la surveillance de populations de travailleurs exposés aux vapeurs de soudure. Les données communiquées par les collaborateurs nationaux devraient parvenir au Centre d'ici la fin 1987. Le traitement et le contrôle de qualité de ces données seront effectués au cours du premier semestre de 1988. Les résultats devraient être connus fin 1988.

Tableau 5. Récapitulatif des données de chaque cohorte nationale de soudeurs (étude multicentrique)^a

Pays	Taille de la cohorte		Type de cohorte
	Acier inoxydable	Acier doux	
Danemark	3228	2040	Soudeurs et autres ouvriers de 90 usines, employés depuis plus d'un an
Finlande	—	1689	Soudeurs de quatre ateliers et de cinq chantiers de construction navale employés depuis plus d'un an (les témoins sont des ouvriers en tôlerie et en tuyauterie)
France	440	600	Soudeurs de quatre usines employés depuis le début de 1976 ; environ trois témoins appariés pour l'âge pour chaque soudeur et dans la même usine
RFA	1221	—	Soudeurs de 25 usines employés avant 1970
Italie	(600)	(250)	Soudeurs de deux usines
Suède	234	208	Soudeurs de huit usines travaillant depuis plus de cinq ans selon leurs collègues
Royaume-Uni	(600)	(600)	Soudeurs de 18 (à 25 éventuellement) usines ayant travaillé plus de cinq ans avant 1970
Totaux	6323	5387	

^a Estimations entre parenthèses

ii) *Exposition au chlorure de vinyle monomère* (D' L. Simonato, D' R. Saracci, Mme R. Winkelmann et Mme N. Charnay)

Un groupe d'épidémiologistes travaillant sur le chlorure de vinyle monomère s'est réuni à Lyon en février 1987, afin d'examiner la possibilité de regrouper les travaux sur les ouvriers affectés à la production de chlorure de vinyle. En raison de l'intérêt que les bases de données existantes pourraient présenter pour la compréhension des effets de ce cancérigène notoire qui restent à éclaircir (par exemple le problème des localisations non hépatiques, les caractéristiques de

Tableau 6. Etude d'une population d'ouvriers exposés au chlorure de vinyle monomère^a (CV)

Pays	Type de production	Nombre d'usines	Début de la production (année)	Taille de la population	Fin du suivi (année)
France	Production et polymérisation de CV	12	ND	1 100	1988
RFA et Autriche	Production de CV et transformation du CPV ^b	ND	ND	7 021	ND
Italie	Polymérisation surtout	9	1956-1972	5 491	1983-1984
Norvège	Production et polymérisation de CV	1	1951	1 200	1984
Espagne	Production de CV et transformation du CPV	1	1970	700	1984
Suède	Production et polymérisation CV	1	1940	771	1971
	Transformation du CPV	4	1945	1 970	1974
Royaume-Uni	Polymérisation	9	1940	7 000	en cours
Total		37		29 260	

^a ND, non disponible ^b Chlorure de polyvinyle (CPV)

la relation dose-réponse, etc.), il a été décidé d'entreprendre une étude de cohorte multicentre qui sera coordonnée par le CIRC. Certaines caractéristiques des populations étudiées sont indiquées au tableau 6.

Les données devront parvenir au CIRC d'ici la fin 1987; elles seront traitées au cours du premier semestre de 1988 et l'analyse effectuée au cours du deuxième semestre.

Dans le cadre de cette étude, on a examiné la faisabilité de recherches en laboratoire. Le D^r A. Barbin, Service des Cancérogènes environnementaux et facteurs d'hôte, est en train de mettre au point une méthode de dosage des métabolites du chlorure de vinyle et des produits d'addition aux bases de l'ADN dans les urines des sujets exposés. Cette méthode pourrait être appliquée à un échantillon de la population étudiée. On examinera également la possibilité de prélever les tissus sur des malades atteints d'un angiosarcome du foie afin d'étudier l'activation des oncogènes.

iii) Exposition au styrène (D^r L. Simonato, D^r R. Saracci et Mme R. Winkelmann)

Le programme Cancers Professionnels étudie la possibilité d'effectuer une étude de cohorte multicentre sur des ouvriers travaillant à la production de styrène. Le tableau 7 indique un certain nombre de caractéristiques estimatives de la population étudiée.

Une réunion de collaborateurs potentiels sera organisée au Centre avant la fin de l'année en collaboration avec la Commission des Communautés Européennes.

iv) Exposition à des substances contaminées par la dioxine (D^r R. Saracci et D^r E. Johnson)

Le Centre a constitué un registre international des personnes exposées de par leur profession aux herbicides à base d'acide phénoxyacétique et aux chlorophénols. Il existe un risque de contamination de ces herbicides par des dioxines et notamment par la tétrachloro-2,3,7,8

Tableau 7. Etude d'une population d'ouvriers exposés au styrène^a

Pays	Type de production ^b	Nombre d'usines	Début de la production (année)	Taille de la population	Fin du suivi (année)
Danemark	CVR	100-150	1950	NA	1986
Finlande	CVR	160	-1960	2 209	En cours
RFA	Production et polymérisation	1	1931	1 960	1975
Italie	Styrène-butadiène	1	ND	ND	ND
Norvège	CVR	ND	ND	ND	ND
Suède	CVR	16	1950-1975	~1 500	1976
Royaume-Uni	Production et polymérisation	1	1940	624	1978
	CVR	51	1950	1 897	En cours
	CVR	8	1953-1968	5 434	1984
Total		338-388		13 624	

^a ND, non disponible

^b CVR: complexe verre-résine (plastique renforcé par des fibres de verre)

dibenzo-*para*-dioxine (TCDD). Le but du registre est de constituer des cohortes de travailleurs exposés afin de surveiller la morbidité et la mortalité, et en particulier l'incidence des cancers, le but étant d'étudier les effets biologiques éventuels de l'exposition à ces herbicides. Les cohortes du registre appartiennent à divers pays d'Europe et d'Amérique et ainsi qu'à l'Australie et à la Nouvelle-Zélande; elles sont de deux types principaux: 1) des ouvriers exposés au cours de la production et de la formulation des herbicides et 2) des ouvriers exposés lors de l'emploi de ces produits, par exemple, les pulvérisateurs. Le registre est pratiquement achevé et il est prévu qu'il répertorie plus de 20 000 ouvriers. La mise en forme de la base de données est en cours, de même que la planification des études sur la mortalité et l'incidence des cancers.

v) *Etude internationale sur le risque de cancer chez les chercheurs des laboratoires de biologie* (D^r A. J. Sasco, D^r C. S. Muir et D^r R. Saracci)

La récente survenue de cinq cas de cancers rares à l'Institut Pasteur de Paris a conduit en 1986 à la constitution d'une commission d'enquête présidée par le Professeur Jean Bernard; le Centre a été invité à participer aux travaux de la commission. Ultérieurement, un sixième cas a été signalé. Presque immédiatement il est apparu qu'à l'évidence il serait très difficile d'établir, mais aussi de réfuter, l'existence d'une relation entre le travail en laboratoire et certains types de cancers, si l'on se cantonnait à un seul et unique centre de recherches. C'est pourquoi il a été demandé au Centre d'étudier la possibilité d'effectuer une étude collective internationale dans un certain nombre de centres de recherches du monde entier.

Une réunion préliminaire s'est tenue au CIRC en février 1987, afin de procéder à une étude de faisabilité. Seize participants extérieurs représentant huit pays (Canada, Etats-Unis d'Amérique, France, Italie, Pays-Bas, République Fédérale d'Allemagne, Royaume-Uni, Suède) y ont assisté. Trois autres pays (Danemark, Finlande, Israël) n'ont pas été en mesure d'envoyer des représentants mais ont néanmoins témoigné leur intérêt pour cette réunion.

L'étude proposée a pour objectif de vérifier s'il existe, chez les personnes qui travaillent dans des laboratoires de recherches en biologie, une surmortalité ou une surincidence de cancers soit dans des localisations particulières, soit en général, en s'attachant particulièrement à l'histologie des tumeurs et à l'âge de survenue. On étudiera tout particulièrement l'exposition découlant d'activités dans les branches nouvelles des biotechnologies (biologie moléculaire, génie génétique), mais sans négliger pour autant l'exposition à d'autres agents (cancérogènes chimiques, agents mutagènes, rayonnements) qui peuvent se rencontrer au laboratoire et dont les effets sur la santé humaine (dans le cadre des travaux de laboratoire) n'ont pas encore été parfaitement appréciés. L'étude se limitera aux laboratoires publics d'une certaine importance en effectifs qui sont en activité depuis au moins dix ans. On s'efforcera d'établir des sous-cohortes répondant à divers critères (type d'activité scientifique, absence d'exposition).

Dans une première phase, on utilisera une méthode rétrospective. Les informations obtenues lors de la réunion permettent d'identifier les sources de données et l'étude rétrospective sera menée à bien dans un délai raisonnable (deux ans) au Danemark, en Finlande, au Royaume-Uni et en Suède dans la mesure où des fonds pourront être débloqués. Dans les autres pays, la méthode rétrospective reste envisageable, mais la constitution des cohortes pourrait se révéler longue et coûteuse. Néanmoins, il est possible, dans tous les pays, de constituer des cohortes à partir de maintenant et d'en faire l'étude prospective. Une fois les cas identifiés, une étude cas-témoins interne à la cohorte sera effectuée pour permettre d'établir un plan expérimental offrant une meilleure information sur l'exposition. Il semble que la variable la plus accessible soit la mortalité, encore que des difficultés se présentent aussi avec cette méthode en France et en République Fédérale d'Allemagne. Au Canada, dans les pays nordiques et au Royaume-Uni, on peut utiliser l'incidence.

Le second semestre de 1987 et le début de 1988 seront consacrés à une étude détaillée de faisabilité, ainsi qu'à la définition du protocole de l'étude rétrospective de cohorte (moyens d'identification, de classification des sous-cohortes et d'évaluation des variables).

- vi) *Revue de la littérature sur les cancers professionnels* (D^r L. Simonato, D^r R. Saracci et Mme A. Zitouni)

Les publications relatives aux études sur le risque cancérogène en milieu professionnel sont enregistrés en permanence sur support informatique. Une liste des professions et des industries qui comportent un risque accru de cancer a été dressée; elle est régulièrement mise à jour.

c) *Tabagisme et cancer*

- i) *Le tabagisme passif et les cancers des voies respiratoires* (D^r E. Riboli, D^r R. Saracci, avec le concours des chercheurs suivants: D^r S. Preston-Martin, Department of Preventive and Family Medicine, University of southern California Los Angeles, CA, Etats-Unis d'Amérique; D^r N. J. Haley, Clinical Biochemistry, Naylor Dana Institute for Disease Prevention, American Health Foundation, New York, NY, Etats-Unis d'Amérique, DEB/85/01; D^r E. T. H. Fontham, Pathology Department, Louisiana State University Medical Center, Nlle Orléans, LA, Etats-Unis d'Amérique, DEB/85/03; D^r Y. T. Gao, Département d'Epidémiologie, Institut du Cancer de Shanghai, Chine; D^r S. K. Jindal, Department of Chest Diseases, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, Inde; D^r L. Le Marchand, Cancer Center of Hawaii, University of Hawaii, Honolulu, HI, Etats-Unis d'Amérique; D^r L. C. Koo, Department of Community Medicine, University

of Hong Kong, Hong Kong, DEB/85/12; D^r J. D. Burch, Unité d'Epidémiologie, Institut National du Cancer du Canada, Toronto, Ontario, Canada, DEB/85/18; D^r N. Segnan, Unité d'Epidémiologie, Bureau de la Santé, Turin, Italie, DEB/85/04; D^r H. Shimizu, Faculté de Médecine Tohoku, Sendai, Japon; D^r G. Stanta, Institut de Pathologie, Trieste, Italie, DEB/85/22; D^r D. Trichopoulos, Département d'Hygiène et d'Epidémiologie, Faculté de Médecine, Athènes, DEB/85/02; D^r A. Wu, Department of Preventive and Family Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, Etats-Unis d'Amérique, DEB/85/11; D^r W. Zatonski, Unité d'Epidémiologie, Institut d'Oncologie, Varsovie, DEB/85/13; D^r H. Becher, Institut brémois de recherche en médecine préventive et sociale, Brême, République fédérale d'Allemagne, DEB/85/38)

Le programme relatif au tabagisme passif a commencé après la réunion d'un groupe de travail *ad hoc* qui a recommandé qu'en premier lieu des études méthodologiques soient entreprises afin d'améliorer la mesure de l'exposition à la fumée de tabac présente dans l'environnement (FTE) et qu'ensuite on procède à des études épidémiologiques multicentriques afin d'analyser la relation entre tabagisme passif et cancer des voies respiratoires.

Une étude méthodologique collective a commencé en 1985 dans treize centres situés dans dix pays (Canada, Chine, Etats-Unis, Grèce, Hong Kong, Inde, Italie, Japon, Pologne, République Fédérale d'Allemagne). Ses objectifs sont les suivants:

- 1) Analyser les modalités d'exposition des non-fumeurs à la FTE, en étudiant plus spécialement les sources, lieux et heures d'exposition.
- 2) Etudier la (ou les) relation(s) entre les rapports cotinine/créatinine et thiocyanate/créatinine urinaire et les récentes expositions déclarées par les intéressés eux-mêmes.
- 3) Etudier les variations de 1) et de 2) dans différents pays.

La collecte des données en provenance de tous les Centres s'est achevée vers la fin 1986 et l'analyse est actuellement en cours au CIRC. Au total, 1400 sujets ont été interrogés et ont fourni des échantillons d'urine. Les sujets ont été choisis en faisant en sorte d'en avoir environ une centaine par centre, pour moitié mariés à un fumeur et pour moitié à un non-fumeur. Dans la mesure du possible, on a subdivisé ces deux sous-groupes en «femmes occupant un emploi à l'extérieur» et «femmes restant à la maison»¹³. L'analyse statistique sera axée d'une part sur la comparaison d'indicateurs d'exposition élaborés à partir des différentes parties du questionnaire et d'autre part sur la relation entre certains indices quantitatifs d'exposition (durée, nombre de cigarettes, cubage des pièces) et les taux urinaires de cotinine.

Les analyses effectuées jusqu'ici révèlent qu'en général il existe une assez bonne corrélation entre les marqueurs biologiques et une exposition récente, tant au point de vue de la durée (temps passé dans une ambiance enfumée) que de l'intensité (nombre de cigarettes fumées en présence du sujet). La comparaison entre l'exposition individuelle déterminée à partir de questions très générales (par exemple: vivez-vous avec un fumeur? Travaillez-vous avec des fumeurs?) et celle que l'on estime d'après des questions sur la FTE à la maison, au travail, en voiture et dans les lieux publics incite à penser que des indicateurs trop peu raffinés (tels qu'on a en a utilisés lors des études antérieures) peuvent entraîner des erreurs non négligeables dans la classification de l'exposition à la FTE.

L'étude en cause donne des informations intéressantes sur les moyens qu'on peut utiliser en pratique pour améliorer la mesure de l'exposition à la FTE dans les études épidémiologiques futures.

¹³ Riboli, E. (1987) *Toxicol. Lett.*, 35, 19-27.

Des contacts sont pris, actuellement, avec des collaborateurs potentiels en vue d'une étude internationale sur le cancer du poumon chez les non-fumeurs, étude qui commencera en 1988 dans un premier groupe de Centres collaborateurs.

- ii) *Le tabagisme chez les adolescents français* (D^r A. J. Sasco, avec le concours de Mme M. Jambon, Association de Lutte Etudiante contre le Cancer, Lyon, France)

Une étude est en cours afin de procéder à une estimation du tabagisme chez des jeunes scolarisés âgés de 11 à 18 ans. Un total de 2600 élèves âgés de 11 à 15 ans choisis dans 16 collèges de Lyon et de sa région ont répondu à un questionnaire détaillé sur leur façon de fumer, les raisons pour lesquelles ils fument et leur attitude vis-à-vis de l'éducation pour la santé. Le même type de questionnaire est maintenant distribué à des lycéens (15-18 ans).

- iii) *Le tabagisme et ses interactions* (D^r R. Saracci)

On a préparé une revue des publications relatives aux principaux agents dont l'interaction avec le tabagisme intervient dans l'étiologie du cancer (amiante, radon, nickel, arsenic, chlorométhyléther, amines aromatiques, alcool); on y donne un aperçu des conséquences de ces interactions pour la santé publique ainsi que des indications sur l'étude des interactions en général¹⁴.

- d) *Deuxièmes cancers à la suite d'une chimiothérapie* (D^r J. Kaldor, D^r N. E. Day, Mme A. Arslan et Mme B. Kajo; avec le concours des chercheurs suivants: D^r P. Band, Cancer Control Agency of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; D^r R. Cartwright, Yorkshire Regional Cancer Organization, Leeds, Royaume-Uni; Professeur N. W. Choi, Manitoba Cancer Treatment and Research Foundation, Winnipeg, Manitoba, Canada; D^r E. A. Clarke and D^r N. Kreiger, Ontario Cancer Treatment and Research Foundation, Toronto, Ontario, Canada; D^r J. Cuzick, Imperial Cancer Research Fund, Londres; D^r N. E. Day, Medical Research Council, Cambridge, Royaume-Uni (à partir de septembre 1986); Mr A. Decker et D^r Z. Péter, Institut national d'Oncologie, Budapest; D^r M. Fiorentino, Hôpital civil de Padoue, Padoue, Italie; D^r P. Fraser, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres; D^r P. Ghadirian, Institut du Cancer de Montréal, Québec, Canada; D^r M. Hakama et D^r S. Karjalainen, Registre finlandais du Cancer, Helsinki; D^r M. Henry-Amar, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; D^r M. Koch, Cancer Registry, Edmonton, Alberta, Canada; D^r F. Langmark, Registre norvégien du Cancer, Oslo; D^r W. H. Mehnert, Registre national du Cancer, Berlin-Johannisthal; D^r F. Neal, Weston Park Hospital, Sheffield, Royaume-Uni; D^r F. Petterson, Hôpital Karolinska, Stockholm; D^r R. Pfeiffer, Clinique universitaire, Essen, République Fédérale d'Allemagne; D^r I. Pleško, Institut de Recherche sur le Cancer, Bratislava, Tchécoslovaquie; D^r V. Pompe-Kirn, Registre du Cancer de Slovénie, Ljubljana, Yougoslavie; D^r P. Prior, Birmingham Cancer Registry, Birmingham, Royaume-Uni; D^r S. Smith et D^r M. Stovall, University of Texas, Houston, TX, Etats-Unis d'Amérique; D^r H.-H. Storm, Registre danois du Cancer)

Le groupe international pour l'étude collective d'un deuxième cancer survenant à la suite de l'administration de cytostatiques¹⁵ a achevé la première phase de ses travaux — à savoir une étude

¹⁴ Saracci, R. (1987) *Epidemiol. Rev.*, 9 (sous presse).

¹⁵ Kaldor, J., Day, N. E., Band, P., Choi, N. W., Clarke, E. A., Coleman, M. P., Hakama, M., Koch, M., Langmark, F., Neal, F. E., Petterson, F., Pompe-Kirn, V., Prior, P. & Storm, H. H. (1987) *Int. J. Cancer*, 39, 571-585.

de cohorte sur l'incidence ultérieure des cancers chez des malades reconnus porteurs d'un cancer du testicule, d'un cancer de l'ovaire ou d'une maladie de Hodgkin. Onze registres du cancer fonctionnant à l'échelle de la population ont déterminé les chiffres observés et les chiffres calculés, en fonction des taux dans la population générale, pour 130 000 personnes suivies pendant une période allant jusqu'à 560 000 personne-années. Le tableau 8 donne le nombre de personne-années qu'a duré le suivi, ventilé en fonction du temps écoulé depuis le diagnostic du premier cancer. On a constaté que le risque relatif global d'un second cancer s'établissait à respectivement 1,3, 1,2 et 1,8 pour les trois cancers retenus comme indicateurs.

Tableau 8. Personne-années exposées à un risque total de deuxième tumeur primitive, par localisation du premier cancer et par période écoulée depuis le premier diagnostic

Premier cancer	Période écoulée depuis le diagnostic du premier cancer								
	<1	1-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30+	Total ^a
Cancer du testicule	11 598	34 029	25 986	14 581	7 079	2 532	762	122	124 801
Cancer de l'ovaire	54 458	99 190	61 289	31 423	13 893	3 995	846	104	302 385
Maladie de Hodgkin									
Hommes	11 718	28 819	17 656	7 598	2 914	609	138	18	78 139
Femmes	8 114	20 976	13 987	6 494	2 429	625	217	46	59 262

^a Contrairement aux totaux, les totaux partiels ne comprennent pas le Danemark

Le tableau 9 donne le risque relatif pour les localisations d'un second cancer présentant un fort excès par rapport aux valeurs attendues. Comme prévu, l'excès le plus frappant concerne la leucémie, en particulier de sous-types aigus et non lymphocytaires, suivie par la maladie de Hodgkin et le cancer de l'ovaire; le fait que l'étude ait permis de le mettre aussi nettement en évidence confirme l'intérêt des registres du cancer dans ce genre de travail. L'excès de lymphomes non hodgkiniens à la suite d'une maladie de Hodgkin concorde également avec les observations

Tableau 9. Risque relatif élevé de deuxième cancer (nombre de cas observés)

Deuxième cancer	Premier cancer			
	Cancer du testicule	Cancer de l'ovaire	Maladie de Hodgkin	
			Hommes	Femmes
Leucémie	1,7 (18)*	2,5 (94)**	10,3 (69)**	10,9 (37)**
Leucémie aiguë	2,0 (9)	4,1 (68)**	17,5 (53)**	15,8 (27)**
Lymphome non hodgkinien	2,7 (28)**	1,3 (45)	3,0 (15)**	3,1 (9)**
Cancer de la vessie	1,1 (30)	1,7 (75)**	1,2 (19)	2,2 (8)
Cancer du poumon	1,0 (75)	1,2 (104)	1,9 (89)**	2,2 (17)**
Cancer du tissu conjonctif	2,0 (7)*	3,1 (25)**	0,7 (1)	3,6 (3)
Cancer de l'os	0,8 (1)	2,5 (7)*	1,3 (1)	10,6 (4)**
Cancer de la peau (excepté le mélanome)	1,3 (82)	1,1 (125)	2,3 (37)**	2,1 (19)**

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

antérieures. On avait déjà signalé des cancers du poumon à la suite d'une maladie de Hodgkin mais jamais de façon aussi documentée que dans la présente étude. Parmi les autres excès de cancers imputables au traitement, on peut signaler le cancer de la vessie à la suite d'un cancer de l'ovaire, les cancers cutanés à l'exclusion des mélanomes à la suite d'une maladie de Hodgkin, le cancer des os à la suite d'une maladie de Hodgkin (chez les femmes) et le cancer du tissu conjonctif à la suite d'un cancer des ovaires.

Outre le traitement du premier cancer, le surdiagnostic, les erreurs de classification des métastases, l'erreur de diagnostic de la première tumeur, une confusion due à d'autres facteurs de risque ainsi que le rôle du premier cancer lui-même doivent être pris en considération pour expliquer l'excès de risque d'un second cancer par rapport à la valeur attendue d'après les taux observés dans la population générale.

Le groupe en charge de l'étude collective, qui, outre les 11 registres précités ayant participé à l'étude de cohorte, comporte plusieurs grands hôpitaux européens et encore d'autres registres, a pratiquement achevé la collecte des données relatives à une série d'études cas-témoins. L'objectif essentiel de ces études est de répondre à un certain nombre de questions précises sur le rôle de chimiothérapie dans l'étiologie d'un deuxième cancer. On retrouvera au tableau 10 la liste des localisations pour le deuxième cancer qui sont envisagées ainsi que le nombre de cas enregistrés aux fins de l'étude au 30 juin 1987. A chaque cas est adjoint un groupe de trois témoins, appariés pour ce qui est de l'âge, de l'année de diagnostic, de la localisation du premier cancer et de la durée de survie par rapport au cas, avec un résumé détaillé du dossier de traitement du premier cancer. C'est ainsi que sont dûment notés le nom de chaque médicament, la durée, la dose et l'intensité du traitement ainsi que la voie d'administration. Les doses de rayonnements aux organes sont calculées à partir des dossiers de radiothérapie de chacun des malades. En ce qui concerne les cas de leucémie et leurs témoins appariés, on procède également à une analyse des dossiers pour obtenir des données sur la toxicité médullaire résultant de la chimiothérapie du premier cancer.

Tableau 10. Nombre de cas de deuxième cancer au 30 juin 1987

Premier cancer	Deuxième cancer	Nombre de cas
Maladie de Hodgkin	Leucémie	76
	Poumon	73
Cancer de l'ovaire	Leucémie	58
	Vessie	38
Cancer du testicule	Leucémie	8
	Vessie	25

Il est prévu que l'analyse statistique de ces données commence en juillet 1987. On se propose de comparer l'activité cancérogène de différents médicaments dont on sait déjà qu'elle peut varier de plusieurs ordres de grandeur¹⁶, d'examiner l'effet du traitement, de son intensité et des doses administrées, d'examiner certains facteurs chronologiques tels que l'âge au moment de l'exposition ainsi que la durée du risque après le début et l'arrêt du traitement.

L'un des participants au groupe, à savoir le Registre du Cancer de la République démocratique allemande, a mené à bien une étude cas-témoin sur les leucémies observées après un cancer

¹⁶ Kaldor, J., Day, N. E. & Hemminki, K. (Soumis pour publication).

Tableau 11. Leucémie après cancer de l'ovaire et du sein en République démocratique allemande

	Cancer de l'ovaire	Cancer du sein
Nombre de cas de leucémie secondaire	12	93
Chimiothérapie (%)	83	17
Nombre de témoins	48	185
Chimiothérapie (%)	31	11
Risque relatif de leucémie associée :		
à une chimiothérapie	15,7	1,7
au cyclophosphamide	7,6	1,3

du sein et un cancer de l'ovaire et il en a publié les résultats^{17,18}. Etant donné que l'on a utilisé comme agent chimiothérapeutique pour le traitement de ces tumeurs au cours de la période d'étude presque exclusivement du cyclophosphamide, on a pu en évaluer l'effet leucémogène indépendamment de celui des autres agents cytostatiques. Le tableau 11 constitue une récapitulation des détails du traitement concernant les cas et les témoins et le tableau 12 fait ressortir la relation contre la dose totale de cyclophosphamide et le risque relatif de leucémie.

Tableau 12. Leucémie après traitement au cyclophosphamide

Dose totale (g)	Cancer de l'ovaire		Cancer du sein		Risque relatif combiné
	Leucémies	Témoins appariés	Leucémies	Témoins appariés	
0	1	23	56	132	1,0
< 10	3	3	6	15	1,5
10-29	3	3	0	2	3,3
30+	2	6	3	1	7,3
Inconnu	1	1	4	1	10,9

Une réunion s'est tenue en novembre 1985 à Heidelberg en collaboration avec le Centre allemand de Recherche sur le Cancer afin de faire se rencontrer des cliniciens, des spécialistes du laboratoire et des épidémiologistes intéressés par le problème des cancers dus à la chimiothérapie. Les discussions de la réunion, une fois mises en forme, ont fait l'objet d'une publication scientifique du CIRC¹⁹.

Il est prévu de poursuivre les études sur les effets à long terme de la chimiothérapie en collaboration avec des centres cliniques qui participent à l'Organisation européenne de Recherche et de Traitement du Cancer. Outre la poursuite des recherches sur la relation entre le risque d'un deuxième cancer et certains aspects particuliers de la thérapeutique, ces études se proposent d'évaluer l'intérêt que pourraient présenter, pour la prévision du risque de cancer à long terme, des mesures à court terme de la toxicité des anticancéreux telles que la dépression médullaire et les réarrangements chromosomiques.

¹⁷ Haas, J. F., Kittelmann, B., Mehnert, W. H., Staneczek, W., Möhner, M., Kaldor, J. & Day, N. E. (1987) *Br. J. Cancer*, **55**, 213-218.

¹⁸ Mehnert, W. H., Haas, J. F., Kittelmann, B., Staneczek, W., Möhner, M., Kaldor, J. & Day, N. E. (1986) In: Schmähl, D. and Kaldor, J., eds, *Carcinogenicity of Alkylating Cytostatic Drugs (Publications scientifiques du CIRC N° 78)*, Lyon, Centre International de Recherche sur le Cancer, pp. 203-221.

¹⁹ Schmähl, D. & Kaldor, J., eds (1986) *Carcinogenicity of Alkylating Cytostatic Drugs (Publications scientifiques du CIRC N° 78)*, Lyon, Centre International de Recherche sur le Cancer.

- e) *Etudes collectives sur la formation in vivo des composés N-nitrosés chez les sujets humains* (D^r H. Ohshima, D^r B. Pignatelli, D^r G. Maru, D^r J. Nair, Mr C. Malaveille, D^r M. Friesen, Mlle M. C. Bourgade, Mlle S. Calmels, Mme I. Brouet, Mme F. Ciroussel, D^r N. Muñoz, D^r J. Kaldor, D^r H. Bartsch, avec le concours des institutions extérieures indiquées ci-après)

Faisant suite aux études de faisabilité initiales, huit études sur la formation endogène des composés N-nitrosés chez l'homme sont actuellement en cours.

- i) *Lésions précancéreuses de l'estomac* (avec le concours des chercheurs ci-après: Professeur M. Crespi, D^r V. Casale et D^r V. Ramazzotti, Institut Regina Elena, Rome; D^r H. Leclerc, Institut National de la Santé et de la Recherche Scientifique, Villeneuve d'Ascq, France)

Sont inclus dans les études des malades 1) présentant une gastrite atrophique chronique avec ou sans métaplasie intestinale, 2) atteints d'anémie pernicieuse, 3) ayant subi une gastrectomie partielle. Les paramètres pris en considération sont les suivants: gastroscopie, prélèvement de suc gastrique à jeun, examen histologique de biopsies et dosage des acides aminés nitrosés dans l'urine après l'épreuve de la nitrosopoline (NPRO).

Les résultats²⁰ relatifs aux malades du groupe 1 indiquent que le suc gastrique prélevé sur ces malades a un pH plus élevé, que les bactéries y sont plus nombreuses et la concentration des nitrites plus forte que chez les témoins. Cependant, comparativement à ces derniers, les malades ne semblent pas excréter davantage de NPRO. La concentration urinaire de NPRO dépend du pH gastrique et c'est aux alentours de pH2 qu'on observe les valeurs maximales. La numération bactérienne n'est pas corrélée avec la concentration urinaire de NPRO. Les souches bactériennes isolées du suc gastrique des malades présentant une gastrite atrophique chronique forment des nitrosamines *in vitro* à pH7 à partir de certains précurseurs²¹.

En raison des insuffisances intrinsèques du test NPRO pour la mesure de la nitrosation à pH neutre et du fait que l'utilisation récente de plusieurs méthodes pour le dosage des composés N-nitrosés totaux conduit à des résultats contradictoires, on a mis au point une méthode plus fiable pour le dosage des dérivés N-nitrosés totaux dans l'urine. Cette méthode est actuellement utilisée pour l'analyse des prélèvements de suc gastrique provenant de malades porteurs de lésions précancéreuses (voir III.3.h.iii), avec en outre l'évaluation des altérations causées à l'ADN de la muqueuse gastrique sur des biopsies pratiquées à des fins diagnostiques sur le même malade).

- ii) *Etude dans les régions de forte ou faible incidence de cancer gastrique au Japon*²² (avec le concours du Professeur S. Kamiyama, Faculté de Médecine de l'Université d'Akita, Japon, et du D^r W. Zatonski, Institut d'Oncologie, Varsovie)

Trois échantillons d'urines de 24 heures ont été prélevés sur chaque membre d'un groupe de 104 habitants des régions à haut risque (Akita) et à faible risque (Iwate) de cancer gastrique du Japon septentrional, selon les modalités suivantes: 1) sans traitement, 2) après ingestion de proline

²⁰ Crespi, M. Ohshima, H., Ramazzotti, V. Muñoz, N. Grassi, A. Casale, V. Leclerc, N. Calmels, S., Cattoen, C., Kaldor, J. & Bartsch H. (1987) In: Bartsch, H., O'Neill, I. & Schulte-Hermann, R., eds, *Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer: Exposure and Mechanisms (Publications Scientifiques du CIRC N° 84)*, Lyon, Centre International de Recherche sur le Cancer, pp. 511-517.

²¹ Calmels, S., Ohshima, H., Crespi, M., Leclerc, H., Cattoen, C., & Bartsch, H. (1987) In: Bartsch, H., O'Neill, I. & Schulte-Hermann, R., eds, *Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer: Exposure and Mechanisms (Publications Scientific du CIRC N° 84)*, Lyon, Centre International de Recherche sur le Cancer, pp. 391-395.

²² Kamiyama, S., Ohshima, H., Shimada, A., Saito, N., Bourgade, M.-C., Ziegler, P. & Bartsch, H. (1987) In: Bartsch, H., O'Neill, I. & Schulte-Hermann, R., eds, *Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer: Exposure and Mechanisms (Publications Scientifiques du CIRC N° 84)*, Lyon, Centre International de Recherche sur le Cancer, pp. 497-502.

en trois prises quotidiennes et 3) après ingestion de proline + vitamine C en trois prises quotidiennes. Sur ces prélèvements, on a procédé au dosage des acides aminés *N*-nitrosés, des nitrates et des ions chlorure en tant qu'indicateurs de l'exposition. Les concentrations médianes de la NPRO et de l'acide *N*-méthyl-2 thiazolidine-carboxylique-4 (NMTCA) excrétées dans les urines des sujets non traités ne différaient pas sensiblement d'une région à l'autre; en revanche, la concentration de l'acide *N*-nitrosothiazolidine carboxylique-4 (NTCA) était sensiblement plus élevée chez les sujets de la région à haut risque. La consommation de sel, estimée d'après le taux de chlorures, était la même dans les deux régions. Après ingestion de proline, le taux de NPRO n'a augmenté de façon significative que chez les sujets de la région à haut risque; la prise de vitamine C a inhibé l'accroissement de la NPRO et n'a abaissé les taux d'acides aminés *N*-nitrosés que chez les sujets à haut risque. En revanche, les concentrations urinaires de nitrates étaient plus élevées chez les habitants de la région à faible risque que chez ceux de la région à haut risque. Les taux de nitrates étaient bien corrélés avec la consommation de légumes.

Ces résultats montrent que malgré une moindre consommation de nitrates par les habitants de la région à haut risque, leur capacité de nitrosation intragastrique est plus élevée; ce qui incite à penser qu'il existe, dans la nourriture des habitants de la région à faible risque, des facteurs qui inhibent cette nitrosation. Il apparaît également que la détermination des nitrates/nitrites dans la salive, les urines et le suc gastrique ne permet pas, à elle seule, de prévoir la réaction complexe de nitrosation qui se produit dans l'organisme. Les données fournies par une étude du même genre et qui est maintenant achevée, menée sur des ruraux et des citadins polonais, font actuellement l'objet d'une évaluation statistique.

iii) *Etude sur la corrélation entre l'excrétion urinaire de composés N-nitrosés et la mortalité par cancer en Chine*

A la suite d'une étude qui vient de s'achever dans le «xian» de Lin et le «xian» de Fan, deux secteurs de Chine du Nord, respectivement à haut et à faible risque de cancer de l'œsophage²³, on a prélevé des échantillons d'urine sur environ 1000 habitants de 26 «xian» de toute la Chine, sélectionnés sur la base des taux de mortalité par cancer de l'œsophage, de l'estomac et du foie. On a procédé ensuite au dosage des nitrates/nitrites, des acides aminés *N*-nitrosés et des thioethers²⁴. Dans chacun des 26 «xian», on a prélevé des échantillons d'urines de 12 heures sur une quarantaine d'hommes adultes. Sur chaque sujet, on a prélevé 2 échantillons d'urine, l'un après une dose de charge de proline et d'acide ascorbique, l'autre après une dose de charge de proline seule. On a dosé ensuite les acides aminés *N*-nitrosés et les nitrites/nitrates dans les échantillons groupés et recherché l'existence d'une corrélation entre les taux obtenus et la mortalité par cancer pour 100 000 sujets du sexe masculin dans la tranche d'âge 35–64 ans. Les premiers résultats ne font ressortir aucune corrélation nette entre le cancer de l'estomac ou le cancer du foie et la capacité de nitrosation (mesurée par le taux urinaire de NPRO après l'épreuve de charge à la proline ou au nitrate). En ce qui concerne le cancer de l'œsophage, on constate que les taux de mortalité tendent à présenter une association positive avec la capacité de nitrosation et négative avec le taux plasmatique d'ascorbate. Ces résultats militent en faveur de l'hypothèse selon laquelle des dérivés *N*-nitrosés d'origine endogène seraient associés à un risque accru de certains cancers, mais les composés en cause restent à identifier. Des études collectives sont prévues.

²³ Lu, S. H., Ohshima, H., Fu, H. M., Tian, Y., Li, F. M., Blettner, M., Wahrendorf, J. & Bartsch, H. (1986) *Cancer Res.*, **46**, 1485–1491.

²⁴ Chen, J., Ohshima, H., Yang, H., Li, J., Campbell, T. C., Peto, R. & Bartsch, H. (1987) In: Bartsch, H., O'Neill, I. & Schulte-Hermann, R., eds, *Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer: Exposure and Mechanisms (Publications scientifiques du CIRC N° 84)*, Lyon, Centre International de Recherche sur le Cancer, pp. 503–506.

- iv) *Etudes sur les chiqueurs de bétel et les ingrédients des chiques de bétel* (avec le concours du D^r S. V. Bhide, Cancer Research Institute, Tata Memorial Center, Bombay, Inde et du D^r U. Mohr, Faculté de Médecine de Hanovre, Hanovre, République Fédérale d'Allemagne

1) Afin de déterminer si des nitrosamines spécifiques du tabac (NST) et des nitrosamines spécifiques de la noix d'arec (NSNA) se forment *in vivo* dans la cavité buccale au cours de la mastication du bétel, des volontaires ont mâché des chiques contenant aussi de la proline et de l'acide ascorbique, et l'on a procédé à l'analyse d'échantillons de salive à la recherche de la NPRO, des NST et des NSNA²⁵.

En exprimant les résultats sous la forme du rapport de la NPRO (ng/ml) à la nicotine (mg/ml), il apparaît que tous les chiqueurs de bétel et tabac (CBT) présentent un accroissement des taux de NPRO après mastication de chiques de bétel et tabac additionnées de proline. On observe également un accroissement analogue de la teneur en NPRO chez les chiqueurs qui consomment du bétel sans tabac, lorsqu'on exprime les résultats sous la forme du rapport de la NPRO (ng/ml) à l'arécoline (mg/ml). Ces résultats donnent à penser que des composés *N*-nitrosés se forment dans la cavité buccale pendant la mastication des chiques de bétel et tabac ou de bétel seul. La présence d'acide ascorbique s'oppose à l'accroissement de la nitrosation de la proline chez seulement quatre chiqueurs de bétel et tabac sur dix et sur cinq chiqueurs de bétel seul sur dix. En revanche, dans les autres échantillons, la présence d'acide ascorbique accroît la teneur en NPRO. Ces observations sont en bon accord avec les données obtenues précédemment²⁶, données selon lesquelles il apparaît que certaines nitrosamines se forment dans la salive pendant la mastication de bétel et tabac ou de bétel seul.

2) Une étude histologique de longue durée a été effectuée sur des hamsters²⁷ recevant de la poudre de noix d'arec et une eau de boisson additionnée ou non de nitrite. Les résultats montrent que l'incidence des lymphomes est plus élevée chez les mâles recevant de la noix d'arec et du nitrite. Les analyses d'urine effectuées dans ce dernier groupe révèlent la présence d'acide *N*-nitroso-nipécotique, l'un des principaux métabolites des nitrosamines spécifiques de la noix d'arec, ce qui indique que les alcaloïdes de la noix d'arec subissent une nitrosation *in vivo*. L'un des produits de nitrosation, le méthylnitrosamino-3 propionitrile, est présent dans la salive des chiqueurs de bétel et se révèle être un puissant agent alkylant cancérigène chez le rat²⁸.

- 3) *Les effets d'un extrait de noix d'arec et de composés apparentés sur des cultures de cellules buccales humaines*²⁹ (D^r J. Nair et D^r H. Bartsch, avec le concours du D^r K. Sundqvist, du D^r J. M. Dypbukt et du D^r R. C. Grafström, Institut Karolinska, Stockholm)

Les effets d'un extrait aqueux de noix d'arec et de plusieurs alcaloïdes et composés *N*-nitrosés spécifiques de la noix d'arec ont été étudiés sur des cultures de cellules épithéliales et de fibroblastes humains. L'extrait provoque une diminution de la capacité de formation de colonies et de la vitesse de croissance des clones de cellules épithéliales qui est ramené à moins de 50% à la concentration

²⁵ Nair, J., Ohshima, H., Pignatelli, B., Friesen, M., Malaveille, C., Calmels, S. & Bartsch, H. (1986) In: Hoffmann, D. & Harris, C.C., eds, *New Aspects of Tobacco Carcinogenesis (Banbury Report 23)*, Cold Spring Harbor, NY, CSH Press, p. 45-61.

²⁶ Nair, J., Ohshima, H., Friesen, M., Croisy, A., Bhide, S. V. & Bartsch, H. (1985) *Carcinogenesis*, 6, 295-303.

²⁷ Ernst, H., Ohshima, H., Bartsch, H., Mohr, U. & Reichart, P. (1987) (soumis pour publication).

²⁸ Propkopczyk, B., Rivenson, A., Verlinato, P., Brunnemann, K. & Hoffmann, D. (1987) *Cancer Res.*, 47, 467-471.

²⁹ Sundqvist, K., Dypbukt, J. M., Nair, J., Bartsch, H. & Grafström, R. C. (1987) In: *European Association for Cancer Research Meeting, Helsinki*, June 1987, Abstract N° M37, p. 14.

de 10 mg/ml. Une exposition à des concentrations plus fortes a également entraîné une chute de la teneur en thiols et la formation de coupures monocaténares au niveau de l'ADN. Sur les huit composés tirés de la noix de bétel qui ont été étudiés, c'est le méthylnitrosamino-3 propionaldéhyde qui s'est révélé le plus actif eu égard à sa molarité et il a d'ailleurs entraîné une diminution sensible de la survie des cellules et de la teneur en thiols avec altération de l'ADN des cellules buccales à des concentrations comprises entre 0,1 et 0,3 mM. Pour obtenir des effets semblables, il a fallu utiliser des concentrations plus de dix fois plus élevées d'arécoline, de guvacoline ou de *N*-nitrosoguvacoline. L'arécaidine, la guvacine, la *N*-nitrosoguvacine et le *N*-nitrosométhylamino-3 propionitrile n'ont pas eu d'effet délétère sur les cellules jusqu'à des concentrations de 6 mM. Les effets cytotoxiques et génotoxiques provoqués par les composés spécifiques contenus dans certains extraits de noix de bétel peuvent être importants pour la compréhension du lien qui semble exister entre la mastication du bétel et la cancérisation de l'épithélium buccal humain ainsi que pour l'identification des produits actifs en cause.

- 4) *Formation d'espèces oxygénées réactives et d'hydroxy-8 désoxyguanosine dans l'ADN in vitro en présence de constituants de la chique de bétel* (D^r U. Nair, D^r J. Nair, Mme V. Bussachini-Griot et D^r M. Friesen; avec le concours de Mr R. A. Floyd, Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma City, OK, Etats-Unis d'Amérique)

On a étudié au moyen d'une technique de chimioluminescence³⁰ la formation d'espèces oxygénées réactives à partir de constituants de la chique de bétel. Les extraits aqueux de noix d'arec et de cachou se sont révélés capables de produire des anions superoxydes et du peroxyde d'hydrogène aux pH supérieurs à 9,5. La formation de l'ion O₂⁻ était favorisée par la présence de Fe²⁺, Fe³⁺ et Cu²⁺ mais inhibée par Mn²⁺. Dans des conditions analogues, l'extrait de tabac n'a pas produit d'espèces d'oxygénées réactives. On a observé que la salive inhibait la formation de l'anion superoxyde et du peroxyde d'hydrogène à partir des constituants de la chique de bétel. Par incubation de l'ADN aux pH alcalins en présence d'extrait de noix d'arec et de Fe³⁺ ou de cachou, il se forme de l'hydroxy-8 désoxyguanosine.

Afin d'étudier l'importance de la dégradation oxydative de l'ADN dans l'étiologie du cancer buccal chez les chiqueurs de bétel, on procède actuellement à des études sur les cellules épithéliales de la muqueuse buccale de chiqueurs de bétel ou de bétel et tabac, obtenues par exfoliation, afin de tenter de déterminer quel type de dégradation intervient au niveau des bases de l'ADN à la suite de cette attaque oxydante. A cet effet, on utilise une méthode de chromatographie en phase liquide à haute performance avec détection électrochimique pour doser l'hydroxy-8 désoxyguanosine dans l'ADN, qui sert d'indicateur de l'attaque oxydante par des espèces oxygénées réactives telles que O₂⁻, OH⁻ ou le peroxyde d'hydrogène.

- 5) *L'altération de l'ADN comme indicateur de l'exposition à la chique de bétel et au tabac* (D^r G. Maru, D^r M. Friesen, Mr C. Malaveille, D^r H. Oshima, D^r J. Kaldor et D^r H. Bartsch; avec le concours des chercheurs suivants: D^r S.V. Bhide et D^r J. Nair, Cancer Research Institute, Tata Memorial Center, Bombay, Inde; D^r R. C. Grafström et D^r K. Sundqvist, Institut Karolinska, Stockholm; et D^r G. Obe, Université libre de Berlin, Berlin-Ouest, République Fédérale d'Allemagne; travaux bénéficiant d'une subvention des NIH 1U01 CA 43176-01)

³⁰ Nair, U., Floyd, R. A., Nair, J., Bussachini, V., Friesen, M. & Bartsch, H. (1987) *Chem.-biol. Interact.* (sous presse).

En vue de mettre au point, valider et appliquer des méthodes permettant la détection de l'altération de l'ADN en tant que marqueur biologique de l'exposition des chiqueurs de bétel et tabac aux agents cancérigènes, on a mis sur pied un programme collectif dans le cadre duquel de l'ADN provenant a) de réactions *in vitro* avec des NSP, des NSNA, des alcaloïdes de la noix d'arec et des extraits aqueux de tabac/noix d'arec, b) des tissus d'animaux traités (rats et hamsters), c) de cellules épithéliales buccales humaines en culture et d'explants traités *in vitro* et enfin d) de cellules épithéliales buccales obtenues par exfoliation sur des chiqueurs habituels de bétel et de bétel et tabac ainsi que sur des non-chiqueurs et non-fumeurs, sera soumis à des analyses à la recherche d'adduits cancérigènes-ADN, d'attaques oxydantes au niveau des bases nucléiques, de ruptures caténares de l'ADN et de micronoyaux.

On a procédé au prélèvement de tissus sur des animaux traités et à l'exfoliation de cellules de la muqueuse buccale sur 97 volontaires ayant l'une ou l'autre de ces habitudes et l'on procède actuellement aux opérations d'isolement de l'ADN. Des frottis de cellules épithéliales buccales obtenues par exfoliation sur 23 volontaires ayant l'une ou l'autre de ces habitudes sont également traités en vue d'une détermination de la fréquence des micronoyaux.

- v) *Etudes sur des malades atteints de cancer de la vessie* (avec le concours du D^r P. Vincent, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France, du D^r N. M. El-Torkey, Université du Caire, Le Caire et du D^r M. Ramses, Tanta, Egypte)

Plusieurs études épidémiologiques ont conduit à penser que l'infection des voies urinaires peut être un facteur de risque du cancer de la vessie. On a émis l'hypothèse que ce risque serait lié à la formation *in vivo* de nitrosamines, toutefois aucune étude d'envergure n'a été effectuée sur la présence et la formation de composés *N*-nitrosés en rapport avec le type et l'abondance de la flore bactérienne présente dans les urines infectées.

C'est pourquoi des échantillons d'urine provenant de 31 malades porteurs d'infections urinaires et de 31 témoins ont été réalisés à la recherche de nitrosamines volatiles, d'acides aminés nitrosés, des dérivés *N*-nitrosés totaux et des nitrites/nitrates³¹. On a constaté que la concentration de la *N*-nitrosodiméthylamine était en augmentation sensible dans les urines infectées par *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* et *Klebsiella pneumoniae*. Les taux de nitrite, de NPRO et de dérivés *N*-nitrosés totaux présentaient également une augmentation sensible chez les patients porteurs d'une bactériurie lorsque les quantités étaient rapportées à la molarité de la créatinine. Sur 14 souches bactériennes isolées, 12 se sont révélées capables de catalyser la nitrosation de la morpholine à pH neutre. Ces résultats donnent à penser que des dérivés *N*-nitrosés peuvent se former *in vivo* dans la vessie infectée, expliquant ainsi que les infections urinaires peuvent entraîner un risque accru de cancer vésical.

La bilharziose, maladie endémique qui sévit dans la vallée du Nil en Egypte, serait liée au risque accru de cancer vésical observé dans cette région. Pour vérifier l'hypothèse selon laquelle la flore bactérienne présente dans les urines contribue à la production de nitrites et de *N*-nitrosamines cancérigènes, on a prélevé environ 80 échantillons d'urine parmi les groupes suivants: 1) sujets porteurs d'une infestation à *Schistosoma haematobium*, 2) sujets présentant une bactériurie, 3) sujets présentant à la fois une bactériurie et une infestation à *S. haematobium* et enfin 4) témoins en bonne santé. Ces échantillons ont été analysés en vue de la détermination de la numération bactérienne, de la présence d'œufs de *S. haematobium*, ainsi qu'à la recherche des nitrates/nitrites, des *N*-nitrosamines volatiles, des acides aminés *N*-nitrosés et des agents mutagènes. Bien que les

³¹ Ohshima, H., Calmels, S., Pignatelli, B., Vincent, P. & Bartsch, H. (1987) In: Bartsch, H., O'Neill, I. & Schulte-Hermann, R., eds, *Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer: Exposure and Mechanisms (Publications scientifiques du CIRC N° 84)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 384-390.

échantillons d'urine prélevés sur des malades présentant une infection bactérienne et une infestation à *S. hematobium* présentent une teneur plus importante en nitrosamines volatiles, les résultats ne sont pas statistiquement significatifs. Le pouvoir mutagène des urines ne varie pas sensiblement d'un groupe à l'autre mais il est en bonne corrélation avec la présence du tabagisme, facteur qui introduit une confusion dont il n'a pas pu être tenu compte dans cette étude.

Lors d'une étude de faisabilité, des cellules urothéliales ont été prélevées par exfoliation sur des sujets des quatre groupes précités et on y a recherché la présence de cellules micronucléées (avec le concours du D^r H. F. Stich, Vancouver, BC, Canada). Le nombre limité d'échantillons n'a pas permis une analyse statistique des résultats, mais l'intérêt pratique de cette méthode a pu être confirmé en vue d'études ultérieures.

- vi) *Formation de N-nitrosamines sous l'action de bactéries* (Mlle S. Calmels et D^r H. Ohshima avec le concours des chercheurs suivants: D^r H. S. Rosenkranz, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, Etats-Unis d'Amérique; Professeur A. R. Gounot, Université Claude-Bernard, Lyon, France et D^r M. Chippaux, Centre national de la Recherche scientifique, Marseille, France)

On a montré sans doute possible que les bactéries catalysaient la nitrosation à pH neutre^{32, 33} mais les caractéristiques biochimiques de ce phénomène et son intérêt clinique chez l'homme n'ont pas été étudiés. Le criblage des bactéries isolées sur des sujets humains en fonction de leur activité nitrosante va donc se poursuivre. Sur 30 souches bactériennes isolées du suc gastrique prélevé sur des malades porteurs d'une gastrite chronique atrophique ou d'un ulcère gastroduodéal, onze ont manifesté une activité nitrosante (intervalle de variation: 1 à 308 nmol de *N*-nitrosomorpholine formées par mg de protéine et par heure). Sur 14 souches isolées de malades atteints d'infection urinaire, 12 se sont également montrées capables de catalyser la nitrosation de la morpholine (intervalle de variation: 2 à 86 nmol de *N*-nitrosomorpholine formées par mg de protéine et par heure).

Afin de préciser le mécanisme de nitrosation bactérienne, on a étudié l'effet des conditions de culture sur l'induction de l'activité nitrosante chez *E. coli*, *Proteus morgani* et *Pseudomonas aeruginosa*. Chez *E. coli* et *P. morgani*, 1) l'activité nitrosante est induite en anaérobiose en présence de nitrate, 2) l'induction de l'activité nitrosante et celle de l'activité de la nitrate-réductase sont peut-être corrélées et enfin 3) lorsqu'on remplace le nitrate par du nitrite dans le milieu de culture, l'effet sur l'induction de l'activité nitrosante est nul. En revanche, chez *P. aeruginosa*, l'activité nitrosante est induite aussi bien par les nitrites que par les nitrates, ce qui laisse à penser qu'il existe une autre voie de nitrosation bactérienne³⁴. L'intervention de la nitrate-réductase dans la nitrosation bactérienne est encore confirmée par l'analyse de certains mutants de *E. coli* chez lesquels il y a eu délétion des gènes de structure de la nitrate/nitrite-réductase. La souche *E. coli nar GHI*, qui est carencée en nitrate-réductase, ne présente pas d'activité nitrosante, alors que la perte de l'activité de la NADH-, de la formiate-, ou de la nitrite-réductase dépendante du glucose ne modifie pas l'aptitude de *E. coli* à catalyser la nitrosation³⁵.

Des travaux sont en cours en vue de préciser le mécanisme de la nitrosation catalysée par la nitrate-réductase et d'identifier les substrats aminés nitrosables qui présentent des variations de spécificité pour l'enzyme (ou les enzymes) de nitrosation chez *E. coli*, *P. morgani* et *P. aeruginosa*.

³² Calmels, S., Ohshima, H., Vincent, P., Gounot, A.-M. & Bartsch, H. (1985) *Carcinogenesis*, 6, 911-915.

³³ Leach, S., Challis, B., Cook, A., Hill, M. & Thompson, M. (1985) *Biochem. Soc. Trans.*, 249, 5321.

³⁴ Calmels, S., Ohshima, H., Rosenkranz, H. S., McCoy E. & Bartsch, H. (1987) *Carcinogenesis* (sous presse).

³⁵ Calmels, S., Ohshima, H. & Bartsch, H. (1987) (soumis pour publication).

- vii) *Etudes sur des malades atteints du cancer du foie* (D^r H. Ohshima, D^r D. Shuker et D^r M. Parkin, avec le concours du D^r N. Habib, Hôpital de Paris, Villejuif, France, du D^r S. H. Chan et du D^r C. J. Oon, Department of Medicine, Singapore general Hospital, Singapour et du D^r P. Srivatanakul, Institut national du Cancer, Bangkok)

Bien que l'hépatite B et l'exposition aux aflatoxines aient été associées au cancer du foie, on n'a pas étudié chez les malades atteints de ce cancer l'exposition aux *N*-nitrosamines (dont beaucoup sont hépatocancérogènes chez l'animal d'expérience) en liaison avec cette infection. On a récemment montré qu'une fois activés, les macrophages sont capables de synthétiser des nitrates/nitrites et des agents de nitrosation susceptibles de conduire à la formation de nitrosamines^{36, 37}; ces réactions de nitrosation par l'intermédiaire des macrophages pourraient revêtir une certaine importance dans les maladies infectieuses et inflammatoires.

Afin de mesurer l'exposition aux composés *N*-nitrosés, on travaille actuellement à recueillir des échantillons d'urine sur les sujets suivants: 1) porteurs de l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) présentant une hépatite évolutive, 2) porteurs de l'HBsAg indemnes d'hépatite évolutive et 3) témoins. Les échantillons seront analysés en vue de la détermination des nitrates et des acides *N*-nitrosoaminés ainsi que de la recherche de purines alkylées.

L'association entre le carcinome hépatocellulaire et la cirrhose est bien connue, encore que le rôle étiologique et pathologique de la cirrhose dans le développement de ce cancer ne soit pas parfaitement élucidé. A la suite des premiers résultats selon lesquels les quantités de NPRO et d'acide *N*-nitrosométhylthiazolidine-carboxylique, excrétées par les cirrhotiques, sont environ trois fois plus élevées que chez les témoins, on collecte maintenant davantage d'échantillons d'urine chez ces patients. L'épreuve de la NPRO est utilisée pour déterminer s'il se forme davantage de *N*-nitrosamines chez les cirrhotiques.

- viii) *Identification de nouveaux acides aminés nitrosés dans l'urine humaine* (D^r H. Ohshima, D^r M. Friesen, Mme L. Garren, Mlle M.-C. Bourgade et D^r H. Bartsch)

Nous avons déjà signalé la présence, dans l'urine humaine, de NPRO et de *N*-nitrososarcosine et, plus récemment, de deux acides *N*-nitrosoaminés contenant du soufre, à savoir l'acide *N*-nitrosothiazolidine-carboxylique et son dérivé méthylé en position 2^{38, 39}. Trois nouveaux acides *N*-nitrosoaminés ont maintenant été reconnus dans l'urine humaine: l'acide (*N*-nitroso-*N*-méthylamino)-3 propionique, l'acide *N*-nitrosoazétidine-carboxylique-2 et l'acide *N*-nitrosotétrahydro-4*H*-thiazine-1,3 carboxylique-4.

- ix) *Identification dans les denrées alimentaires des précurseurs aminés de dérivés mutagènes N-nitrosés à action directe* (D^r H. Ohshima, Mme I. Brouet, Mr C. Malaveille, Mme A. Hautefeuille, D^r M. Friesen et D^r H. Bartsch)

Il a été indiqué que des composés *N*-nitrosés à action directe, tels que la *N*-méthyl, *N*'-nitro-*N*-nitrosoguanidine, induisaient des cancers de l'aire glandulaire gastrique chez l'animal

³⁶ Hibbs, J. B., Taintor, J. R. & Vavrin, Z. (1987) *Science*, **235**, 473.

³⁷ Stuehr, D. J. & Marletta, M. A. (1985) *Proc. nat. Acad. Sci. USA*, **82**, 7738.

³⁸ Ohshima, H., O'Neill, I. K., Friesen, M., Béréziat, J.-C. & Bartsch, H. (1984) *J. Cancer Res. clin. Oncol.*, **108**, 121-128.

³⁹ Nair, J., Ohshima, H., Pignatelli, B., Friesen, M., Malaveille, C., Calmels, S. & Bartsch, H. (1986) *In: Hoffmann, D. & Harris, C. C., eds, New Aspects of Tobacco Carcinogenesis (Banbury Report 23)*, Cold Spring Harbor, NY, CSH Press, pp. 45-62.

d'expérience. L'exposition de l'homme à de tels composés, par suite de leur formation intragastrique, pourrait constituer un important risque de cancer de l'estomac. Selon plusieurs équipes, le poisson à la japonaise, la sauce de soja, le chou chinois au vinaigre et la fève produisent des agents mutagènes à action directe lorsqu'on les traite par des nitrites. Nous avons récemment constaté que l'on obtient un puissant agent mutagène à action directe par nitrosation de divers produits à base de poisson fumé dont la consommation a pu être associée à un risque accru de cancer de l'estomac en Europe du Nord. On procède actuellement à l'isolement et à l'identification structurale des dérivés aminés qui en constituent les précurseurs dans ces produits alimentaires.

x) *Neuvième réunion internationale sur les composés N-nitrosés: expositions, mécanismes et rapports avec le cancer chez l'homme* (D^r H. Bartsch et D^r I. O'Neill)

La neuvième réunion internationale sur les composés N-nitrosés s'est tenue à Baden, Autriche, du 1^{er} au 5 septembre 1986 sous le patronage du Ministère autrichien de la Santé et de la Protection de l'Environnement; elle a été organisée par le CIRC et cofinancée par l'Institut national du Cancer des Etats-Unis d'Amérique et un certain nombre de firmes industrielles.

Cette réunion a attiré 200 participants de 24 pays, qui ont soumis des articles et fait des exposés sur les composés nitrosés et leurs précurseurs, contributions dont le résumé figure dans le rapport de la réunion⁴⁰. Les débats de la réunion ont été publiés en 1987 dans la *Publication scientifique du CIRC N° 84: Relevance of N-nitroso Compounds to Human Cancer: Exposures and Mechanism*, publiée sous la direction de H. Bartsch, I. O'Neill et R. Schulte-Hermann. Les travaux de la huitième réunion ont fait l'objet de la *Publication scientifique du CIRC N° 57*. La prochaine réunion se tiendra à Pékin en 1989 et s'intitulera: «Les composés nitrosés, les mycotoxines et la fumée de tabac: leurs rapports avec les cancers chez l'homme». Elle sera organisée conjointement avec l'Académie chinoise de Médecine préventive et des Sciences médicales.

f) *Caractérisation de substances biologiquement actives dans des mélanges complexes d'origine environnementale: les produits de pyrolyse de l'opium et leur rôle éventuel dans le cancer de l'œsophage en Iran* (D^r M. Friesen, D^r I. K. O'Neill, Mr C. Malaveille, Mme L. Garren, Mme A. Hautefeuille, D^r N. E. Day et D^r H. Bartsch)

Des études de laboratoire et des études épidémiologiques antérieures⁴¹⁻⁴³ ont montré qu'il semble exister une association entre l'ingestion de pyrolysats d'opium, certaines carences alimentaires et la forte incidence du cancer de l'œsophage relevée dans le nord-est de l'Iran. Neuf des plus abondants composés mutagènes présents dans des pyrolysats de morphine ont été caractérisés: ce sont tous des hétérocycles hydroxyphénanthréniques substitués.

Chez *Salmonella typhimurium* TA98, on a noté un pouvoir mutagène en présence d'homogénats de foie de rat variant de 1 à 4 ordres de grandeur, l'un des composés étant mille fois plus actif que le benzo [a] pyrène. Ces composés sont transformés par une préparation de microsomes de foie de rat en phénols et en dihydrodiols, des oxydes d'arène étant les mutagènes ultimes. On a mis en évidence leur formation et leurs réactions par capture *in vitro* dans l'éthanethiol et caractérisation ultérieure de l'éthylsulfure qui en résulte. L'activité biologique de ces composés est liée à leur

⁴⁰ Bartsch, H. & O'Neill, I. K. (1987), *Cancer Res.* (sous presse).

⁴¹ Friesen, M., O'Neill, I. K., Malaveille, C., Garren, L., Hautefeuille, A., Cabral, J. R. P., Galendo, D., Lasne, C., Sala, M., Chouroulinkov, I., Mohr, U., Turusov, V., Day, N. E. & Bartsch, H. (1985) *Mutat. Res.*, **150**, 177-191.

⁴² Ghadirian, P., Stein, G. F., Gorodetzky, C., Roberfroid, M. B., Mahon, C. A. T., Bartsch, H. & Day, N. E. (1985) *Int. J. Cancer*, **35**, 593-597.

⁴³ Friesen, M., O'Neill, I. K., Malaveille, C., Garren, L., Hautefeuille, A. & Bartsch, H. (1987) *Carcinogenesis*, **8**, 1423-1432.

structure hétérocyclique, et il semble que les métabolites réactifs ultimes soient des carbocations stabilisés par résonance sous forme de méthylures de quinone ou de quinimine.

Ces études, qui sont maintenant achevées, apportent un argument supplémentaire en faveur du rôle des pyrolysats d'opium comme facteurs étiologiques du cancer de l'œsophage dans le nord-est de l'Iran.

- g) *Ochratoxine A: relations avec une néphropathie et le cancer de la vessie* (D^r M. Castegnaro, Mr J.-C. Béréziat, Mlle J. Michelin, D^r L. Broussolle et D^r H. Bartsch; avec le concours du D^r I. N. Chernozemsky, du D^r T. Pektova et du D^r I. Nikolov, Institut d'Oncologie, Sofia, ainsi que du D^r J. Idle, St Mary's Hospital Medical School, Londres)

i) *Etudes de terrain et études cliniques*

Lors d'un symposium qui s'est tenu pendant le quatorzième Congrès international de l'UICC sur le Cancer à Budapest en août 1986, on a fait le bilan des éléments qui militent en faveur d'un rôle étiologique de l'ochratoxine A dans la néphropathie endémique observée dans les Balkans et l'apparition de tumeurs des voies urinaires. Un rapport de cette réunion a été publié⁴⁴.

L'ochratoxine A, une mycotoxine néphrotoxique, se rencontre dans des céréales produites et stockées localement, en quantité plus élevée dans une zone du district de Vratza en Bulgarie où l'on note une forte incidence de néphropathie endémique balkanique et de tumeurs des voies urinaires que dans les secteurs où l'incidence de ces affections est basse⁴⁵. Au cours d'une étude pilote, on a constaté que 65 % des céréales et des haricots consommés par les familles atteintes de cette maladie et vivant dans la région de forte incidence étaient contaminés par de l'ochratoxine A alors que dans les ménages indemnes, 19 % seulement des échantillons l'étaient⁴⁴. Les prélèvements et les analyses se poursuivent afin de confirmer ces observations.

Trois cent douze échantillons de sang ont été recueillis au total sur des habitants des régions avec ou sans néphropathie balkanique endémique et tumeur des voies urinaires et ont été soumis à un dosage de l'ochratoxine A (tableau 13)⁴⁶. Le sérum des malades contenait plus souvent de l'ochratoxine A et à des concentrations plus élevées que celui des personnes en bonne santé provenant de familles saines vivant dans des villages affectés ou non affectés par la maladie. Ces résultats corroborent ceux des analyses bromatologiques.

On procède actuellement à l'amélioration d'une méthode d'analyse de l'ochratoxine A et de son métabolite hydroxy-4 dans l'urine afin d'atteindre la limite de détection extrêmement basse qui est nécessaire. Ces échantillons d'urine ont été prélevés sur les mêmes groupes que ceux sur lesquels on avait recueilli des échantillons de sang.

Nombre de cancérogènes de l'environnement exigent, pour exercer leurs effets cancérogènes ou toxiques, la présence d'un métabolisme oxydatif catalysé par des mono-oxygénases dépendant du cytochrome P450. C'est pourquoi l'on a utilisé la débrisoquine comme substance-sonde pour étudier la capacité des différents sujets à cet égard en répartissant 691 personnes en groupes selon le schéma suivant : 1) sujets sains habitant des villages non touchés par la néphropathie balkanique endémique ou des tumeurs des voies urinaires ; 2) sujets sains habitant des villages touchés par ces affections ; 3) sujets présentant une néphropathie balkanique endémique et 4) sujets suspectés d'être atteints d'une telle maladie. Les résultats, qui sont présentés au tableau 14, confirment ceux

⁴⁴ Castegnaro, M., Bartsch, H. & Chernozemsky, I. (1987) *Cancer Res.*, 47, 3608-3609.

⁴⁵ Petkova-Bocharova, T. & Castegnaro, M. (1985) *Food Addit. Contamin.*, 2, 267-270.

⁴⁶ Petkova-Bocharova, T., Chernozemsky, I. & Castegnaro, M. (1987) *Food Addit. Contamin.* (sous presse)

Tableau 13. Ochratoxine A dans des prélèvements sanguins de personnes habitant des zones de Bulgarie avec ou sans néphropathie endémique

Groupe ^a	Nbre de personnes examinées	Présence d'ochratoxine A						Concentration moyenne ± σ
		Totaux		1-2 ng/g		2 ng/g		
		Nb	%	Nb	%	Nb	%	
I Malades avec TU et/ou NE	61	16	26,3 ^b	9	14,8	7	11,5	20,3 ± 9,7
II Personnes saines issues de familles avec TU et/ou malades avec une NE	63	10	15,8	6	9,5	4	6,3	14,5 ± 7,6
III Personnes saines issues de familles saines vivant dans des villages endémiques	63	7	11,1 ^b	5	7,9	2	3,2	12,5 ± 3,5
IV Personnes saines de villages épargnés dans une zone endémique	60	7	11,6 ^b	5	8,3	2	3,3	15,0 ± 4,2
V Personnes saines de villages épargnés dans une zone non endémique	65	5	7,7 ^b	4	6,2	1	1,5	10,01

^a TU, tumeur urinaire ; NE, néphropathie endémique.

^b Les différences entre le groupe I et le groupe III et entre le groupe IV et le groupe V sont statistiquement significatives.

de l'étude pilote⁴⁷, à savoir que dans la population constituée de sujets présentant une néphropathie, les malades qui présentent un métabolisme déficient sont les moins nombreux (rapport métabolique >3) et les sujets présentant une forte capacité oxydative (rapport métabolique <0,8) sont plus nombreux que dans la population saine habitant les régions touchées ou non touchées par cette néphropathie.

- ii) *Métabolisme des drogues chez des souches de rats ayant le phénotype métaboliseur faible ou métaboliseur fort de la débrisoquine et de l'ochratoxine A* (D^r M. Castegnaro, D^r M. Ahotupa, D^r E. Hietanen, D^r P. Arvela, Mr C. Malaveille, Mlle A.-M. Camus et Mr L. Broussole)

On a proposé d'utiliser l'hydroxylation en 4 de la débrisoquine *in vivo* pour mesurer la capacité individuelle à assurer la métabolisation oxydative d'une drogue et classer les êtres humains en petits métaboliseurs (PM) ou grands métaboliseurs (GM). Les PM semblent être exposés à un risque moindre que les GM pour certains types de cancer d'origine environnementale. Afin d'élucider les mécanismes qui sont à la base de ce phénomène, on a sélectionné des rates de souches DA ou Lewis sur la base de leurs phénotypes PM ou GM. Nous avons déjà montré que les souches PM et GM se distinguent également quant à leur capacité de métaboliser l'ochratoxine A *in vitro*⁴⁸, différence qui se retrouve maintenant *in vivo*. C'est la première fois qu'il est fait état d'un

⁴⁷ Richtie, J. C., Crothers, M. J., Idle, L. R., Grieg, J. B., Connors, T. A., Nikolov, I. G. & Chernozemsky, I. N. (1983) In: Sirahinie, S. & Stefanovie, V., eds, *Proceedings of the 5th Symposium on Endemic Balkan Nephropathy (Current Research in Endemic Balkan Nephropathy)*, Sofia, Institut d'Oncologie, pp. 23-27.

⁴⁸ Hietanen, E., Malaveille, C., Camus, A.-M., Béréziat, J.-C., Brun, G., Castegnaro, M., Michelon, J., Idle, J. R. & Bartsch, H. (1986) *Drug Metab. Disposition*, **14**, 118-126.

Tableau 14. Pourcentage de sujets présentant une néphropathie endémique avec un rapport métabolique exceptionnel

Rapport métabolique	Groupe d'individus ^a			
	1	2	3	4
< 0,8	65,7	61,4	71,8	70,2
> 3,0	11,3	11,6	2,7	9,7
> 10,0	2,9	5,8	0,9	3,2

^a 1, Sujets sains venant de villages sans néphropathie endémique balkanique ou sans tumeur urinaire ; 2, sujets sains venant de villages avec tumeurs et néphropathie ; 3, sujets porteurs d'une néphropathie ; 4, sujets supposés atteints de néphropathie

cancérogène d'origine naturelle présentant un polymorphisme du métabolisme oxydatif. Une autre substance-sonde, la spartéine, présente également un polymorphisme métabolique du même type et c'est pourquoi elle est actuellement soumise à la même expérimentation.

Etant donné que l'activité *in vitro* de la 4-hydroxylase de l'ochratoxine A hépatique rénale s'est révélée beaucoup plus basse chez les rats DA que chez les rats Lewis⁴⁹, on a effectué une étude *in vivo* sur les mêmes souches de rats. Ces rats ont reçu de l'ochratoxine A à raison de 1,5 mg/kg de poids corporel cinq fois par semaine pendant huit semaines. On a procédé à des prélèvements d'urine la première, troisième, cinquième, septième et huitième semaine et procédé au dosage de l'ochratoxine A et de son métabolite hydroxy-4. Le rapport des concentrations du composé initial et de son métabolite a toujours été plus élevé chez les rats DA que chez les rats Lewis, ce qui confirme les résultats de l'étude *in vitro*: Les rates DA ont donc une 4-hydroxylase dont l'activité est deux à quatre fois plus faible que celle des rats Lewis.

iii) *Mécanisme de la toxicité induite par l'ochratoxine A et cancérogénicité possible*⁵⁰ (D^r A. D. Rahimtula, Mr J.-C. Béréziat, Mme V. Bussacchini-Griot et Mr H. Bartsch)

On ignore par quel mécanisme s'exerce la toxicité de l'ochratoxine A; toutefois, on peut considérer comme probable l'induction d'un stress oxydant et la formation d'une liaison covalente avec des macro-molécules tissulaires essentielles. Nous avons observé que l'incubation de l'ochratoxine A en présence de microsomes hépatiques de rat et de NADPH entraîne une forte augmentation de la peroxydation des lipides et la formation d'une proportion importante de liaisons covalentes avec les protéines microsomiques. Il a été montré que le cytochrome P450 n'intervenait pas dans ces processus. La peroxydation des lipides s'accompagne au début de la formation spécifique d'hydroxy-4 ochratoxine A (4S) qui pourrait en principe servir d'indicateur de cette peroxydation. L'adjonction d'un anti-oxydant, le butyl-hydroxytoluène, a supprimé la peroxydation des lipides, considérablement réduit le taux de liaison aux protéines et la formation d'hydroxy-4 ochratoxine A (4S). En outre, l'aptitude de plusieurs analogues de l'ochratoxine A à stimuler cette peroxydation des lipides se corrèle parfaitement avec ce qu'on sait de leur toxicité chez le poulet. Par ailleurs, l'administration d'ochratoxine A à des rats a stimulé la peroxydation des lipides *in vivo* comme le montre l'augmentation, d'un facteur supérieur à 2, du taux d'exhalation de l'éthane.

⁴⁹ Hietanen, E., Bartsch, H., Castegnaro, M., Malaveille, C., Michelon, J. & Broussolle, L. (1985) *J. Pharmacol. Clin.*, **4**, 71-78.

⁵⁰ Rahimtula, A. D., Béréziat, J.-C., Bussacchini-Griot, V. & Bartsch, H. (soumis pour publication).

L'existence d'une dégradation oxydante induite par l'ochratoxine A est en accord avec l'observation que nous avons faite lors de nos premiers travaux, à savoir qu'il se produit une augmentation importante (facteur 2) du taux d'hydroxy-8 désoxyguanosine dans l'ADN extrait des reins de rats traités par l'ochratoxine A. Il a été montré antérieurement que les résidus oxyguanosine de l'ADN subissent une hydroxylation en position C-8 *in vitro* et *in vivo* conduisant à la formation d'hydroxy-8 désoxyguanosine, sous l'action de divers agents générateurs de radicaux oxygénés. Le fait que nous n'ayons pu mettre en évidence des adduits ADN-ochratoxine A dans les reins ou le foie des animaux traités par la méthode de postmarquage au ^{32}P mise au point par Randerath et ses collaborateurs pour des adduits ADN-hydrocarbures aromatiques polycycliques, s'inscrit dans la ligne de cette hypothèse.

Les souches Lewis (GM) et DA (PM) présentent, pour le gène qui assure la régulation de débrisoquine-4-hydroxylase, un polymorphisme génétique qui rappelle le polymorphisme du métabolisme chez l'homme. On a montré que l'ochratoxine A était métabolisée plus efficacement par le rat Lewis *in vivo* et par ses microsomes *in vitro*. En outre, l'administration d'ochratoxine A a conduit à une augmentation sensible du taux d'exhalation d'éthane chez les rats Lewis, à l'exclusion des rats DA. Ces résultats incitent à penser que la peroxydation des lipides pourrait jouer un rôle dans la toxicité de l'ochratoxine A alors que le type de cytochrome P450 présent pourrait avoir un effet modérateur. Des travaux sont actuellement en cours afin de vérifier cette hypothèse.

- iv) *Corrélation de la nécrose papillaire rénale associée à la prise d'analgésiques, avec l'hyperplasie/carcinome urothélial du bassinet et de l'uretère* (Directeur de recherches D^r P. H. Bach, Roben Institute of Industrial and Environmental Health and Safety, University of Surrey, Guilford, Royaume-Uni; DEC/83/03)

L'association entre la nécrose papillaire rénale et le carcinome urothélial supérieur d'une part et l'utilisation d'analgésiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens d'autre part est un fait bien établi. Ces recherches ont pour but d'utiliser des composés papillotoxiques types comme sondes moléculaires pour l'étude de la nécrose papillaire rénale et de ses relations avec le carcinome urothélial. Des progrès ont été réalisés dans l'obtention de modèles de carcinome urothélial supérieur au moyen d'un composé cancérigène, la *N*-nitrosobutyl (hydroxy-4-butyl) amine. Le modèle présente beaucoup de caractères anatomopathologiques semblables à ceux que l'on rencontre chez des sujets humains qui font un abus d'analgésiques⁵¹. L'ochratoxine A, une substance néphrotoxique, fait l'objet d'une étude sur ces modèles animaux.

- h) *Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme* (D^r H. Vainio, D^r L. Shuker, Mme L. Haroun, Mr J. Wilbourn, D^r A. Tossavainen, Mme C. Partensky et Mme I. Peterschmitt. Ont contribué à ce programme les membres ci-après d'autres unités: D^r N. Day, D^r J. Estève, D^r C. S. Muir, D^r E. Riboli, D^r R. Saracci et D^r L. Simonato, en qualité d'épidémiologistes; D^r H. Bartsch, D^r J. R. P. Cabral, D^r R. Montesano et D^r H. Yamasaki dans le domaine de l'anatomopathologie expérimentale, de la toxicologie et de la mutagenèse; D^r M. Friesen et D^r O'Neill pour les questions de chimie analytique; D^r E. Cardis et D^r J. Kaldor en ce qui concerne les aspects statistiques de l'analyse des données; Mme E. Heseltine pour les problèmes rédactionnels).

⁵¹ Bach, P. H. & Bridges, J. W., 1985 *CRC crit. Rev. Toxicol.*, 15, 331-439.

La série a été développée afin d'y inclure l'exposition à des agents non chimiques, comme les rayonnements, sans toutefois que les objectifs essentiels du programme aient été modifiés. Afin de traduire cette plus grande portée du programme, la série s'intitule désormais *Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme*.

Au cours de la période allant du 1^{er} juillet 1985 au 30 juin 1987, les volumes 40 à 43 ainsi que les suppléments 6 et 7 ont été publiés ou mis sous presse. En outre, le préambule des monographies a été révisé et publié en tant que *Rapport technique interne du CIRC 87/001*.

Volume 40

Un grand nombre d'études récentes ont été consacrées au régime alimentaire en tant que facteur éventuel de cancer chez l'homme. C'est pourquoi le volume 40 examine un certain nombre de constituants alimentaires naturels ou synthétiques. Le Groupe de travail a estimé détenir des preuves suffisantes de cancérogénicité chez l'animal d'expérience au sujet du butylhydroxyanisole, du bromate de potassium, de la fougère arborescente, du Glu-P-1 (amino-2 méthyl-6 dipyrido [1,2-*a*: 3',2'-*d*] imidazole), du Glu-P-2 (amino-2 dipyrido [1,2-*a*: 3',2'-*d*] imidazole), du McAαC (amino-2 méthyl-3 9*H*-pyrido [2,3-*b*] indole), du AαC (amino-2 9*H*-pyrido [2,3-*b*] indole) et de l'IQ (amino-2 méthyl-3 imidazo [4,5-*f*] quinoléine). En ce qui concerne le butyl-hydroxytoluène, l'acétate de benzyle, la citrinine et le ptaquiloside (présents dans la fougère), on a estimé qu'il existait des *preuves limitées* de cancérogénicité chez l'animal d'expérience. Les données expérimentales n'ont apporté que des *preuves insuffisantes* de la cancérogénicité des substances suivantes: MeIQ (amino-2 diméthyl-3,4 imidazo [4,5-*f*] quinoléine), acide shikimique (présent dans la fougère), rugulosine et patuline. Bien que l'homme soit très largement exposé à certaines de ces substances, seule la fougère avait fait l'objet d'études de cancérogénicité chez l'homme, les résultats n'ayant fourni à cet égard que des *preuves insuffisantes*.

On a examiné un certain nombre de furocoumarines (les psoralènes et les angélicines) qui sont utilisées en clinique conjointement avec les rayons ultraviolets A (UVA) pour le traitement de certaines maladies de la peau. Il a été jugé que les données fournies par l'expérimentation animale fournissaient des *preuves suffisantes* de la cancérogénicité du méthoxy-5 psoralène associé aux UVA et des *preuves limitées* de celle de l'angélicine, de la méthyl-5 angélicine et de la diméthyl-4,5' angélicine associées aux UVA. On a considéré qu'il n'existait *aucune preuve* de cancérogénicité chez l'animal d'expérience du carboxy-3 psoralène associé aux UVA. En ce qui concerne les autres furocoumarines, on a soit considéré que les données n'apportaient que des preuves insuffisantes de leur cancérogénicité, soit constaté qu'on manquait d'éléments pour effectuer l'évaluation. Quelle que soit la furocoumarine en cause, les données épidémiologiques manquaient ou du moins ne fournissaient que des *preuves insuffisantes* de leur cancérogénicité pour l'homme.

Un appendice sur le rayonnement ultraviolet donne un bref aperçu des données expérimentales en rapport avec la cancérogénicité ainsi qu'une analyse des rapports disponibles et des études d'épidémiologie chez l'homme.

Volume 41

Ce volume regroupe des monographies relatives à un certain nombre de dérivés halogénés et à l'exposition aux pesticides. Ces composés constituent un motif sérieux de préoccupation du fait de leur très grande dissémination et, très souvent, de leur persistance dans l'environnement, sans parler de l'exposition professionnelle. On a considéré que l'on disposait de *preuves suffisantes* d'une cancérogénicité chez l'animal d'expérience en ce qui concerne le dichlorométhane, le dichloro-1,3 propène (qualité technique), les polybromobiphényles et l'amitrole, et des *preuves*

limitées en ce qui concerne la cancérogénicité du tétrachloro-1,1,1,2 éthane, du pentachloréthane, du dichloro-1,2 propane, du bis (chloro-2 méthyle-1 éthyl) éther, du bromure de méthyle, de l'iode de méthyle, du chlorofluorométhane, du chlorodifluorométhane et du chloro-2 trifluoro-1,1,1 éthane. Dans le cas du chlorure de méthyle, *les preuves sont insuffisantes*. En ce qui concerne la cancérogénicité de ces composés pour l'homme, on manquait de données épidémiologiques ou du moins celles-ci n'ont-elles fourni que des *preuves insuffisantes*.

On a procédé à la réévaluation du risque cancérogène découlant d'une exposition professionnelle aux herbicides à base de chlorophénol et de dérivés chlorophénoxylés; dans les deux cas, on a considéré que les données disponibles apportaient des *preuves limitées* de la cancérogénicité de ces composés chez l'homme.

Volume 42

Six monographies, dont une sur la silice et cinq sur les silicates, figurent dans le volume 42 des *Monographies du CIRC*. La forme la plus commune de silice est le quartz, qui est l'un des minéraux les plus abondants de la croûte terrestre. Des silicates tels que la wollastonite, l'attapulгите, la sépiolite, le talc et l'ériónite se rencontrent en proportions diverses sous forme fibreuse.

On a considéré que l'on disposait de *preuves suffisantes* de la cancérogénicité de la silice cristalline et de l'ériónite chez l'animal d'expérience, et des *preuves limitées* dans le cas de la wollastonite et de l'attapulгите. *Les preuves* de cancérogénicité étaient *insuffisantes* en ce qui concerne la silice amorphe, la sépiolite et le talc. Sur le plan épidémiologique, on a considéré que les données apportaient des *preuves suffisantes* d'une cancérogénicité pour l'homme de l'ériónite et du talc contenant des fibres asbestiformes et des *preuves limitées* dans le cas de la silice cristalline. En revanche les données épidémiologiques n'apportaient que des *preuves insuffisantes* de la cancérogénicité de la silice amorphe, de la wollastonite, de l'attapulгите et du talc en l'absence de fibres asbestiformes; l'absence de données n'a pas permis d'évaluer la cancérogénicité pour l'homme de la sépiolite.

Préambule des monographies du CIRC

En vue de préparer la mise à jour du supplément N° 4 aux monographies du CIRC en mars 1987, on a réuni un groupe spécial en octobre 1986 chargé d'examiner le préambule des monographies, de le mettre à jour à la lumière des connaissances scientifiques actuelles et d'indiquer au CIRC si les futurs groupes de travail devraient effectuer des évaluations globales de la cancérogénicité chez l'homme.

Six mois avant la réunion, le préambule du volume 38 des *monographies* a été envoyé aux membres du Groupe de travail en leur demandant leurs observations et quels changements ou adjonctions ils souhaiteraient faire. D'autres observations ont été reçues d'instituts universitaires, d'organismes publics et de l'industrie. Le secrétariat a alors préparé une nouvelle version du préambule prenant toutes ces observations en considération. En outre il a modifié la présentation et la disposition de ce texte. Ce document a été envoyé à tous les participants un mois avant la réunion pour qu'ils l'examinent et il a servi d'avant-projet à discuter pendant la réunion. Il a été examiné tout d'abord en séance plénière puis de manière plus détaillée par trois sous-groupes, l'un sur l'anatomopathologie animale, l'autre sur la toxicologie et les effets génétiques et le dernier sur l'épidémiologie. On a ensuite regroupé tous les avant-projets révisés, on les a rediscutés et adoptés lors d'une séance plénière ultérieure.

Le Groupe de travail a également débattu d'une proposition tendant à ce que tous les futurs groupes de travail du CIRC procèdent à une évaluation globale de la cancérogénicité pour l'homme dans chaque monographie; c'est-à-dire que ces évaluations globales ne soient pas limitées aux réunions destinées à la préparation des suppléments. Cette proposition a été acceptée dans son principe et les critères de ces évaluations globales brièvement discutés. Toutefois, comme il n'était pas possible de produire une version optimale dans les limites du temps disponible, il a été décidé que ce dernier chapitre du préambule relatif aux «évaluations globales» serait examiné ultérieurement par un groupe de travail restreint. Un groupe d'experts a donc été réuni en janvier 1987. Ce groupe a confirmé qu'il était souhaitable de faire procéder par les futurs groupes de travail à une évaluation globale de la cancérogénicité, lors de la préparation des monographies relatives aux différents agents. Le Groupe de travail a procédé à la mise au point définitive de la procédure d'évaluation globale et recommandé de diviser les agents examinés en quatre groupes; le groupe 1, qui comprend les agents considérés comme cancérogènes pour l'homme; cette catégorie n'est utilisée que lorsque les études épidémiologiques fournissent des *preuves suffisantes* d'une association causale entre l'agent en cause et le cancer. Le groupe 2 comprend, d'un côté, des agents pour lesquels on a des preuves pratiquement suffisantes et, de l'autre côté, ceux pour lesquels les données concernant l'homme sont insuffisantes ou inexistantes mais pour lesquelles ces preuves sont convaincantes chez l'animal d'expérience. Les agents sont classés dans la catégorie 2A (probablement cancérogènes pour l'homme) ou 2B (peut-être cancérogènes pour l'homme) sur la base de données épidémiologiques expérimentales ou autres et notamment de données sur les effets génétiques et apparentés. Le classement d'un agent dans le groupe 3 indique que les données disponibles ne permettent pas d'en évaluer la cancérogénicité pour l'homme. Le groupe 4 comporte les agents qui ne sont vraisemblablement pas cancérogènes pour l'homme.

Les résultats de ces deux réunions figurent dans le préambule des *Monographies du CIRC* et font également l'objet du *Rapport technique interne du CIRC 87/001*.

Supplément 6

En décembre 1986, on a réuni au CIRC un groupe de travail chargé de faire le bilan et la mise à jour des résultats d'épreuves génétiques et épreuves apparentées sur des systèmes expérimentaux ainsi que de ceux d'études relatives à l'altération de l'ADN et aux effets chromosomiques chez l'homme, dans le cas d'environ 200 agents qui avaient été évalués dans les volumes 1 à 42 des *Monographies* et pour lesquelles on disposait d'un certain nombre de données de cancérogénicité chez l'homme. Les résultats de ces épreuves sont récapitulés par effets considérés pour des mammifères entiers, des cellules mammaliennes en culture et des systèmes non mammaliens. Les conclusions du Groupe de travail pour chaque agent sont exprimées sous quatre formes:

1) *Résumé*: L'activité de l'agent ou l'exposition en fonction de l'effet considéré, que le groupe a jugées importantes, est décrite en insistant sur les études d'altération de l'ADN et les effets chromosomiques chez l'homme ainsi que sur les études chez l'animal *in vivo*.

2) *Résumé sous forme de tableau*: L'activité de l'agent est indiquée par groupe phylogénétique (procaryotes, eucaryotes inférieurs, plantes, insectes, cellules animales *in vitro*, cellules humaines *in vitro*, animaux *in vivo* et êtres humains *in vivo*) selon les différents effets envisagés (altération de l'ADN, recombinaison mitotique, mutation génique, échanges entre chromatides sœurs, micronoyaux, aberrations chromosomiques, aneuploïdie, létalité dominante, transformation cellulaire et inhibition de la communication intercellulaire).

3) *Liste par profil d'activité*: On donne pour chaque étude considérée l'activité de l'agent évaluée par le groupe de travail avec la dose utilisée et la référence.

4) *Profil graphique d'activité*: Pour chaque effet considéré, l'activité de l'agent est représentée de façon quantitative par un graphique en barres selon la position phylogénétique.

Le rapport intégral de cette réunion sera publié dans le Supplément 6 des *Monographies du CIRC*. Les conclusions du groupe de travail ont également été communiquées à la réunion de mars 1987 afin de guider les experts dans leur évaluation du risque de cancérogénicité de ces composés pour l'homme ainsi qu'il est indiqué ci-dessous.

Supplément 7

Un groupe de travail a été réuni en mars 1987 avec deux principaux objectifs. Le premier était de faire le bilan et d'actualiser les données relatives à la cancérogénicité pour l'homme et l'animal d'expérience de tous les agents ayant fait l'objet d'une évaluation dans les volumes 1 à 42 des *Monographies* et pour lesquels on disposait d'un certain nombre de données quant à leur cancérogénicité chez l'homme. Le deuxième objectif était de procéder à une évaluation globale de la cancérogénicité pour l'homme de tous les agents évalués dans les volumes 1 à 42 des *Monographies*.

En ce qui concerne les agents pour lesquels on disposait de données sur leur cancérogénicité chez l'homme, on a préparé de brefs résumés des études expérimentales et épidémiologiques et adopté pour les évaluations la gradation suivante dans les preuves de cancérogénicité: *suffisantes, limitées, insuffisantes* ou *indications d'une absence de cancérogénicité*. On disposait également de récapitulatifs des résultats d'épreuves à court terme relatives aux effets génétiques et effets apparentés (préparés par le Groupe de travail réuni en décembre 1986 — voir ci-dessus). On a pu alors procéder à des évaluations globales de la cancérogénicité pour l'homme sur la base de l'ensemble des données relatives à l'homme et aux systèmes expérimentaux. Pour les autres agents (ceux pour lesquels on ne disposait pas de données de cancérogénicité pour l'homme en général), on a procédé aux évaluations globales sur la base de ces résumés et des évaluations déjà publiées dans les monographies. Tous les agents appartenant au groupe pour lequel il existe des *preuves suffisantes* de cancérogénicité chez l'animal d'expérience ont été réévalués par le Groupe de travail. Chaque fois que l'on disposait de données publiées supplémentaires susceptibles de modifier l'évaluation actuelle du pouvoir cancérogène chez l'animal d'expérience, on a préparé de nouveaux récapitulatifs et de nouvelles évaluations sur la base desquels il a été procédé à l'évaluation globale.

Sur les quelque 600 agents ou groupes d'agents évalués par le Groupe de travail, on en a reconnu 50 qui sont liés de façon causale à des cancers humains et que l'on a donc classés dans le groupe 1. Le Groupe de travail a également conclu que 37 agents sont *probablement cancérogènes pour l'homme* (groupe 2A) et 159 autres *peut-être cancérogènes pour l'homme* (groupe 2B). Pour ce qui concerne le groupe 4, c'est-à-dire les agents qui ne sont *probablement pas cancérogènes pour l'homme*, on ne disposait de données que pour un seul composé. Les autres agents n'ont pas pu être classés quant à leur pouvoir cancérogène pour l'homme (groupe 3). Les agents classés dans les groupes 1 et 2A sont énumérés au tableau 15. Les conclusions de cette réunion seront publiées dans le Supplément 7 aux *Monographies du CIRC*.

Volume 43

Un groupe de travail du CIRC a été réuni en juin 1987 afin d'évaluer le risque cancérogène de l'exposition aux fibres minérales artificielles et au radon. Les conclusions en seront publiées dans le volume 43 des *Monographies du CIRC*. Plus de cinq millions de tonnes de fibres minérales artificielles sont produites chaque année dans le monde. Les produits à base de fibres de verre représentent plus de 50% de ce total. La laine de verre, la laine de roche et la laine de laitier sont

Tableau 15. *Conclusions du groupe de travail du CIRC sur la préparation du Supplément 7 des Monographies*

Groupe 1. Le groupe de travail a conclu que les 50 agents suivants sont cancérigènes pour l'homme :

Aflatoxines
Alcool isopropylique (fabrication – procédé au moyen d'un acide fort)
Aluminium, (production d')
Amiante
Amino-4 biphényle
Analgésiques (mélanges contenant de la phénacétine)
Arsenic et dérivés ^a
Auramine, (fabrication d')
Azathioprine
Benzène
Benzidine
Bétel (chique avec tabac)
N,N-Bis(chloro-2 éthyl)naphthylamine-2 (chlornaphazine)
Bis(chlorométhyl)éther et chlorométhyl méthyl éther (qualité technique)
Brais de houille
Butanediol-1,4 diméthanésulfonate (Myleran)
Caoutchouc (industrie du)
Charbons (gaséification)
Chaussures (fabrication et réparation)
Chlorambucil
(Chloro-2 éthyl)- 1 (méthyl-4 cyclohexyl)-3 nitroso-urée (méthyl CCNU)
Chlorure de vinyle
Coke (production de)
Chrome VI, dérivés du ^a
Contraceptifs oraux, associés ^b
Contraceptifs oraux, séquentiels
Cyclophosphamide
Diéthylstilbœstrol
Erionite
Extraction souterraine de l'hématite associée à l'exposition au radon
Fonderie de fonte et d'acier
Moutarde au soufre
Goudrons de houille
Huiles de schiste
Huiles minérales, peu ou non raffinées
Magenta, (fabrication du)
Melphalan
Méthoxy-8 psoralène avec irradiation aux ultraviolets
Meubles et ébénisterie (fabrication)
MOPP (traitement associé utilisant la moutarde à l'azote, la vincristine, la procarbazine et la prednisone) et autres chimiothérapies associées utilisant des agents alkylants
Naphtylamine-2
Nickel et dérivés ^a
Œstrogènes (thérapies de substitution des)
Œstrogènes, non stéroïdiens ^a
Œstrogènes, stéroïdiens ^a
Suies
Tabac (fumée de)
Tabacs (produits du tabac non fumé)
Talcs contenant des fibres asbestiformes
Tréosulphan

^a Cette évaluation s'applique au groupe dans son ensemble et pas nécessairement à tel ou tel agent du groupe

^b Il apparaît comme certain que ces composés ont un effet protecteur contre le cancer de l'ovaire et le cancer de l'endomètre

Tableau 15 (suite)

Groupe 2A. Le groupe de travail a conclu que les 37 agents suivants sont probablement cancérogènes pour l'homme :

Acrylonitrile
 Adriamycine
 BCNU (Bis-chloroéthyl nitroso-urée)
 Benz[*a*]anthracène
 Benzo[*a*]pyrène
 Béryllium et dérivés
 Biphényles polychlorés
 Bromure de vinyle
 Cadmium et dérivés
 CCNU ((Chloro-2 éthyl)-cyclohexyl-3 nitroso-urée)
 Chlorure de diméthylcarbamoyle
 Cisplatine
 Créosotes
 Dibenz[*a,h*]anthracène
 Dibromure d'éthylène
 Epichlorohydrine
N-Éthyl-*N*-nitroso-urée
 Formaldéhyde
 Méthoxy-5 psoralène
 Méthylène bis(chloro-2 aniline)-4,4' (MOCA)
N-Méthyl-*N*'-nitro-*N*-nitrosoguanidine
N-Méthyl-*N*-nitroso-urée
 Moutarde à l'azote
N-Nitrosodiéthylamine
N-Nitrosodiméthylamine
 Oxyde d'éthylène
 Oxyde de propylène
 Oxyde de styrène
 Phénacétine
 Phosphate de tris (dibromo-2,3 propyle)
 Procarbazine, chlorhydrate
 Silice cristalline
 Stéroïdes androgéniques (anabolisants)
 Sulfate de diéthyle
 Sulfate de diméthyle
 Sulfure de tris(aziridiny-1) phosphine (thiotépa)
 Teinture à la benzidine

principalement utilisées pour l'isolement thermique et acoustique dans l'industrie du bâtiment. Les fibres de verre sont utilisées essentiellement comme textiles ou pour le renforcement des matières plastiques. Les fibres de céramique sont produites en quantités de plus en plus importantes pour fabriquer des isolants à haute température et certains produits spéciaux.

Le radon et ses produits de filiation se rencontrent partout dans le sol, l'eau et l'air. Ils sont particulièrement abondants dans les régions où sont présentes des roches uranifères telles que le granit. Le radon présent dans le sol, les eaux souterraines et les matériaux de construction peut pénétrer dans les ambiances de travail et les locaux résidentiels et donner naissance, par désintégration, à ses produits de filiation. L'homme est davantage exposé au radon et à ses produits de

désintégration à courte période dans les locaux confinés, en particulier souterrains tels que les mines, et dans certains bâtiments, que lorsqu'il travaille à l'air libre.

Les évaluations globales ont permis de conclure que la laine de verre, la laine de roche et la laine de laitier de même que les fibres céramiques sont *peut-être cancérogènes pour l'homme* (groupe 2B), que les fibres de verre *ne peuvent pas être classées quant à leur cancérogénicité pour l'homme* (groupe 3) et que le radon et ses produits de filiation sont *cancérogènes pour l'homme* (groupe 1).

3. ÉTUDES AXÉES SUR LA LOCALISATION

a) *Etudes étiologiques sur le cancer du foie*

- i) *Etudes sur l'aflatoxine et le virus de l'hépatite B au Swaziland* (D^r F. X. Bosch, D^r N. Muñoz, D^r J. Kaldor et D^r M. Parkin; avec le concours du D^r F. G. Peers, Mbabane, Swaziland, du D^r A. Linsell, Nairobi, et du D^r M. Pluijmen, Hulsberg, Pays-Bas; UNEP/IARC FP/0107.78-03 (1391).

Une étude a été conduite au Swaziland afin d'évaluer la relation qui existe entre l'exposition à l'aflatoxine, l'infection au virus de l'hépatite B (HBV) et l'incidence du carcinome hépatocellulaire, qui est la tumeur maligne la plus courante chez les hommes au Swaziland. La collecte des données s'est déroulée de juillet 1982 à juin 1983, l'analyse des résultats s'est achevée au cours de 1986 et un rapport vient juste d'être publié⁵². Les doses d'aflatoxine ingérées ont été évaluées sur des échantillons d'aliments provenant de ménages répartis dans l'ensemble du pays et également d'échantillons de récoltes provenant de fermes représentatives. Le tableau 16 indique l'exposition estimative par personne et par jour dans deux grandes régions topographiques (exposition aux aflatoxines totales et à l'aflatoxine B₁). On a noté dans ces quatre régions une variation d'un facteur supérieur à 5 dans la dose quotidienne ingérée estimative, qui allait de 3,1 à 17,5 mg d'aflatoxine.

Tableau 16. Estimation de l'exposition aux aflatoxines totales et à l'aflatoxine B₁ due aux différents types d'aliments et estimation de l'exposition totale par personne et par jour aux aflatoxines totales dans les quatre régions topographiques (nombre d'échantillons positifs entre parenthèses)

Région topographique	Type d'aflatoxine	Maïs (µg/kg)	Sauce (µg/kg)	Arachide (µg/kg)	Bière (µg/l)	Porridge (µg/kg)	Totaux ^a (µg)
Haut Veld	Totaux	0,09 (5)	2,00 (4)	47,95 (7)	0,57 (2)	0,54 (3)	3,1
	B ₁	0,04 (4)	0,99 (4)	17,56 (7)	0,09 (1)	0,29 (3)	1,0
Veld moyen	Totaux	0,26 (9)	3,84 (9)	279,13 (13)	0,65 (4)	0,12 (2)	10,7
	B ₁	0,18 (9)	1,66 (9)	47,21 (13)	0,28 (3)	0,10 (2)	2,8
Bas Veld	Totaux	0,79 (13)	9,76 (14)	298,15 (12)	0,69 (6)	1,15 (4)	17,5
	B ₁	0,28 (12)	5,06 (14)	145,13 (12)	0,51 (6)	0,52 (4)	8,9
Lubombo	Totaux	0,33 (3)	2,06 (4)	147,94 (3)	0,35 (1)	0,10 (2)	9,5
	B ₁	0,09 (3)	1,43 (4)	20,94 (3)	0,23 (1)	0,06 (2)	2,3

^a Estimation de l'exposition totale par personne et par jour, basée sur la moyenne de tous les échantillons recueillis : 664 g de maïs, de 227 g de sauces (2 fois par jour), de 2 litres de bière (estimation) et de 200 g de porridge aigre (estimation) et une quantité d'arachides estimée par région (voir texte)

⁵² Peers, F., Bosch, X., Kaldor, J., Linsell, A. & Pluijmen, M. (1987) *Int. J. Cancer*, 39, 545-553.

Des valeurs analogues ont été obtenues pour les échantillons de récoltes. La prévalence des marqueurs de l'HBV a été évaluée sur des dons de sang et les valeurs en sont reproduites au tableau 17. La proportion d'individus exposés à l'HBV était très élevée (86% chez les hommes) mais elle variait relativement peu d'une région géographique à l'autre; la prévalence des porteurs de l'antigène de surface était de 23% chez les hommes et variait de 21 à 28%. L'incidence du cancer a été

Tableau 17. Nombre et pourcentage d'individus jamais exposés au HBV et porteurs d'HBsAg, parmi des donneurs de sang (par sexe et zone topographique)

Région topographique	Nombre d'individus		Exposés au HBV ^a				Porteurs d'HBsAg			
	Hommes	Femmes	Hommes		Femmes		Hommes		Femmes	
			Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
	Haut Veld	569	517	488	85,8	397	76,8	118	20,7	78
Veld moyen	698	619	598	85,7	454	73,7	151	21,6	82	13,2
Bas Veld	261	225	231	88,5	187	82,7	72	27,6	38	16,9
Lubombo	96	62	87	90,6	47	77,0	27	28,1	13	21,0
Totaux	1624	1423	1404	86,5	1085	76,2	368	22,7	211	14,7

^a HBsAg+ et/ou HBsAc+ et/ou HBcAc+

déterminée pour la période 1979–1983 par le biais du système national d'enregistrement du cancer. Le tableau 18 montre le nombre de cas enregistrés chez les hommes âgés de 15 à 64 ans et indique le risque relatif dans les quatre principales zones topographiques du pays. L'incidence du carcinome hépatocellulaire variait dans la proportion de 1 à 5 et représentait une forte association avec les taux estimatifs d'aflatoxine. Une analyse statistique à plusieurs variables portant sur trois sous-régions plus limitées a fait ressortir que l'exposition à l'aflatoxine était plus déterminante dans la variation de l'incidence du cancer du foie que l'hépatite virale.

L'un des objectifs importants du projet était d'évaluer l'impact du programme de développement rural (RDA) mené à bien au Swaziland depuis une quinzaine d'années. Cette évaluation a

Tableau 18. Nombre de cancers hépatocellulaires chez des hommes âgés de 15 à 60 ans au Swaziland et risque relatif par groupe d'âge et par région topographique (population masculine en 1976 entre parenthèses)

Région topographique	Groupe d'âge				Risque relatif
	15-34 (63 890)	35-49 (29 536)	50-64 (14 618)	15-64	
Haut Veld (34 187)	1	1	4	6	1,0
Veld moyen (40 017)	7	5	5	17	2,42
Bas Veld (29 322)	8	9	10	27	5,25
Lubombo (45 18)	0	0	2	2	2,52
Totaux	16	15	21	52 ^a	—
Risque relatif	1,0	2,03	5,74	—	—

^a Sont exclus dix cas sur les 62 du registre, par manque d'information sur l'âge ou le lieu de résidence

nécessité la comparaison des résultats de l'étude à ceux qui avaient été obtenus lors d'une précédente enquête alimentaire menée par le Centre au Swaziland en 1972-1973.

Le programme RDA prévoyait d'affecter la totalité des terres appartenant au domaine public (soit environ 50% du territoire) à l'un des quatre niveaux d'intervention prévus. Il n'est guère possible de définir exactement dans quelle mesure les plans ont été suivis dans telle ou telle région, mais les catégories attribuées permettent de savoir en gros quelles améliorations se sont produites depuis la première étude. Nous avons donc redistribué tous les échantillons alimentaires obtenus lors de l'enquête de 1972-1973 et lors de l'enquête de 1982-1983 en fonction du niveau d'intervention, selon une échelle allant de 1 à 4. La fréquence globale de la contamination par l'aflatoxine était plus faible lors de la dernière enquête (4,7% contre 6,6% avec $p < 0,01$). On notait une diminution substantielle de la fréquence de contamination de la sauce et du maïs qui constituent le repas principal (3,4% contre 6,7% avec $p < 0,01$). Les arachides étaient plus fréquemment contaminées selon la dernière enquête (21,2% contre 12,0% avec $p < 0,01$). En ce qui concerne les régions 3 et 4, qui ont bénéficié des interventions maximales, la proportion des échantillons totaux contaminés était sensiblement plus faible lors de la seconde enquête que lors de la première (région RDA N° 3: 4,6% contre 8,7% avec $p < 0,01$; région RDA N° 4: 3,2% contre 7,9% avec $p < 0,05$). Aucune différence n'a été notée dans les autres régions RDA. Bien que ces résultats puissent s'expliquer par des interactions climatiques et topographiques, ils montrent néanmoins que le programme RDA a permis dans une certaine mesure de réduire l'exposition aux aflatoxines alimentaires.

- ii) *Etudes de cohorte sur le virus de l'hépatite B, l'aflatoxine et d'autres facteurs de risque* (D^r N. Muñoz, D^r F. X. Bosch et D^r J. Estève, avec le concours du Professeur W. O. Phoon, du D^r N. P. Fong et du D^r J. Lee, Département de Médecine sociale et de Santé publique, Université de Singapour, du D^r P. Srivatanakul et de P. Punthumchiuda, Institut national du Cancer, Bangkok).

A Singapour, on a admis dans cette cohorte un total de 14 853 Chinois âgés de 35 à 65 ans. Parmi les 13 422 soumis à la recherche de l'antigène HBsAg, 1082 (8%) se sont révélés positifs (tableau 19). On a relevé 19 cas de carcinome hépatocellulaire par recoupement avec les données du registre du cancer jusqu'en décembre 1985, mais tous ces cas sauf deux avaient été diagnostiqués dans l'année de l'admission dans la cohorte.

Etant donné que plusieurs études de cohorte, portant sur divers groupes de population, ont confirmé l'existence d'un risque accru de carcinome hépatocellulaire parmi les porteurs de l'HBsAg, le principal intérêt de l'étude de cohorte menée à Singapour serait de mettre en lumière d'éventuelles interactions entre l'HBV et d'autres facteurs de risque supposés, tels que l'aflatoxine,

Tableau 19. Etude de cohorte sur les porteurs d'HBsAg à Singapour

Origines des membres de la cohorte	Nbre d'échantillons de sérum		Echantillons de sérum HBsAg-positifs		Nbre de sujets interrogés
	Prélevés	Testés	Nbre	%	
Hôpitaux	10 493	9 063	904	10,0	7 095
Banques de sang	3 378	3 378	85	2,5	3 340
Autres	982	981	93	9,5	785
Totaux	14 853	13 422	1 082	8,1	12 030

les composés nitrosés et les hormones, l'exposition à ces facteurs n'étant évaluable qu'au moyen d'études prospectives. Cependant, les résultats d'une étude pilote indiquent que l'exposition à l'aflatoxine, mesurée par les concentrations urinaires d'aflatoxine B, est relativement faible à Singapour. On a donc décidé d'étendre l'étude à d'autres populations à haut risque de carcinome hépatocellulaire dont la forte exposition à l'aflatoxine est connue comme, par exemple, en Thaïlande.

L'intérêt de la Thaïlande du point de vue de cette étude, c'est que le carcinome hépatocellulaire y constitue l'un des cancers les plus fréquents chez les hommes, que la prévalence de l'HBsAg y est élevée (environ 10%) et que l'on possède les preuves d'une forte exposition à l'aflatoxine. A Bangkok, on a constitué une cohorte de 3000 hommes HBsAg-positifs, âgés de plus de 30 ans, d'une part en utilisant les données des banques du sang et d'autre part en se servant d'une enquête sérologique menée parmi des personnels militaires. Au moment de l'admission, on fera remplir un questionnaire afin d'obtenir des renseignements sur le tabagisme, la boisson, les habitudes alimentaires — notamment en ce qui concerne la consommation de produits alimentaires qui contiennent ou sont susceptibles de contenir de l'aflatoxine ou des composés *N*-nitrosés. Les sujets seront soumis à un examen physique et échographique à la recherche de signes d'affection hépatique et des échantillons de sérum et d'urine seront prélevés et conservés à -70°C . Le suivi annuel de chaque sujet sera organisé pour une période de cinq ans et consistera en visites médicales au cours desquelles il sera procédé à un examen physique et échographique, avec prélèvement d'échantillons de sérum et d'urine. On pense qu'à la fin de la période de cinq ans 40 à 50 cas de carcinome hépatocellulaire et un nombre analogue, voire supérieur, de cas d'hépatite chronique et de cirrhose auront été identifiés au sein de cette cohorte. Les cas précoces de carcinome devraient en principe être décelés par les dosages annuels de α -fœtoprotéine et l'examen échographique des voies hépatobiliaires.

Pour chaque cas, on sélectionnera des témoins appropriés et l'exposition aux facteurs de risque intéressants sera évaluée pour les cas et les témoins. Parmi les facteurs de risque retenus figurent l'aflatoxine, les composés *N*-nitrosés, les hormones mâles, le tabagisme et la consommation d'alcool. L'exposition sera évaluée au moyen d'un questionnaire ainsi que par le dosage des composés correspondants (adduits ou métabolites) dans le sérum et les urines.

- iii) *Virus de l'hépatite B et cancer du foie aux Philippines* (D^r N. Muñoz, D^r F. X. Bosch, D^r J. Estève et Mlle M. Blettner, avec le concours du D^r A. Lingao, du D^r J. Lao, du D^r G. Viterbo, du D^r E. Domingo et du D^r M. A. Lansang, Groupe philippin d'étude du cancer du foie, Manille).

L'analyse des données fournies par cette étude a été menée à bien et un rapport a été soumis pour publication⁵³. Les résultats ne font ressortir aucune différence statistiquement significative dans la prévalence de l'HBsAg entre les parents et les frères et sœurs aînés de cancéreux et les parents et frères et sœurs aînés des témoins. Toutefois, on a constaté un risque accru lié à l'infection globale par l'HBV de la mère et du père des cancéreux par rapport à ceux des témoins. En comparant les parents et les frères et sœurs aînés des cancéreux avec les parents et frères et sœurs aînés de porteurs asymptomatiques du HBsAg, on n'a pas relevé de différence dans les taux de prévalence de l'HBsAg ni dans la prévalence de l'affection globale par ce virus (voir tableau 20). Ces observations donnent à penser que le fait d'avoir une mère ou un père porteur des marqueurs de l'HBV accroît les chances d'être soi-même porteur de l'antigène, mais pas nécessairement celles

⁵³ Muñoz, N., Lingao, A., Lao, J., Estève, J., Viterbo, G., Domingo, E., Lansang, M. A., Bosch, F. X. & Blettner, M. (1987) (soumis pour publication).

Tableau 20. Profil de l'HBV parmi les parents, les frères et les sœurs plus âgés de sujets atteints de cancer hépatocellulaire et témoins

Couples utilisés	Situation sérologique des couples (HBsAg)				RR (IC à 95%)	Exposition ^a des couples au virus HBV				RR (IC à 95%)
	+/+	+/-	-/+	-/-		+/+	+/-	-/+	-/-	
Mères de sujets atteints et de témoins pris dans la population	0	5	2	26	2,5 (0,4-26,3)	17	12	0	4	(3,5-∞)
Pères de sujets atteints et de témoins pris dans la population	1	4	3	25	1,3 (0,2-9,1)	18	11	1	3	11 (1,6-473)
Frères et sœurs plus âgés de sujets atteints et de témoins pris dans la population	0	8	4	21	2,0 (0,5-9,1)	3	11	8	11	1,4 (0,5-3,9)
Mères de sujets atteints et de porteurs asymptomatiques de l'HBsAg (PA)	1	2	4	26	0,5 (0,04-3,5)	24	5	3	1	1,7 (0,3-10,7)
Pères de sujets atteints et de témoins PA	0	5	6	22	0,8 (0,2-3,3)	24	5	4	0	1,2 (0,3-6,3)
Frères et sœurs plus âgés de sujets atteints et de témoins PA	2	6	5	20	1,2 (0,3-5,0)	6	8	11	8	0,7 (0,2-2,0)

^a Mesurée par la présence d'un marqueur sérique du virus de l'hépatite B

de faire un cancer du foie. Par conséquent, l'état de porteur de l'HBsAg confère le même risque de carcinome hépatocellulaire, quel que soit l'âge présumé lors de l'infection par l'HBV. En conclusion, les résultats de notre étude n'ont pas confirmé des observations faites lors d'une étude analogue au Sénégal et selon lesquelles une infection précoce à HBV des enfants de mères porteuses de l'antigène de surface constitue un facteur important d'apparition de cancer du foie, les pères et les frères et sœurs de cancéreux présentant une prévalence plus faible d'anticorps antiviral de l'hépatite B que les pères et frères et sœurs des témoins.

- iv) *Donneurs de sang HBsAg-positifs en Catalogne: Une étude de faisabilité* (D^r F. X. Bosch et D^r N. Muñoz, avec le concours du D^r M. Casas, du D^r M. C. Rodriguez et du D^r J. Cuervo, Département sanitaire municipal, Barcelone, Espagne, ainsi que du D^r Gallen, Hospital del Mar, Barcelone, Espagne).

Les données de mortalité suggèrent que la région de Catalogne, en Espagne, est une zone à risque relativement élevé de cancer du foie dans le monde industrialisé occidental: en 1985, les taux de décès y étaient de 11,2 chez les hommes et de 9,0 chez les femmes. On a entrepris une étude de faisabilité qui vise à rassembler une cohorte de donneurs de sang HBsAg-positifs et, en recherchant leurs noms dans les fichiers locaux de certificats de décès, de déterminer le risque de cancer du foie. Les données sont obtenues auprès de cinq grandes banques du sang qui opèrent dans la

région. Sur les 2515 donneurs HBsAg-positifs identifiés, 1802 (72%) ont été suivis: 1782 étaient vivants en 1985, 20 étaient décédés, et 713 étaient toujours suivis. Parmi les causes de décès reconnues figurent quatre cancers des voies digestives, trois cancers du poumon, deux cirrhoses du foie, sept maladies cardio-vasculaires et quatre autres causes.

Le suivi et l'analyse des résultats devraient s'achever en 1987.

- v) *Études d'intervention à l'aide d'un vaccin contre le virus de l'hépatite B: l'étude d'intervention contre l'hépatite en Gambie* (D^r C. S. Muir, D^r A. Hall, D^r H. Inskip, D^r F. Loïk, D^r F. X. Bosch, D^r N. Day, D^r N. Muñoz, D^r M. Parkin, D^r J. Estève et D^r R. Montesano, avec le concours du D^r P. G. Smith, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, du D^r B. Greenwood et du D^r H. Whittle, Medical Research Council, Fajara, Gambie, DIR/86/01).

L'étude d'intervention contre l'hépatite en Gambie vise à l'évaluation de l'efficacité de la vaccination contre l'hépatite B dans la prévention des affections hépatiques chroniques et du cancer du foie au sein d'une population à haut risque (fig. 3). Dans le cadre de cette étude, financée par le Département de la Coopération et du Développement du Ministère des Affaires étrangères d'Italie, en collaboration avec la Medical Research Council Unit de Fajara, une assistance est également apportée au Gouvernement gambien pour lui permettre de maintenir un solide programme élargi de vaccination (PEV).

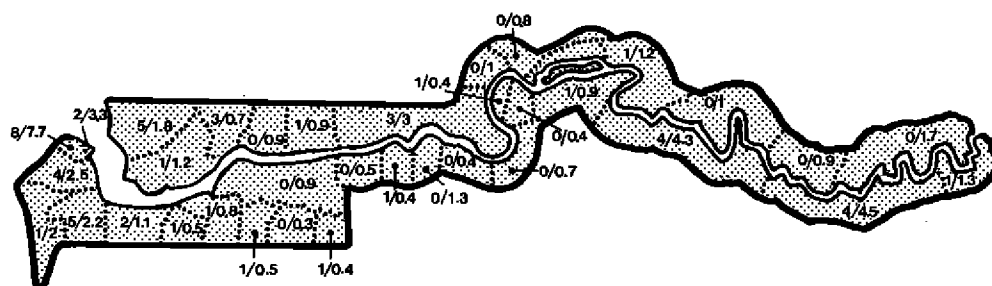


Fig. 3. Nombres observés ou calculés de cas de cancer hépatocellulaire par district, en Gambie, 1986

La première réunion du Comité d'orientation de l'étude s'est tenue en Gambie en février 1986, sous la présidence du D^r F. Oldfield, Directeur des Services médicaux de Gambie. Le Comité était constitué de représentants du Gouvernement gambien, du Medical Research Council du Royaume-Uni, du Gouvernement italien et du CIRC. Y participaient également des représentants du FISE/UNICEF, de l'OMS, du Centre de Lutte contre les Maladies de l'Enfance et cinq consultants désignés par le Centre. Les modifications les plus significatives apportées par le Comité d'orientation lors de sa réunion au protocole principal se rapportaient à la définition des groupes retenue pour les études détaillées sur la réponse à la vaccination anti-hépatite B: le groupe 1 sera constitué des 250 premiers nouveau-nés qui se présenteront à chacune des quatre équipes de vaccination qui entament la vaccination contre l'hépatite, le groupe 2 sera constitué des sujets d'une enquête transversale menée à la fin de la phase 1 de l'étude et couvrant les enfants non vaccinés âgés de 0 à 5 ans.

Le plan de l'étude prévoit l'incorporation progressive, en quatre ans, de la pratique de la vaccination anti-hépatite B, après la phase de recrutement et de formation du personnel, dans le schéma normal de vaccination du PEV. Pour faire en sorte que le groupe 1 soit représentatif du

pays dans son ensemble, on a procédé à la stratification de la Gambie en quatre zones géographiques ayant chacune à peu près la même population. Dans chaque zone, on a choisi de manière aléatoire un centre de santé qui sera le premier à effectuer la vaccination anti-hépatite B dans cette zone. La première dose de vaccin anti-hépatite B a été administrée à Brikama, le 23 juillet 1986. Dans l'intervalle, tous les enfants qui se présentaient aux équipes du PEV à Banjulunding, Gunjur, Serekunda et Sibanor ont également été enregistrés. La vaccination anti-hépatite B a commencé dans la deuxième zone à Dankunku et Kudang, au cours du mois d'octobre 1986. Dans la troisième zone, la vaccination a commencé à Yorobawal et Badjakunda, le 10 février 1987. A Essau, elle a commencé en avril 1987. Une fois achevée la vaccination dans la zone 4, toute la nation sera couverte par le système d'enregistrement et le vaccin anti-hépatite B aura été incorporé au schéma PEV dans six des 26 centres, autrement dit, 25% de la population sera couverte. Après l'introduction de la vaccination en zone 4, on aura, pour chaque période de temps, un centre qui passera de l'état de «témoin», c'est-à-dire avec seulement les vaccins prévus actuellement par le PEV, à la vaccination anti-hépatite B en plus des vaccins PEV habituels.

Aucune réaction indésirable au vaccin anti-hépatite B n'a été observée jusqu'ici. Tous les vaccins sont administrés au moyen d'aiguilles et de seringues stériles et l'on a veillé tout particulièrement au problème de la stérilisation lors des cours de formation du PEV et au niveau de la supervision.

La deuxième réunion du comité d'orientation s'est tenue le 2 mars 1987 sous la présidence du D^r H. N'jie, Directeur des Services médicaux de Gambie. Le D^r T. Tshabalala, représentant de l'OMS en Gambie, a été élu en qualité de nouveau membre du comité. Les points les plus marquants dont il a été débattu au cours de la réunion sont les suivants:

- changements d'ordre logistique qu'il pourrait être nécessaire d'apporter à la conception originale de l'étude en raison de l'élargissement du PEV en Gambie (de 17 à plus de 40 équipes de vaccination) et de la nécessité d'améliorer la couverture;
- constatation de ce qu'en Gambie les nouveau-nés et les nourrissons sont amenés à la vaccination à un âge plus tardif qu'on ne le supposait dans le protocole et que, par conséquent, une certaine proportion d'entre eux pourraient déjà avoir été infectés par le virus au moment de la première vaccination anti-hépatite B;
- le succès obtenu dans la mise en œuvre du registre du cancer. Depuis juillet 1986, et sur une période de six mois, 161 cas ont été enregistrés. Les taux d'incidence corrigés de la structure d'âge pour toutes les localisations s'établissaient à 90,8 pour 100 000 chez les hommes par année et à 53,1 pour les femmes. C'est le cancer du foie qui a été le plus fréquemment enregistré chez les hommes (taux corrigé de l'âge, 38,6), ce cancer arrivant au second rang chez les femmes (taux corrigé de l'âge, 11,8).

On a évoqué un certain nombre d'études auxiliaires qui seraient à mettre en œuvre dans les deux ou trois prochaines années. Tous ces projets ont fait l'objet d'un examen par des pairs lors d'une réunion qui s'est tenue à Lyon en mai 1987. Ces projets peuvent être brièvement résumés comme suit: étude sur la prévalence des infections à HBV dans les familles de nouveau-nés vaccinés contre l'hépatite et leur influence sur la réponse à la vaccination; trois études séro-épidémiologiques sur 1) les causes immunologiques de l'absence de réaction au vaccin anti-hépatite B; 2) l'épidémiologie de l'infection par le virus de l'hépatite; 3) l'épidémiologie des rétrovirus humains; 4) une étude d'intervention destinée à évaluer la part tenue par les arthropodes dans la transmission de l'HBV entre enfants en Gambie; 5) une étude cas-témoins sur l'étiologie des affections hépatiques chroniques en Gambie; 6) une étude visant à déterminer la

part génétique de la réponse immunitaire au vaccin; 7) une étude pilote sur l'exploration fonctionnelle du foie et les marqueurs sériques de l'HBV chez les femmes sous contraceptifs; 8) étude cas-témoins destinée à évaluer l'efficacité protectrice du BCG en Gambie; 9) une étude sur les dossiers de mortalité de Banjul; 10) deux études sur l'exposition à l'aflatoxine et le métabolisme de cette substance.

Ces projets se trouvent à divers stades d'avancement.

- vi) *Etiologie du cancer du foie en Thaïlande* (D^r D. M. Parkin, D^r H. Bartsch, D^r R. Montesano et D^r N. Muñoz, avec le concours du D^r P. Srivatanakul, Institut national du Cancer, Bangkok)

Une analyse descriptive préliminaire du cancer du foie en Thaïlande a révélé l'existence de variations régionales considérables, en particulier en ce qui concerne le cholangiocarcinome, qui représente environ 40% des cas enregistrés⁵⁴. La prévalence des facteurs de risque sera étudiée sur un échantillon de la population adulte saine (marqueurs de l'infection à HBV et à *Opisthorchis viverrini*, dosage de l'aflatoxine et des *N*-nitrosamines urinaires) dans quatre régions du pays présentant d'importantes variations du risque de carcinome hépatocellulaire et de cholangiocarcinome.

Il est prévu d'effectuer une étude cas-témoins sur les habitants du nord-est de la Thaïlande afin d'étudier les facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire et de cholangiocarcinome; cette étude portera sur 100 cas de carcinome hépatocellulaire et sur 100 cas de cholangiocarcinome hospitalisés dans le reste de la Thaïlande et à Bangkok; les témoins appariés quant à l'âge, au sexe et au lieu de résidence seront choisis parmi les malades des mêmes hôpitaux. L'interrogatoire des cancéreux et des témoins permettra de déterminer leurs habitudes en matière d'alimentation, de tabagisme, de consommation d'alcool et d'utilisation de contraceptifs et l'on procédera à des prélèvements afin de rechercher la présence des marqueurs de l'infection à HBV et à *O. viverrini*. Les échantillons de sang seront conservés pour une analyse ultérieure portant sur l'aflatoxine liée à l'albumine. Des études pilotes ont été menées à bien en 1986 et l'essentiel des recherches sera effectué en 1987 et 1988.

b) *Cancers des voies digestives*

- i) *Lésions précancéreuses de l'œsophage en Chine* (D^r N. Muñoz, D^r J. Wahrendorf, D^r F. X. Bosch et D^r G. T. O'Connor; avec le concours des chercheurs ci-après: D^r Lu Jian-Bang, Professeur Shen Chun, D^r Yang Guan-Rei et D^r Qu Song-Lang, Faculté de Médecine du Henan et Institut du Cancer du Henan, Henan, Chine; Professeur M. Crespi et D^r A. Grassi, Institut Regina Elena, Rome, D^r D. Thurnham, Dudley Road Hospital, Birmingham, Royaume-Uni, D^r M. Hambidge, University of Colorado, Denver, CO, Etats-Unis d'Amérique, D^r P. Correa, Louisiana State University Medical Center, Nouvelle-Orléans, LA, Etats-Unis d'Amérique, D^r M. Hayashi, Institut national des Sciences de l'Hygiène, Tokyo, D^r M. Lipkin, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY, Etats-Unis d'Amérique)

Un essai d'intervention aléatoire en double aveugle a été réalisé dans la province du Huixian, en Chine, de septembre 1983 à novembre 1984. Il avait pour but de déterminer si un traitement

⁵⁴ Srivatanakul, P., Sontipong, S., Chotiwan, P. & Parkin, D. M. (1987) *Gastroenterol. Hepatol.* (soumis pour publication).

associant rétinol, riboflavine et zinc pouvait entraîner, au bout d'un an, une diminution de la prévalence des lésions précancéreuses de l'œsophage, comparativement à un groupe recevant un placebo. L'analyse des résultats a montré que 13 mois et demi de ce traitement n'avaient aucune influence sur la prévalence des lésions précancéreuses de l'œsophage diagnostiquées par examen histologique⁵⁵. L'analyse des données recueillies au cours de l'essai a été poursuivie en 1986 et 1987.

L'augmentation des taux sanguins de rétinol, chez 40% des sujets du groupe placebo et chez 70% des sujets du groupe traité, a amené les chercheurs à étudier différentes variables liées au rétinol par une analyse de régression logistique. Le résultat le plus intéressant de cette analyse tenait au fait que l'augmentation des taux de rétinol sanguin constatée entre la phase initiale et la phase finale de l'enquête était associée à une réduction de la prévalence des lésions précancéreuses de l'œsophage diagnostiquées par examen histologique. Toutefois, on n'a pas noté de relation entre les variations des taux de rétinol et le traitement, ce qui semblerait indiquer que l'effet du rétinol sur la prévalence des lésions œsophagiennes est indépendant du fait que l'amélioration des taux de rétinol soit due à l'administration de rétinol ou ait une autre cause.

Des résultats analogues ont été obtenus par l'analyse des taux sériques de riboflavine mais l'association n'était pas statistiquement significative. Un rapport sur ces résultats a été soumis pour publication⁵⁶.

Les résultats précédents incitent à penser que la même dose de rétinol administrée sur une période de temps plus longue ou une dose plus élevée (qui, en revanche, exigerait une surveillance clinique plus étroite des participants) pourrait influencer sur la régression des lésions précancéreuses de l'œsophage. A l'appui de cette hypothèse, on peut citer les résultats d'une étude plus détaillée des données nutritionnelles recueillies au cours de l'étude d'intervention, résultats qui ont été également soumis pour publication⁵⁷.

En outre, l'analyse des données relatives à deux effets précédemment cités, en l'occurrence la prévalence des cellules micronucléées en tant qu'indicatrices d'aberrations chromosomiques et l'aspect de la prolifération cellulaire de la muqueuse œsophagienne, a été effectuée sur un sous-échantillon de la population à l'étude. On a observé une réduction statistiquement significative ($p = 0,04$) de la prévalence des micronoyaux dans les cellules œsophagiennes des sujets appartenant au groupe traité par rapport au groupe placebo, comme le montre le tableau 21. Toutefois, aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans la prévalence des cellules

Tableau 21. Distribution des sujets de l'étude lors de l'investigation finale par examen de la fréquence de cellules micronucléées dans la muqueuse de l'œsophage

Groupe de traitement	Nombre total de sujets	Pourcentage de cellules micronucléées							Moyenne (σ SD)
		0	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	$\geq 1,2$	
Placebo	43	13	11	8	8	0	3	0	0,31 (\pm 0,29)
Vitamines	40	13	17	10	0	0	0	0	0,19 (\pm 0,15)

⁵⁵ Muñoz, N., Wahrendorf, J., Lu, J. B., Crespi, M., Thurnham, D. I., Day, N. E., Zheng, H. J., Grassi, A., Li, W. Y., Liu, G., Lang, Y. Q., Zhang, C. Y., Zheng, S. F., Li, J. Y., Correa, P., O'Connor, G. T. & Bosch, F. X. (1985) *Lancet*, ii, 11-114.

⁵⁶ Wahrendorf, J., Muñoz, N., Lu, J. B., Thurnham, D. I., Crespi, M. & Bosch, F. X. (soumis pour publication).

⁵⁷ Thurnham, D., Muñoz, N., Wahrendorf, J., Hambidge, M., Lu, J. B., Zheng, S. F. & Crespi, M. (soumis pour publication).

micronucléées de la muqueuse buccale avant et après le traitement ni entre les sujets du groupe traité et les sujets du groupe placebo lors de l'examen final. Un article exposant ces résultats est actuellement sous presse⁵⁸.

Afin d'étudier l'aspect de la prolifération cellulaire de la muqueuse œsophagienne, des biopsies de l'œsophage ont été pratiquées sur 58 sujets et incubées en présence de thymidine tritiée. Des biopsies prélevées sur 36 sujets se sont révélées convenir à l'examen projeté et les résultats (tableau 22) montrent que le traitement vitaminique réduit la prolifération cellulaire anormale au niveau des couches supérieures de l'épithélium. Un rapport sur ces résultats est en cours de rédaction en vue d'une prochaine publication.

Tableau 22. Nombre de cellules marquées par couche épithéliale cylindrique selon le groupe de traitement

Groupe de traitement	Nombre de sujets	Couche épithéliale cylindrique								Totaux
		1	2	3	4	5	6	7	8	
Placebo	18	363	755	413	192	92	42	17	16	1890
Vitamines	18	444	914	397	135	45	13	7	7	1962

Les résultats globaux de ces études complémentaires montrent que le traitement vitaminique a eu un effet favorable, qui se manifeste par la réduction du nombre de cellules œsophagiennes micronucléées et par une correction de la prolifération cellulaire anormale observée au niveau de la muqueuse chez les sujets de cette population à haut risque.

- ii) *Etude cas-témoins du cancer œsophagien dans des populations à haut risque d'Amérique latine* (D^r N. Muñoz et D^r N. E. Day; avec le concours des chercheurs suivants: D^r C. Vitora, D^r C. Saul et D^r N. Braga, Université fédérale de Pelotas, Brésil, D^r L. Barcelos et D^r D. Peccin, Secrétariat à la Santé et à l'Environnement, Porto Alegre, Brésil, D^r E. de Stefani, Hôpital des Cliniques, et D^r A. Vasallo, Institut du Cancer, Montevideo, D^r R. Castelletto, Université nationale, La Plata, Argentine, D^r J. Iscovich, Hôpital San Martin, La Plata, Argentine)

En Amérique latine, c'est dans une région qui comprend le sud du Brésil, l'Uruguay et le nord-est de l'Argentine que s'observent les taux les plus élevés de cancer de l'œsophage. Ces populations à haut risque fournissent une occasion unique d'évaluer le rôle des lésions thermiques dans l'étiologie du cancer de l'œsophage, car dans une proportion très forte (environ 80%), cette population a l'habitude de boire du *maté*, une infusion très chaude à base d'*Ilex paraguayensis*; en outre, il existe un groupe non exposé bien défini (environ 20%) qui ne boit pas du tout de *maté*. Pour évaluer le rôle des lésions thermiques et des autres facteurs de risque de cancer œsophagien, comme l'alcool et le tabac, des études cas-témoins sont effectuées actuellement dans ces pays et une enquête basée sur l'endoscopie a été menée à bien au Brésil.

Cette enquête endoscopique a été effectuée sur un groupe de travailleurs brésiliens du sexe masculin, âgés de 30 à 59 ans, dans le but de comparer la prévalence des lésions œsophagiennes précancéreuses chez un groupe de gros buveurs de *maté* par rapport à un groupe de non-buveurs ou de petits buveurs. Ces deux groupes ont été appariés du point de vue de l'âge, du tabagisme et de la

⁵⁸ Muñoz, N., Hayashi, M., Lu, J. B., Wahrendorf, J., Crespi, M. & Bosch, F. X. (1987) *J. natl Cancer Inst.* (sous presse).

consommation d'alcool. On a constaté, parmi les buveurs de *maté*, 2,2 fois plus de cas d'œsophagite chronique confirmée histologiquement que chez les non-buveurs. Le tableau 23 récapitule les résultats endoscopiques et histologiques. Un rapport sur cette étude a été publié⁵⁹.

Dans une étude cas-témoin, on a interrogé, entre avril 1985 et février 1986, 171 cas et 342 témoins appariés quant au sexe et à l'âge, choisis parmi des patients d'hôpitaux de l'Etat du Rio Grande de Sul dans le sud du Brésil. L'«*odds ratio*» brut pour les buveurs quotidiens de *maté* était de 1,92 par rapport à ceux qui ne consomment pas cette boisson tous les jours ($p = 0,006$). Parmi les autres facteurs de risque figurent la consommation de *cachaca* (un alcool de canne), le tabagisme, la résidence en milieu rural, une faible consommation de fruits et une grosse consommation de

Tableau 23. Prévalence des lésions observées par examen endoscopique et par examen histologique selon la consommation de *maté* à Pelotas, Brésil, 1985

Résultats des examens	Consommation de <i>maté</i>			
	Buveurs		Non-buveurs	
	No.	%	No.	%
Résultats de l'endoscopie				
Œsophagite légère ou modérée	12	40	14	47
Leucoplasie	14	47	18	60
Muqueuse blanchâtre	19	63	13	43
Reflux gastro-œsophagien	4	13	4	13
Surélévation de la bande z	14	47	12	40
Gastrite ou ulcère gastrique	13	43	13	43
Duodénite ou ulcère duodénal	6	20	8	27
Résultat de l'examen histologique				
Œsophagite	13	43	6	20
Congestion	6	20	10	33
Acanthose à cellules claires	12	40	13	43
Gastrite	6	20	4	13
Nombre de sujets	30	100	30	100

viande, ainsi que le montrent les tableaux 24 et 25. Après correction de ces variables par régression logistique conditionnelle, l'*odds ratio* relatif à la consommation quotidienne de *maté* a été ramené à 1,04 (IC à 90%, 0,87–2,50). Bien que l'étude n'ait pu fournir la preuve d'une forte association entre la consommation de *maté* et le cancer de l'œsophage, cette accumulation de taux élevés pourrait s'expliquer par l'importance du risque relatif observé. Cela provient du fait qu'environ 70% des adultes du sexe masculin et 50% des adultes du sexe féminin en consomment tous les jours. Un rapport sur cette étude a également été publié⁶⁰.

Sur la base de l'expérience acquise au Brésil, on a modifié légèrement le protocole et le questionnaire de l'étude, en ramenant la limite d'âge supérieure des cas de 80 à 75 ans ainsi qu'en recueillant des renseignements complémentaires sur la façon de préparer le *maté* et sur les types de tabac utilisés, étant donné qu'en Uruguay et en Argentine, on utilise à la fois du tabac brun et du tabac blond.

⁵⁹ Muñoz, N., Victoria, C. G., Crespi, M., Saul, C., Braga, N. M. & Correa, P. (1987) *Int. J. Cancer*, 39, 708–709.

⁶⁰ Victoria, C. G., Muñoz N., Day, N. E., Barcelos, L. B., Peccin, D. A. & Braga N. M. (1987) *Int. J. Cancer*, 710–716.

Tableau 24. Analyse de régression logistique à variables multiples, modèle final, de l'incidence du cancer de l'œsophage

Variable	Score (DL)	« Odds ratio » (IC)	p
Années de consommation de <i>cachaca</i> (log) et quantité quotidienne (0, 1–29, 30+ g/jour)	54,21 (3)	c	<0,001 ^a
Lieu de résidence (test de tendance)	15,35 (1)		<0,001 ^b
Grandes villes		1,89 (1,36–2,64)	<0,001
Petites villes		1,00	0,06
Zones rurales		3,62 (1,87–7,12)	<0,001
Tabagisme (test de tendance)	14,86 (1)		<0,001 ^a
Non fumeur		2,19 (1,54–3,10)	<0,001
Ex-fumeur		1,00	0,3
Fumeur actuel		1,29 (0,61–2,73)	0,001
Fréquence de consommation de fruits (log jours/mois + 1)	8,84 (1)	3,87 (1,88–7,98)	0,001 ^a
Fréquence de consommation de viande (log jours/mois + 1)	7,40 (1)	0,66 (0,52–0,83)	0,002
		1,71 (1,15–2,54)	0,007 ^b
Variable exclue du modèle :			
Fréquence de consommation de <i>maté</i> Non quotidienne	1,46 (1)	1,00	0,11 ^a
Quotidienne		1,47 (0,87–2,50)	0,11

^a Test unilatéral et intervalle de confiance à 90 %

^b Test bilatéral et intervalle de confiance à 95 %

^c Voir tableau 25

Tableau 25. Estimation des effets combinés de la consommation quotidienne et prolongée de *cachaca* sur l'incidence du cancer de l'œsophage ; « odds ratio » ajustés relatifs aux non-buveurs, après correction pour le tabagisme, le lieu de résidence et la consommation de fruits et de viande

Années de consommation	Consommation journalière d'alcool	
	1–29 g	30 g ou plus
20 ans	2,22	4,80
30 ans	3,68	7,96
40 ans	5,26	11,40
50 ans	6,95	15,06

Valeurs obtenues à l'aide des formules suivantes :

Pour la consommation de 1 à 29 g/jour : « odds ratio » = 0,0527 × années^{1,248}

Pour la consommation de 30+ g/jour : « odds ratio » = 0,114 × années^{1,248}

En Uruguay, l'interrogatoire des cas et des témoins a commencé en juin 1985 et de cette date à juin 1987, il a été procédé au total à l'interrogatoire de 180 cas (134 hommes et 46 femmes) et 350 témoins dans les 4 grands hôpitaux de Montevideo. On estime qu'environ 80% des cancers de

l'œsophage qui se produisent dans l'ensemble du pays sont diagnostiqués dans ces 4 hôpitaux. La collecte des données se poursuivra jusqu'en juin 1988.

En Argentine, une étude pilote a été menée entre novembre 1985 et février 1986. L'interrogatoire des cas et des témoins a commencé en mai 1986. Les renseignements sur les cas et témoins sont actuellement recueillis auprès de six grands hôpitaux publics et laboratoires d'anatomopathologie privés du pays. En juin 1987, 70 cas et 130 témoins avaient été interrogés. Le recueil des données se poursuivra jusqu'au début de 1989.

Au cas où les résultats globaux des trois études montreraient l'existence d'un risque accru de cancer de l'œsophage chez les buveurs de *maté*, il resterait encore à déterminer si cette relation s'explique par les lésions thermiques ou par la nature chimique de cette décoction. Pour élucider ce point, on envisage deux approches: *primo*, une quatrième étude cas-témoins au Paraguay, où l'on consomme fréquemment du *maté*, mais froid; *secundo*, la conduite d'études de validation afin d'évaluer l'exactitude et la précision des données subjectives sur la température à laquelle est bu le *maté*.

iii) *Cancer de l'estomac*

- 1) *Etude de cohorte sur la gastrite atrophique chronique et la métaplasie intestinale en Slovénie* (D^r N. Muñoz; avec le concours du D^r I. Matko et du D^r A. Jutersek, Centre clinique universitaire de Ljubljana, Yougoslavie et du D^r M. I. Filipe, School of Medicine, Guy's Hospital, Londres).

Une étude de cohorte portant sur des sujets atteints d'une gastrite atrophique chronique ou d'une métaplasie intestinale a été effectuée au début des années 1970 par le Centre. Elle a révélé qu'il existait un risque accru de cancer de l'estomac chez ces malades mais que seule une faible fraction d'entre eux finiraient par faire un cancer de l'estomac. Il est donc d'une grande importance de déterminer quels sont les sujets porteurs d'une métaplasie intestinale qui sont exposés au risque le plus élevé. Le D^r Filipe a récemment proposé de classer la métaplasie intestinale en trois types, dont on pense qu'ils présentent des possibilités différentes d'évolution maligne; le type I ou métaplasie intestinale complète, se caractérise par la présence de cellules absorbantes matures, de cellules de Paneth et de cellules caliciformes qui sécrètent des sialomucines; le type II ou métaplasie incomplète, est caractérisé par la rareté ou l'absence des cellules absorbantes, par des cellules cylindriques qui sécrètent des sialomucines neutres ou acides et des cellules calciformes qui sécrètent des sialomucines et occasionnellement des sulfomucines; enfin, le type III ou métaplasie intestinale incomplète, qui comporte des cellules cylindriques sécrétant principalement des sulfomucines. Les études transversales incitent à penser que la métaplasie intestinale de type III présente davantage de risque d'évolution maligne que les deux autres types.

Pour évaluer le risque de cancer de l'estomac associé à ces trois types de métaplasie, on a lancé en septembre 1985 une étude de cohorte en Slovénie. Plus de 10 000 biopsies de l'estomac effectuées entre 1967 et 1976 ont été examinées à la recherche d'une métaplasie intestinale. Au total, on a identifié 1650 malades dont une ou plusieurs biopsies révélait une métaplasie intestinale et on a préparé deux coupes avec chaque bloc de paraffine que l'on a colorées au bleu Alcian/acide periodique plus réactif de Schiff ainsi qu'avec de la diamine ferrique concentrée/bleu Alcian afin d'identifier les sialomucines et les sulfomucines. L'évaluation histologique d'environ 5000 lames provenant de 1298 malades a été menée à bien et les résultats préliminaires figurent au tableau 26. La proportion de métaplasies intestinales de type III (28%) est plus forte que dans d'autres populations européennes (environ 10%). Les lames des 352 sujets restants sont en cours d'examen.

Tableau 26. Distribution des types de métaplasies intestinales (MI) dans des biopsies en Slovénie

Année du diagnostic	MI-I	MI-II	MI-III	I ou II et III	Totaux	
1967	11	2	4	5	22	
1968	5	1	4	2	12	
1969	5	2	3	0	10	
1970	13	5	8	2	28	
1971	31	18	24	16	89	
1972	72	27	33	14	146	
1973	110	34	45	11	200	
1974	143	62	39	17	261	
1975	136	59	27	29	251	
1976	148	56	39	36	279	
Totaux	Nombre %	674 51,9	266 20,5	226 17,4	132 10,2	1298 100,0

Les malades porteurs d'un cancer de l'estomac ou d'autres tumeurs malignes présents dans cette cohorte seront identifiés par recoupement avec les dossiers du Registre des cancers.

- 2) *Lésions précancéreuses de l'estomac au Huixian, Chine* (D^r N. Muñoz; avec le concours des chercheurs ci-après: D^r Lu Jian-Bang, D^r Yang Guan-Rei et D^r Qu Song-Lang, Institut du Cancer de Henan et Ecole de Médecine du Henan, Henan, Chine; Professeur M. Crespi et D^r A. Grassi, Institut Regina Elena, Rome, D^r D. Thurnham, Dudley Road Hospital, Birmingham, Royaume-Uni, D^r M. Hambidge, Medical Center, University of Colorado, Denver, Colorado, Etats-Unis d'Amérique et D^r P. Correa, Louisiana State University Medical Center, Nouvelle-Orléans, LA, Etats-Unis d'Amérique).

Pendant l'étude d'intervention sur les lésions précancéreuses de l'œsophage dans le Huixian (voir I.3.b. i), on a également soumis à une gastroscopie 248 des 566 sujets ayant fait l'objet d'une œsophagoscopie. Quatre biopsies ont été pratiquées dans l'antra à 5 cm du pylore et une dans le fond de l'estomac. Les coupes histologiques ont été examinées indépendamment et en aveugle par trois anatomopathologistes. Comme dans le cas de l'œsophage, aucune différence significative dans la prévalence des diverses lésions précancéreuses de l'estomac n'a été observée entre le groupe ayant reçu du rétinol, de la riboflavine et du zinc pendant une année et le groupe placebo (tableau 27).

- c) *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 et D^r N. Ascunce, Département de la Santé de Navarre, Pampelune, Espagne; D^r B. Terracini, Institut d'Anatomopathologie, Université de Turin, Italie, D^r F. Berrino, Institut national du Cancer, Milan, Italie; Mr L. Raymond, Registre genevois des Tumeurs, Suisse; D^r W. Lehmann, Hôpital universitaire de Genève, Suisse; D^r H. Sancho-Garnier et D^r E. Benhamou, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France)

Tableau 27. Diagnostic histologique des lésions gastriques par groupe de traitement à Huixian, Chine

Diagnostic histologique	Vitamines		Placebo		Totaux
	Nb.	%	Nb.	%	
Normal	17	13,2	21	17,2	38
Gastrite superficielle	3	2,3	5	4,1	8
Gastrite interstitielle diffuse	9	7,0	10	8,2	19
Gastrite atrophique chronique (GAC)					
Légère	49	38,0	51	41,8	100
Modérée	22	17,0	20	16,4	42
Sévère	1	0,8	0	0,0	1
GAC avec métaplasie intestinale (MI)					
MI légère	16	12,4	4	3,3	20
MI modérée	6	4,6	6	4,9	12
MI sévère	0		0		0
MI avec dysplasie					
Dysplasie hyperplasique	5	3,9	3	2,5	8
Dysplasie adénomateuse	1	0,8	2	1,6	3
Totaux	129	100,0	122	100,0	251

Une étude cas-témoin multinationale au sein de la population et portant sur le cancer du larynx et de l'hypopharynx a été menée en France, en Italie, en Espagne et en Suisse afin d'étudier le rôle de l'alcool, du tabac et de leurs effets associés sur le risque de ces cancers. Il existe d'autres hypothèses sur le rôle éventuel de la profession, de l'alimentation, du type de tabac et de boissons alcooliques. Une attention particulière a été accordée au risque de diverses sous-localisations au niveau du larynx et de l'hypopharynx. L'effet du tabagisme à la cigarette est analogue pour toutes les sous-localisations et le risque dû au fait de fumer « un jour ou l'autre » est de l'ordre de 10. Le risque lié à l'alcool dépend de la sous-localisation : il est le même pour l'épilarynx et l'hypopharynx (respectivement 10,6 et 12,5, pour une consommation de plus de 120 g d'éthanol par jour par rapport à une consommation inférieure à 20 g par jour) et plus faible pour l'endolarynx (2,6 toutes choses égales par ailleurs). Le modèle multiplicatif fournit une bonne description des effets simultanés de l'alcool et du tabac pour la combinaison endolarynx et hypopharynx/épilarynx (Tableau 28). L'effet de l'alcool est au moins aussi prononcé chez les très petits fumeurs que chez les gros fumeurs. Il a également été démontré, tant pour l'endolarynx que pour l'hypopharynx/épilarynx, que ceux qui ne fument que du tabac brun encourent un risque deux fois plus élevé que ceux qui ne fument que du tabac blond⁶¹. Des données importantes sur la distribution des facteurs de risque dans les six populations à l'étude ont été rassemblées et analysées. Les données quantitatives concernant les habitudes alimentaires font ressortir, en particulier, l'existence d'importantes variations dans le rapport acides gras polyinsaturés/acides gras saturés, rapport qui va de 0,27 dans le Calvados à 0,54-0,65 dans deux populations espagnoles. Il se confirme également que la proportion de gros buveurs est très forte dans ces populations, puisque jusqu'à 36 % des hommes

⁶¹ Tuyns, A. J., Estève, J., Raymond, L., Berrino, F., Benhamou, E., Blanchet, F., Boffetta, P., Crosignani, P., Del Moral, A., Lehmann, W., Merletti, F., Péquignot, G., Riboli, E., Sancho-Garnier, H., Terracini, B., Zubiri, A. & Zubiri, L. (soumis pour publication).

Tableau 28. Effets combinés de l'alcool et du tabac ; risque relatif et nombre de cas

Alcool par jour (g)	Cigarettes par jour				Totaux (RR pour l'alcool)
	0-7	8-15	16-25	26+	
<i>Endolarynx</i>					
0-40	1,0 (13)	6,68 (44)	12,72 (95)	11,47 (37)	1,0 (189)
41-80	1,65 (18)	5,94 (39)	12,23 (94)	18,51 (40)	1,10 (191)
81-120	2,31 (9)	10,70 (38)	21,01 (82)	23,55 (35)	1,78 (164)
121+	3,78 (10)	12,20 (26)	31,55 (86)	43,21 (61)	2,66 (183)
Totaux (RR pour l'alcool)	1,0 (50)	4,51 (147)	9,26 (357)	11,14 (173)	(727)
<i>Hypopharynx</i>					
0-40	1,0 (4)	4,65 (9)	13,91 (27)	4,90 (5)	1,0 (45)
41-80	2,99 (10)	14,58 (32)	19,54 (42)	18,43 (15)	2,18 (99)
81-120	5,52 (7)	27,47 (28)	48,25 (52)	37,62 (22)	4,63 (109)
121+	14,67 (11)	71,59 (39)	67,81 (56)	135,46 (50)	10,18 (156)
Totaux (RR pour le tabac)	1,0 (32)	4,89 (108)	7,20 (177)	7,32 (92)	(409)

consomment plus de 80 g d'éthanol par jour. Des renseignements détaillés sur les habitudes tabagiques antérieures de chaque individu ont permis une comparaison de ces habitudes entre les générations successives de fumeurs. Cette étude confirme que l'épidémie de tabagisme s'amplifie encore dans les régions où elle est d'implantation récente, en particulier en Espagne⁶²⁻⁶⁴.

- d) *Cancer du nasopharynx et alimentation* (D^r S. Poirier, D^r Y. M. Shao, D^r H. Ohshima, D^r C. Malaveille et D^r H. Bartsch, avec le concours du D^r G. de-Thé et du D^r A. Hubert, Faculté de Médecine A. Carrel, Lyon, France et du Professeur Y. Zeng, Institut de Virologie, Académie chinoise de Médecine préventive, Pékin).

La cancer du nasopharynx présente une distribution géographique et ethnique mondiale marquée et il sévit en particulier parmi trois populations très différentes: les Chinois du Sud-Est asiatique, les Arabes d'Afrique du Nord et les Esquimaux des régions arctiques. On a associé à ce

⁶² Riboli, E., Péquignot, G., Repetto, F., Axerio, M., Raymond, L., Boffetta, P., Zubiri, A., Del Moral, A., Estève, J. & Tuyns, A. J. (soumis pour publication).

⁶³ Berrino, F., Merletti, F., Zubiri, A., Del Moral, A., Raymond, L., Estève, J. & Tuyns, A. J. (soumis pour publication).

⁶⁴ Péquignot, G., Crosignani, P., Terracini, B., Ascunce, N., Zubiri, A., Raymond, L., Estève, J. & Tuyns, A. J. (soumis pour publication).

cancer des facteurs étiologiques comme l'infection par le virus Epstein-Barr ainsi qu'à des facteurs génétiques et écologiques. Parmi ceux-ci, la consommation de poisson salé s'est révélée, lors d'études épidémiologiques cas-témoins, être un facteur significatif de risque en Chine du Sud⁶⁵. C'est pourquoi on a procédé à la collecte de denrées alimentaires représentatives en Tunisie, au Groenland et en Chine du Sud (Macao) et l'on y a recherché la présence de nitrosamines volatiles⁶⁶.

On a décelé la présence de concentrations relativement fortes de *N*-nitrosodiméthylamine dans de la viande de mouton séchée tunisienne conservée dans l'huile d'olive ou de soja et dans les fonds de sauce pour ragoût. Des teneurs analogues ont été constatées dans les échantillons de poisson d'origine esquimaude, séché mais non salé. On constate également la présence de fortes concentrations dans des échantillons de poisson salé, mou ou dur, d'origine chinoise ainsi que dans les légumes fermentés dans la saumure. On a également décelé, à des concentrations variables, de la *N*-nitrosopyrrolidine et de la *N*-nitrosopiperidine dans des légumes chinois ainsi que dans divers échantillons en provenance de Tunisie. Il est difficile de conclure, sur la base des résultats actuels, si ces amines volatiles constituent des facteurs importants dans l'étiologie du cancer du nasopharynx car l'exposition aux nitrosamines endogènes n'a pas été convenablement évaluée. En outre, la dose de nitrosamines préformées quotidiennement ingérée avec les aliments par les populations à haut risque n'a pas été évaluée lors d'études cas-témoins.

Des travaux sont en cours afin de déterminer le pouvoir mutagène d'extraits aqueux, hexaniques et éthylacétiques d'un certain nombre de conserves par l'épreuve sur salmonelles, l'induction de la fonction SOS chez *E. coli* et l'activité inductrice de l'antigène EBV précoce dans les cellules de Raji. Pour mettre en évidence la présence, dans les denrées alimentaires et les extraits aqueux, de précurseurs de dérivés nitrosés dotés d'une activité génotoxique et d'une activité de réactivation de l'EBV, on procède également à des essais biologiques après nitrosation par voie chimique.

e) *Cancer du col de l'utérus*

- i) *Cancer du col utérin, comportement sexuel masculin et virus du papillome dans des régions à risque élevé ou faible de cancer du col* (D^r N. Muñoz, D^r F. X. Bosch, D^r J. Kaldor, Mme N. Charnay et Mme D. Magnin, avec le concours des chercheurs suivants: D^r L. Tafur et D^r N. Aristizabal, Département de Médecine, Université de Valle, Cali, Colombie; D^r N. Ascunce, Institut de Santé publique, Pampelune, Espagne; D^r M. Gili, Faculté de Médecine, Séville, Espagne; D^r L. C. Gonzalez, Bureau des Affaires sociales, Salamanque, Espagne; D^r I. Izarzugaza, Département de la Santé et de la Sécurité sociale, Vitoria, Espagne; D^r C. Martos, Département de la Santé, Saragosse, Espagne; D^r C. Navarro, Département de la Santé, Murcie, Espagne et D^r P. Viladiu, Hôpital Santa Catarina, Gérone, Espagne).

Une étude pilote menée dans trois villes d'Espagne (Gérone, Séville et Saragosse) ainsi qu'à Cali, en Colombie, de mai 1985 à janvier 1986, a montré a) qu'il était possible d'établir un réseau d'identification de cas permettant de reconnaître pratiquement tous les cas nouveaux de cancer invasif du col avant le traitement, b) que le questionnaire et le recueil des échantillons (sang et cellules obtenues par exfoliation au niveau du col de l'utérus chez les cas et les témoins et au niveau

⁶⁵ Armstrong, W., Armstrong, M. J., Yu, M. C. & Henderson, B. E. (1983) *Cancer Res.*, **43**, 2967-2970.

⁶⁶ Poirier, S., Ohshima, H., Hubert, A., Bourgade, M. C. & Bartsch, H. (1987) *Int. J. Cancer*, **39**, 293-296.

Tableau 29. Nombre de femmes attendues, interrogées et chez lesquelles des prélèvements ont été effectués (Cali, Colombie, juillet 1985 – juin 1987)

Groupe	Nbre de cas		Nbre de femmes interrogées		Nbre avec cellules		Nbre avec sérums	
	Attendu	Observé	Cas	Témoins	Cas	Témoins	Cas	Témoins
Cancer in-situ	240	256	207	187	178	177	202	184
Cancer invasif	260	159	127	133	103	129	123	131
Totaux	500	415	334	320	281	306	325	315

du pénis chez leurs partenaires) étaient en général bien acceptés (encore que les témoins identifiés au hasard au sein de la population n'aient pas été aussi coopératifs en Espagne que dans les autres groupes étudiés) et enfin, c) que les cellules obtenues par exfoliation se prêtaient à des études d'hybridation de l'ADN du virus du papillome humain (HPV).

Sur la base des résultats obtenus lors de la phase pilote, le questionnaire a été légèrement modifié, on a envisagé des stratégies afin d'améliorer la coopération des témoins et l'on a augmenté la taille de l'échantillon pour la porter à au moins 300 cas de cancer du col dans chaque pays (150 carcinomes *in situ* et 150 cancers invasifs), avec 300 témoins appariés selon l'âge plus les partenaires masculins des cas et des témoins.

L'étude principale, portant sur neuf centres d'Espagne (Alava, Gérone, Guipuzcoa, Murcie, Navarre, Salamanque, Séville, Biscaye et Saragosse et un centre de Colombie (Cali), a été lancée en juin 1986. Un cours de formation destiné aux enquêteurs a été organisé à Gérone en juin 1986 et l'identification des cas a commencé en juin 1986 dans les nouveaux centres. En avril 1987, les coordinateurs se sont réunis à Lyon pour faire le bilan des résultats à mi-période. Les tableaux 29 et 30 indiquent le degré de couverture obtenu à Cali ainsi que le nombre de sujets identifiés, interrogés et sur lesquels des prélèvements ont été effectués jusqu'en juin 1987. On trouve des données analogues pour l'Espagne aux tableaux 31 et 32. Le faible rapport du nombre de sujets observés au nombre de sujets attendus s'explique probablement par des erreurs dans l'estimation de l'effectif attendu. Une difficulté considérable a surgi, à savoir la faible proportion de femmes colombiennes, mariées ou ayant un partenaire sexuel au moment de l'interrogatoire.

Etant donné que le groupe dont on tirera le plus d'informations pour évaluation du rôle du partenaire masculin est constitué par des couples dans lesquels la femme a été monogame toute sa

Tableau 30. Nombre de partenaires masculins attendus, interrogés et chez lesquels des prélèvements ont été effectués (Cali, Colombie, juillet 1985 – juin 1987)

Groupe	Nbre de cas		Nbre d'hommes interrogés		Nbre avec cellules		Nbre avec sérums	
	Attendu	Observé	Cas	Témoins	Cas	Témoins	Cas	Témoins
Cancer in-situ	256	136 (53%)	96	99	79	85	87	92
Cancer invasif	159	73 (46%)	39	62	28	46	35	54
Totaux	415	209 (50%)	135	161	107	131	122	146

Tableau 31. Nombre de femmes attendues, interrogées et chez lesquelles des prélèvements ont été effectués (Espagne, juin 1986–juin 1987)

Groupe	Nbre de cas		Nbre de femmes interrogées		Nbre avec cellules		Nbre avec sérums	
	Attendu	Observé	Cas	Témoins	Cas	Témoins	Cas	Témoins
Cancer in-situ	153	183	157	78	144	73	156	74
Cancer invasif	254	183	147	95	135	76	145	87
Totaux	407	366	304	173	279	149	301	161

Tableau 32. Nombre de partenaires masculins attendus, interrogés et chez lesquels des prélèvements ont été effectués (Espagne; juillet 1985 – juin 1987)

Groupe	Nbre de cas		Nbre de femmes interrogées		Nbre avec cellules		Nbre avec sérums	
	Attendu	Observé	Cas	Témoins	Cas	Témoins	Cas	Témoins
Cancer in-situ	175	132	118	64	106	58	111	59
Cancer invasif	174	114	92	62	73	46	81	54
Totaux	349	246	210	126	179	104	192	113

vie durant, ces résultats préliminaires pourraient conduire à la prolongation de l'étude au-delà de décembre 1987.

Les résultats de laboratoire obtenus au cours de la phase pilote incitent à penser que la sensibilité des deux techniques d'hybridation utilisées pour déterminer la présence d'ADN de l'HPV dans les prélèvements obtenus par grattage cervical ou urétral, peut varier selon l'état physique du virus ou des produits viraux. On a avancé que pour une même quantité d'ADN, les méthodes qui comportent une extraction de cet ADN (*Southern blot* et *dot blot*) sont plus sensibles lorsque le nombre de copies de l'ADN viral par cellule est faible, comme cela semble être le cas dans la plupart des cancers du col, alors que la méthode sur filtre *in situ* est plus sensible lorsque le nombre de copies est élevé dans un nombre de cellules relativement faible, comme c'est le cas avec les condylomes et un col sain. Il a donc été proposé d'envisager une étude de validation des deux techniques d'hybridation (sur filtre *in situ* et *dot blot*) avant de décider laquelle sera utilisée pour l'étude des échantillons biologiques prélevés lors de l'étude.

- ii) *Cancer du col de l'utérus et virus du papillome humain: études cas-témoins basées sur des frottis prélevés à des fins prospectives* (D^r N. Muñoz, D^r M. Casas-Cordero, D^r M. Hollstein et D^r F. X. Bosch, avec le concours du D^r J. E. MacGregor, Département d'Anatomopathologie, Université d'Aberdeen, Ecosse, Royaume-Uni et du D^r E. Lyngé, Registre danois du Cancer, Copenhague, FI/92/3)

Le Centre est en train de préparer le test d'hybridation *in situ* pour la détermination de l'ADN de l'HPV dans des coupes tissulaires fixées et sur des frottis, en vue d'une utilisation lors de deux études cas-témoins menées à l'intérieur d'une cohorte. Sur 115 cas diagnostiqués de 1968 à 1982

dans la région des Monts Grampian en Ecosse, on a retenu les 50 cas les plus récents de cancer du col, pour lesquels on avait effectué au moins un frottis cinq ans ou davantage avant le diagnostic. On a choisi ensuite quatre témoins par cas, appariées en fonction de l'âge et de la date du premier frottis effectué pour la malade. Au Danemark, on a sélectionné 60 femmes qui avaient fait un cancer invasif du col jusqu'à décembre 1985 et qui avaient eu au moins un frottis négatif entre 1966 et 1978, à partir d'une cohorte formée de 21 811 femmes dépistées dans l'ancien district de Maribo. Pour chaque cas, on a choisi cinq témoins appariées selon l'âge, qui avaient eu le même nombre de frottis négatifs, avaient été suivies pendant au moins la même période que la malade depuis le dernier frottis négatif et qui n'avaient pas fait de néoplasme intra-épithélial du col au cours de la période de suivi.

Des coupes de tissus provenant de 110 cancers du col et environ 1100 frottis (500 provenant de 50 femmes présentant un cancer du col et 200 d'Eco-saises témoins, plus 600 frottis de 60 femmes atteintes de cancer du col et de 300 Danoises témoins) seront soumises à une recherche de l'ADN de l'HPV au moyen de sondes marquées au tritium.

f) *Cancer du sein*

- i) *Cancer du sein et facteurs génésiques et endocriniens, chez des Chinoises, des Américaines d'origine chinoise et des Américaines de type européen préménopausées* (D^r A. J. Sasco, D^r E. Riboli et D^r R. Saracci, avec le concours des chercheurs suivants: Professeur M. X. Hu et le D^r B. H. Zhen, Université Sun Yat Sen des Sciences médicales, Canton, Chine, DEC/86/11; D^r D. P. Rose et D^r N. J. Haley, American Health Foundation, Valhalla, NY, Etats-Unis d'Amérique, DEC/86/10; et D^r P. Toniolo, New York University, New York, NY, Etats-Unis d'Amérique)

Le but de cette étude est d'évaluer la relation existant entre les profils hormonaux et l'incidence du cancer du sein chez la femme. L'objectif principal de l'étude est de vérifier l'hypothèse de «l'œstrogène libre» dans l'étiologie du cancer du sein afin de trouver une explication générale aux données épidémiologiques qui témoignent d'un accroissement du risque chez les femmes nullipares, les femmes chez lesquelles la première naissance est intervenue tardivement, celles qui présentent des cycles anovulatoires, celles qui ont eu des règles précoces ou une ménopause tardive, outre l'association que l'on observe entre le cancer du sein et les autres cancers hormono-dépendants tels que le cancer de l'ovaire et de l'endomètre.

L'étude est basée sur une approche cas-témoins et permet également la comparaison des témoins provenant de groupes de population où l'incidence de la maladie est contrastée. Les groupes étudiés seront pris parmi la population de la province du Guangdong en Chine, la population d'origine chinoise de la ville de New York aux Etats-Unis d'Amérique, et la population de type européen de cette même ville.

Les cas nouveaux, qui sont tous constitués de femmes préménopausées, seront choisis au sein de chaque groupe de population. Les témoins sont appariées aux cas en fonction de l'âge (\pm deux ans), de la race et du lieu de résidence. Sont exclues les femmes sous contraceptifs ou traitement hormonal, sous résérpine ou sous tranquillisants, les femmes enceintes ou ayant eu une grossesse dans les douze mois précédant l'étude — qu'il s'agisse d'une grossesse menée à terme ou ayant abouti à un avortement spontané ou provoqué — les femmes ayant allaité au cours des six mois précédents et les femmes présentant une maladie hormonale, une affection gynécologique ou une affection incapacitante chronique dûment reconnue.

Les cas et les témoins ont été soumis à un questionnaire détaillé, comportant les points suivants: identité, diagnostic détaillé, antécédents obstétricaux et gynécologiques, âge de début des règles, maladies antérieures, cas de cancer dans la famille, régime alimentaire et autres facteurs. Des échantillons de salive et de sang sont prélevés aux vingtième et vingt-quatrième jours du cycle menstruel. Des examens de laboratoire seront effectués à l'American Health Foundation de New York, et porteront sur la testostérone, l'œstradiol, la progestérone, la prolactine et l'hormone de croissance.

- ii) *Etude cas-témoins européenne sur le cancer du sein chez l'homme* (D^r A. J. Sasco et D^r R. Saracci, avec le concours du Professeur D. Trichopoulos, Faculté de Médecine de l'Université d'Athènes, Athènes, et du D^r D. P. Rose et du D^r N. J. Haley, American Health Foundation, Valhalla, NY, Etats-Unis d'Amérique, DEB/86/14)

Etant donné la rareté de la maladie, et le caractère exploratoire de l'étude en cause, qui vise à vérifier un certain nombre d'hypothèses relatives à l'étiologie de ce cancer chez les hommes, on a choisi de procéder à une étude cas-témoins internationale. L'étude cherchera à évaluer le rôle des facteurs suivants: reproduction, maladies antérieures, usage de médicaments, cas de cancer dans la famille, consommation de tabac et d'alcool, habitudes alimentaires, corpulence et fonction hépatique. L'évaluation du rôle étiologique des hormones sera d'un intérêt tout particulier.

Plusieurs groupes de cas et de témoins seront constitués dans les centres européens participants. Le but est de constituer dans chaque groupe de population 15 cas de cancer du sein, dont au moins 10 sont des cas nouveaux. Il y aura trois témoins par cas, d'où la nécessité de recruter 45 sujets témoins par centre d'étude. Les cas et les témoins seront appariés selon l'âge (âge du cas \pm deux ans).

Les cas et les témoins devront remplir un questionnaire détaillé portant sur les points suivants: identité, diagnostic, reproduction et vie sexuelle, prise d'hormones au cours de l'existence, maladies antérieures, cas de cancer dans la famille, habitudes personnelles et alimentaires, corpulence. Des échantillons de sang seront prélevés en vue de la détermination des profils hormonaux (androgènes et œstrogènes) et d'une exploration de la fonction hépatique. Les aspects logistiques de cette étude sont en cours d'élaboration.

- iii) *Enquête sur le cancer du sein dans le Département du Rhône* (D^r A. J. Sasco, avec le concours du D^r B. Fontanière, Centre Léon Bérard, Lyon, France, du Professeur J. Fabry, Université Claude Bernard, Lyon, France, et du D^r V. Sciortino, Sécurité sociale, Lyon, France)

Il n'existe pas de registre du cancer dans le Département du Rhône. La présente étude vise à évaluer l'incidence du cancer du sein, la distribution par stades au moment du diagnostic, ainsi que l'histologie de tous les cas diagnostiqués en 1985, afin de récolter des données préliminaires qui pourront être utiles à l'établissement d'un système d'enregistrement permettant l'évaluation du programme de dépistage actuellement en cours de mise au point.

g) *Cancer de la vessie*

- i) *Aspects temporels* (D^r J. Estève, avec le concours du D^r P. Vineis, Turin, Italie)

L'influence de divers aspects du tabagisme sur le risque de cancer de la vessie a été étudiée en réanalysant une étude cas-témoins effectuée à Turin. Il a été montré que la durée de ce tabagisme conditionnait davantage le risque que le nombre de cigarettes fumées; l'effet de l'âge qu'avait le

sujet au moment où il a commencé ou arrêté de fumer ou d'être exposé professionnellement a également été étudié par rapport au modèle de cancérogenèse multistades ⁶⁷.

- ii) *Cancer de la vessie en Argentine* (D^r J. Estève, D^r N. Muñoz et Mme A. Arslan, avec le concours du D^r J. Iscovich, La Plata, Argentine)

L'analyse d'une étude de cas-témoins menée à La Plata, en Argentine, a confirmé que le fait de fumer des cigarettes brunes (séchées à l'air ambiant) accroissait davantage le risque de cancer de la vessie que de fumer des cigarettes blondes (séchées à l'air chaud). Cette étude a également permis d'examiner l'effet de la consommation de diverses boissons. En particulier, la consommation de café avait un effet qui persistait après correction du tabagisme, mais aucune relation n'a été trouvée entre le cancer de la vessie et la consommation de *maté*. On a également relevé une association significative avec le fait d'être conducteur de camion ou de train ⁶⁸.

- iii) *Excrétion de thioéthers et de dérivés N-nitrosés mutagènes dans l'urine de non-fumeurs et de non-fumeurs de tabac blond et de tabac brun* (D^r M. C. Malaveille, D^r H. Ohshima, Mme G. Brun, Mme A. Hautefeuille, D^r H. Bartsch et D^r J. Estève, avec le concours du D^r P. Vineis, du D^r G. Ronco et du D^r B. Terracini, Institut d'Anatomopathologie, Turin, Italie)

Des études épidémiologiques antérieures incitent à penser que le risque lié au tabagisme à la cigarette est plus important chez ceux qui fument des cigarettes brunes que chez ceux qui fument des cigarettes blondes. Ces résultats ont conduit à des expériences visant à la détermination du taux de substances mutagènes, de thioéthers et de nitrosamines excrétés dans l'urine des fumeurs. Des échantillons d'urine de 24 heures ont été prélevés sur une période de trois jours et on y a procédé au dosage de la nicotine/cotinine, des thioéthers, des dérivés N-nitrosés et de la créatinine. Des extraits urinaires ont été préparés selon les techniques décrites par Kriebel et al. ⁶⁹ ainsi que Yamasaki et Ames ⁷⁰ en vue d'une détermination de la mutagénicité et de l'induction du signal SOS. Le pouvoir mutagène de l'urine, mesuré par le nombre de mutants réverses par mmol de créatinine, augmentait avec la teneur en nicotine/cotinine (tableau 33) et l'on notait une différence significative entre les fumeurs de tabac brun et les fumeurs de tabac blond après correction pour tenir compte de la teneur en nicotine/cotinine de l'urine.

Tableau 33. Mutagénicité de l'urine selon la dose et le type de tabac ^a; moyenne géométrique du nombre de mutants inverses par mmol de créatinine

	Nicotine/cotinine ^b				
	0	0-0,5	0,5-1,5	1,5-2,5	> 2,6
Non-fumeurs	127 (16)	11 (5)	—	—	—
Fumeurs de tabac brun	—	—	5 820 (3)	8 169 (4)	12 301 (2)
Fumeurs de tabac blond	739 (2)	2 452 (3)	2 040 (8)	5 739 (8)	9 114 (5)
Fumeurs mixtes	—	—	3 392 (4)	—	3 193 (1)

^a Nombre de sujets entre parenthèses

^b μ mol/mmol de créatinine; l'intervalle inclut la limite supérieure

⁶⁷ Vineis, P. & Estève, J. (1987) *Toxicol. Pathol.*, 15 (sous presse).

⁶⁸ Iscovich, J., Castello, R., Estève, J., Muñoz, N., Colanzi, R., Coronel, A., Deamezola, I., Tassi, V. & Arslan, A. (1987) *Int. J. Cancer*, (sous presse).

⁶⁹ Kriebel, D., Commoner, B., Bronsdon, A., Gold, J. & Henry, J. (1983) *Mutat. Res.*, 108, 67-79.

⁷⁰ Yamasaki, E. & Ames, B. (1977) *Proc. natl Acad. Sci. U.S.A.*, 79, 3555-3559.

On a également observé une nette relation dose/effet entre la dose de tabac mesurée par la teneur en nicotine/cotinine, et la quantité de thioéthers excrétés dans les urines, mais aucune différence entre les fumeurs de tabac brun et les fumeurs de tabac blond. Des relations moins bien définies existent entre l'activité SOS ou l'excrétion de nitrosamines et la teneur en nicotine/cotinine. Les résultats de cette étude ont été soumis pour publication.

- iv) *Réévaluation du rôle de la fumée de tabac dans l'apparition du cancer de la vessie* (D^r E. Cardis, Mr X. Nguyen-Dinh, D^r J. Estève et D^r N. Day, avec le concours des chercheurs suivants: D^r R. A. Cartwright, Yorkshire Regional Cancer Organization, Leeds, Royaume-Uni; D^r S. Cordier, Unité de Recherche statistique, Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, Villejuif, France; D^r C. Gonzalez, Hôpital San Jaume i Santa Magdalena, Barcelone, Espagne; D^r D. Hémon, Unité de Recherche statistique, Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, Villejuif, France; D^r J. R. Marshall, State University of New York at Buffalo, Buffalo, NY, Etats-Unis d'Amérique; D^r O. Møller-Jensen, Registre danois du Cancer, Copenhague, Danemark; D^r S. Mommsen, Institut de Recherche sur le Cancer, Aarhus, Danemark; D^r A. S. Morrison, Brown University, Providence, RI, Etats-Unis d'Amérique; D^r J. Siemiatycki, Institut Armand Frappier, Laval, Québec, Canada; D^r D. Silverman, Institut national du Cancer, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique; D^r P. Vineis, Institut d'Anatomopathologie, Turin, Italie).

En 1984, des chercheurs qui avaient mené des études cas-témoins sur le cancer de la vessie, se sont réunis au Centre afin de réévaluer le rôle du tabagisme à la cigarette dans l'apparition du cancer de la vessie en réanalysant les données de façon classique. Cette analyse a montré que les différences qui apparaissent dans l'ampleur du risque estimatif sont réelles: le risque est le plus élevé en Italie et en Espagne et le plus faible aux Etats-Unis et au Royaume-Uni. Cette observation est en accord avec la différence de risque observée entre le tabac brun et le tabac blond. L'effet de la quantité de tabac fumée sur le risque relatif de cancer de la vessie est bien représenté par le produit de la durée du tabagisme par le logarithme de la consommation moyenne. La consommation totale au cours de l'existence ne permet pas une bonne prédiction du risque et la durée du tabagisme est la variable explicative la meilleure en ce qui concerne le risque relatif de cancer de la vessie. L'effet de l'arrêt du tabagisme est très important, même lorsqu'on tient compte de la durée et de la consommation moyenne; cependant, l'avantage qui en découle n'augmente pas sensiblement avec le temps écoulé depuis le renoncement à la cigarette. Cela incite à penser qu'il existerait des différences dans les mécanismes de cancérogenèse imputables à la fumée de tabac au niveau du poumon et de la vessie.

- v) *Cancer de la vessie et facteurs multiples de risque en Espagne* (D^r E. Riboli, avec le concours des chercheurs suivants: D^r C. Gonzalez, Unité d'Epidémiologie et de Biostatistiques, Hôpital Sant Jaume i Santa Magdalena, Barcelone, Espagne; D^r G. Lopez-Abente, Unité de Médecine préventive, Centre Ramon y Cajal, Madrid; D^r A. Escolar Pujolar, Service de Santé publique, Cadix, Espagne; D^r M. Errezola, Service de Santé publique de l'Etat, Gouvernement basque, Vitoria, Espagne; D^r A. Companys, Service municipal de Santé, Barcelone, Espagne)

Une étude préliminaire sur le cancer de la vessie a été effectuée dans le district de Mataro en 1981-1982. Malgré un effectif relativement faible, cette étude a montré qu'il existait une forte

association entre le cancer de la vessie, le tabagisme à la cigarette et l'exposition professionnelle^{71, 72}. Aucune association n'a été constatée avec la consommation de café. Ces résultats ont conduit à organiser une étude plus importante, portant sur d'autres régions d'Espagne et un plus grand nombre de cas. Une étude cas-témoins multicentrique a commencé en 1985 dans quatre centres (Barcelone, Cadix, Madrid et le pays basque), avec la participation de 13 hôpitaux. On a étudié les facteurs de risque potentiels suivants: exposition professionnelle, tabagisme, tabagisme passif, antécédents de diabète, infections urinaires, régime alimentaire, consommation de café et utilisation d'édulcorants artificiels.

La collecte des données s'est achevée en décembre 1986 avec 497 cas et 1114 témoins. Les témoins ont été appariés aux cas en ce qui concerne le sexe, l'âge et le lieu de résidence. La moitié de ces témoins étaient des malades hospitalisés et l'autre moitié des sujets sains vivant à proximité des cas. L'analyse statistique est en cours et les résultats définitifs devraient être connus fin 1987.

h) Epidémiologie descriptive de certaines localisations du cancer

- i) *Incidence internationale du cancer de l'enfant* (D^r D. M. Parkin et Mr A. Bieber, avec le concours des chercheurs suivants: D^r G. Draper et Mr C. Stiller, Childhood Cancer Research Group, Université d'Oxford, Royaume-Uni, Professeur B. Terracini, Université de Turin, Italie, et D^r J. Young, National Cancer Institute (SEER), Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique)

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 nombreuses régions du monde. Cette présentation convient mal pour l'étude de l'important groupe de cancers qui apparaissent au cours de l'enfance et pour lesquels un classement par type histologique est bien plus approprié. C'est pourquoi l'on a demandé aux registres participants de communiquer des données sur les cas individuels de cancer de l'enfant (0 à 14 ans), notamment sur la localisation et l'histologie de la tumeur (avec description verbale du diagnostic et code histologique CIM-O ou autre), ainsi que sur le diagnostic. Tous les centres ont envoyé une description de la région d'où émanaient les cas enregistrés et, notamment, pour les registres généraux du cancer, des renseignements sur la taille de la population d'enfants dans les années où les cas ont été enregistrés.

On a finalement accepté d'inclure des données concernant 81 populations et émanant de 72 registres (ou groupes de registres); la période de temps en cause était 1970-1979, encore que plusieurs registres aient fourni des données plus récentes. On a pu calculer pour la plupart des centres les taux d'incidence (par million d'enfants), encore que pour 17 centres (situés essentiellement en Afrique et en Asie), l'absence d'une population à risque bien définie n'a permis que le calcul de la fréquence relative des différents types de tumeurs. Les tumeurs ont été classées en 12 grands groupes et 40 sous-groupes, principalement d'après leur histologie, selon une variante du système utilisé par le Manchester Childrens Tumour Registry du Royaume-Uni⁷³.

Les résultats seront publiés en 1988 sous la forme d'une monographie. Sous l'entrée correspondant à chacun des centres on trouvera deux tableaux (sexe masculin, sexe féminin) indiquant l'incidence (ou la fréquence relative) par âge, avec des indices récapitulatifs corrigés pour l'âge et accompagnés d'une description du registre, d'un certain nombre d'observations sur les résultats et

⁷¹ Gonzales, C. A., Lopez-Abente, G., Errezola, M., Castejon, J., Estrada, A., Garcia-Mila, M., Gili, P., Huguet, M., Serrat, M., Soler, F. & Rodriguez C. (1985) *Cancer*, 55, 2031-2034.

⁷² Gonzalez, C. A., Lopez-Abente, G. & Riboli, E. (1987) *Am. J. ind. Med.* (soumis pour publication).

⁷³ Birch, J. M. & Marsden, H. B. (1987) *Int. J. Cancer* (sous presse).

de références aux travaux publiés antérieurement. Un ensemble de tableaux récapitulatifs permettront la comparaison des taux corrigés pour l'âge de tous les grands cancers de l'enfance entre les différents centres participants. On en trouvera un exemple au tableau 34.

- ii) *Mélanome malin* (Mme J. Nectoux et D^r C. S. Muir, avec le concours du D^r E. van der Esch, Institut néerlandais du Cancer, Amsterdam)

Deux études ont été menées à bien en 1986–1987. La répartition par sous-localisation des mélanomes malins cutanés, oculaires ou internes a été étudiée dans 39 registres du cancer généraux ou hospitaliers. Des différences relativement importantes se sont montrées entre les différentes régions géographiques en ce qui concerne les mélanomes malins cutanés et oculaires; les mélanomes de la cavité buccale et des organes génitaux sont les localisations les plus fréquentes au niveau des muqueuses pour toutes les régions. Un rapport est en préparation.

Tableau 34. Tumeur de Wilms, incidence cumulée par million (0 à 14 ans), deux sexes

Registre	Incidence/10 ⁶
Registres USA – SEER: Noirs	153
: Blancs	121
République Fédérale d'Allemagne: Registre des tumeurs de l'enfance	107
Danemark	102
Australie: Nouvelle-Galles du Sud	101
Italie: Turin	98
Angleterre et Pays de Galles	97
Hongrie	89
Costa Rica	77
Inde: Bombay	51
Singapour: Chinois	44
Japon: Miyagi	38

Afin de voir si une modification des critères de diagnostic des lésions pigmentées de la peau pourrait expliquer l'incidence accrue du mélanome malin, 13 laboratoires ont été invités à expédier du matériel histologique datant des années 1930, 1955 et 1980. Des lames correspondant environ à 2500 cas ont été reçues. Les résultats sont analysés selon cinq catégories: bénignité, bénignité douteuse, malignité douteuse, lésion *in situ* et malignité.

- iii) *Cancer du larynx* (Mme J. Nectoux et D^r D. M. Parkin, avec le concours des chercheurs suivants: D^r S. Wilson, Birmingham and West Midlands Regional Cancer Registry, Royaume-Uni; D^r M. Cotter, Cancer Registry of Wales, Cardiff, Royaume-Uni; D^r A. P. Mirra, Registre du Cancer de São Paulo, Brésil; D^r Y. T. Omar, Centre de Lutte contre le Cancer du Koweït; D^r D. J. Jussawalla, Registre du Cancer de Bombay, Inde; Professeur S. Schraub, Registre du Cancer du Doubs, France; D^r P. Schaffer, Registre du Cancer du Bas-Rhin, Strasbourg, France; et Professeur J. Gaillard, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France)

Il existe des différences intéressantes dans la répartition par sous-localisation des cancers du larynx et de l'hypopharynx, telles qu'elles ressortent des données recueillies de façon systématique dans les registres du cancer. Un examen des données existantes est en cours; toutefois, en raison des difficultés qu'il y a à déterminer le point exact d'origine de ces tumeurs, et du fait de l'absence probable de comparabilité dans la notification, on se propose de décrire de façon plus précise l'épidémiologie de ces tumeurs. Ce projet englobera jusqu'à dix registres appartenant à différentes régions du monde, avec différents rapports de fréquence cancers laryngés: cancers hypolaryngés et cancers glottiques: cancers sous-glottiques, comme cet examen le suggère. Les otorhinolaryngologistes de chaque centre détermineront le point d'origine de chaque tumeur enregistrée.

iv) *Cancer du côlon* (Mme J. Nectoux et D^r D. M. Parkin)

Les cancers de la région qui s'étend du caecum au rectum sont fréquemment envisagés globalement, mais en fait les tumeurs des différentes parties du côlon ont probablement des étiologies assez distinctes. Un examen des études qui fournissent des données sur l'évolution de la distribution des sous-localisations du cancer du côlon, montre que cette distribution est très différente dans les populations occidentales et chez les Japonais et qu'il pourrait y avoir également des différences selon le sexe.

Il est proposé d'étudier la variation géographique de la répartition des sous-localisation du cancer du côlon à partir des données qui ont été soumises en vue de leur inclusion dans l'ouvrage *Cancer Incidence in Five Continents Volume V*. Il s'agit de suivre les tendances dans le temps de l'incidence du cancer du côlon par sous-localisation sur un certain nombre de registres, en particulier ceux dans lesquels la localisation au niveau du côlon n'est pas très bien spécifiée que pour une petite proportion de cas.

i) *Réseau pour les études cas-témoins (le programme SEARCH)*
(D^r P. Boyle et D^r R. Saracci)

C'est à l'issue d'une réunion d'experts tenue à Lyon en juillet 1982 que le programme SEARCH du Centre (Surveillance of Environmental Aspects Related to Cancer in Humans) a pris sa forme actuelle de réseau coopératif multicentrique pour les études cas-témoins. Le principal objectif du SEARCH demeure de confier à un groupe de centres collaborateurs, capables de mener des études cas-témoins au sein de la population, la tâche d'identifier et d'étudier, sur la base d'enquêtes épidémiologiques internationales, les populations où le risque de cancer offre des disparités, de tester les hypothèses relatives aux dangers environnementaux et de passer en revue les modes de vie et facteurs xéniques qui pourraient être en rapport avec le cancer.

Le réseau SEARCH permet au Centre de mener des études sur des cancers qui lui paraissent actuellement intéressants. L'objectif le plus important du SEARCH est de permettre d'appliquer à des populations dissemblables et dispersées des protocoles de recherche identiques, de manière que, devant des résultats importants, on puisse rapidement s'assurer qu'ils sont reproductibles. Le programme offre à ses collaborateurs la possibilité d'obtenir des avis de la part de leurs pairs à toutes les phases de la conception, de la mise en œuvre et de l'analyse de l'étude, et met à leur disposition des spécialistes du Centre ou de l'extérieur qui peuvent les aider dans leurs travaux.

Les centres collaborateurs du SEARCH ont accès aux données sur la morbidité incidente imputable au cancer dans des populations d'au moins un million de personnes; ils ont également la possibilité d'identifier des témoins aléatoires dans la population et d'interroger aussi bien les cas

que les témoins; ils disposent de moyens de traitement des données et sont à même de couvrir leurs frais d'exploitation par des recettes locales. Le Centre fournit les fonds et les installations pour les réunions ordinaires des chercheurs participants, pour la coordination administrative et scientifique au niveau central, le traitement commun des données et l'expertise technique.

Le choix des localisations tumorales à étudier s'opère en fonction des intérêts des collaborateurs actuels et des membres du personnel du Centre en consultation avec des experts de l'extérieur; ces choix sont ensuite examinés par le Conseil scientifique lors de ses réunions annuelles. Actuellement, quatre études en sont à divers stades de développement: l'une sur les cancers du pancréas, des voies biliaires et de la vésicule biliaire; une autre sur les tumeurs du cerveau chez l'enfant; une troisième sur les tumeurs du cerveau chez l'adulte; et la dernière sur les cancers du sein et de l'intestin chez la femme.

- i) *Cancers du pancréas, des voies biliaires et de la vésicule biliaire* (D^r P. Boyle et D^r R. Saracci, avec le concours des chercheurs suivants: 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, Winnipeg, Manitoba, Canada; D^r P. Baghurst, Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization, Adélaïde, Australie; Professeur G. Howe, Unité d'épidémiologie, Institut national du Cancer du Canada, Toronto, Ontario, Canada; D^r P. Ghadirian, Institut du Cancer de Montréal, Québec, Canada; et D^r W. Zatonski, Institut d'Oncologie, Varsovie, Pologne, DEB/84/12. Le professeur A. J. McMichael, le Professeur A. B. Miller et le D^r A. M. Walker continuent à participer à ce groupe d'étude.)

La mise en œuvre 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. Comme l'indique le *Rapport annuel* de 1985⁷⁴, les principales hypothèses examinées sont les suivantes:

- 1) l'exposition régulière aux stimulateurs de la libération de la cholécystokinine prédispose au cancer du pancréas;
- 2) les graisses d'origine animale comportent des risques qui s'avèrent différents de ceux qui sont 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 le simple effet de l'exposition totale;
- 4) le diabète associé au cancer du pancréas dépend également de l'âge au début de la maladie et des modalités de l'insulino-dépendance qui reflètent une toxicité chronique au niveau des îlots de Langerhans.

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.

La phase active de collecte des données s'est achevée en juin 1987, 700 cas et 850 témoins ayant été admis dans l'étude. Un schéma d'analyse des données a été préparé et, après édition de la base de données, on peut escompter des premiers résultats pour janvier 1988.

- ii) *Tumeurs de l'encéphale chez l'enfant* (D^r S. Preston-Martin, D^r P. Boyle et D^r R. Saracci, avec le concours des chercheurs ci-après: D^r R. Peris Bonet, Registre

⁷⁴ CIRC (1985) *Rapport Annuel* 1985, Lyon, p. 26.

national des tumeurs de l'enfant, Valence, Espagne; Professeur N. Choi, Manitoba Cancer Treatment and Research Foundation, Winnipeg, Manitoba, Canada; D^r S. Cordier, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Paris; D^r G. Filippini, Institut de Neurologie D. Besta, Milan, Italie; D^r D. Forman, Imperial Cancer Research Fund, Oxford, Royaume-Uni; Professeur G. Howe, Unité d'épidémiologie, Institut national du Cancer du Canada, Toronto, Ontario, Canada; et Professeur B. Modan, Centre médical Chaim Sheba, Tel-Hashomer, Israël; DEB/84/12)

Une description détaillée de cette étude figure dans le *Rapport annuel* de 1985⁷⁵. En bref, son objet est le suivant:

- 1) Evaluer le rôle étiologique de l'exposition aux composés N-nitrosés *in utero* et pendant l'enfance, ainsi qu'à leurs précurseurs et aux modulateurs de leur métabolisme. Au nombre des principales formes d'exposition à évaluer figurent l'alimentation, l'eau de boisson, les médicaments, les vitamines, les produits cosmétiques, le tabac, les boissons alcooliques et la profession des parents.
- 2) Mesurer l'influence de certains facteurs étiologiques bien connus (les rayonnements et certains syndromes génétiques par exemple).
- 3) Etudier la relation existant entre l'incidence des tumeurs de l'encéphale d'une part et diverses autres caractéristiques individuelles et l'exposition exogène de l'enfant et de ses parents d'autre part (par exemple traumatisme crânien, rang de naissance, utilisation de barbituriques, utilisation de teintures capillaires, résidence en ville ou à la campagne, ethnie, expositions dans certaines industries et certaines professions, ainsi que certaines maladies particulières chez les sujets et leurs parents).

Le protocole de l'étude ayant été défini et mis au point, notamment en ce qui concerne la préparation des manuels destinés aux enquêteurs et aux codeurs, la collecte des données est en cours. Il est vraisemblable qu'afin d'obtenir un effectif suffisant pour assurer la validité des analyses statistiques, le recrutement des sujets se poursuive jusqu'à la fin de 1990.

- iii) *Tumeurs de l'encéphale chez l'adulte* (D^r P. Boyle et D^r R. Saracci, avec le concours des chercheurs suivants: D^r A. Ahlbom, Institut national de Médecine environnementale, Stockholm, Suède; D^r N. Choi, Manitoba Cancer Treatment and Research Foundation, Winnipeg, Manitoba, Canada; Professeur G. Howe, Unité d'épidémiologie, Institut national du Cancer du Canada, Toronto, Ontario, Canada; D^r R. Gurevicius, Institut d'épidémiologie, microbiologie et hygiène, Vilnius, République socialiste soviétique de Lituanie, URSS; Professeur A. J. Mc Michael, Département of Community Medicine, Université d'Adélaïde, Adélaïde, Australie; D^r F. Mengoz, Registre du Cancer du Département de l'Isère, Meylan, France; Professeur D. Trichopoulos, Département d'hygiène et d'épidémiologie, Faculté de Médecine de l'Université d'Athènes, Athènes, Grèce; Professeur J. Wahrendorf, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne)

Les hypothèses étiologiques concernant les tumeurs de l'encéphale chez l'enfant — esquissées plus haut — sont très proches de celles qui ont été formulées à propos des tumeurs de l'adulte.

⁷⁵ CIRC (1985) *Rapport Annuel 1985*, Lyon, p. 27.

Toutefois, presque tous les aspects du plan d'étude — obtention des cas et témoins, établissement d'un questionnaire et périodes intéressantes, notamment — sont différents. Aussi a-t-on établi un deuxième protocole pour les tumeurs de l'encéphale chez l'adulte. Les collaborateurs éventuels ont été identifiés et une première réunion de planification s'est tenue en janvier 1986. Lors de la dernière réunion, qui s'est tenue à Lyon en juin 1987, le questionnaire principal final a subi quelques modifications de détail et il a été indiqué que la collecte des données était en cours dans la plupart des huit centres participants. Le recrutement des sujets se poursuivra vraisemblablement jusqu'en 1989.

iv) *Cancer du sein et cancers intestinaux chez la femme*

Les collaborateurs actuels du SEARCH ont, conjointement avec le personnel du Centre, identifié plusieurs localisations cancéreuses qui devraient être prioritairement incorporées dans le programme SEARCH, essentiellement pour remplacer l'étude sur le cancer du pancréas pour laquelle la collecte des données devrait s'achever en 1987. Ces propositions, ainsi qu'un certain nombre d'autres soumises par les personnes qui ne participent pas activement pour l'instant au programme SEARCH, ont été examinées par le groupe consultatif du SEARCH à Lyon en mai 1987. L'unanimité s'est faite au cours de la réunion pour considérer comme prioritaire une étude internationale sur le cancer du sein et le cancer colorectal chez la femme. On a également estimé qu'une telle étude fournirait une occasion intéressante d'effectuer une étude internationale sur l'adénocarcinome de l'intestin grêle, dont l'étiologie est pratiquement inconnue du fait de sa relative rareté.

Les problèmes épidémiologiques particuliers qui seront abordés lors de cette étude collective sont les suivants:

- 1) rôle de la consommation d'alcool sous quelque forme que ce soit, dans l'accroissement du risque de cancer du sein et de cancer colorectal;
- 2) association entre la consommation totale de matières grasses, la consommation de graisses saturées, de cholestérol, de graisses insaturées et l'apport calorique total et le risque de ces deux formes de cancer;
- 3) rôle de facteurs tenant à la reproduction tels que l'âge à la première naissance et la parité, dans l'apparition du cancer du sein et du cancer droit du côlon;
- 4) effet protecteur possible d'une fréquente consommation de légumes en salade sur les deux formes de cancer;
- 5) rôle de l'utilisation «une fois ou l'autre» de contraceptifs oraux dans l'apparition du cancer du côlon et en particulier l'effet de la prise prolongée de contraceptifs oraux avant la première grossesse à terme ou à un âge précoce, dans le risque de cancer du sein.

En outre, on procédera à la collecte de diverses données sur les facteurs de risques reconnus ou éventuels, à la fois pour éliminer les facteurs de confusion lors de l'analyse et pour évaluer des observations antérieures.

La première réunion exploratoire des collaborateurs se tiendra à Lyon en décembre 1987. Un grand nombre de centres internationaux ont exprimé le souhait de participer à cette étude et l'on veillera tout particulièrement à faire participer des centres situés dans des régions du monde où l'apport calorique total chez les femmes n'est qu'à moins de 30%, voire moins de 25%, d'origine lipidique.

v) *Soutien technique aux collaborateurs*

En liaison avec le programme SEARCH, plusieurs projets ont été ou sont menés en vue d'apporter aux collaborateurs un soutien technique ou les informations nécessaires. Pour une grande part, la liste en figure dans le *Rapport Annuel 1985*⁷⁶; au nombre des activités nouvelles de ce type, on peut citer:

- 1) la préparation d'études critiques de la littérature concernant le rapport entre le cancer du sein et divers facteurs de risque supposés
- 2) l'utilisation de données incomplètes pour établir une liste d'aliments qui sont une source de nitrates et de nitrites en Espagne
- 3) l'affectation de fonds et de ressources à la formation d'enquêteurs dans certains centres collaborateurs
- 4) l'octroi d'une assistance spéciale sur le plan de la nutrition aux centres collaborateurs.

4. NUTRITION ET CANCER

- a) *Etude méthodologique sur les méthodes d'évaluation alimentaire et les paramètres biochimiques connexes* (D^r E. Riboli, D^r R. Saracci, Mme B. Charnay et Mme G. Burnod, avec le concours du D^r E. Callmer, Département de Nutrition médicale, Hôpital Universitaire de Huddinge, Huddinge, Suède, du D^r F. Lindgarde, Département de Médecine et du D^r B. Akesson, Département de Chimie clinique, Université de Lund, Malmö, Suède, DEB/85/05)

En vue de préparer une étude prospective à Malmö (Suède) on a mis sur pied en 1984 une étude méthodologique dont les objectifs principaux sont les suivants:

- 1) fournir des informations utiles pour le choix de méthodes permettant de caractériser exactement l'alimentation habituelle d'un individu, mais aussi assez simples pour être appliquées dans une très vaste étude de population;
- 2) étudier l'alimentation habituelle et les variations saisonnières dans un échantillon aléatoire d'hommes et de femmes d'âge moyen à Malmö;
- 3) déterminer, par des mesures répétées, les relations entre l'évaluation alimentaire et les indices biochimiques de l'état nutritionnel;
- 4) évaluer les taux d'adhésion et de pertes, ainsi que la faisabilité d'investigations alimentaires et biochimiques, du point de vue de la durée, du personnel et de l'organisation logistique.

L'étude a été organisée à Malmö, à la Section de Médecine préventive du Département de Médecine. Un échantillon aléatoire de la population de Malmö, comprenant 450 hommes et 450 femmes du groupe d'âge 50-69 ans, a été invité à participer au Programme de Dépistage de Malmö, et plus précisément, à une étude alimentaire d'un an. Environ 60% des personnes sollicitées ont adhéré au Programme et près de 50% ont accepté de participer à l'étude alimentaire. L'étude est conçue de manière à permettre la comparaison de trois questionnaires différents, remplis par les participants eux-mêmes, à une méthode de référence. La méthode de référence est basée sur l'enregistrement pondéré des aliments consommés pendant trois jours consécutifs, à six reprises au cours d'une période de 12 mois située entre sep-

⁷⁶ CIRC (1985) *Rapport Annuel 1985*, Lyon, p. 28.

tembre 1984 et octobre 1985. Pendant ces 18 jours, les sujets ont été priés de peser (au moyen d'une balance électronique à affichage numérique) ou de mesurer la totalité de leurs aliments et de leurs boissons. Les repas pris en dehors du domicile ont également fait l'objet de mesures, et dans la mesure du possible, de pesées.

Afin de valider la méthode de référence, il a été également prévu de procéder à des dosages biochimiques. L'azote urinaire, marqueur de la consommation de protéines, a été dosé chez un sous-groupe de 69 personnes, dans les urines de 24 h, prélevées à 8 reprises au cours de l'étude. De l'acide *para*-aminobenzoïque a été administré aux sujets lors du dernier prélèvement d'urines : le taux de récupération de cette substance dans les urines permettra d'évaluer la complétude des échantillons. Des biopsies de tissu adipeux ont été effectuées sur environ 100 personnes à la fin de l'étude. La composition en acides gras du tissu adipeux est un bon indicateur du type de lipides consommés au cours des une à deux années précédentes et elle sera utilisée pour vérifier les déclarations des participants au sujet de leur consommation de matières grasses. Une prise de sang a été effectuée au début et à la fin de l'étude sur tous les sujets ainsi qu'au cours de chaque période d'enregistrement de la consommation alimentaire. On a également procédé au dosage du rétinol, de l'alpha-tocophérol, des acides gras de la lécithine, de l'acide ascorbique, du sélénium et des caroténoïdes.

Les méthodes d'évaluation alimentaire à expérimenter sont les suivantes :

- 1) bref questionnaire sur la fréquence des aliments expédié avec la lettre d'invitation (méthode F);
- 2) questionnaire à remplir soi-même sur les habitudes alimentaires (280 questions) et portant sur la fréquence de consommation et la taille des portions. Pour évaluer leur consommation habituelle, les sujets ont utilisé un ouvrage qui donne une représentation visuelle de portions d'aliments ou de boissons de 3 ou 4 tailles différentes (méthode A);
- 3) une nouvelle méthode, développée pour cette étude, et qui comporte une détermination rétrospective (antécédents alimentaires) et une détermination prospective (agenda alimentaire de 14 jours) de l'alimentation (méthode B).

Les sujets ont d'abord été répartis de façon aléatoire en deux groupes; l'un pour la détermination de la validité, l'autre, pour la détermination de la reproductibilité. Ils ont ensuite été répartis en sous-groupes aléatoires et les méthodes F, A et B leur ont été appliquées selon différentes séquences, répétitives ou non (tableau 35).

L'analyse des données se poursuit et les résultats en seront disponibles à la fin de 1987.

b) Cancer du gros intestin en Europe du Sud

- i) Rome (D^r E. Riboli et D^r D. G. Zaridze, avec le concours du D^r M. Crespi, du D^r M. Caperle, du D^r M. Tarquini et du D^r V. Ramazzoti, Institut Regina Elena, Rome, DEB/81/040, ainsi que du D^r M. Hill, Public Health Laboratory Services, Centre for Applied Research, Salisbury, Wilts, Royaume-Uni, DEB/81/041

Une étude-pilote a été conduite sur 50 sujets afin d'évaluer et de comparer la fiabilité d'un questionnaire sur la fréquence des aliments et d'un agenda de consommation alimentaire tenu pendant 7 jours. Les résultats indiquent que le questionnaire est bien mieux accepté que l'agenda par les enquêtés; aucun n'a refusé de remplir le questionnaire alors que 40% n'ont pas tenu l'agenda. Chez les sujets qui se sont pliés à l'un et à l'autre, on a noté une assez bonne corrélation

Tableau 35. Plan d'étude: méthodes d'évaluation alimentaire pour chaque sous-groupe

Sous groupe	Etude de validité				Etude de répétabilité	
	1	2	3	4	5	6
Sur invitation	F ₁	F ₁	F ₁	F ₁	F ₁	F ₁
A la suite d'un dépistage, 1984	A ₁	A ₁	B ₁	B ₁	A ₁	B ₁
Deux mois plus tard	—	—	—	—	F ₂	B ₂
Sur 12 mois	Méthode de référence				—	—
Seconde invitation	F ₃	F ₃	F ₃	F ₃	F ₃	F ₃
A la suite d'un dépistage, 1985	A ₃	B ₃	B ₃	A ₃	A ₃	B ₃
Nombre total de sujets dans chaque sous-groupe à la fin de l'étude	59	53	58	50	66	69
Nombre total de sujets par sous-étude	220				135	

entre les deux méthodes pour la consommation des principaux aliments. Aussi a-t-on choisi le questionnaire pour l'étude principale, en y ajoutant des questions sur le mode de cuisson, la consommation saisonnière et l'évolution des habitudes alimentaires au cours des 10 à 15 dernières années⁷⁷.

L'étude cas-témoins a commencé en 1985. A ce jour, 100 cas et 120 témoins ont été interrogés et des échantillons de selles et de sang prélevés sur tous les participants. Dans un sous-groupe de sujets, on a également pratiqué des biopsies de la muqueuse intestinale afin de procéder à une étude de la cinétique cellulaire. Les cas sont des sujets chez qui des polypes du côlon ou du rectum ont été diagnostiqués par endoscopie. Les témoins quant à eux, se répartissent en deux groupes: sujets reconnus exempts de polypes à la suite d'une coloscopie et sujets soumis à des programmes locaux de dépistage sans endoscopie. La collecte des données s'achèvera fin 1987 et les résultats devraient être connus en 1988.

- ii) *Marseille* (D^r E. Riboli et Mme R. Kaaks; avec la collaboration du D^r G. Macquart-Moulin et du D^r J. Cornée, Unité de Recherche de Pathologie Digestive, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U31, Marseille, France)

Deux études cas-témoin ont été lancées en parallèle de 1979 à 1980 dans la région de Marseille, la première sur les cancers et la seconde sur les polypes adénomateux du côlon et du rectum. L'étude relative aux cancers s'est achevée en 1985 et les résultats en ont été analysés la même année⁷⁸. Elle comprenait 399 témoins appariés. Les résultats font ressortir l'existence d'un risque accru associé à une faible consommation de fibres végétales, de potassium, de vitamine C, d'huile et de divers légumes.

La collecte des données pour l'étude sur les polypes adénomateux s'est achevée en 1986⁷⁹. Sur un total de 252 sujets porteurs de polypes adénomateux ou vilieux du côlon et du rectum nouvellement diagnostiqués et un groupe de 238 témoins hospitalisés, on a étudié les différences

⁷⁷ Riboli, E., Caperle, M., Sabatino, C. & Crespi, M. (1986) *Ital. J. Gastroenterol.*, **18**, 245-248.

⁷⁸ Macquart-Moulin, G., Riboli, E., Cornée, J., Charnay, B., Berthezène, P. & Day, N. (1986) *Int. J. Cancer*, **38**, 183-191.

⁷⁹ Macquart-Moulin, G., Riboli, E., Cornée, J., Kaaks, R. & Berthezène, P. (1987) *Int. J. Cancer*, **40** (sous presse).

susceptibles d'apparaître dans le régime alimentaire ordinaire antérieur. Les cas et les témoins ont été interrogés à l'hôpital par trois nutritionnistes, qui utilisaient un questionnaire d'antécédents alimentaires portant sur l'alimentation au cours de l'année précédente. La quantité de nutriments ingérés était évaluée au moyen de tables alimentaires spéciales adaptées des tables françaises et britanniques. Les valeurs concernant la teneur en fibres du pain et des autres produits céréaliers étaient basées sur l'analyse des denrées alimentaires locales en laboratoire, effectuée spécialement par le Dr D. A. T. Southgate et ses collègues (MRC Dunn Nutritionnal Unit, Cambridge, Royaume-Uni). Sur 16 groupes de denrées envisagées pour les analyses, les cas ont fait état d'une moindre consommation d'huile et de pommes de terre et d'une plus forte consommation de sucre ajouté aux aliments et aux boissons. En ce qui concerne les nutriments, on notait chez les cas une plus faible consommation de glucides (compte non tenu du sucre ajouté), du potassium, du magnésium et de la vitamine B₆. On notait également chez ceux-ci un plus faible apport de fibres totales et un apport légèrement supérieur de graisses saturées, sans que ces différences soient statistiquement significatives. Les quantités de fibres et glucides ingérées étaient très fortement corrélées et il est possible qu'en raison d'erreurs de mesure, l'effet des uns ait masqué l'effet des autres et vice versa.

L'effet de l'ingestion de fibres a été étudié de façon plus approfondie en subdivisant les fibres totales en quatre sous-groupes selon leur provenance : légumes, fruits, pommes de terre, céréales ou farine. Alors qu'il n'existe aucune association entre les fibres provenant des céréales et de la farine et le risque de polypes colorectaux, on constate pour les trois autres groupes de fibres, une tendance systématique à la réduction du risque à mesure qu'augmente la consommation (tableau 36). Les résultats de cette étude font ressortir qu'un constituant des glucides (amidon, sucres naturels et fibres) joue un rôle protecteur en rapport avec la biologie des tumeurs intestinales. L'analyse de l'association entre la consommation d'alcool et de tabac et les cancers et polypes du côlon et du rectum est actuellement en cours et les résultats définitifs en seront connus à la fin de 1987.

Tableau 36. Risque relatif de polypes adénomateux colorectaux associé à la consommation de certains aliments et nutriments. Les quatre niveaux correspondent à la distribution par quartile, le risque relatif est corrigé en fonction de l'âge, du sexe, de l'effort calorique et du poids

	RR ₁	RR ₂	RR ₃	RR ₄	χ^2 (tendance)	p
Huiles	1,0	1,50	0,83	0,64	4,1	0,043
Sucre et sucreries	1,0	0,94	1,32	1,98	6,7	0,010
Pommes de terre	1,0	0,85	0,51	0,39	12,2	< 0,001
Glucides	1,0	0,76	0,52	0,33	7,0	0,008
Sucres ajoutés aux aliments et aux boissons	1,0	1,20	1,01	2,17	4,8	0,028
Fibres						
légumes	1,0	0,63	0,58	0,61	3,3	0,07
fruits	1,0	1,66	0,86	0,69	3,9	0,048
pommes de terre	1,0	0,79	0,46	0,38	13,8	< 0,001
céréales et farines	1,0	0,62	1,13	1,38	0,1	Non significatif

- c) *Etudes cas-témoin en rapport avec l'alimentation à Singapour* (D^r N. Day et D^r J. Estève; avec le concours du D^r H. P. Lee, de Mme L. Gourney et du D^r S. Duffy, Registre du Cancer de Singapour)

L'évolution du mode de vie qui s'est produite ces dernières années à Singapour et la modification concomitante de l'incidence du cancer, font que ce pays est idéal pour l'étude des relations entre le cancer et l'alimentation. Une équipe de recherche sur l'alimentation a été constituée à Singapour en 1984 et une enquête menée sur les habitudes alimentaires et les denrées alimentaires disponibles a permis de concevoir un questionnaire semi-quantitatif sur la fréquence des aliments, adapté aux habitudes alimentaires locales et spécialement destiné à évaluer la consommation de graisses et de fibres. Une étude cas-témoin sur les cancers colorectaux a été conduite et les données concernant 150 cas et 300 témoins seront analysées à la fin de 1987. Une étude cas-témoin sur le cancer du sein utilisant une version légèrement différente de ce questionnaire est en cours et devrait s'achever courant 1988. La faisabilité d'une étude cas-témoin sur le cancer du nasopharynx est également en cours d'examen.

d) *Aflatoxines*

- i) *Recherche des aflatoxines dans le lait humain par une méthode immunologique* (D^r C. Wild, Mlle B. Chapot, D^r F. Pionneau et D^r R. Montesano; avec le concours du D^r C. J. Chetsanga et de Mr C. F. Mutiro, Biochemistry Department, University of Zimbabwe, Harare, et du D^r A. Hall, Medical Research Council Laboratories, Fajara, Gambie)

Un certain nombre d'études épidémiologiques ont révélé l'existence d'une association positive entre l'exposition alimentaire aux aflatoxines et une surincidence du carcinome hépatocellulaire. Cependant l'exposition des nouveau-nés aux aflatoxines présentes dans le lait maternel reste une question au sujet de laquelle on ne dispose que de peu de données. Une méthode immunoenzymatique du type ELISA a été mise au point afin de détecter la présence d'aflatoxines dans le lait humain; elle permet de doser des quantités d'aflatoxines M₁ de l'ordre de 2 pg par ml de lait, avec une prise d'essai inférieure à 10 ml. On a observé une bonne corrélation entre les résultats de la méthode ELISA et ceux d'une technique de chromatographie liquide à haute performance/fluorescence, en utilisant du lait naturellement contaminé à des concentrations allant jusqu'à 40 pg d'aflatoxines par ml. Sur les 54 échantillons obtenus chez des villageoises du Zimbabwe, on en a trouvé six de positifs (11 %) par la méthode ELISA avec des teneurs allant jusqu'à 50 pg d'aflatoxines par ml (figure 4). Aucun échantillon positif n'a été détecté sur 42 échantillons de lait obtenus sur des femmes résidant en France⁸⁰. Cette méthode sensible et rapide sera utile pour vérifier l'importance de l'interaction entre l'exposition aux aflatoxines et les infections à HBV au cours des premiers stades de la vie.

L'analyse de 22 échantillons de lait obtenus en Gambie en février 1987 a fourni des résultats négatifs. Des travaux parallèles sont en cours sur des rates allaitantes afin de vérifier si la présence d'aflatoxines dans leur lait peut induire des cancers dans la progéniture.

- ii) *Etudes comparatives des effets de l'aflatoxine M₁ (AFM₁) et de l'aflatoxine B₁ (AFB₁) chez des rats nouveau-nés* (D^r C. P. Wild, D^r J. R. P. Cabral, Mme M. P. Desvaux et Mme D. Galendo; avec le concours du D^r G. E. Neal, Medical Research Council Toxicology Unit, Carshalton, Surrey, Royaume-Uni)

⁸⁰ Wild, C. P., Pionneau, F. A., Montesano, R., Mutiro, C. F. & Chetsanga, C. J. (1987) *Int. J. Cancer*, 40, 328-333.

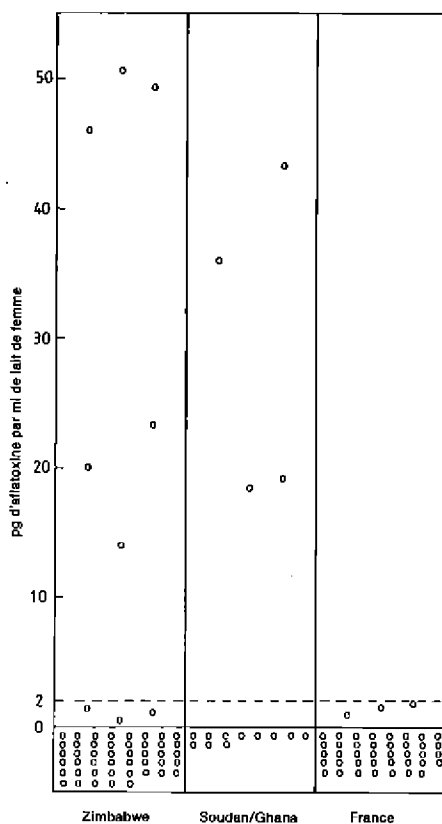


Fig. 4. Analyse du lait maternel par la technique ELISA

Des échantillons de lait maternel provenant du Zimbabwe sont comparés à des échantillons prélevés à Lyon, France, au Soudan ou au Ghana et sont analysés par la technique ELISA. Les échantillons ne donnant pas d'inhibition sont regroupés dans les cases du bas de la figure. La limite pratique de sensibilité de 2 pg aflatoxine/ml est indiquée par la ligne en pointillé. Ont été analysés 54 échantillons du Zimbabwe, 18 du Soudan ou du Ghana et 42 de France.

L'objectif de ces études est d'évaluer la cancérogénicité des aflatoxines chez le rat nouveau-né. La première partie de l'expérience visait à comparer les effets de l' AFM_1 , selon qu'elle est apportée par le lait maternel ou qu'elle est donnée directement par administration intrapéritonéale unique. La seconde partie a consisté à administrer en une seule fois, à des groupes de rats âgés d'une semaine, de l' AFM_1 , ou de l' AFB_1 ; on dispose de groupes témoins appropriés. Tous les animaux seront placés en observation pendant la durée de leur existence afin de surveiller l'apparition de tumeurs du foie.

- iii) *Dosage des aflatoxines dans les liquides de l'organisme humain* (D^r C. P. Wild, Mlle B. Chapot, D^r N. Muñoz et D^r R. Montesano; avec le concours des chercheurs suivants: D^r H. C. Whittle et D^r A. Hall, Medical Research Council Laboratories, Fajara, Gambie; D^r R. Ryder, Section of Epidemiology, School of Public Health, Boston University, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique;

D^r G. N. Wogan, Department of Nutrition and Food Science, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, Etats-Unis d'Amérique; D^r J. D. Groopman, Environmental Health, School of Public Health, Boston University, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique, D^r R. C. Garner, Cancer Research Unit, Department of Chemistry, University of York, Royaume-Uni; Professeur C. J. Oon, Département de Médecine, Hôpital général de Singapour, Singapour)

On a décrit antérieurement une technique de dosage des aflatoxines dans l'urine humaine qui fait appel à la purification par chromatographie d'affinité sur colonne garnie d'anticorps, préalablement à un dosage immunoenzymatique ELISA⁸⁰. Cette méthode a été légèrement modifiée, en ce sens que les aflatoxines sont éluées de la colonne d'affinité au moyen d'une solution à 60% de méthanol dans du soluté salin tamponné au phosphate à pH 3. Ce dosage est utilisé pour la détermination des aflatoxines dans l'urine de quatre populations: en Gambie, aux Philippines, à Singapour et à Lyon, France, cette dernière étant utilisée comme population témoin. Des résultats, qui sont donnés à la figure 5, il ressort que la méthode permet de déceler des différences significatives entre des populations fortement ou faiblement exposées⁸¹. La proportion la plus forte

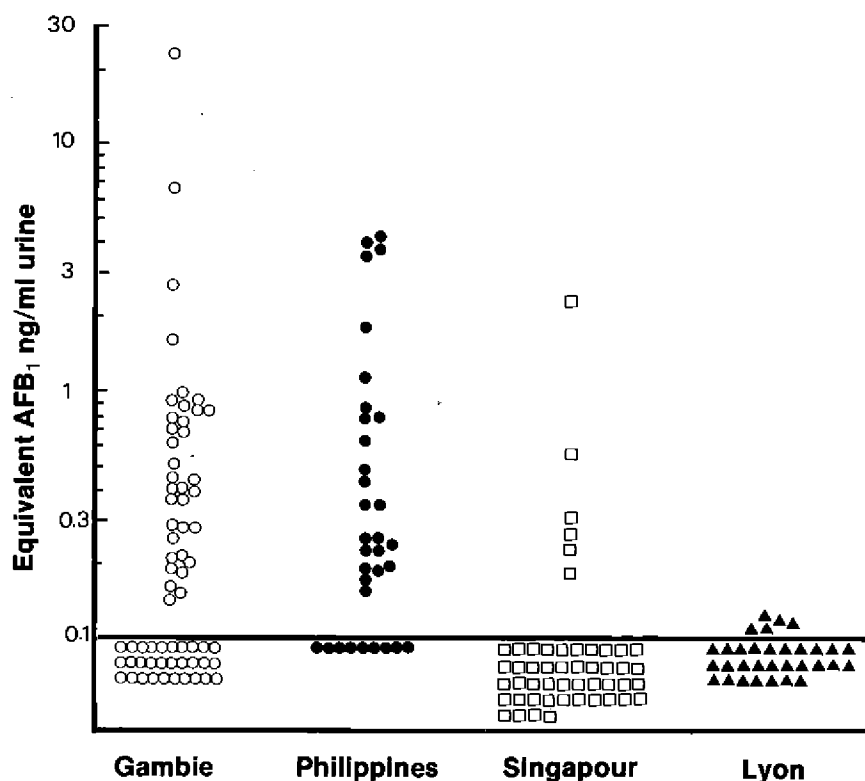


Fig. 5. Concentration d'aflatoxine dans l'urine humaine

⁸¹ Wild, C. P., Chapot, B., Scherer, E., Den Engelse, L. & Montesano, R. (1988) In: Bartsch, H., Hemminki, K. & O'Neill, I. K., eds, *DNA Damaging Agents in Man: Applications in Cancer Epidemiology (Publications scientifiques du CIRC N° 89)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse).

d'échantillons positifs a été obtenue en Gambie et aux Philippines, la majorité des échantillons contenant de 0,1 à 1,0 ng d'équivalents d'AFB₁, par ml d'urine. Si l'on suppose que les aflatoxines ingérées sont excrétées à hauteur de 10% dans l'urine de l'homme, les teneurs obtenues correspondent à une exposition quotidienne de 15 à 150 ng d'AFB₁, par kg de poids corporel. Ces valeurs sont voisines de celles que l'on a obtenues dans les régions à haut risque de carcinome hépatocellulaire⁸¹.

D'autres études interlaboratoires sont en cours afin de valider cette méthode de détermination de l'exposition à court terme de l'homme aux aflatoxines. En particulier, on se propose d'étudier la relation entre la dose quotidienne ingérée d'AFB₁, et l'excrétion urinaire d'aflatoxines chez le même individu.

En outre, on étudie également la possibilité de constituer un système de titrage permettant de doser l'adduit aflatoxine-albumine qui est plus stable. Les données expérimentales obtenues lors d'une administration prolongée d'AFB₁ incitent à penser qu'il existe une relation constante entre les quantités d'adduits aflatoxine-albumine et d'adduits aflatoxine-ADN au niveau du foie, qui constitue l'organe cible de la cancérogenèse par l'AFB₁, chez le rat⁸².

- iv) *Rôle de l'aflatoxine B₁ dans l'induction du carcinome hépatocellulaire chez des canards de Pékin infectés par le virus de l'hépatite B du canard (D^r C. Trepo et Mme E. Cova, Unité de Recherches sur l'hépatite et le rôle des virus hépatotropes dans l'oncogenèse, Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, Lyon, France, DEC/83/12; D^r J. R. P. Cabral, D^r R. Montesano et D^r L. Tomatis)*

Ces études se proposent d'examiner la relation susceptible d'exister entre l'HBV du canard et l'AFB₁, eu égard à l'induction d'un carcinome hépatocellulaire chez le canard de Pékin. Des études préliminaires ont été menées afin de déterminer les doses d'AFB₁ nécessaires pour les études à long terme. Une administration prolongée d'AFB₁ est actuellement en cours: a) des groupes de 15 canards infectés par le virus de l'hépatite B ont reçu 0, 0,02 ou 0,08 mg/kg d'AFB₁ par voie intrapéritonéale une fois par semaine; 2) des groupes de 15 canards non infectés ont également reçu 0, 0,02 ou 0,08 mg/kg d'AFB₁ par voie intrapéritonéale une fois par semaine; 3) un groupe de 15 canards non infectés n'a pas reçu d'AFB₁ et 4) un groupe de 15 canards infectés naturellement par le virus de l'hépatite B n'a pas non plus reçu d'AFB₁. Quelques-uns des canards infectés traités à forte dose sont morts. L'examen histopathologique a montré une prolifération des canaux biliaires, des modifications cirrhotiques et une hyperplasie nodulaire. L'expérience devrait durer au moins deux ans.

5. GÉNÉTIQUE ET CANCER

On estime que les variations de l'incidence des cancers proviennent essentiellement de variations dans l'exposition à des facteurs environnementaux; toutefois, il ne fait non plus aucun doute qu'il existe des variations individuelles dans la sensibilité aux effets cancérogènes de ces agents. Ces différences génétiques individuelles restent encore assez obscures et le but de ce

⁸² Wild, C. P., Garner, R. C., Montesano, R. & Tursi, F. (1986) *Carcinogenesis*, 7, 853-858.

programme est d'évaluer, par le biais de la biologie moléculaire, l'importance des facteurs génétiques prédisposants dans l'étiologie des cancers humains. Jusqu'à une époque récente, l'existence d'un facteur génétique indubitable n'avait été démontrée que pour quelques types de cancer et l'identification de «facteurs de risque génétiques» pour les autres cancers qui apparaissent dans l'ensemble de la population, restait pratiquement impossible. Cependant, les techniques du génie génétique permettent désormais d'accéder à de nouvelles sources de marqueurs moléculaires (gènes ou oncogènes clonés, marqueurs polymorphiques de l'ADN) susceptibles d'être utilisés pour identifier les facteurs génétiques qui contribuent à l'apparition du cancer. Cette méthodologie devrait également permettre une meilleure identification des facteurs environnementaux liés à tel ou tel type de cancer. Les études effectuées dans notre laboratoire ont jusqu'ici porté sur un syndrome d'immunodéficience rare, une forme familiale de cancer de la thyroïde, le cancer du sein et les variations génétiques au niveau du locus de l'oncogène *c-myc*.

a) *Etude sur le syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X* (D^r B. S. Sylla, Mme Q. Wang, Mme S. Pauly et D^r G. Lenoir; avec le concours du D^r D. Hayoz, Fribourg, Suisse; et du D^r N. Philippe, Hôpital Debrousse, Lyon, France)

Le syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X (XLP) est une affection génétique récessive qui touche les garçons porteurs du gène sensible. Il s'agit d'une maladie extrêmement rare, caractérisée par une mononucléose infectieuse chronique mortelle, une hypogammaglobulinémie acquise ou un lymphome malin, faisant suite à une infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV)⁸³. L'XLP constitue un modèle extrêmement intéressant chez l'homme, car il constitue l'exemple d'un agent infectieux extérieur (EBV) qui, associé à un trouble génétique fortement prédisposant, conduit à l'apparition de lymphomes malins. Une étude de linkage génétique est actuellement en cours en vue de mettre en évidence une co-ségrégation entre les gènes sensibles du XLP et un ou plusieurs marqueurs présentant un polymorphisme au niveau de la longueur des fragments de restriction (RFLP)⁸⁴.

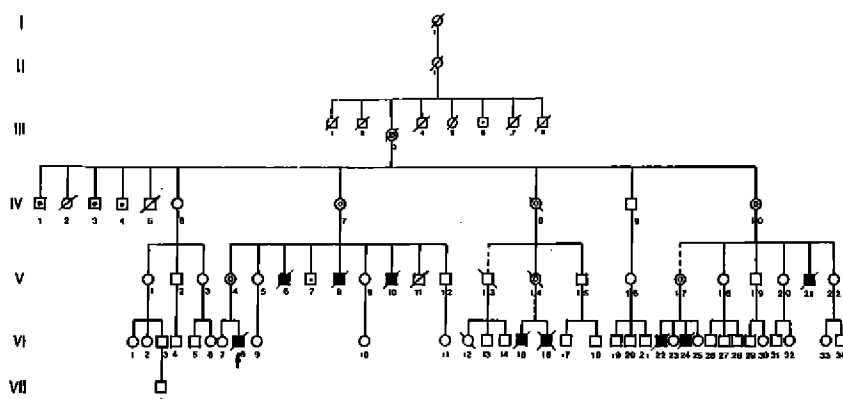


Fig. 6. Famille affectée par le syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X

⁸³ Purtilo, D. T., Sakamoto, K., Barnabei, V., Seeley, J., Bechtold, T., Rogers, E., Yetz, J., Harada, S. & collaborateurs pour l'XLP (1982) *Am. J. Med.*, 73, 49-56

⁸⁴ White, R., Leppert, M., Bishop, D. T., Barker, D., Berkowitz, J., Brown, C., Callahan, P., Holm, T. & Jerominski, L. (1985) *Nature*, 313, 101-105

Nous avons identifié quatre familles touchées par ce syndrome. La parentèle la plus importante, qui est originaire de Suisse, est présentée à la figure 6⁸⁵. Nous avons constitué des lignées cellulaires lymphoblastoïdes à partir de tous les membres de ces familles et nous procédons à l'analyse de l'ADN de ceux qui sont porteurs des marqueurs RFLP spécifiques de l'X. L'utilisation du RFLP permettra l'identification des marqueurs de l'ADN qui sont étroitement liés à la sensibilité au syndrome lymphoprolifératif. Ces marqueurs seront précieux dans le cadre des consultations génétiques destinées aux membres de ces familles qui sont menacés. Ils constituent également la phase ultime de l'isolement du gène XLP et de l'étude de sa fonction.

Une réunion de chercheurs qui étudient ce syndrome, à laquelle participera notamment le Professeur D. T. Purtle, qui a été le premier à décrire la maladie, est prévue pour décembre 1987. Elle permettra d'assurer une meilleure collaboration entre les divers groupes qui travaillent sur les troubles prédisposant à ce type de cancer.

- b) *Etudes sur la néoplasie endocrine multiple type IIa (MEN IIa)* (D^r H. Sobol, Mme M. F. Laovué et D^r G. Lenoir; avec le concours du Groupement d'étude des Tumeurs à Calcitonine: Secrétariat: D^r C. Calmettes, Hôpital Saint-Antoine, Paris et D^r B. Ponder, The Royal Cancer Hospital, Sutton, Royaume-Uni)

Le MEN IIa est un syndrome cancéreux héréditaire autosomique dominant caractérisé par un carcinome médullaire de la thyroïde, un phéochromocytome et une hyperparathyroïdie. On ne peut pas le considérer comme une maladie rare étant donné qu'au moins 30% des cancers médullaires de la thyroïde se produisent dans des familles génétiquement prédisposées. Presque tous les porteurs du gène font la maladie (pénétrance très élevée du gène), mais leur identification repose encore sur un test de dépistage permettant de déceler le processus malin à un stade précoce. La nature et la localisation du gène prédisposant demeurent inconnues.

Par le canal du Groupement d'Etude des Tumeurs à Calcitonine (GETC), en France, et grâce à des contacts avec diverses institutions européennes, plus de 80 familles ont été identifiées et on a effectué déjà des prélèvements de sang chez plus de 20 d'entre elles. L'identification récente par deux groupes (B. Ponder, communication personnelle) d'une liaison entre le locus du MEN IIa et les marqueurs polymorphiques de l'ADN situés sur le chromosome 10, a conduit à formuler l'hypothèse que le MEN IIa pourrait constituer l'un des premiers cas pour lequel on pourrait envisager un dépistage et des consultations génétiques au profit des familles touchées. L'hétérogénéité génétique de cette tare est en cours d'évaluation sur le matériel recueilli par le Centre et nous nous efforçons d'identifier et de cloner le gène prédisposant.

- c) *Cancer du sein: recueil d'échantillons biologiques dans des familles à cas multiples* (D^r G. Lenoir et Mme M. Vuillaume; avec le concours du D^r H. Tulinius, Registre du Cancer d'Islande, Reykjavik; et du D^r H. Muller, Humangenetik, Bâle, Suisse)

L'étude des troubles génétiques prédisposant au cancer du sein demeure difficile. Un effort collectif est en cours afin d'identifier les grandes familles à cas multiples chez lesquelles on pourrait rechercher l'existence de linkages au moyen de sondes moléculaires (RFLP). On procède actuellement à l'identification des familles et des prélèvements de sang sont effectués sur la totalité de leurs membres. Les études moléculaires ne pourront aboutir que si un nombre suffisant de familles intéressantes (autour de 20) peut faire l'objet d'une étude.

⁸⁵ Hayoz, D., Lenoir, G. M., Nicole, A., Pugin, P. & Regamey, C. (1987) *Am. J. Med.* (sous presse)

d) *Etude d'une duplication constitutionnelle du gène c-myc chez deux cancéreux et leur famille (D^r G. Lenoir et D^r C. Drevon; avec le concours du D^r M. Lipp, Institut de Biochimie, Munich, République fédérale d'Allemagne, du D^r G. Bornkamm, Institut de Virologie, Fribourg, République fédérale d'Allemagne, du D^r Y. Ladjadj et du Professeur M. Aboulola, Centre hospitalier Universitaire Mustapha, Alger)*

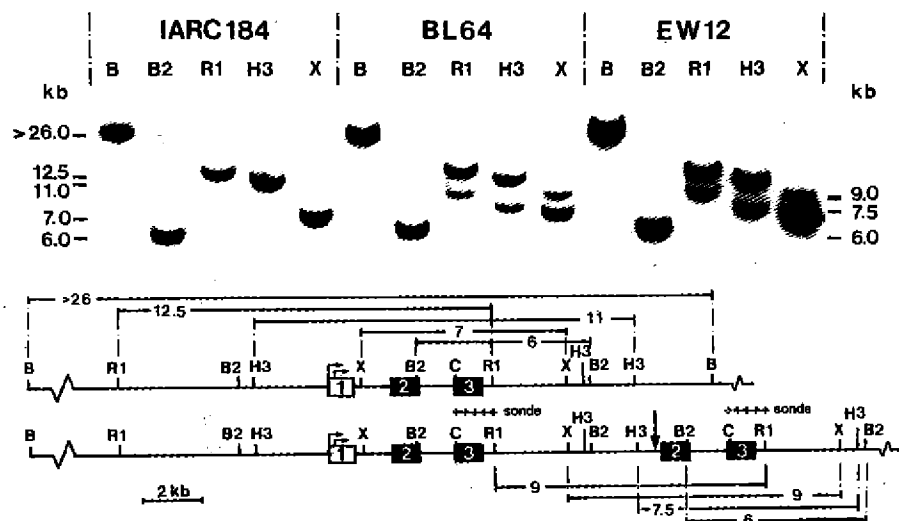


Fig. 7. Hybridation, à l'aide d'une sonde spécifique du locus 3'-c-myc, de l'ADN du génome de lignées cellulaires IARC 184, BL64 et EW12 digéré par diverses endonucléases de restriction, fractionné sur gel d'agarose à 0,6 % et transféré sur nitrocellulose

Dans la partie supérieure de l'autoradiogramme, la taille des fragments spécifiques du c-myc est indiquée. Ils existent dans l'ADN des trois lignées et sont identiques. A droite, on donne la taille des fragments monobrin nouvellement formés qui n'ont été détectés que dans l'ADN des patients 1 et 2. Le diagramme, au bas de la figure, représente schématiquement la structure des deux allèles c-myc de la lignée cellulaire BL64 obtenue par analyse de restriction détaillée de clones qui se chevauchent, isolés d'une gènothèque. Les cases représentent des régions qui ont pu être transcrites, les cases noires représentant les séquences codantes du gène exprimé et les flèches indiquant le point de départ de la transcription. La localisation et la longueur des fragments monobrin normaux (en haut) ou supplémentaires (en bas) sont indiquées. La flèche verticale montre le point d'arrêt de la duplication. Abréviations des enzymes de restriction: B, BamHI; B2, BglII; C, ClaI; H3, HindIII; R1, EcoRI et X, XbaI.

Nous avons identifié un réarrangement structural important de l'oncogène c-myc chez deux enfants algériens cancéreux. Cette anomalie, qui a été décelée aussi bien dans les cellules malignes que dans les cellules saines, est constitutionnelle. Sa structure moléculaire a été élucidée et correspond à la duplication de la totalité de la région codante du gène (Fig. 7). Un grand nombre d'échantillons de sang provenant des membres de la famille de ces malades et d'autres populations, indiquent que l'anomalie génétique a été transmise par les parents, qu'elle ne se rencontre pas chez les non-algériens et existe chez les algériens à basse fréquence (4%), comme le montre l'enquête effectuée dans la population d'une ville dont est originaire l'un des cas⁸⁶. Une étude est en cours afin de déterminer si ce gène anormal constitue un marqueur du risque de cancer dans la population et si d'autres allèles rares du c-myc apparaissent dans d'autres populations.

⁸⁶ Lenoir, G. M., Lipp, M., Bechet, J. M., Hartl, P., Bornkamm, G. W., Lavoué, M. F., Ladjadj, Y., Aboulola, M. & Philip, T. (soumis pour publication).

6. RÔLE DES VIRUS ET DES ANOMALIES CYTOGÉNÉTIQUES 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 et de déterminer chacune des étapes au niveau moléculaire qui conduisent à l'apparition d'un cancer donné. Le modèle de cancer choisi est le lymphome de Burkitt, un cancer dont l'incidence présente d'importantes variations géographiques, qui est lié au virus d'Epstein-Barr (EBV) et qui comporte des anomalies cytogénétiques particulières.

a) *Collecte de matériel biologique en rapport avec le virus d'Epstein-Barr/lymphome de Burkitt* (D^r G. Lenoir, Mme C. Bonnardel, Mme M. Vuillaume et Mme S. Pauly)

Dans le cadre de divers projets du centre, nous avons établi une très importante collection de sérums, de matériel biologique et de lignées cellulaires d'origine humaine, qui sont largement utilisés par la communauté scientifique pour des études sur le virus d'Epstein-Barr, le lymphome de Burkitt, le NPC et la néoplasie à cellules B. Les sérums, les biopsies et les lignées cellulaires (plus de 120 lignées cellulaires de lymphome de Burkitt sont cultivées au Centre et représentent de loin la plus importante collection de lignées cellulaires tumorales d'origine humaine pour un cancer donné); ce matériel est expédié gracieusement aux institutions du monde entier qui en font la demande. Au cours de la période examinée, 720 lignées de cellules lymphoïdes ont été expédiées à 63 institutions de 16 pays sous forme de cellules vivantes, de cellules congelées ou d'ADN, avec divers autres types de matériel biologique tels que sérums, biopsies et sondes.

b) *Publication de Burkitt's Lymphoma: A Human Cancer Model*

Les comptes rendus du Symposium international sur le lymphome de Burkitt, organisé par le D^r G. Lenoir, le D^r G. T. O'Conor et le D^r C. Olweny (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), ont maintenant été publiés⁸⁷. Ils constituent une source de référence complète et font le point des connaissances sur cette tumeur qui s'est effectivement révélée être l'un des meilleurs modèles pour l'étude du cancer humain.

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

On continue l'identification des cas de lymphome de Burkitt en France afin d'obtenir un nombre important de cas associés ou non à l'EBV en vue d'une analyse comparée. Plus de 40 cas EBV-positifs ont d'ores et déjà été identifiés (soit 15% seulement des cas de lymphome de Burkitt); une première analyse indique que certains étaient consécutifs à une mononucléose infectieuse ou à une maladie de Hodgkin. Cette constatation, ainsi que l'apparition de lymphomes de Burkitt

⁸⁷ Lenoir, G., O'Conor, G. T. & Olweny, C., eds (1985) *Burkitt's Lymphoma: A Human Cancer Model* (Publications scientifiques du CIRC N° 60), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

associés à l'EBV chez des malades présentant un syndrome d'immunodéficience acquise, conduisent à penser que, dans les régions de faible incidence, un dysfonctionnement immunitaire cellulaire pourrait constituer un facteur de risque pour la forme de ce cancer qui est associée à l'EBV. On s'efforce de déterminer rétrospectivement les facteurs de risque de lymphome de Burkitt non associé à l'EBV.

d) *Etudes de laboratoire sur le virus d'Epstein-Barr* (D^r G. Lenoir et Mme M. F. Lavoué)

Ces études visent à déterminer quel rôle le virus joue dans l'induction de la prolifération cellulaire. Des études sérologiques sont en cours afin de déterminer l'importance de la réponse immunitaire à l'EBV en tant que facteur de risque dans l'apparition de lymphomes associés à l'EBV.

- i) *Les gènes de l'EBV impliqués dans l'immortalisation et la transformation cellulaires* (Mr A. Calender, Mr M. Billaud, Mme M. Cordier et D^r G. Lenoir; avec le concours du D^r G. Bornkamm, Institut de Virologie, Fribourg, République fédérale d'Allemagne)

On a fait diverses tentatives afin d'identifier la région du génome de l'EBV qui intervient dans le processus d'immortalisation cellulaire. La transfection de fragments d'ADN clonés provenant du génome de l'EBV dans des fibroblastes primaires de rat ne permet pas d'établir des lignées cellulaires permanentes comparables à celles qu'on obtient avec des oncogènes clonés comme le *c-myc*, le gène grand T du SV40 et le gène E1A de l'adénovirus. Grâce à un transfert génique par l'intermédiaire de l'ADN, nous avons pu exprimer la protéine de l'antigène nucléaire 2 du virus d'Epstein-Barr (EBNA2)⁸⁸. Dans la souche non immortalisante de l'EBV, P3HR-1, il y a délétion du gène qui code pour cette molécule, ce qui laisse supposer que ce gène joue un rôle important dans l'immortalisation des cellules B.

Nous avons récemment montré qu'un ensemble de marqueurs d'activation des cellules B, le récepteur EBV/C3d (CR2-Cd21), l'antigène blastique 2 (CD23) et l'antigène Bcl (qui a été récemment identifié comme un récepteur potentiel du facteur de croissance des cellules B), peuvent être stimulés par l'infection de cellules lymphomateuses non porteuses d'éléments du génome de l'EBV au moyen de la souche immortalisante B95-8 du virus. Le variant EBV non immortalisant, appelé P3HR1, n'induit pas l'expression de ces marqueurs (Fig. 8). Ces résultats donnent à penser que le potentiel d'immortalisation de l'EBV est lié à son aptitude à induire l'expression des marqueurs d'activation des cellules B qui, pense-t-on, jouent un rôle majeur dans la voie physiologique conduisant à la prolifération des cellules lymphoïdes. Selon nos travaux, il semblerait que le gène EBNA2 puisse jouer le rôle de transactivateur de certains gènes cellulaires, tout comme le gène du rétrovirus HTLV1 peut déclencher l'expression du gène du récepteur 112 dans les cellules lymphoïdes T⁸⁹.

Nous nous efforçons actuellement d'introduire des gènes latents spécifiques de l'EBV dans ces cellules, afin d'en analyser directement l'effet.

⁸⁸ Mueller-Lantzsch, N., Lenoir, G. M., Sauter, M., Takaki, K., Béchet, J. M., Kuklik-Roos, C., Wunderlich, D. & Bornkamm, G. W. (1985) *EMBO J.*, 4, 1805-1811.

⁸⁹ Calender, A., Billaud, M., Aubry, J. P., Banchereau, J., Vuillaume, M. & Lenoir, G. M. (1987) *Proc. natl. Acad. Sci. USA* (sous presse).

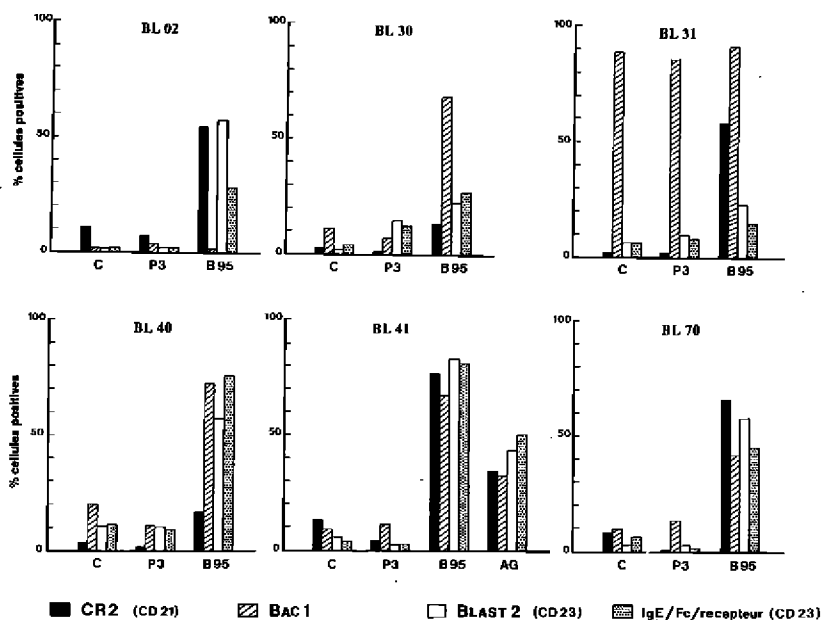


Fig. 8. Expression de quatre marqueurs de l'activation de cellules B chez six lignées cellulaires de lymphome EBV-négatives et chez des cellules transformées porteuses du génome de l'EBV

L'analyse des phénotypes a été réalisée sur la lignée cellulaire d'origine et sur des clones dans lesquels 100 % des cellules ont exprimé le gène EBNA après transformation par les souches d'EBV B95-8 (B95) et P3HR-1 (P3) – Les résultats présentés sont fondés sur l'analyse d'un seul clone cellulaire ; on a toutefois toujours obtenu des résultats identiques sur d'autres clones indépendants et avec la population cellulaire initiale transformée avant clonage. Les résultats sont groupés comme suit pour chaque lignée cellulaire : témoin EBV-négatif (c), lignées converties par le P3HR (P3), par le B95-8 (B95) et par le AG876 (AG).

ii) Réponse immunologique au virus EBV et aux cellules infectées par ce virus

De nouvelles épreuves sérologiques ont été mises au point qui utilisent des cellules transfectées par de petites régions du génome de l'EBV et qui expriment donc des antigènes spécifiques de ce virus⁹⁰. Nous avons mesuré les réponses en anticorps dans diverses populations. La réponse anti-EBNA2 ne s'est pas révélée être un bon marqueur sérologique des tumeurs malignes associées à l'EBV telles que le LB (lymphome de Burkitt) et le NPC, mais elle constitue un meilleur marqueur de certaines dysfonctions immunitaires cellulaires⁹¹. Les données préliminaires indiquent qu'on pourrait l'utiliser pour le suivi des malades porteurs d'un syndrome d'immunodéficience acquise.

Notre étude sur l'EBNA2 a également permis l'identification de deux types de virus d'Epstein-Barr, caractérisés par différents allèles EBNA2 (A et B) et dont la prévalence varie selon la région géographique⁹². La localisation géographique du virus Epstein-Barr du type 2 qui est restreinte à

⁹⁰ Miller, G., Grogan, E., Fischer, D. K., Niederman, J. C., Schooley, R. T., Henle, W., Lenoir, G. & Liu, C.-R. (1985) *New Engl. J. Med.*, 312, 750.

⁹¹ Seigneurin, J. M., Lavoué, M.-F., Genoulaz, O., Bornkamm, G. W. & Lenoir, G. M. (1987) *Int. J. Cancer* (sous presse).

⁹² Zimmer, U., Adldinger, H. K., Lenoir, G. M., Vuillaume, M., Knebel-Doerberitz, M. V., Laux, G., Desgranges, C., Wittmann, P., Fresse, U. K., Schneider, U. & Bornkamm, G. W. (1986) *Virology*, 154, 56-66.

certaines régions de l'hémisphère sud et son analogie avec l'herpèsvirus papio pourraient indiquer que ces virus proviennent d'une recombinaison de l'EBV avec un virus simien voisin originaire de l'ancien monde.

e) *Etudes de laboratoire sur la genèse du lymphome de Burkitt*

L'étude du lymphome de Burkitt indique que le virus d'Epstein-Barr ne peut pas en être considéré comme la seule et unique cause (voir I.6.b). Au niveau cellulaire, des réarrangements chromosomiques, également décelés dans les tumeurs lymphomateuses non porteuses du virus, jouent, semble-t-il, un rôle déterminant dans le processus malin. Au cours des dernières années, notre activité a été consacrée pour une large part, à l'étude de la portée biologique de ces anomalies chromosomiques et à l'identification des étapes du développement d'un clone malin de lymphome de Burkitt.

i) *Epreuves de tumorigénicité applicables au lymphome de Burkitt* (D^r V. Gurtsevitch, D^r G. T. O'Connor, D^r G. Lenoir et D^r V. Turusov)

Une épreuve quantitative *in vivo* en vue d'évaluer la tumorigénicité des lignées cellulaires de lymphome de Burkitt chez la souris nude est en cours de mise au point. Elle se fonde sur la cinétique dose-réponse des lignées cellulaires de lymphome de Burkitt chez des souris nudes pré-irradiées (480 rad) après injection sous-cutanée de quatre doses cellulaires différentes. Ce modèle a été utilisé pour déterminer le potentiel de xénogreffe de 26 lignées cellulaires de lymphome de Burkitt provenant de malades d'origine géographique et ethnique variées et de lignées cellulaires lymphoblastoïdes (LCL) constituées par immortalisation, au moyen du virus d'Epstein-Barr, de lymphocytes B normaux. Les résultats obtenus indiquent que la plupart des lignées cellulaires lymphomateuses sont tumorigènes mais les LCL n'ont pu produire de tumeurs à prolifération graduelle chez les souris nude. Cependant, on constate que les lignées cellulaires lymphomateuses présentent différents degrés de tumorigénicité et peuvent à cet égard se diviser en quatre groupes, selon que leur tumorigénicité est forte, modérée, faible ou nulle. Les premiers essais en vue de corréler le phénotype de xénogreffe des lignées lymphomateuses avec d'autres caractéristiques font ressortir que: 1) les aberrations du chromosome 1 s'observent plus fréquemment dans les lignées cellulaires présentant une tumorigénicité forte ou modérée; 2) les lignées lymphomateuses EBV-positives ne présentent pas un phénotype tumorigène plus prononcé que les lignées EBV-négatives; 3) les lignées cellulaires qui présentent des translocations t(8; 22) et t(2; 8) se rangent plus fréquemment dans les groupes de tumorigénicité forte ou modérée et 4) lorsque les LCL se développent dans des souris nu/nu, il y a toujours rejet associé à une nécrose tumorale massive. Ces résultats semblent indiquer que la tumorigénicité des lignées cellulaires lymphomateuses chez les animaux immunodéprimés n'est pas liée à l'EBV mais à des anomalies chromosomiques particulières (spécifiques et non spécifiques du lymphome de Burkitt), d'où la possibilité d'utiliser ce modèle *in vivo* pour identifier d'autres facteurs ou d'autres stades qui interviennent dans le développement du lymphome de Burkitt⁹³.

Le potentiel métastatique des cellules de lymphome de Burkitt peut également être évalué par injection intraveineuse de cellules lymphomateuses. L'allure des tumeurs obtenues incite à penser que les cellules lymphomateuses conservent leur tropisme spécifique, ce qui pourrait expliquer la distribution tissulaire de cette tumeur *in vivo*.

⁹³ Gurtsevitch, V. E., O'Connor, G. T. & Lenoir, G. M. (1987) *Int. J. Cancer* (sous presse).

- ii) *Etudes cytogénétiques sur les lignées cellulaires lymphoïdes malignes* (avec le concours du D^r J. Fraisse et du D^r M. F. Bertheas, Centre de transfusion sanguine, St-Etienne, France)

On établit le caryotype de toutes les nouvelles lignées cellulaires établies au Centre. Jusqu'ici toutes les cellules lymphomateuses analysées (plus de 120) présentent l'une des translocations spécifiques du lymphome de Burkitt, à savoir t(8; 14), t(2; 8) ou t(8; 22). Cette observation penche fortement en faveur d'un rôle crucial, indispensable, de cette anomalie cytogénétique dans l'apparition du lymphome de Burkitt.

- iii) *Etudes moléculaires* (Dr. G. Lenoir, avec le concours du D^r P. Leder, Harvard Medical School, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique; D^r G. Bornkamm, Institut de Virologie, Fribourg, République fédérale d'Allemagne; et du D^r J. C. Kaplan, Institut de Pathologie et de Biologie cellulaire et moléculaire, Paris)

Les lignées cellulaires lymphomateuses du Centre ont été étudiées en collaboration avec des institutions nationales afin de voir quelles étaient les conséquences sur le plan moléculaire, de la translocation chromosomique au niveau du locus de l'oncogène *c-myc*⁹⁴⁻⁹⁷.

Deux observations intéressantes ont été faites: 1) la translocation conduit à des altérations au niveau du locus *c-myc*, entraînant la création d'un ARN *c-myc* aberrant doté d'une demi-vie plus longue; 2) dans le lymphome de Burkitt présentant la translocation t(8; 22), le locus *c-myc* n'est pas réarrangé par la translocation chromosomique mais par des mutations somatiques regroupées au niveau et alentour du premier exon du *c-myc*. Ce pourrait précisément être l'altération génique conduisant à la dérégulation de l'expression du *c-myc* dans ce sous-groupe de lymphome de Burkitt.

- f) *Prévalence du virus de la leucémie humaine à cellules-T (HTLV1) chez les individus sains et chez des malades présentant un syndrome malin lymphoprolifératif en URSS* (D^r V. Gurtsevitch et D^r G. Lenoir; avec le concours du Centre de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou; et du D^r Y. Hinuma, Institut de Recherche virologique, Université de Kyoto, Japon)

On a récemment montré que le HTLV1 est associé étiologiquement au lymphome/leucémie à cellules T (ATL). On a montré que le virus et l'ATL existaient à l'état endémique dans les îles septentrionales et sud-occidentales du Japon, dans les pays de la Mer des Caraïbes et en Afrique subsaharienne. On a constaté la présence d'anticorps dirigés contre l'HTLV1 dans les sérums de presque tous les patients atteints d'ATL et chez un nombre considérable d'adultes en bonne santé vivant dans les régions d'endémie. Le but de l'étude proposée est d'étudier la prévalence du virus dans des populations saines et chez les malades présentant un ATL dans différentes régions géographiques de l'URSS, et plus particulièrement à la frontière orientale du pays (Kamchatka, Sakhaline) qui se trouve à proximité immédiate d'une région d'endémie (Japon). Aucune étude de ce genre n'a été jusqu'ici effectuée dans ces régions.

⁹⁴ Moulding C., Rapoport, A., Goldman, P., Battey, J., Lenoir, G. M. & Leder, P. (1985) *Nucleic Acids Res.*, **13**, 2141-2152.

⁹⁵ Eick, D., Piechaczyk, M., Henglein, B., Blanchard, J. M., Traub, B., Kofler, E., Wiest, S., Lenoir, G. M. & Bornkamm, G. W. (1985) *EMBO J.*, **4**, 3717-3725.

⁹⁶ Murphy, W., Sarid, J., Taub, R., Vasicek, T., Battey, J., Lenoir, G. & Leder, P. (1986) *Proc. natl Acad. Sci. USA.* **83**, 2939-2943.

⁹⁷ Szajner, M. F., Saule, S., Bornkamm, G. W., Wajcman, H., Lenoir, G. M. & Kaplan, J. C. (1987) *Nucleic Acids Res.*, **15**, 4553-4565.

7. LES PARAMÈTRES BIOCHIMIQUES ET MÉTABOLIQUES COMME INDICATEURS DE LA SENSIBILITÉ INDIVIDUELLE AU CANCER

- a) *Activités enzymatiques pharmaco-métabolisantes dans des échantillons de poumon et de muqueuses provenant de malades atteints ou non d'un cancer du poumon: effet du tabagisme à la cigarette* (Mlle A.-M. Camus, D^r M. Ahotupa, D^r A. Aitio, D^r E. Hietanen, D^r R. Saracci, et D^r H. Bartsch; avec le concours du D^r S. Petruzzelli et du Professeur C. Giuntini, Conseil national de la Recherche, Université de Pise, Italie)

Des échantillons de tissu pulmonaire ont été prélevés lors d'interventions sur le poumon pratiquées sur 74 hommes d'âge moyen présentant soit un cancer du poumon (CP, n = 54) soit une pneumopathie non maligne (PNM, n = 20)^{98,99}. L'anamnèse des malades portant sur leurs habitudes tabagiques, leur métier, leurs antécédents médicaux et autres, a été effectuée au moyen d'un questionnaire à 140 variables. L'exposition globale des malades à la fumée de tabac a été exprimée au moyen du nombre de paquets-années. Les malades ont été répartis en fumeurs (F) et non-fumeurs (NF) selon qu'ils fumaient ou ne fumaient pas six mois avant l'intervention. Pour les fumeurs ayant renoncé à fumer, on a enregistré le nombre de jours.

Des fractions de surnageant (12 000 × g) ont été préparées à partir de tissu bronchique et parenchymateux et utilisées pour la détermination de l'activité de l'arylhdrocarbure-hydroxylase (AHH), de l'éthoxy-7 coumarine O-déséthylase (ECDE), de l'époxyde-hydrolase (EH), de la glutathion-S-transférase (GST) et de l'UPD-glucuronyltransférase (UPDG-T), ainsi que pour l'évaluation de la teneur en glutathion (GSH) et en dialdéhyde malonique (MDA). En ce qui concerne le tissu parenchymateux, on a constaté d'importantes variations interindividuelles au niveau de la teneur en GSH ainsi que pour toutes les activités enzymatiques présentant une distribution unimodale. On constatait une corrélation significative de toutes les activités enzymatiques les unes avec les autres, la corrélation étant positive entre l'AHH, l'ECDE, l'EH et l'UPDGT ($p < 0,05$) et négative entre la GST et les autres enzymes ($p < 0,05$). Aucune relation n'a été observée entre l'activité enzymatique et le nombre de paquets-années, sauf pour ce qui concerne la teneur en GSH ($r = 0,22$; $p < 0,05$); en ce qui concerne l'activité enzymatique et la teneur en GSH, aucune différence n'a été constatée entre les malades porteurs d'une tumeur maligne et les malades atteints d'une pneumopathie non maligne.

En portant sur un graphique l'activité enzymatique en fonction du nombre de jours de renoncement au tabac, on a constaté chez les fumeurs l'existence de relations significatives en ce qui concerne l'AHH ($r = -0,312$) (Figure 9), l'EH ($r = -0,371$), l'UPDGT ($r = -0,251$) et la GST ($r = 0,282$). L'activité de ces enzymes est revenue à la valeur constatée chez les non-fumeurs respectivement au bout de 59, 108, 67 et 40 jours. Cet effet de longue durée s'explique le mieux par un dépôt de goudrons dans les poumons. Nos résultats montrent pour la première fois que le métabolisme pulmonaire des drogues chez l'homme peut être induit par le tabagisme. En outre, chez les fumeurs récents (moins de 7 jours avant l'intervention), la proportion de cas de cancers du poumon présentant une induction des enzymes pharmaco-métabolisantes était plus élevée que chez les témoins: 14/21 contre 1/5 (AHH, ECDE); 22/24 contre 5/7 (EH); 10/22 contre 2/6 (UPDGT). Bien que ces différences ne soient pas statistiquement significatives, les données

⁹⁸ Ahotupa, M., Camus, A.-M., Giuntini, C., Aitio, A., Hietanen, E., Petruzzelli, S., Carrozzi, L., Ghelarducci, L., Rindi, M., Menconi, G. F., Angeletti, C. A., Saracci, R. & Bartsch, H. (1987) In: Saotaniemi, E., ed., *Enzyme Induction in Man*. New York, Taylor & Francis (sous presse).

⁹⁹ Petruzzelli, S., Camus, A.-M., Carrozzi, L., Ghelarducci, L., Rindi, M., Menconi, G., Angeletti, C. A., Ahotupa, M., Hietanen, E., Aitio, A., Bartsch, H., Saracci, R. & Giuntini, C. (soumis pour publication).

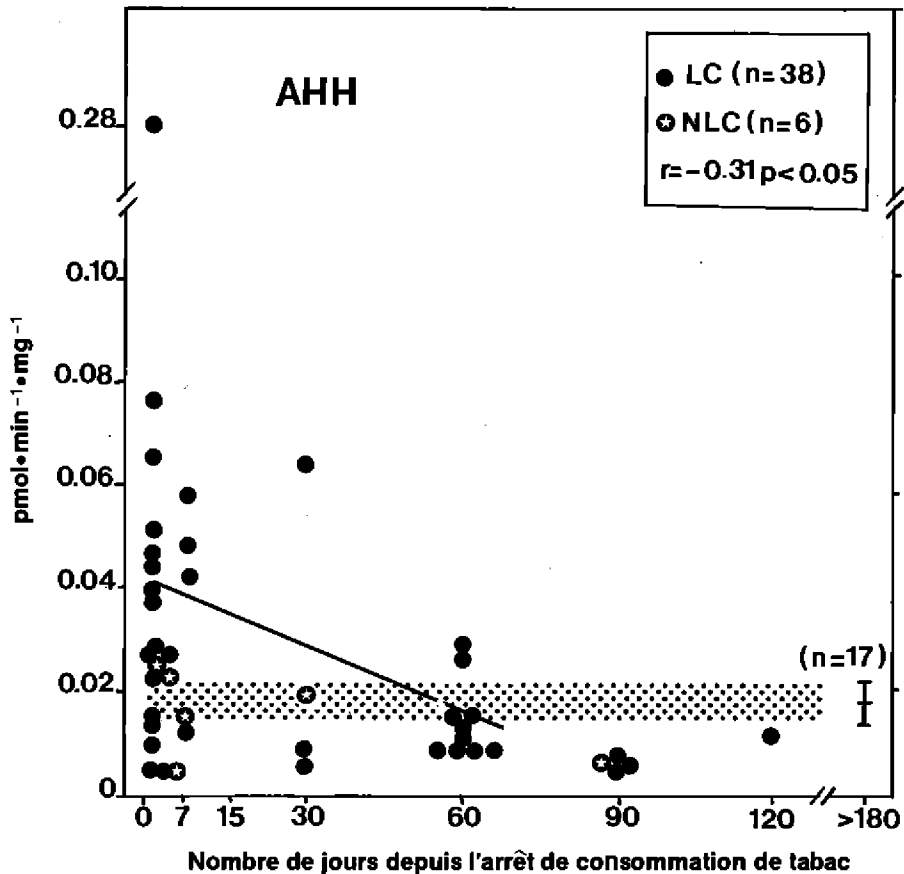


Fig. 9. Etude de l'activité enzymatique pharmaco-métabolisante

incitent à penser que la sensibilité au cancer du poumon chez les fumeurs présente un déterminisme génétique. Cette notion, qui demande à être étudiée plus avant, est également corroborée par nos résultats, qui montrent l'existence de similitudes frappantes entre deux modèles expérimentaux constitués par des rongeurs: cancer du poumon et métabolisme pulmonaire chez le rat après instillation intratrachéale de cristaux de méthyl-3 cholanthrène¹⁰⁰ et réactivité à l'induction enzymatique et à l'induction du cancer contrôlée par le locus *Ah* chez des souches consanguines de souris.

- b) *Echange entre chomatides sœurs (SCE) comme indicateur de la sensibilité individuelle à la cancérogenèse induite par la N-éthyl-N-nitrosourée chez le rat* (D^r A. Aitio, D^r J. R. Cabral, Mlle A.-M. Camus, Mme D. Galendo et D^r H. Bartsch; avec le concours des chercheurs suivants: D^r M.-L. Aitio, D^r H. Norppa, D^r S. Salomaa, D^r M. Sorsa, D^r K. Husgafvel-Pursiainen et D^r M. Nurminen, Institut de Médecine du Travail, Helsinki)

¹⁰⁰ Rasmussen, R. E., Anderson, J., Kinkead, E. R., McEwen, J. D. & Bruner, R. H. (1984) *J. natl. Cancer Inst.*, 73, 257-264.

Afin d'étudier la relation entre l'induction de l'échange de chromatides sœurs et la tumorigénèse au niveau individuel, on a déterminé les taux d'échange de chromatides sœurs dans des lymphocytes sanguins en culture, avant, 24 heures après et sept jours après une administration intrapéritonéale unique de *N*-éthyl-*N*-nitrosourée à des rats Wistar. On a également déterminé l'indice de prolifération et l'indice mitotique. Les rats ont été suivis jusqu'à leur mort et les relations entre les paramètres observés et l'absence ou la présence de tumeurs ainsi que leur degré de latence ont été analysées selon différentes méthodes statistiques.

Les taux d'échange entre chromatides sœurs après exposition à la *N*-éthyl-*N*-nitrosourée ne révèlent aucune sensibilité individuelle chez les lignées non consanguines de rats de laboratoire; toutefois, si l'on considère l'ensemble des animaux, on constate que ceux qui présentent un taux élevé d'échange entre chromatides sœurs sont davantage exposés au risque. Sur le même matériel biologique, on analyse actuellement les aberrations chromosomiques afin de voir si elles peuvent être utilisées comme prédicteurs des cancers induits par la *N*-éthyl-*N*-nitrosourée¹⁰¹.

- c) *Interaction entre une hépatectomie partielle et l'administration de cancérogènes dans la cancérogenèse hépatique chez le rat*¹⁰² (D^r H. Bartsch, D^r A. Aitio et D^r J. R. P. Cabral; avec le concours de Mme V. Prétat et du Professeur M. Roberfroid, Unité de Biochimie toxicologique et oncologique, Université catholique de Louvain, Bruxelles)

On sait qu'une hépatectomie partielle favorise la cancérogenèse hépatique lorsqu'elle est effectuée plusieurs heures avant ou après l'administration d'un hépatocancérogène. Cet effet a été attribué à la prolifération cellulaire induite par l'hépatectomie, laquelle est une étape nécessaire pour la fixation des lésions de l'ADN qui conduisent à la formation des cellules cancéreuses. Nous avons montré pour la première fois que l'hépatectomie partielle peut aussi fortement accroître l'incidence tumorale et réduire la durée de latence chez le rat lorsqu'elle est effectuée huit à dix semaines avant l'administration d'un hépatocancérogène, la *N*-nitrosodiéthylamine. Ce modèle animal est intéressant pour l'étude des mécanismes qui sont à la base de «l'effet mnémorique» et de la sensibilité tumorale accrue des cellules du foie après hépatectomie partielle. En outre, il serait susceptible de constituer un système d'épreuve plus sensible pour l'étude des substances supposées cancérogènes.

Nos résultats soulèvent la question de savoir si la nécrose cellulaire et la régénération du foie qui se produisent en réaction aux lésions provoquées par des hépatotoxines, comme les aflatoxines, ou l'alcool ou encore par les infections virales, exercent un «effet mnémorique» à long terme du même type. Une récente étude cas-témoins sur le cancer du foie en Grèce a confirmé qu'en présence d'une cirrhose, le risque relatif de carcinome hépatocellulaire était beaucoup plus élevé chez les sujets HBsAg-positifs qu'en l'absence de cirrhose (à savoir 31 contre 7)¹⁰³.

- d) *Analyse au moyen d'anticorps monoclonaux des mono-oxygénases dépendantes du cytochrome P450 et activation de mutagènes au niveau du foie chez les rongeurs et chez l'homme* (M. C. Malaveille, Mme G. Brun et D^r H. Bartsch, avec le concours du D^r H. V. Gelboin, Institut national du Cancer, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique, et du Professeur U. Mohr, Ecole de Médecine, Hanovre, République fédérale d'Allemagne)

¹⁰¹ Aitio, A., Cabral, J. R., Camus, A.-M., Galendo, D., Bartsch, H., Aitio, M.-L., Norppa, H., Salomaa, S., Sorsa, M., Husgafvel-Pursiainen, K. & Nurminen, M. (soumis pour publication).

¹⁰² Bartsch, H., Prétat, V., Aitio, A., Cabral, J. R. P. & Roberfroid, M. (soumis pour publication).

¹⁰³ Trichopoulos, D., Day, N. E., Tzonou, A., Hadziyannis, S., Kaklamani, E., Sparos, L., Muñoz, N. & Hatzakis, A. (1987) *Int. J. Cancer*, 39, 283-286.

Les anticorps monoclonaux qui inhibent totalement l'activité enzymatique du cytochrome P450 porteur de l'épitope auquel ils se lient, se sont révélés utiles pour déceler et mesurer la contribution d'un seul type ou d'une classe de P450 au métabolisme total des substances chimiques dans des préparations tissulaires¹⁰⁴.

Nous avons récemment étudié la contribution de deux P450 spécifiques d'anticorps monoclonaux, à savoir les principaux P450 du foie de rat induits respectivement par le phénobarbital (PB) et le méthyl-3 cholanthrène (MC), à l'activation métabolique de drogues, d'hormones et de substances cancérigènes dans des préparations de foie de souris¹⁰⁵. Pour faire suite à cette étude, nous poursuivons nos travaux au moyen d'anticorps monoclonaux dirigés contre le P450 induit par l'éthanol afin d'étudier la contribution du P450 éthanol-inductible au métabolisme et à l'activation de diverses nitrosamines par des préparations de foie de rongeurs et de foie humain. Nous nous proposons de déterminer l'intérêt de ces anticorps monoclonaux pour le phénotypage tissulaire et réactionnel nécessaire à l'identification de l'hypersensibilité à l'alcool et aux composés *N*-nitrosés.

- e) *Caractérisation au moyen d'anticorps monoclonaux de l'activité hépatique et extrahépatique du cytochrome P450 chez des rats traités par du phénobarbital (PB) ou du méthyl-3 cholanthrène (MC) et soumis à des régimes à divers teneurs en cholestérol* (D^r M. Ahotupa, D^r H. Bartsch, M. J.-C. Béréziat et D^r H. Hietanen, avec le concours du D^r H. V. Gelboin, National Institute of Health, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique)

Les mono-oxygénases médiatisées par le cytochrome P450 (P450) jouent un rôle essentiel dans la conversion métabolique de nombreuses substances chimiques en cancérigènes ultimes. Les P450 existent sous de multiples formes moléculaires dont les spécificités substrataires sont distinctes mais se recouvrent néanmoins. Plusieurs formes de P450 ont été purifiées et l'on a préparé des anticorps monoclonaux dirigés contre différentes isoenzymes. A l'heure actuelle, nous utilisons des anticorps monoclonaux pour étudier le rôle des P450 dans le fonctionnement des enzymes métabolisant les cancérigènes.

A l'aide d'anticorps monoclonaux dirigés contre les P450 induits par le méthyl-3 cholanthrène et le phénobarbital¹⁰⁶, nous avons pu caractériser les changements qui surviennent dans l'activité de l'arylhydrocarbure-hydroxylase (AHH) et de l'éthoxycoumarine-*O*-deséthylase (ECDE), et sont modulés par le cholestérol alimentaire¹⁰⁵. L'induction des P450 s'est effectuée par administration à des rats de méthyl-3 cholanthrène ou de phénobarbital et l'inhibition immuno-chimique de l'AHH et de l'ECDE a été étudiée en tant qu'indicateur de la modification des P450. L'administration d'une alimentation exempte de cholestérol a provoqué une diminution marquée de l'activité enzymatique du foie et de la muqueuse du grêle, les activités les plus élevées étant observées après administration aux rats pendant un mois d'une alimentation riche en cholestérol (2%). Les rats témoins recevaient une alimentation normale à 0,1 % de cholestérol. Chez les rats soumis à cette alimentation, l'activité des mono-oxygénases était moyenne. Bien qu'on n'ait pas observé de

¹⁰⁴ Gelboin, H. V. & Friedman, F. K. (1985) *Biochem. Pharmacol.*, **34**, 2225-2234.

¹⁰⁵ Hietanen, H., Malaveille, C., Friedman, F. K., Park, S. S., Béréziat, J.-C., Brun, G., Bartsch, H. & Gelboin, H. V. (1986) *Cancer Res.*, **46**, 524-531.

¹⁰⁶ Hietanen, E., Malaveille, C., Béréziat, J.-C., Brun, G., Park, S. S., Friedman, F. K., Gelboin, H. V. & Bartsch, H. (1986) *Cancer Res.*, **46**, 524-531.

modification liée à l'alimentation dans l'activité totale de l'AHH et de l'ECDE au niveau rénal et pulmonaire, il semble que l'alimentation ait modulé la composition en isoenzymes des poumons, comme le montre la modification de l'inhibition immuno-chimique par les anticorps monoclonaux; ce phénomène n'a pas été observé au niveau des reins. Dans le foie et l'intestin, outre une modification de l'activité totale, il y avait également modification de la composition en isoenzymes, ainsi qu'en témoigne l'inhibition anticorpale de l'activité catalytique du P450.

Nos données¹⁰⁷ montrent que le cholestérol alimentaire peut, 1) moduler l'activité monoxygénasique totale, en particulier au niveau de l'intestin; 2) modifier la composition en P450 au niveau hépatique et intestinal; 3) modifier la composition en isoenzymes, sans modifier l'activité enzymatique globale, par exemple dans les poumons et, enfin, que ce cholestérol n'a aucun effet sur les tissus (par exemple, du rein), qui sont constitutionnellement dépourvus de l'isoenzyme du P450 qui réagit au cholestérol.

f) *Effet des constituants alimentaires sur la peroxydation des lipides et sur le métabolisme des composés étrangers et son rôle dans l'initiation et la progression des tumeurs*
(D^r M. Ahotupa, Mr J.-C. Béréziat, Mme V. Bussachini-Griot, Mlle A.-M. Camus, D^r E. Hietanen et D^r H. Bartsch)

On sait qu'un taux élevé de graisses alimentaires s'accompagne d'un accroissement du risque de certains types de cancer, en particulier des cancers du sein et du côlon¹⁰⁸⁻¹¹⁰, encore qu'on ait récemment remis en cause l'existence de cette relation pour le cancer du sein¹¹¹. Chez l'animal d'expérience, l'accroissement de la teneur du régime alimentaire en graisses favorise l'apparition de tumeurs spontanées¹¹²⁻¹¹⁴ ainsi que la formation de tumeurs induites par un rayonnement ultraviolet^{115, 116} ou des cancérrogènes chimiques¹¹⁷⁻¹²⁰. Jusqu'ici, on n'a trouvé aucun mécanisme général qui explique la modulation du développement tumoral par les graisses alimentaires et, en fait, il semblerait qu'il existe plusieurs possibilités. Pour identifier les liens susceptibles d'exister entre la peroxydation des lipides, le métabolisme des substances chimiques et l'apparition de tumeurs, nous nous sommes engagés dans des études à long terme au cours desquelles nous suivons les variations provoquées au niveau de nombreux paramètres métaboliques par les lipides alimentaires seuls ou en association avec un cancérogène chimique et nous surveillons l'apparition des tumeurs.

Des groupes de rats traités de façon chronique par de la *N*-nitrosodiéthylamine (NDEA) ainsi que des rats témoins ont reçu une alimentation équicalorique contenant soit 2% (PG) ou 30% (RG) de graisses polyinsaturées. Les paramètres biochimiques et notamment les indicateurs de la

¹⁰⁷ Hietanen, E., Ahotupa, M., Béréziat, J.-C., Park, S. S., Gelboin, H. V. & Bartsch, H. (1987) *J. Biochem. Pharmacol.* (sous presse).

¹⁰⁸ Armstrong, B. & Doll, R. (1975) *Int. J. Cancer*, **15**, 617-631.

¹⁰⁹ Carroll, K. K. (1980) *J. environ. Pathol., Toxicol.*, **3**, 253-271.

¹¹⁰ Correa, P. (1981) *Cancer Res.*, **41**, 3685-3689.

¹¹¹ Willett, W. C., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Rosner, B. A., Hennekens, C. H. & Speizer, F. E. (1987) *New Engl. J. Med.*, **316**, 22-28.

¹¹² Tannenbaum, A. (1942) *Cancer Res.*, **2**, 468-475.

¹¹³ Silverstone, H. & Tannenbaum, A. (1950) *Cancer Res.*, **10**, 448-453.

¹¹⁴ Benson, J., Lev, M. & Grand, C. G. (1956) *Cancer Res.*, **16**, 135-137.

¹¹⁵ Baumann, C. A. & Rush, H. P. (1939) *Am. J. Cancer*, **35**, 213.

¹¹⁶ Mathews-Roth, M. M. & Krinsky, N. I. (1984) *Photochem. Photobiol.*, **40**, 671.

¹¹⁷ Kline, B. E., Miller, J. A., Rush, H. P. & Baumann, C. A. (1946) *Cancer Res.*, **6**, 5-7.

¹¹⁸ Reddy, B. S., Tanaka, T. & Simi, B. (1985) *J. natl. Cancer Inst.*, **75**, 791-798.

¹¹⁹ Carroll, K. K. & Khor, H. T. (1970) (1985) *Cancer Res.*, **30**, 2260-2264.

¹²⁰ Watson, A. F. & Mellanby, E. (1930) *Br. J. exp. Pathol.*, **11**, 311.

peroxydation des lipides, la défense anti-oxydante, les enzymes pharmacométabolisantes, la composition membranaire et la chimie sanguine ont été déterminés pendant et à la fin de l'expérience au niveau des différents organes, dans le sang, dans les urines et dans l'air exhalé. La présence et l'absence de tumeurs a été évaluée en fonction des modifications biochimiques mesurées.

Sur 22 rats soumis au régime RG/NDEA, 13 ont eu des tumeurs hépatiques, le régime PG/NDEA produisant ces mêmes tumeurs chez 9 rats sur 23; ce dernier groupe a également présenté des tumeurs extrahépatiques (tumeurs rénales, neuroblastomes olfactifs et tumeurs du côlon), avec une incidence tumorale pour toutes les localisations de 18/23. Dans le groupe soumis au régime PG/NDEA, on a observé des carcinomes hépatocellulaires au niveau du lobe gauche et du lobe de Spiegel. Dans le groupe RG/NDEA, les tumeurs étaient également réparties entre les quatre lobes du foie.

La concentration des lipides totaux, du cholestérol libre et des triglycérides plasmatiques était plus faible dans le groupe PG/NDEA que dans le groupe PG/O. Aucune différence due au traitement par la *N*-nitrosodiéthylamine ou entre les animaux porteurs ou non porteurs de tumeurs n'a été relevée en ce qui concerne les enzymes du sang (transaminase glutamo-oxaloacétique, transaminase glutamo-pyruvique, γ -glutamine-transaminase). On n'a observé aucun changement ou tout au plus des changements mineurs au niveau des paramètres suivants: l'activité catalasique du sang, la concentration du dialdéhyde malonique, du glutathion (GSH) et des enzymes métabolisant le glutathion ou l'excrétion des thioéthers dans l'urine, qui soit attribuable à une modulation d'origine alimentaire ou à l'exposition à la NDEA.

L'exhalation d'éthane par les rats *in vivo* était augmentée par le régime RG et le traitement par la NDEA. La peroxydation des lipides, mesurée dans le foie *in vitro*, se situait à une valeur élevée dans le groupe RG. La teneur en GSH du cytosol hépatique ainsi que l'activité de la superoxyde-dismutase présentaient des modifications attribuables à un accroissement du stress oxydant. Ces résultats montrent donc qu'une teneur élevée en graisses alimentaires ainsi que la présence d'un agent alkylant cancérigène tel que la NDEA peuvent produire un stress oxydant chez les rongeurs¹²¹.

Dans le cas des enzymes pharmacométabolisantes, on a constaté dans le groupe RG un accroissement de la teneur en cytochrome P450 hépatique, en ECDE, en NDMA-déméthylase, en testostérone 6 β -hydroxylase, en époxyde-hydrolase, et en UDP-glucuronyltransférase, alors qu'on notait une réduction de l'activité de la testostérone 7 α - et 16 α -hydroxylase. Les modifications d'origine alimentaire les plus spectaculaires ont été constatées au niveau de la voie des hexoses-monophosphates: la production de NADPH par cette voie était 20 fois plus élevée dans le groupe PG que dans le groupe RG après 4 ou 12 semaines de traitement; au bout de 40 semaines, la différence variait d'un facteur 2,5 à 3.

Dans le groupe RG, le traitement par la NDEA a provoqué l'augmentation de la teneur en P450 ainsi que celle de l'activité de l'éthoxyrésorufine-*O*-déséthylase, de l'aminopyrine-déméthylase et de l'époxyde-hydrolase; en revanche il y avait réduction de l'activité de l'AHH chez les jeunes rats. Dans le groupe PG, la NDEA a stimulé l'activité de la NDMA-déméthylase et de l'époxyde-hydrolase et réduit l'activité de l'AHH et de la testostérone-16 α -hydroxylase. Le traitement à la NDEA n'a pas eu d'effet sur la production de NADPH par la voie des hexoses-monophosphates.

La présence de tumeurs, qu'elles soient hépatiques ou extrahépatiques, n'a pas eu d'effet sur l'activité enzymatique mesurée dans la partie histologiquement normale du foie. Toutefois, la

¹²¹ Ahotupa, M., Béréziat, J.-C., Bussacchini, V., Camus, A.-M., Hietanen, E. & Bartsch, H. (1987) In: *Proceedings of the XIV International Cancer Congress, Budapest, août 1986*. Bâle, Karger (sous presse).

teneur en P450 et l'ensemble des activités monoxygénasiques étaient réduites et l'on constatait dans les tissus cancéreux du foie une augmentation de l'activité de l'époxyde-hydrolase, de la glucuronoyltransférase et de la voie des hexoses-monophosphates par rapport au tissu hépatique non cancéreux chez des rats traités de la même manière. Aucune modification importante imputable au régime alimentaire ou au traitement par la NDEA n'a été observée en ce qui concerne l'activité enzymatique pharmaco-métabolisante au niveau des poumons et des reins.

Les résultats obtenus montrent qu'une quantité importante de graisses hautement polyinsaturées modifie l'activité d'un certain nombre d'enzymes hépatiques pharmaco-métabolisantes; il semble que ces modifications expliquent, au moins en partie, la modification de la localisation des tumeurs. La modification de la production de NADPH par la voie des hexoses-monophosphates sous l'effet du régime alimentaire pourrait traduire un mécanisme de défense contre le stress oxydatif.

g) *Etudes sur le rôle des états pro-oxydants dans la cancérogénèse* (D^r M. Ahotupa, M. J. C. Béréziat, Mme V. Bussacchini-Griot, Mlle A. M. Camus et D^r H. Bartsch)

Les états pro-oxydants cellulaires, définis comme une augmentation de la concentration en oxygène actif, en peroxydes organiques et en radicaux libres¹²², pourraient être impliqués dans les processus pathologiques qui conduisent à l'apparition des cancers (voir mises au point dans¹²²⁻¹²⁴). La plupart des études menées jusqu'ici concernaient les états pro-oxydants et leur rôle favorisant dans l'apparition des tumeurs et l'on n'a guère tenté de décrire leur rôle dans l'initiation de la cancérogénèse chimique.

Nous avons montré antérieurement qu'en traitant de façon chronique des rats avec de la NDEA¹²⁵ ou de la *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA)¹²⁶ on obtenait un accroissement de la peroxydation des lipides *in vivo*, comme le montre la quantité d'éthane présente dans l'air exhalé. Dans la présente étude¹²⁷, nous avons étudié l'apparition d'un état pro-oxydant peu après l'administration d'une dose unique de diverses *N*-nitrosamines à des rats. Le degré de stress oxydatif *in vivo* a été évalué en déterminant le taux de peroxydation des lipides qui en résultait dans l'animal entier et dans les tissus hépatiques ainsi que la capacité antioxydante du tissu hépatique.

Du fait de l'accroissement des processus peroxydatifs *in vivo*, le traitement par la NDMA a produit une augmentation rapide, liée à la dose, du taux d'exhalation de l'éthane, même après l'administration d'une dose unique de 0,5 mg par kg. L'exhalation d'éthane est restée élevée dans les jours qui ont suivi l'administration d'une dose unique. De même, on a constaté une augmentation rapide avec un maximum 20 min après l'administration, de la peroxydation des lipides au niveau du foie chez les rats traités par la NDMA (mesure par conjugaison diénique, chimioluminescence et production de substances fluorescentes et réagissant à l'acide thiobarbiturique). Cet accroissement de la peroxydation des lipides était précédé d'une diminution de la concentration du rétinol hépatique. En outre, le traitement par la NDMA a légèrement réduit l'activité enzymatique

¹²² Cerutti, P. A. (1985) *Science*, 227, 375.

¹²³ Demopoulos, H. B., Pictronigro, D. D., Flamm, E. S. & Seligman, M. L. (1980) *J. environ. Pathol. Toxicol.*, 3, 273.

¹²⁴ Troll, W. & Wiesner, R. (1985) *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 25, 509.

¹²⁵ Ahotupa, M., Béréziat, J. C., Bussacchini, V., Camus, A. M., Hietanen, E. & Bartsch, H. (1987) In: *Proceedings of the XIV International Cancer Congress, Budapest, août 1986*, Bâle, Karger (sous presse).

¹²⁶ Hietanen, E., Ahotupa, M., Béréziat, J. C., Bussacchini, V., Camus, A. M. & Bartsch, H. (1987) *Toxicol. Pathol.*, 15, 93.

¹²⁷ Ahotupa, M., Béréziat, J.-C., Bussacchini-Griot, V., Camus, A. M. & Bartsch, H. (1987) *Free Radical Res. Commun.*, 3, 285.

antioxydante et la teneur en GSH du foie. Des concentrations micromolaires de NDMA ont produit, dans des hépatocytes isolés de rats, une augmentation de la chimioluminescence lucigénino-dépendante et de la libération de peroxydes. Enfin, le taux de production d'éthane stimulée par le NADPH au niveau de microsomes hépatiques de rats non traités était accru en présence de NDMA. Au total, ces résultats montrent qu'en administrant de faibles doses de NDMA à des rats ou en exposant au NDMA des hépatocytes isolés, on constate le développement rapide d'un stress oxydatif.

On a également évalué l'aptitude de deux autres *N*-nitrosamines cancérigènes à produire un stress oxydatif. La *N*-nitrosodiéthanolamine, qui est hépatocancérigène chez le rat¹²⁸, a provoqué une augmentation de l'exhalation d'éthane et de la peroxydation des lipides au niveau du foie, encore qu'il ait fallu pour cela une dose plus élevée qu'avec la NDMA. La *N*-nitrosométhylbenzylamine, qui est cancérigène pour l'œsophage mais non pour le foie chez le rat¹²⁹, n'a eu au contraire aucun effet sur la peroxydation des lipides. Ces données, obtenues sur un nombre limité de composés, incitent à penser que les *N*-nitrosamines initiatrices de la cancérogénèse hépatique peuvent également provoquer l'apparition d'un stress oxydatif dans les tissus cibles. Il reste à déterminer si cela est vrai également pour d'autres initiateurs de la cancérogénèse et ce, dans des tissus autres que les tissus hépatiques.

¹²⁸ CIRC (1978) *Monographies du CIRC sur l'évaluation du risque cancérogène des substances chimiques pour l'homme*, Volume 17, p. 77.

¹²⁹ Druckrey, H., Preussmann, R., Ivankovic, S. & Schmähl, D. (1967) *Z. Krebsforsch.*, 69, 103.

II. ÉTUDES SUR LES MÉCANISMES DE LA CANCÉROGÉNÈSE

1. ÉTUDES SUR LES LÉSIONS ET LA RÉPARATION DE L'ADN DANS LES CELLULES HUMAINES ET LES CELLULES DE RONGEURS

a) *Réparation de la méthyl-O⁶ désoxyguanosine (O⁶-medG) de la méthyl-O⁴ thymidine (O⁴-meT) dans des cellules de rat et de hamster (D^r M. Serres, D^r P. Degan, Mlle H. Bresil, Mme G. Planche-Martel, Mme C. Piccoli et D^r R. Montesano)*

Les effets mutagènes et cancérogènes des agents méthylants tels que la *N*-méthyl-*N*-nitrosourée (MNU) et la *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA) sont associés à la présence et à la persistance de deux produits d'addition (adduits) avec l'ADN: l'O⁶-medG et l'O⁴-meT, qui possèdent la propriété de fausser le codage au cours de la réplication de l'ADN¹. Chez *Escherichia coli* la réparation de ces deux adduits de l'ADN est effectuée par la même O⁶-méthylguanine-DNA-alkyltransférase²; les données relatives aux cellules mammaliennes sont contradictoires et limitées.

Le but des expériences que nous rapportons ici était de comparer la vitesse à laquelle l'O⁴-meT disparaît de l'ADN extrait des cellules de hamster et de rat après traitement *in vitro* et *in vivo* respectivement, avec de la MNU et de la NDMA. On sait que les cellules de ces deux espèces diffèrent sensiblement de par leur capacité de réparation de l'O⁶-medG. Le taux d'adduits de l'ADN a été déterminé au moyen d'anticorps spécifiques dirigés contre les nucléosides alkylés, une fois ceux-ci séparés par chromatographie en phase liquide à haute performance.

Des cellules épithéliales de foie de rat (IAR 27) et des cellules V79 de hamster ont été traitées par la MNU (1 mM) et les adduits de l'ADN ont été dosés à différents intervalles de temps. La réponse mutagène à la MNU observée dans ces deux types de cellules (effet mutagène intense chez les V79 et faible chez les IAR 27) correspond au degré de réparation de l'O⁶-medG (faible dans les cellules V79 et important dans les cellules IAR 27); cette corrélation ne s'observe pas dans le cas de la réparation de l'O⁴-meT.

b) *Mise au point et caractérisation d'anticorps dirigés contre la méthyl-N⁷ désoxyguanosine (N⁷-medG) et la méthyl-O⁴ thymidine (O⁴-meT) (D^r C. P. Wild, D^r P. Degan et D^r R. Montesano)*

L'exposition d'un organisme à des agents alkylants entraîne l'alkylation en 12 points des bases de l'ADN, alkylation qui détermine les effets toxiques, mutagènes et cancérogènes de ces substances. La cible principale des agents méthylants est la position N⁷ de la guanine, qui représente 70 à 80% de la méthylation totale de l'ADN. Cet adduit persiste pendant une longue période dans l'ADN cellulaire car la réparation enzymatique à ce niveau s'effectue avec un faible rendement. Il serait donc intéressant, pour déterminer l'exposition antérieure à des agents alkylants, de pouvoir doser cet adduit dans l'ADN des tissus humains dans des conditions de sensibilité et de spécificité

¹ Richardson, K. K., Richardson, F. C., Crosby, R. M., Swenberg, J. A. & Skopek, T. R. (1987) *Proc. nat. Acad. Sci. USA*, 84, 344-348.

² McCarty, T. V. & Lindahl, T. (1985) *Nucleic Acids Res*, 13, 2683-2698.

utilisables par les études épidémiologiques. L'*O*⁶-medG, qui se forme dans une proportion dix fois plus faible que la *N*⁷-medG, a été décelée dans les tissus humains³.

Des anticorps polyclonaux dirigés contre la *N*⁷-medG ont été préparés sur lapin par immunisation au moyen de deux antigènes : la forme du *N*⁷-medG avec ouverture du cycle imidazolique (i.r.o.) conjuguée soit à de l'albumine sérique bovine, soit à de l'hémocyanine. Les sérums obtenus ont été purifiés par chromatographie d'affinité; la technique ELISA permet la détection de 1,25 pmol de *N*⁷-medG-i.r.o. pour une inhibition de 50%. Avec 1 mg d'ADN, on peut ainsi déceler un adduit *N*⁷-medG sur 10⁷ désoxyguanosines.

Les anticorps ont reconnu aussi bien la forme à cycle ouvert que la forme à cycle fermé du *N*⁷-medG, mais avec une sensibilité 200 fois plus faible dans le cas de la forme fermée. Les quantités d'autres adduits de l'ADN et de nucléosides normaux nécessaires pour produire une inhibition de 50% étaient les suivantes : méthyl-*N*⁷ guanine, 1,25 × 10⁴ pmol; désoxyguanine, 1,1 × 10⁵ pmol; désoxyadénine, désoxythymidine et désoxycytosine, > 1 × 10⁶ pmol.

On a également mis au point des méthodes chromatographiques qui permettent d'utiliser un seul échantillon hydrolysé d'ADN pour la séparation de la *N*⁷-medG, de la *O*⁶-medG et de la *O*⁴-meT, avec détection ultérieure par ELISA ou titrage radio-immunologique. Les titrages immunologiques ont été validés par des dosages radiochimiques. Des expériences récentes *in vivo* montrent qu'il est possible de déceler la *N*⁷-medG et la *O*⁶-medG dans l'ADN des cellules sanguines périphériques chez le rat, après traitement à la NDMA. Ce résultat est prometteur en vue de l'application de cette technique à des échantillons de sang périphérique humain.

Tableau 37. Spécificité, sensibilité et affinité des anticorps polyclonaux dirigés contre la *O*⁴-méthylthymidine

Inhibiteur	Quantité nécessaire pour produire une inhibition de 50% de la liaison des anticorps à la [³ H] <i>O</i> ⁴ -MeThy ^a
<i>O</i> ⁴ -Méthylthymidine	0,6
<i>O</i> ⁴ -Ethylthymidine	7,8
Désoxythymidine	3,2 × 10 ⁵
Désoxycytidine	6,7 × 10 ⁵
Méthyl-7 désoxyguanosine ^b	> 5 × 10 ⁵
Désoxyguanine ^c , désoxyadénine ^d	> 10 ⁶

^a Activité spécifique, 16 Ci/mmol; préparée par le Dr R. Saffhill, Paterson Laboratories, Manchester (Royaume-Uni)

^b 24% d'inhibition avec 5 × 10⁵ pmol

^c 27,6% d'inhibition avec 10⁶ pmol

^d 18,7% d'inhibition avec 10⁶ pmol

Constante d'affinité: 0,8 × 10⁹ L/mol

On a également obtenu des anticorps dirigés contre l'*O*⁴-meT en utilisant de l'*O*⁴-meT/sérum-albumine bovine comme produit immunogène⁴; les propriétés en sont indiquées au tableau 37.

³ Umbenhauer, D., Wild, C. P., Montesano, R., Saffhill, R., Boyle, J. M., Huh, N., Kirstein, U., Thomale, J., Rajewsky, M. F. & Lu, S. H. (1985) *Int. J. Cancer*, **36**, 661-665.

⁴ Wild C. P., Lu, S. H. & Montesano, R. (1987) In: Bartsch, H., O'Neill, I. & Schulte-Hermann, R., ed. *Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer: Exposure and Mechanisms (Publication scientifique du CIRC N° 84)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 534-537.

- c) *Détection de bases alkylées de l'ADN dans des tissus d'origine humaine* (D^r C. P. Wild, D^r P. Degan, D^r N. Mironov, D^r M. Serres, Mme G. Martel-Planche, Mme H. Brésil et D^r R. Montesano; avec le concours des chercheurs suivants: D^r R. Saffhill, Paterson Laboratories, Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester, Royaume-Uni; D^r M. F. Rajewsky, Institut de Biologie cellulaire, Université d'Essen, République fédérale d'Allemagne; D^r A. M. Mandard, Centre François Baclesse, Caen, France; D^r Lu Shih-Hsin, Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences médicales, Pékin; D^r A. J. Likhachev, Institut N. N. Petrov de Recherche en Oncologie, Leningrad, URSS; D^r P. Swann, Courtauld Institute of Biochemistry, The Middlesex Hospital Medical School, Londres, Royaume-Uni; D^r J. Boulez et D^r C. Partensky, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France)

On dispose d'anticorps polyclonaux et monoclonaux dirigés contre trois adduits alkylés de l'ADN: l'*O*⁶-medG, la *N*⁷-medG et l'*O*⁴-meT. Ces anticorps sont hautement spécifiques et la séparation par chromatographie en phase liquide à haute performance suivie d'un titrage immunologique permet des mesures de grande sensibilité (voir tableau 38), qui autorisent l'application de ces méthodes à des échantillons de tissu humain.

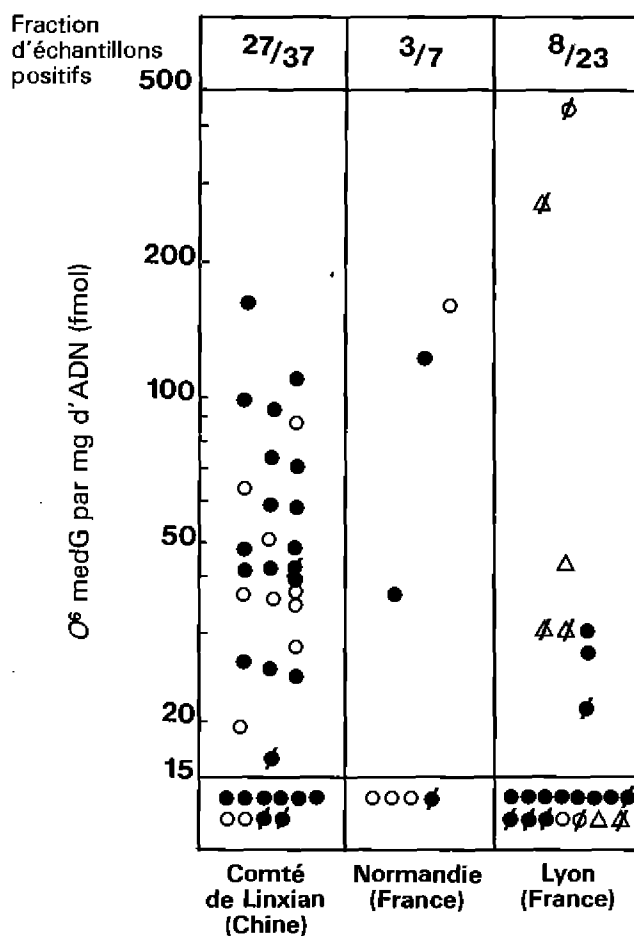
Tableau 38. Détection de bases d'ADN alkylées par séparation au moyen de la chromatographie liquide à haute performance et d'épreuves immunologiques sur 1 mg d'ADN

Adduit de l'ADN	Anticorps	Epreuve immunologique	Rapport adduit de l'ADN : nucléoside-mère
<i>O</i> ⁶ -MedGua	Monoclonal	RIA	4,0:10 ⁻⁸
<i>N</i> ⁷ -MedGua i.r.o.	Polyclonal	ELISA	3,2:10 ⁻⁷
<i>O</i> ⁴ -MeThy	Polyclonal	RIA	1,0:10 ⁻⁷

Les études originales⁵ sur la présence d'*O*⁶-medG dans des prélèvements chirurgicaux d'œsophage en provenance du Linxian (Chine) ont été étendues à une nouvelle série d'échantillons provenant de la même région ainsi qu'à des échantillons provenant de Normandie (France). Le tableau 39 indique les taux de *O*⁶-medG; on procède actuellement à l'examen d'autres prélèvements à la recherche de la *N*⁷-medG et de la *O*⁴-meT. Un certain nombre d'autres données restent encore à acquérir en ce qui concerne la teneur en adduits d'alkylation de l'ADN chez l'homme avant de pouvoir déterminer quels sont les niveaux « naturels ». Il importe donc de trouver le moyen de déceler ces adduits dans les cellules sanguines périphériques que l'on peut obtenir facilement et qui ne sont pas sujettes au biais sélectif qu'implique l'utilisation de prélèvements chirurgicaux. Il est également important de s'assurer qu'il existe une bonne corrélation entre les taux d'adduits de l'ADN observés dans les tissus et le degré d'exposition à des agents alkylants, tels que les nitrosamines.

Les résultats préliminaires montrent que l'on peut déceler l'*O*⁶-medG, la *N*⁷-medG et l'*O*⁴-meT dans l'ADN d'échantillons de sang prélevés sur des cancéreux traités par la MNU et d'autres

⁵ Umbenhauer, D., Wild, C. P., Montesano, R., Saffhill, R., Boyle, J. M., Huh, H., Kirstein, U., Thomale, J., Rajewsky, M. F. & Lu, S. H. (1985) *Int. J. Cancer*, **36**, 661-665.

Tableau 39. O^6 -Méthyl-désoxyguanosine dans les tissus humains

● Esophage normal ○ Estomac normal △ Autres tissus / Tissus tumoraux

agents chimiothérapeutiques (avec le concours du D^r A. Likhachev, Institut N. N. Petrov de Recherche en Oncologie, Leningrad, URSS, DEC/85/06). Ces études, qui sont actuellement en cours, devraient permettre une évaluation quantitative convenable de cette méthodologie afin de voir si elle est utilisable pour les études épidémiologiques sur le rôle des nitrosamines dans le cancer humain. Les études préliminaires montrent également que ces anticorps peuvent être utilisés pour la détection immunocytochimique des adduits d'ADN dans les cellules intactes par coloration de coupes de tissus à l'immunoperoxydase.

On évalue également la capacité de réparation de l'ADN des tissus de différents individus, en utilisant des oligonucléotides à double brin contenant comme substrats soit de l' O^6 -medG, soit de l' O^4 -meT.

2. RÔLE DES ONCOGÈNES DANS LE DÉVELOPPEMENT DES TUMEURS CHEZ L'HOMME ET CHEZ L'ANIMAL D'EXPÉRIENCE

Des oncogènes cellulaires transformants ont été décelés dans des tumeurs humaines ou animales, ce qui tendrait à confirmer l'hypothèse selon laquelle l'activation des oncogènes cellulaires constitue l'une des bases génétiques de la cancérogenèse⁶. En outre, il a été montré que l'on retrouve systématiquement dans les tumeurs induites chez l'animal d'expérience par certains cancérogènes chimiques⁷, des mutations d'un proto-oncogène, le *Ha-ras*, qui sont spécifiques du cancérogène en cause. L'analyse de tumeurs humaines ou animales a également montré que l'activation des oncogènes cellulaires peut découler non seulement d'une mutation ponctuelle mais également de réarrangements ou d'une amplification chromosomique⁶. Sur la base de ces données, nous estimons que l'identification des facteurs étiologiques du cancer peut être facilitée par une étude de l'activation des oncogènes dans les tumeurs humaines que l'on rencontre dans une population où l'exposition à un ou plusieurs facteurs de risque est bien caractérisée. Nous avons également établi plusieurs modèles animaux afin d'approfondir notre connaissance des mécanismes moléculaires de la cancérogenèse multistade. Ces modèles peuvent aussi être utilisés pour étudier l'interaction entre les cancérogènes environnementaux et les oncogènes cellulaires.

a) *Activation transplacentaire du ras dans les tumeurs cutanées de la souris* (D^r H. Yamasaki, D^r M. Hollstein, Mlle N. Martel, Mme D. Galendo, D^r J. R. P. Cabral et D^r L. Tomatis)

Afin de mettre au point des modèles animaux expérimentaux de promotion tumorale par le 12-*O*-tétradécanoylphorbol acétate-13 (TPA), dans le contexte de l'initiation de la cancérogenèse par mutation du *ras*, nous avons modifié l'épreuve de cancérogenèse classique en deux stades sur peau de souris de manière que l'initiation se produise au cours du développement fœtal et que la promotion ait lieu après la naissance⁸. Des souris gravides CD-1 ont reçu au 15^e jour de gestation une injection intrapéritonéale de 10 ou 100 mg par kg de poids corporel de diméthyl-7, 12 benz [*a*] anthracène (DMBA). Quand les souriceaux ont atteint l'âge de deux semaines, on leur a badigeonné le dos soit avec du TPA (deux fois par semaine, application de 3 µg), soit avec de l'acétone. L'initiation transplacentaire par le DMBA seul à la dose de 10 mg/kg est insuffisante pour provoquer des papillomes ou des carcinomes; il est nécessaire d'appliquer ensuite du TPA pour obtenir des tumeurs⁹. Cela a également été le cas lorsque nous avons utilisé du benzo [*a*] pyrène à la dose de 3 mg par souris comme initiateur⁸. Nous pouvons donc nettement séparer le processus d'initiation transplacentaire de la promotion postnatale dans le cas de la cancérogenèse cutanée.

Nous avons analysé l'ADN tumoral à la recherche d'une activation éventuelle du gène *c-Ha-ras*, en tirant parti du fait que le DMBA peut activer le *c-Ha-ras* chez la souris par une mutation spécifique décelable par le polymorphisme de longueur des fragments produits par

⁶ Bishop, M. (1987) *Science*, 235, 305-316.

⁷ Barbacid, M. (1986) *Carcinogenesis*, 7, 1037-1042.

⁸ CIRC (1984) *Rapport annuel* 1984, Lyon, p. 91.

⁹ Yamasaki, H., Hollstein, M., Martel, N., Cabral, J. R. P., Galendo, D. & Tomatis, L. (1987) *Int. J. Cancer* (sous presse).

l'enzyme de restriction XbaI (RFLP)¹⁰. Le tableau 40 donne la liste des échantillons d'ADN provenant de papillomes et de carcinomes des souris examinés par analyse XbaI RFLP à la recherche d'une mutation A à T au niveau du codon 61 du c-Ha-*ras*. Des résultats représentatifs obtenus par autoradiographie d'hybridations (Southern blots) sont donnés à la figure¹⁰. La mutation est identifiée par l'apparition de deux fragments d'ADN hybridants obtenus par l'Xba I de 8 kb et de 4 kb respectivement, alors que l'allèle c-Ha-*ras* normal ne fournit qu'une seule bande de 12 kb. Dans les neuf carcinomes étudiés, on a observé la présence de l'allèle muté, allèle qui n'était présent que dans 50% des papillomes⁹. En étudiant plusieurs papillomes provenant d'une même souris porteuse de tumeurs multiples, on a constaté la présence d'ADN papillomateux à la fois RFLP-positifs et RFLP-négatifs (fig. 10, N° 5 et 6).

Tous les échantillons RFLP- positifs que nous avons examinés sont apparemment hétérozygotes pour l'allèle muté. Nous avons également étudié cinq carcinomes cutanés provenant de souris traitées avec du benzo [a] pyrène comme initiateur et du TPA comme promoteur et dans aucune de ces tumeurs nous n'avons constaté la présence d'une transversion A à T au niveau du 61^e codon du Ha-*ras* (tableau 40), ce qui confirme la spécificité de cette mutation par rapport aux agents initiateurs, comme d'autres auteurs l'ont montré^{10, 11}. Aucun des échantillons de papillomes produits par traitement au TPA n'a été positif pour le RFLP, non plus d'ailleurs que les échantillons de tissus normaux prélevés sur des souris exposées et non exposées (tableau 40).

Tableau 40. Récapitulatif de l'analyse RFLP Xba- I dans des tumeurs cutanées de souris

Echantillon	Traitement		RFLP Xba I (positifs/nombre total)
	Transplacentaire	Postnatal	
Carcinome	DMBA, 100 mg/kg p.c.	TPA	2/2
	DMBA, 10 mg/kg p.c.	TPA	7/7
	—	Benzo[a]pyrène + TPA	0/4 ^a
	Benzo[a]pyrène	TPA	0/1
Papillome	DMBA, 100 mg/kg p.c.	TPA	5/9
	DMBA, 10 mg/kg p.c.	TPA	1/3
	—	TPA	0/4
Tissus normaux (peau et foie d'animaux traités et non traités)			0/14

^a Souris C57BL/6

Etant donné que tous les carcinomes produits par exposition transplacentaire au DMBA présentent une transversion A à T au niveau du codon 61 du c-Ha-*ras*, cette mutation spécifique constitue probablement un événement déterminant, qui est essentiel pour l'apparition de ces tumeurs. Sachant que tous les carcinomes que nous avons étudiés provenaient de papillomes préexistants et que nous avons utilisé des carcinomes et des papillomes primitifs pour l'analyse RFLP, il faut que le c-Ha-*ras* activé ait été présent dès le stade du papillome. Etant donné que seuls 50% des papillomes se sont révélés positifs à l'analyse XbaI RFLP, nous estimons, sur la base de nos données, que les papillomes présentant une transversion A à T au niveau du c-Ha-*ras* évoluent préférentiellement vers des carcinomes.

¹⁰ Quintanilla, M., Brown, K., Ramsden, M. & Balmain, A. (1986) *Nature*, 322, 78-80.

¹¹ Bizub, D., Wood, A. W. & Shalka, A. M. (1986) *Proc. natl. Acad. Sci. USA*, 83, 6048-6052.

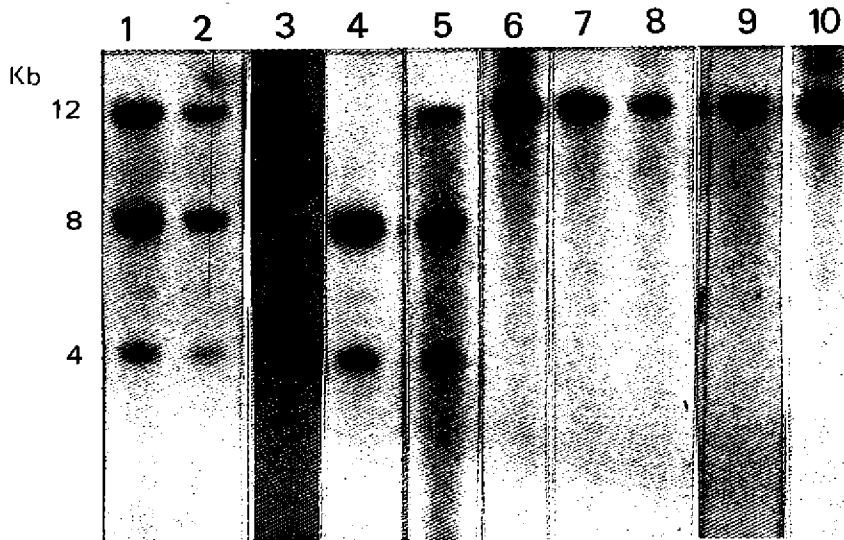


Fig. 10. Analyse par l'endonucléase de restriction Xba I du locus Ha-ras dans l'ADN de papillomes, de cancers primitifs et de tissu murin normal

On a fait digérer de l'ADN (10 mg) en présence d'endonucléase de restriction XbaI, puis, après électrophorèse en gel d'agarose à 0,7 %, il a été hybridé après transfert sur membrane de nylon, le gène p-ras 1 étant marqué au ^{32}P . Plaques 1 et 2 : ADN de carcinome cutané de souris CD-1 exposées par voie transplacentaire au DMBA et après la naissance au TPA par application topique ; plaque 3 : ADN de carcinome de souris CD-1 traitées par voie transplacentaire au benzo-[a]pyrène et après la naissance au TPA ; plaque 4 : référence : ADN (don de A. Balmain) de carcinome de souris NIH 3T3 induit par traitement au DMBA et au TPA, homozygotes pour le Xba I Ha-ras RFLP ; plaques 5 et 6 : ADN de papillome d'une souris cancéreuse, traitée par voie transplacentaire au DMBA et après la naissance au TPA ; plaques 7 et 8 : ADN de peau et de foie normaux d'une souris CD-1 exposée au DMBA et au TPA ; plaque 9 : ADN de foie normal de souris CD-1 non traitée ; plaque 10 : ADN de papillome de souris traitée après la naissance par application topique de TPA.

Les longueurs approximatives des fragments Xba I d'ADN contenant le gène murin c-Ha-ras sont indiquées à gauche.

- b) *L'activation du ras comme mécanisme de la transformation cellulaire in vitro* (D^r M. Hollstein, Mlle N. Martel, Mme C. Piccoli et D^r H. Yamasaki ; avec le concours du D^r T. J. Slaga et du D^r R. Klann, University of Texas System Cancer Center, Smithville, TX, Etats-Unis d'Amérique)

Nos expériences *in vitro* ont montré que tous les carcinomes cutanés de la souris produits par suite d'une exposition transplacentaire au DMBA et d'un traitement néonatal au TPA proviennent de cellules présentant exactement au même endroit une mutation activante au niveau du Ha-ras. Afin de vérifier si la même mutation est responsable de la transformation cellulaire *in vitro*, nous avons transformé des cellules BALB/c 3T3 au moyen du DMBA et analysé l'ADN de ces cellules à la recherche d'une transversion A à T au niveau du 61^e codon du Ha-ras.

Parallèlement, nous avons procédé également à l'analyse de lignées cellulaires d'épiderme de souris provenant d'un carcinome, d'un papillome et de cellules cutanées ayant été vraisemblablement soumises à l'action d'un initiateur.

Après avoir exposé à un milieu contenant du DMBA des cellules subconfluentes appartenant à un clone de cellules BALB/c 3T3, nous avons obtenu un grand nombre de foyers morphologique-

ment transformés. L'ADN des cellules provenant de 19 foyers distincts a été analysé au moyen de l'enzyme de restriction XbaI, à la recherche des fragments de 8 kb et de 4 kb du Ha-*ras*, fragments qui sont indicateurs d'une transversion A à T du codon 61. Les résultats n'ont pas révélé d'indices de cette mutation: tous les clones semblent ne contenir que l'allèle normal de 12 kb.

Nous avons également analysé l'ADN provenant d'une lignée cellulaire constituée à partir d'un carcinome cutané murin produit selon la méthode au DMBA/TPA, ainsi que l'ADN d'une lignée constituée à partir de cellules épidermiques de souris exposées à un initiateur (DMBA) *in vivo*. Comme dans le cas de l'ADN prélevé directement sur les carcinomes, l'ADN issu des lignées cellulaires carcinomateuses révélait également un polymorphisme (RFLP) indiquant une transversion A à T au niveau du codon 61 du gène Ha-*ras*. Toutefois, une lignée cellulaire sélectionnée pour sa forte résistance au calcium après traitement par le DMBA *in vivo* n'a pas présenté ce RFLP. Etant donné que l'on estime que les cellules résistant au calcium ont subi une initiation¹², on peut considérer que cette observation corrobore les données obtenues *in vivo* dans le cas des papillomes, données selon lesquelles l'initiation par le DMBA peut s'effectuer selon des mécanismes moléculaires différents de la transversion A à T au niveau du 61^e codon du Ha-*ras*.

- c) *Analyse de l'ADN tumoral à la recherche de mutations au niveau des oncogènes* (D^r M. Hollstein, D^r K. Enomoto, D^r R. Montesano, Mlle N. Martel, Mme A. M. Aguelon et D^r H. Yamasaki, avec le concours des chercheurs suivants: D^r S. H. Lu, Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences médicales, Pékin, D^r M. Barbacid, Frederick Cancer Research Center, Frederick, MD, Etats-Unis d'Amérique, D^r D. Huang, Université chinoise de Hong Kong et D^r J. Bos, Université de Leyde, Pays-Bas)

Nous procédons à l'analyse des mutations du *c-ras* dans l'ADN de tumeurs œsophagiennes humaines provenant du Linxian (Chine) et de Normandie (France) (deux régions à haut risque) ainsi que de Lyon, en vue d'une recherche directe de mutations activantes au niveau des codons 12, 13 et 61 des gènes *c-Ha-ras*, *c-Ki-ras* et *c-N-ras*, en procédant par hybridation différentielle au moyen d'oligonucléotides de synthèse¹³. Cette analyse a été effectuée avec le concours du D^r J. Bos de l'Université de Leyde, qui dispose d'une banque de 100 sondes spécifiques de ces mutations. L'examen de 23 échantillons d'ADN en vue du repérage des mutations affectant les gènes *Ki-ras* et *N-ras* a récemment été mené à bien; aucun échantillon ne s'est révélé positif à cet égard. Jusqu'ici, le locus du Ha-*ras* n'a pas été analysé. Il est d'ailleurs possible que la masse tumorale dont est extrait l'ADN contienne une fraction importante de cellules non tumorales provenant des tissus environnants, ce qui pourrait conduire à des résultats faussement négatifs du fait d'une dilution de l'allèle muté par l'allèle normal. Lors des prochains essais, une attention particulière sera vouée à la mise au net de ce problème.

Afin de détecter des oncogènes activés autres que les gènes *c-ras*, nous avons utilisé une épreuve de transfection et commencé à rechercher la présence d'une activité transformante dans l'ADN de tumeurs œsophagiennes. Sur cinq ADN provenant de tumeurs œsophagiennes d'origine chinoise, nous en avons trouvé un au moyen de l'épreuve sur cellules NIH 3T3, qui contenait une séquence transformante nouvelle, provisoirement désignée par le sigle oncF, et qui est en cours de clonage et de séquençage dans le laboratoire du D^r Barbacid. Des séquences transformantes ont également été

¹² Yuspa, S. H. & Morgan, D. L. (1981) *Nature*, **293**, 72-74.

¹³ Bos J. L., Verlaande Vries, M., Jansen, A. M., Veeneman, G. H., Van Boom, J. H. & Van der Eb, A. J. (1984) *Nucleic Acids Res.*, **12**, 9155-9163.

décélées dans la lignée cellulaire CuII dérivée de tumeurs œsophagiennes humaines. Les foyers transformés obtenus dans les cellules BALB/c 3T3 ont été développés sur souris nude et l'ADN extrait des tumeurs obtenues s'est révélé porteur des séquences humaines *alu*, ce qui confirme la présence d'ADN tumoral étranger dans les cellules BALB/c 3T3 transformées. On ignore encore si ces séquences correspondent à un oncogène déjà caractérisé.

d) Recherche de polymorphismes au niveau des oncogènes dans l'ADN normal et l'ADN tumoral de cancéreux (D^r M. Hollstein, D^r K. Enomoto, D^r R. Montesano, Mlle N. Martel, Mme A. M. Aguelon et D^r H. Yamasaki)

En 1985, le D^r J. Lidereau et ses collaborateurs ont montré qu'une forme rare du proto-oncogène *c-mos* se rencontrait plus fréquemment chez les malades atteints d'un cancer du sein (6 sur 75) que chez les sujets sains (0/100)¹⁴. Nous avons voulu savoir si la présence de cet allèle rare était également associée au cancer de l'œsophage.

Une étude pilote portant sur 12 échantillons d'ADN de tumeurs œsophagienne, provenant de Caen et de Lyon (France), a révélé la présence de cet allèle rare dans deux cas (fig. 11); la mutation

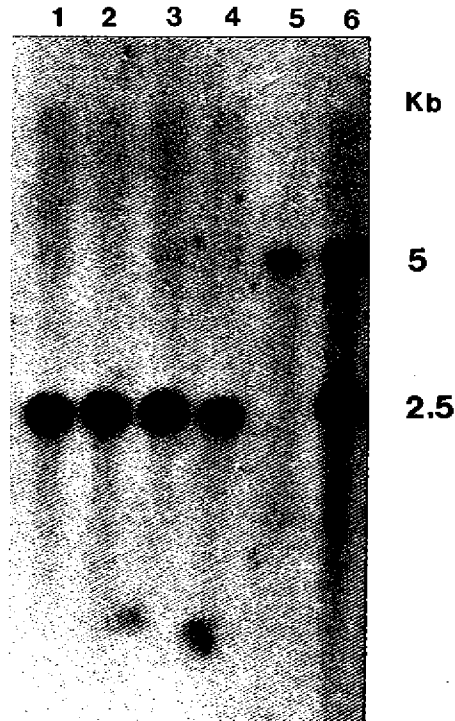


Fig. 11. Polymorphisme Eco RI du gène *c-mos* chez des patients atteints de cancer de l'œsophage

Plaques 1-4: ADN de quatre malades de Normandie, France, montrant l'allèle normal *c-mos* de 2,5-kb; plaques 5 et 6: ADN de deux malades de Lyon, France, présentant l'allèle rare de 5-kb, dont l'un (plaque 5) est homozygote pour le polymorphisme.

¹⁴ Lidereau, J., Mathieu-Mahul, D., Theillet, C., Renaud, M., Mauchauffé, M., Gest, J. & Larsen, C. J. (1985) *Proc. natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 7068-7070, et communication personnelle.

est constitutionnelle étant donné que l'ADN contient la forme modifiée du *c-mos*, qu'il provienne de tissus normaux ou de tissus tumoraux. Depuis notre compte rendu de cette analyse RFLP préliminaire¹⁵, 24 échantillons supplémentaires provenant de Normandie ont été analysés dont un s'est révélé porteur de l'allèle rare.

Les études se poursuivent afin de vérifier si cette association est erronée ou si elle indique une prédisposition au cancer de l'œsophage.

3. CANCÉROGENÈSE ET MUTAGENÈSE CHIMIQUES DANS DES CELLULES EN CULTURE

a) *Destruction sélective de cellules transformées par communication intercellulaire: une méthode thérapeutique possible* (Dr H. Yamasaki et M. F. Katoh)

Nous avons montré antérieurement que lorsque des foyers transformés subissent une induction sur une couche monocellulaire de BALB/c 3T3 au moyen d'un cancérogène, les cellules adoptent une capacité de communication sélective: le degré de communication entre les cellules transformées reste le même mais ces cellules ne communiquent plus avec les cellules normales environnantes¹⁶. L'existence de cette communication sélective a également été confirmée dans des cellules épithéliales de foie de rat transformées¹⁷. Ces résultats indiquent que les cellules transformées ont leur propre compartiment de communication au niveau des jonctions lacunaires, qui est indépendant de celui des cellules normales environnantes. Sur le plan théorique, il en résulte que lorsqu'une substance toxique, qui ne peut pas diffuser à travers la membrane cellulaire mais peut être transférée *via* les jonctions lacunaires, est injectée par une microméthode dans une cellule transformée, elle ne va diffuser que parmi les cellules transformées et non parmi les cellules environnantes normales, d'où destruction sélective des cellules transformées. A partir de cette idée, nous avons mis au point une méthode de destruction sélective des cellules transformées par micro-injection d'un colorant, le Jaune Lucifer CH, suivie d'une irradiation en lumière bleue à environ 430 nm, traitement qui est capable de détruire les cellules¹⁸.

Nous avons obtenu des foyers transformés sur culture de cellules BALB/c 3T3 par action d'un cancérogène chimique, le méthyl-3 cholanthrène, ou en utilisant un oncogène activé, le pEJ-*ras*-H-1¹⁹. La figure 12 montre les foyers transformés avant et après la destruction des cellules; seules les cellules transformées ont été tuées par l'irradiation en lumière bleue.

Nous avons étendu notre méthode aux cellules épithéliales, en utilisant des cellules épithéliales de foie de rat transformées et non transformées. Etant donné qu'il n'existe pas de méthode permettant l'induction de foyers épithéliaux transformés au moyen de cancérogènes *in situ*, nous avons cocultivé artificiellement des cellules épithéliales transformées et non transformées de manière qu'elles soient en contact. Lorsque les cellules transformées (IAR 27 ou IAR 6-1) étaient cocultivées en présence de cellules non transformées (IAR 20), la limite entre les deux types était

¹⁵ Hollstein, M., Montesano, R. & Yamasaki, H. (1986) *Nucleic Acids Res.*, **14**, 8695.

¹⁶ Enomoto, T. & Yamasaki, H. (1984) *Cancer Res.*, **44**, 5200-5203.

¹⁷ Mesnil, M. & Yamasaki, H. (en préparation).

¹⁸ Miller, J. P. & Selverston, A. I. (1979) *Science*, **206**, 702-704.

¹⁹ Yamasaki, H., Hollstein, M., Mesnil, M., Martel, A. & Aguelon, A. M. *Cancer Res.* (sous presse).

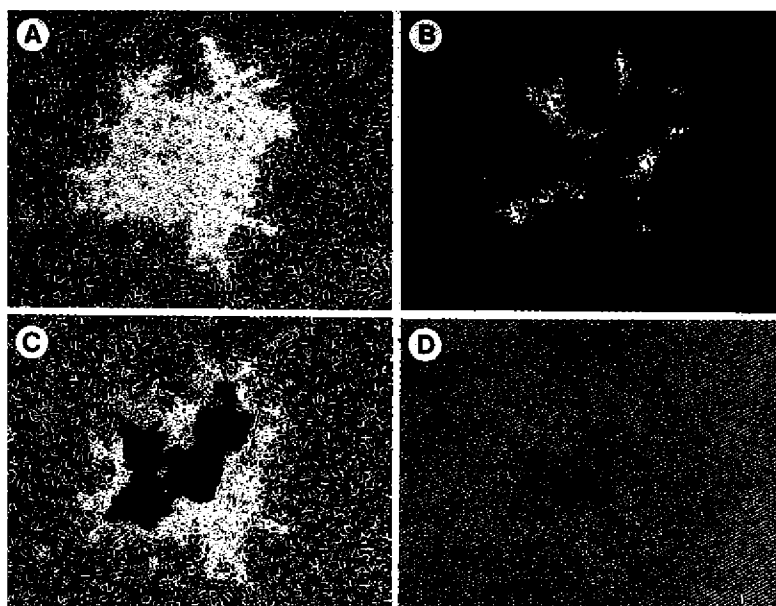


Fig. 12. Elimination sélective d'un foyer transformé

Les cellules BALB/c 3T3 ont été transfectées avec l'ADN plasmidique purifié EJ-ras (0,3 µg/plaque) ; une solution à 10 % de Jaune Lucifer CH a été microinjectée à plusieurs cellules d'un foyer transformé ; la plaque a ensuite été placée en lumière bleue. A : foyer de cellules BALB/c 3T3 transformées par l'oncogène pEJ-ras-H-1 ; B : micrographie à fluorescence du même foyer après microinjection d'une solution de Jaune Lucifer CH ; C : micrographie en contraste de phase du foyer transformé après irradiation en lumière bleue (à noter que le foyer est en grande partie surélevé par rapport au milieu de culture, probablement à cause de la mort des cellules à sa surface) ; D : coloration de C au Bleu Trypan (à noter que les cellules transformées restantes, et non celles du pourtour, sont clairement colorées, ce qui suggère que les cellules transformées ont été sélectivement détruites).

nettement visible en raison de leur aspect morphologique différent (fig. 13). Là encore, le colorant jaune micro-injecté a diffusé de manière sélective et après exposition au proche ultraviolet, nous avons obtenu la destruction des cellules.

L'efficacité de cette destruction sélective dépend directement de la capacité de communication des cellules cibles. Ainsi, plus le nombre de cellules dans lesquelles diffuse le colorant jaune est élevé, plus elles sont nombreuses à être tuées par le rayonnement. L'efficacité de cette destruction peut être augmentée par stimulation de la communication au niveau des jonctions lacunaires au moyen d'un composé exogène, le dibutyryl-cAMP.

Ces résultats ont été obtenus *in vitro*. Un certain nombre de problèmes restent à résoudre avant que la méthode puisse être transposée *in vivo* pour la destruction des cellules tumorigènes. Cependant, même si les applications éventuelles en chimiothérapie restent hypothétiques, la méthode permet de détruire efficacement les cellules tumorales. Nous estimons qu'il s'agit là d'une voie nouvelle et importante.

- b) *Inhibition de la transformation cellulaire et réversion des phénotypes transformés par restauration de la communication intercellulaire sélective avec les cellules normales* (D^r H. Yamasaki et M. F. Katoh)

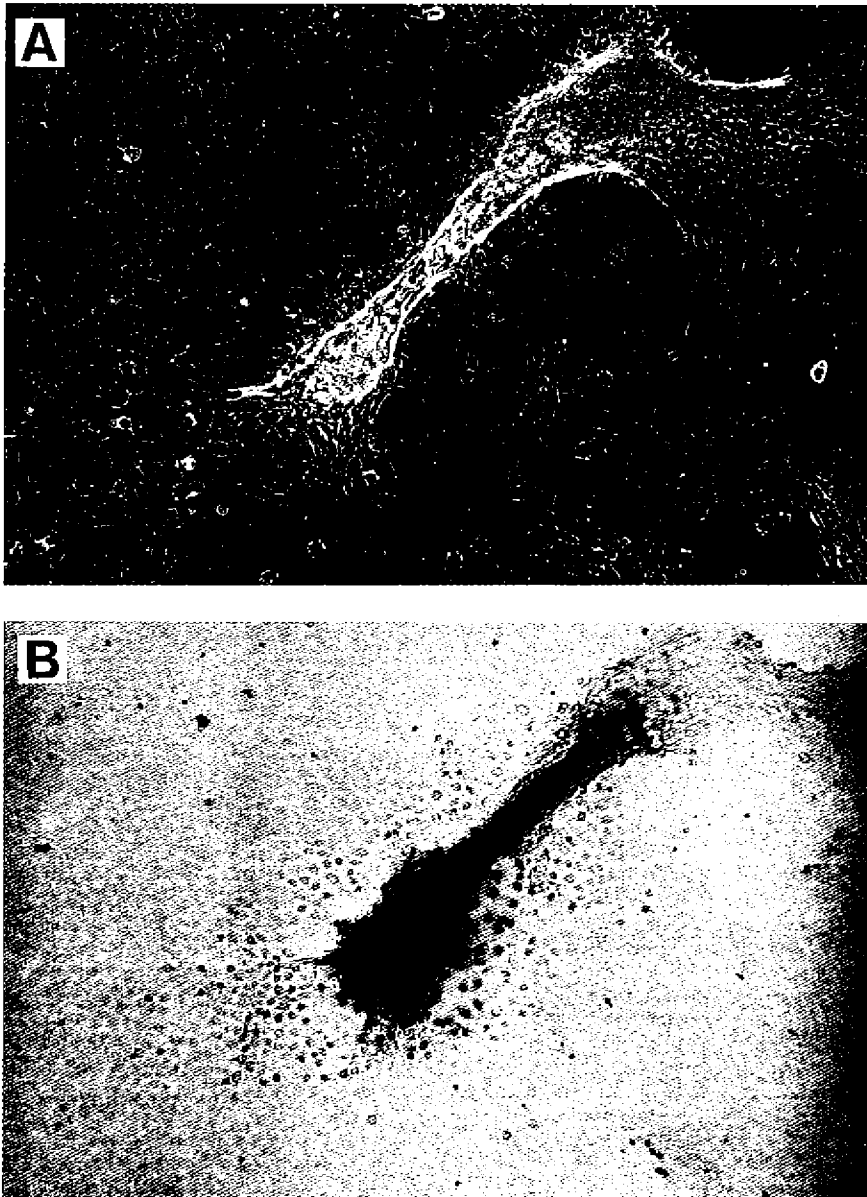


Fig. 13. Destruction sélective de cellules épithéliales hépatiques de rat

Des cellules tumorigènes (IAR 6-1) et non tumorigènes (IAR20) ont été mises en coculture avec une limite nette de séparation. Les deux types de cellules se distinguent clairement par leur morphologie. Une solution de Jaune Lucifer a été microinjectée dans le groupe de cellules IAR 6-1, qui a ensuite été irradié en lumière bleue (voir légende Fig. 12). A : micrographie en contraste de phase d'une coculture de cellules IAR 6-1 et IAR 20. Les premières sont empilées et présentent un aspect plus brillant, alors que les secondes, qui les entourent, forment une couche homogène. B : coloration au Bleu Trypan du même champ. A noter que seules les cellules IAR 6-1 (et peut-être quelques cellules IAR 20) sont colorées, ce qui indique une destruction massive.

Nos précédentes données indiquant que le blocage de la communication intercellulaire intervient pendant la phase de promotion de la transformation cellulaire²⁰, nous avons pensé qu'il serait possible d'inhiber cette transformation par une restauration de la capacité de communication des cellules cibles. Pour bloquer l'inhibition par le TPA de la communication intracellulaire, nous avons utilisé de l'acide rétinoïque, de la dexaméthasone, de la fluocinolone-acétonide et du dibutyryl-cAMP — composés qui inhibent la promotion des tumeurs cutanées murines médiatisée par le TPA²¹. Après adjonction de ces substances au système de transformation cellulaire BALB/c 3T3, qui avait préalablement reçu une forte dose de méthylcholanthrène seul ou additionné de didécanoate-12,13 de phorbol, nous avons observé une chute sensible de la production des foyers de transformation. Ces résultats incitent à penser que les substances en cause inhibent la transformation cellulaire en stimulant la communication intercellulaire, ce qui confirme l'hypothèse selon laquelle le blocage de la communication intervient dans la transformation cellulaire.

Nous avons déjà montré que lorsque des cellules BALB/c 3T3 sont transformées sous l'action de différentes substances chimiques ou par l'intermédiaire d'un oncogène activé, la communication intercellulaire devient sélective, les cellules transformées étant capables de communiquer entre elles mais non avec la couche monocellulaire environnante^{16,19}. Nous avons émis l'hypothèse qu'il serait possible d'obtenir une réversion du phénotype transformé par rétablissement de la communication entre cellules transformées et cellules normales. En ajoutant du dibutyryl-cAMP, de la dexaméthasone, de la fluocinolone-acétonide ou de l'acide rétinoïque à une culture de cellules BALB/c 3T3 au sein de laquelle un certain nombre de foyers de transformation avaient été produits par action du méthylcholanthrène, nous avons vu disparaître un grand nombre de ces foyers (mais pas tous) et nous avons constaté que certains d'entre eux disparaissaient complètement au bout de trois semaines de traitement (fig. 14). Les cellules transformées ont recommencé à communiquer avec les cellules normales environnantes au bout d'une semaine de traitement. Etant donné que la réversion ne s'est pas produite lorsqu'on ajoutait ces substances aux cultures dans lesquelles il n'y avait que des foyers de transformation, on peut dire que ces résultats apportent un soutien indirect à notre hypothèse selon laquelle les cellules transformées doivent posséder leur propre compartiment de communication intracellulaire pour pouvoir maintenir une croissance autonome et conserver leur phénotype transformé.

- c) *Utilisation de cellules de foie de rat en culture pour l'étude des mécanismes moléculaires et cellulaires de la cancérogenèse* (D^r K. Enomoto, M. M. Mesnil, D^r R. Montesano, Mme C. Piccoli et D^r H. Yamasaki, avec le concours du D^r C. Guguen-Guillouzo et du D^r J. M. Fraslin, Institut national de la Santé et de la Recherche médicale U49, Rennes, France)

Etant donné que la plupart des cancers humains trouvent leur origine dans les cellules épithéliales, il est important de constituer des systèmes de transformation de cellules épithéliales et d'étudier les mécanismes moléculaires et cellulaires qui s'y déroulent. Nous avons constitué dans notre laboratoire une série de lignées cellulaires épithéliales de foie de rat présentant différents phénotypes malins, allant du phénotype non tumorigène au phénotype métastatique. Ces systèmes se sont révélés d'excellents modèles pour l'étude du processus de transformation des cellules

²⁰ Yamasaki, H. (1986) *Toxicol. Pathol.*, **14**, 363–369.

²¹ Yamasaki, H. & Enomoto, T. (1985) In: Barrett, J. C. & Tennant, R. W. eds, *Carcinogenesis — A Comprehensive Survey*, Vol. 9, New York, Raven Press, pp. 179–194.

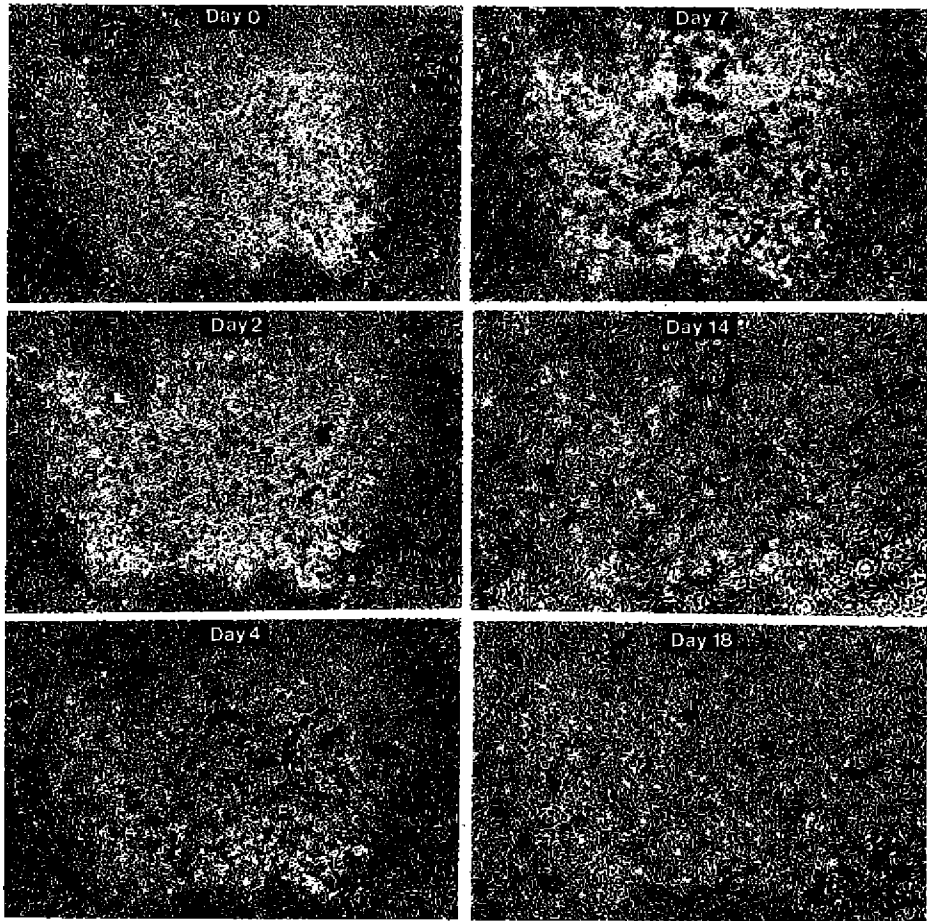


Fig. 14. Disparition d'un foyer transformé après traitement prolongé à la dexaméthasone

Après la transformation de cellules BALB/c 3T3 A31-1-1 par le méthylcholanthrène et l'apparition de foyers, une solution (1 mg/ml) de dexaméthasone a été ajoutée au milieu de culture (jour 0). Le milieu a été changé deux fois par semaine, avec addition de dexaméthasone. A noter que le foyer morphologiquement transformé commence à disparaître le 4^e jour et qu'il est à peine visible le 18^e jour.

épithéliales et pour l'identification des marqueurs associés à cette transformation^{22,23}. Jusqu'ici, nous avons procédé à la caractérisation de ces lignées cellulaires au niveau cellulaire et nous avons constaté que leur tumorigénicité était en général bien corrélée avec leur capacité de communication au niveau des jonctions lacunaires ainsi qu'avec des marqueurs classiques tels que l'aptitude à proliférer en gélose molle²⁴. Afin d'étudier les mécanismes moléculaires qui sont à la base de l'expression des phénotypes transformés, nous avons soumis à une analyse par hybridation du type Southern blot des échantillons d'ADN provenant de lignées cellulaires de foie de rat: quatre transformées par voie chimique, deux transformées spontanément et deux non transformées.

²² Montesano, R., St Vincent, L., Drevon, C. & Tomatis, L. (1975) *Int. J. Cancer*, **16**, 550-558.

²³ Montesano, R., St Vincent, L. & Tomatis, L. (1973) *Br. J. Cancer*, **28**, 215-220.

²⁴ Mesnil, M., Montesano, R. & Yamasaki, H. (1986) *Exp. Cell Res.*, **165**, 391-402.

L'ADN extrait de chaque lignée cellulaire ainsi que du foie de rats normaux a été soumis à une digestion en présence d'enzymes de restriction et hybridé avec les oncogènes marqués *v-K-ras*, *v-H-ras*, *v-myc* et *v-raf*. Après hybridation avec le gène *v-H-ras*, nous avons observé une amplification de la bande de 13 kb digérée par l'EcoRI, qui correspond au gène *H-ras 2* du rat dans une lignée cellulaire IAR 6-1 transformée par voie chimique (*N*-nitrosodiméthylamine), alors qu'il n'apparaît aucune amplification de ce genre dans les autres lignées cellulaires ou dans les cellules de foie normal. Une modification des dimensions moléculaires du gène *myc* a également été observée dans la lignée IAR 6-1 mais aucun changement n'est apparu au niveau des oncogènes *K-ras* et *raf*. Cultivées sur gélose molle, ces cellules ont donné lieu à des colonies cinq à dix fois plus importantes que celles des autres lignées cellulaires transformées. En outre, la lignée IAR 6-1 présentait la tumorigénicité la plus importante chez les souris nude et la plus forte aptitude à métastasier chez les rats nouveau-nés. Il semble donc que l'amplification des gènes *H-ras 2* et *myc* observée dans les cellules IAR 6-1 soit liée à l'expression de leurs phénotypes transformés. Notre analyse se poursuit et va comporter notamment la transfection de l'ADN.

L'expression spécifique différenciée des gènes et la morphologie des hépatocytes du rat adulte peuvent être maintenues jusqu'à 8 semaines *in vitro* à la condition que les cellules soient cultivées en présence de cellules épithéliales biliaires; lorsque les hépatocytes sont cultivés seuls, ils perdent ces fonctions en deux à trois jours²⁵. Nous avons lieu de penser que le contact entre hépatocytes et cellules épithéliales biliaires est nécessaire pour le maintien de la fonction des hépatocytes et en utilisant une méthode basée sur le transfert d'un colorant dans différentes cocultures, nous nous sommes efforcés de vérifier si une communication fonctionnelle entre hépatocytes et cellules épithéliales biliaires était nécessaire pour assurer le maintien prolongé des fonctions des hépatocytes. La lignée cellulaire épithéliale IAR 20 ainsi que les cultures de cellules épithéliales biliaires repiquées un petit nombre de fois assuraient le maintien des fonctions hépatocytaires respectivement pendant 40 et 70 jours.

Lorsque les hépatocytes sont cultivés seuls, ils perdent leur morphologie caractéristique en cinq à huit jours et l'on n'observe pratiquement pas de transfert de colorant. En coculture, la capacité des cellules biliaires épithéliales à communiquer entre elles est restée relativement élevée pendant toute la période de culture, tandis que les hépatocytes ne manifestaient pratiquement aucune communication jonctionnelle au début de la période de culture et n'ont commencé à communiquer qu'au bout de deux semaines; la capacité de communication a augmenté pendant les dix jours suivants au moins. Les résultats les plus notables consistent dans l'absence de transfert de colorant entre hépatocytes et cellules épithéliales biliaires quel que soit le système de coculture²⁶. Ces résultats donnent à penser que le maintien des fonctions hépatocytaires spécifiques exige un contact intercellulaire mais vraisemblablement pas de communication au niveau des jonctions lacunaires entre hépatocytes et cellules épithéliales. Nos premiers résultats donnent à penser que les cellules BALB/c 3T3 pourraient être utilisées en coculture pour le maintien des hépatocytes de rat. Ce système est utile pour étudier les interactions hétérotypiques intercellulaires et le contrôle de l'expression génique.

- d) *Détermination simultanée au moyen de cellules BALB/c 3T3 de la cytotoxicité, de la mutagénicité et de la transformation cellulaire imputables à des substances chimiques présentes dans l'environnement* (D^r H. Yamasaki et Mme C. Piccoli avec le concours du D^r T. Kakunaga, Université d'Osaka, Osaka, Japon)

²⁵ Guguen-Guillouzo, C., Clément, B., Baffet, G., Beaumont, C., Morel-Chany, E., Glaise, D. & Guillouzo, A. (1983) *Exp. Cell Res.*, **143**, 47-54.

²⁶ Mesnil, M., Fraslin, J.-Pi, Piccoli, C., Yamasaki, H. & Guguen-Guillouzo, C. (1987) *Exp. Cell Res.* (sous presse).

Nous poursuivons notre effort en vue de développer un système permettant de déterminer simultanément la cytotoxicité, la mutagénicité et le caractère transformant de certaines substances chimiques. Nous avons jusqu'ici étudié trois produits: le benzène, le DDT et le diéthylstilbestrol, en utilisant la *N*-nitrosodiméthylamine, la *N*-méthyl-*N*-nitrosourée et le méthylcholanthène comme cancérogènes témoins. Aucun des produits éprouvés n'a induit de résistance ouabainique en présence ou en l'absence d'un système d'activation métabolique constitué d'hépatocytes primaires de foie de rat, toutefois, elles ont provoqué une induction marginale de la transformation morphologique. En présence d'hépatocytes de foie de rat, la fréquence de cette induction a diminué. Ces résultats donnent à penser que les cellules BALB/c 3T3 peuvent être utilisées pour mettre en évidence l'activité transformante de cancérogènes non mutagènes mais que les hépatocytes de foie de rat ne constituent pas un système d'activation métabolique idéal.

- e) *Symposium international sur la différenciation cellulaire et la cancérogenèse — expression génique déterminante au cours de la cancérogenèse* (D^r H. Yamasaki, avec le concours de T. Kakunaga, Université d'Osaka, Osaka, Japon)

Un symposium international sur le mécanisme moléculaire de la cancérogenèse s'est tenu à Osaka du 24 au 26 février 1987. Vingt-cinq scientifiques originaires du Japon, d'Europe et des Etats-Unis d'Amérique ont présenté des communications sur différents aspects du mécanisme moléculaire de la cancérogenèse multistade, et notamment sur l'activation des oncogènes, la suppression des gènes, la cancérogenèse périnatale, la promotion tumorale et l'interaction intercellulaire. Une centaine de scientifiques ont participé à ce symposium dont le compte rendu devrait paraître dans une *Publication scientifique du CIRC*.

- f) *Surexpression du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF) et amplification de ses gènes dans les carcinomes spinocellulaires humains en culture* (D^r T. Kuroki, Institut des Sciences médicales, Université de Tokyo, Tokyo, DEC/79/006)

L'EGF est une hormone polypeptidique dont la masse moléculaire est de 6000 et qui possède une action mitogène sur diverses cellules d'origine épithéliale ou mésenchymateuse. L'action de l'EGF est médiatisée par un récepteur présent à la surface cellulaire qui manifeste une activité de protéine-kinase tyrosino-spécifique et dont le gène est apparenté à l'oncogène *erb B* du virus de l'érythroblastose aviaire.

Les taux de récepteurs de l'EGF ont été déterminés sur 24 cultures cellulaires d'origine humaine, dont 13 provenant de carcinomes spinocellulaires cutanés, buccaux et œsophagiens²⁷. Les quantités de récepteur de l'EGF présentes à la surface des cellules des carcinomes spinocellulaires ont été évaluées au moyen d'un titrage par liaison sur préparations de membranes en présence d'EGF marqué à l'iode-125. Sur les 13 cultures de carcinomes spinocellulaires examinées, toutes sauf les trois qui étaient d'origine œsophagienne, présentaient des taux de récepteurs de l'EGF plus élevés que les kératinocytes épidermiques normaux. On a également constaté dans les cellules carcinomateuses une amplification du gène du récepteur de l'EGF²⁸. Dans les cellules HSC-1, qui contiennent environ 53 fois plus de récepteurs de l'EGF que les kératinocytes épidermiques, le gène *erb B* est amplifié d'un facteur 50 par rapport aux kératinocytes. La surexpression

²⁷ Kamata, N., Chida, K., Rikimaru, K., Horikoshi, M., Enomoto, S. & Kuroki, T. (1986) *Cancer Res.*, **46**, 1648-1653.

²⁸ Yamamoto, T., Kamata, N., Kawano, H., Shimizu, S., Kuroki, T., Toyoshima, K., Rikimaru, K., Nomura, N., Ishizaki, R., Pastan, I., Gamou, S. & Shimizu, N. (1986) *Cancer Res.*, **46**, 414-416.

du récepteur de l'EGF dans les cellules de carcinomes spinocellulaires résulte donc probablement de l'amplification du proto-oncogène *c-erb B*. On a constaté que l'EGF produisait une inhibition de la croissance et de la formation des colonies dans les cellules carcinomateuses à des doses mitogènes pour beaucoup d'autres cellules. La sensibilité à l'effet inhibiteur de l'EGF était bien corrélée avec le taux élevé de récepteurs de ce facteur. Notre étude incite à penser que l'amplification du gène du récepteur de l'EGF pourrait avoir un lien causal avec la cancérogenèse au niveau des cellules épidermiques.

- g) *Marqueurs cellulaires et biochimiques de la transformation néoplasique de cellules épithéliales en culture* (Professeur J. M. Vasiliev, Centre Pan-soviétique de Recherche sur le Cancer de l'Académie médicale des Sciences de l'URSS, Moscou, DEC/79/010)

Les anticorps monoclonaux reconnaissant sélectivement la kératine épithéliale simple d'origine humaine que nous avons mis au point permettent d'approfondir les études sur l'expression de la kératine dans différentes tumeurs humaines.

On a montré que le TPA modifiait les relations entre l'actine et la tubuline du cytosquelette dans les lignées cellulaires fibroblastoïdes. Les mécanismes moléculaires de ces modifications sont en cours d'étude. Notre étude se poursuit par une analyse de l'influence que peut avoir la matrice extracellulaire sur le comportement des cellules épithéliales en culture. Il a été montré que le déroulement et la morphologie de l'étalement des cellules sur la matrice n'étaient pas les mêmes que sur le verre. Les cellules épithéliales et leurs filots s'orientaient le long des fibres de la matrice composées essentiellement de fibronectine. Des expériences sur une matrice naturelle complète (lame basale, films de tissu conjonctif) sont en cours.

4. MÉCANISMES DE LA PROMOTION TUMORALE

- a) *Les diacylglycérols en tant qu'analogues fonctionnels endogènes éventuels des esters de phorbol dans la facilitation de la transformation cellulaire* (D^r U. Frixen et D^r H. Yamasaki)

Des promoteurs tumoraux tels que les esters de phorbol et les diacylglycérols ont en commun divers effets biochimiques et biologiques sur un certain nombre de cultures cellulaires et il en a été déduit que les diacylglycérols sont des analogues endogènes fonctionnels des esters de phorbol²⁹. Nous avons étudié l'effet promoteur qu'exerce l'oléoyl-1 acétyl-2 glycérol (OAG) sur un modèle de transformation biphasé utilisant des cellules BALB/c 3T3. En traitant les cellules en une seule fois avec une faible dose de méthylcholanthrène, nous n'avons constaté pratiquement aucune augmentation de la transformation cellulaire. Toutefois, l'application répétée d'OAG après le traitement initiateur a stimulé la transformation cellulaire. Ce traitement inhibait également en permanence la communication jonctionnelle intercellulaire entre les cellules BALB/c 3T3 traitées quotidiennement en phase de confluence. Ces résultats indiquent que les diacylglycérols sont, à l'instar des esters de phorbol, des promoteurs de la transformation cellulaire et que la stimulation qu'ils exercent doit être attribuée à leur effet inhibiteur sur la communication intercellulaire³⁰. De même que nos observations précédentes selon lesquelles l'OAG inhibe la différenciation des

²⁹ Nishizuka, Y. (1984) *Nature*, **308**, 693-698.

³⁰ Frixen, U. & Yamasaki, H. (1987) *Carcinogenesis* (sous presse).

cellules érythroleucémiques murines³¹, nos résultats actuels montrent que les diacylglycérols sont des analogues fonctionnels généraux endogènes des esters de phorbol.

- b) *Activité de promotion tumorale du facteur de croissance transformant β (TGF β) in vitro* (D^r E. Hamel, M. F. Katoh et D^r H. Yamasaki; avec le concours du D^r G. Müller et du D^r W. Birchmeier, Laboratoire Friedrich Miescher, Institut Max Planck, Tübingen, République fédérale d'Allemagne)

Le TGF β est un facteur physiologique que sécrètent un grand nombre de cellules transformées ou normales. On l'a d'abord caractérisé comme un inducteur de la croissance des cellules normales en gélose molle en présence d'EGF³². Le TGF β partage un certain nombre d'effets biologiques avec des promoteurs tumoraux, les esters de phorbol. Nous avons donc voulu savoir si ce facteur avait également une activité de promotion tumorale.

Nous avons utilisé le système de transformation cellulaire biphasé *in vitro* BALB/c 3T3. Des cellules ont été traitées par une faible dose (1 μ g/ml) de méthylcholanthrène puis à l'aide d'agents promoteurs. A cette dose, le méthylcholanthrène seul ne témoigne que d'une faible capacité transformante mais les promoteurs tels que le didécanoate-12,13 de phorbol sont capables d'augmenter considérablement le nombre de foyers de transformation parmi les cellules initiées au méthylcholanthrène. Le TGF β s'est révélé encore plus actif que l'ester de phorbol en ce qui concerne la promotion tumorale lors de cette épreuve (fig. 15). L'activité promotrice dépendait de

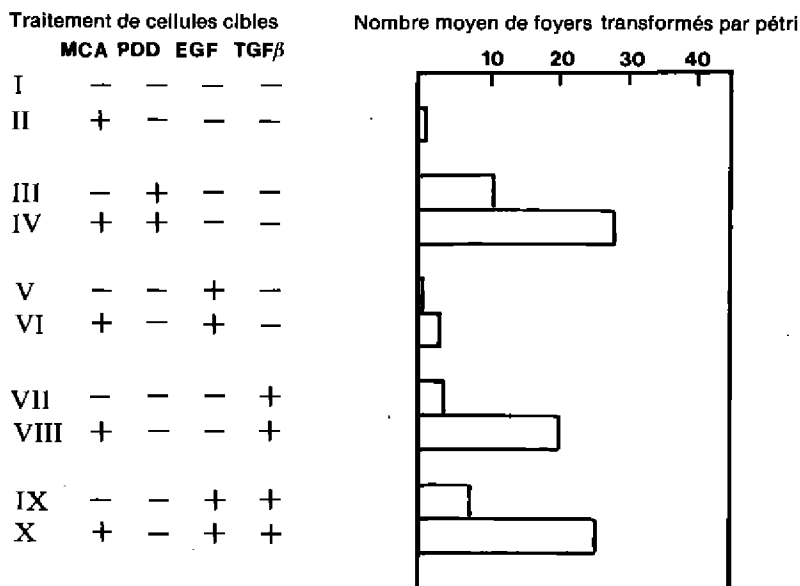


Fig. 15. Transformation *in vitro* en deux étapes de cellules BALB/c 3T3

Le milieu est ensémençé à raison de 10^4 cellules par boîte et traité après 24 h par addition de 1 μ g/ml de MCA pendant 96 h; lors de chaque changement de milieu on a ajouté 100 ng/ml de phorbol-12,13-didécanoate avec 2 ng/ml de EGF ou 1 ng/ml de TGF β , deux fois par semaine, pendant quatre semaines. Les plaques ont été fixées au méthanol et colorées par une solution de Giemsa à 2%. Moyenne de deux expériences.

³¹ Girolidi, L., Hamel, E. & Yamasaki, H. (1986) *Carcinogenesis*, 7, 1183-1186.

³² Massague, J. (1987) *Cell*, 49, 437-438.

la dose aux doses de 0,01-1 mg/ml de TGF β ³³. A notre connaissance, c'est la première mise en évidence directe de l'activité de promotion tumorale du TGF β *in vitro*. Etant donné que le didécanoate-12,13 de phorbol est un puissant inhibiteur de la communication intercellulaire, nous avons mesuré l'effet du TGF β sur les cellules BALB/c 3T3 au moyen d'une épreuve de transfert de colorant. Le TGF β n'avait aucun effet³³; toutefois, les cellules BALB/c transformées par le méthylcholanthrène et le TGF β présentaient une inhibition sélective de la communication intercellulaire, autrement dit, les cellules transformées communiquaient entre elles mais ne communiquaient pas avec les cellules normales environnantes³³.

c) *Contrôle de l'expression cellulaire des oncogènes au cours de la différenciation cellulaire et sa modulation par les agents tumoro-promoteurs* (Mlle L. Giroldi, D^r M. Hollstein et D^r H. Yamasaki)

Nous avons étudié les interactions du TPA avec des proto-oncogènes dans le système cellulaire de l'érythroleucémie de Friend (FELC). Lorsqu'on les traite par l'hexaméthylène-bisacétamide (HMBA), ces cellules se différencient en cellules qui ressemblent à des érythrocytes³⁴, et le TPA inhibe réversiblement ce processus de différenciation³⁵. On a isolé et caractérisé³⁶ des variants FELC qui résistent à l'inhibition de la différenciation par le TPA. En outre, un traitement prolongé par l'HMBA et le TPA de clones sensibles au TPA nous a permis d'isoler un clone à différenciation obligée (cellules HT): lorsque l'on supprime le traitement par le TPA et l'HMBA, ces cellules se différencient spontanément³⁷. Par ces études comparatives sur l'interaction du TPA avec des proto-oncogènes (essentiellement l'effet du TPA sur l'expression du c-onc), nous espérons pouvoir identifier les événements décisifs de l'inhibition de la différenciation.

i) *c-myc*

Lorsqu'on ajoute un inducteur de la différenciation comme l'HMBA à une lignée parentale FELC, on observe une chute brutale du taux de mARN du *c-myc* en l'espace d'une heure, ces taux revenant aux valeurs témoins en l'espace de 24 heures. On a avancé que cette chute³⁸ de l'ARN messager du *c-myc* constituait un événement déterminant dans la différenciation des FELC. Toutefois, nos données montrent que TPA n'influe pas sur la différenciation des FELC selon cette voie, étant donné que l'expression du *c-myc* est la même dans les clones résistants, clones dans lesquels la différenciation n'est pas bloquée par le TPA.

ii) *c-myb*

Les taux d'ARN messager du *c-myb* diminuent au cours de la différenciation des FELC, avec extinction complète après une heure de traitement par l'HMBA. On pense que le *c-myb* joue un rôle dans la prolifération cellulaire et on a émis l'hypothèse³⁹ que la diminution observée des taux de mARN du *myb*, dont s'accompagne la différenciation cellulaire, pourrait être simplement liée à un arrêt de la croissance. Toutefois, étant donné que le mARN du *c-myb* est à peine décelable dans le

³³ Hamel, E., Katoh, F., Müller, G., Birchmeier, W. & Yamasaki, H. (1987) *In European Association of Cancer Research Meeting, Helsinki, 1-3 juin 1987*, Abstracts, p. 85.

³⁴ Marks, P. A. & Rifkind, R. A. (1987) *Ann. Rev. Biochem.*, **47**, 419-448.

³⁵ Yamasaki, H., Fibach, E., Nudel, U., Weinstein, I. B., Rifkind, R. A. & Marks, P. A. (1977) *Proc. natl. Acad. Sci. USA*, **74**, 3451-3455.

³⁶ Fibach, E., Yamasaki, H., Weinstein, I. B., Marks, P. A. & Rifkind, R. A. (1978) *Cancer Res.*, **38**, 3685-3688.

³⁷ Yamasaki, H., Martel, N., Fusco, A. & Ostertag, W. (1984) *Proc. natl. Acad. Sci. USA*, **81**, 2075-2079.

³⁸ Coppola, J. A. & Cole, M. (1986) *Nature*, **320**, 760.

³⁹ Gonda, T. J. & Metcalf, D. (1984) *Nature*, **310**, 249.

clone HT-CL2 à croissance permanente, nous pensons que la réduction des taux d'ARN messager est en fait liée au processus de différenciation obligée.

iii) *c-fos*

Contrairement à l'ARN messager du *c-myb* et du *c-myc*, le mARN du *c-fos* est à peine décelable dans les FELC. Il apparaît de façon passagère dans l'heure qui suit une exposition à l'HMBA puis revient aux valeurs témoins dans les 9 heures suivantes. Il n'est pas certain que le TPA puisse inhiber la différenciation des FELC en bloquant l'expression du *c-fos*, étant donné que le TPA induit fortement l'ARN messager du *c-fos*, tant dans les clones TPA-sensibles que dans les clones TPA-résistants, cet effet étant passager.

d) *Contrôle de l'expression des oncogènes par la communication intercellulaire et sa modulation par des promoteurs tumoraux* (D^r H. Yamasaki et M. F. Kato, avec le concours du D^r M. Bignami, Institut national de la Santé, Rome, et du D^r F. Tato, Université de La Sapieza, Rome)

Afin d'examiner la relation entre l'expression des oncogènes et la communication intercellulaire, nous avons étudié le rôle des cellules normales adjacentes dans la modulation de la prolifération focale des fibroblastes mammaliens transformés par les oncogènes viraux *v-myc*, *v-src* et *v-ras*. Des cellules NIH 3T3 transformées par ces trois oncogènes ont été obtenues par transfection ou infection; elles présentaient une efficacité comparable pour le clonage en milieu semi-solide. Toutefois, lorsqu'on repiquait un petit nombre de cellules clonogènes transformées avec un grand excès de fibroblastes embryonnaires de souris normaux C3H 10T1/2, les cellules transformées par le *v-ras* et le *v-src* proliféraient au-delà de la monocouche et formaient des foyers distincts alors que les cellules transformées par le *v-myc* ne présentaient pas cette caractéristique. L'addition de promoteurs tumoraux (TPA, didécanoate-12,13 de phorbol et mezéréine) se sont révélés capables de restaurer efficacement la capacité de formation de foyers par les cellules transformées au moyen du *v-myc*.

Afin de vérifier si les cellules normales bloquent la prolifération des cellules transformées du fait d'une communication intercellulaire jonctionnelle entre les cellules transformées par le *v-myc* et les cellules environnantes non transformées, nous avons mesuré cette communication par une épreuve de transfert de colorant. Nous avons effectivement constaté l'existence d'une communication entre les cellules transformées par le *myc* et les cellules normales, alors que les cellules transformées par le *v-src* et le *v-ras* ne communiquaient pas avec les cellules normales environnantes.

Si l'on tient compte du fait que les esters de phorbol sont de puissants inhibiteurs de la communication intercellulaire, ces résultats donnent à penser que la prolifération des cellules transformées par le *v-myc* est inhibée par la communication avec des cellules normales et que les promoteurs tumoraux la restaurent par blocage de cette communication⁴⁰.

e) *Rôle de la communication intercellulaire sélective dans la promotion tumorale* (D^r D. J. Fitzgerald et D^r H. Yamasaki, avec le concours du D^r R. Klann et du D^r T. J. Slaga, University of Texas System Cancer Center, Smithville, TX, Etats-Unis d'Amérique, ainsi que du D^r N. E. Fusenig, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne)

⁴⁰ Bignami, M., la Rocca, A., Falcone, G., Tato, F., Katch, F. & Yamasaki, H. (1987) *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **28**, 120.

Comme indiqué plus haut, nous avons déjà montré, grâce à l'épreuve de transformation des cellules 3T3, qu'il existait une communication au niveau des jonctions lacunaires entre les cellules des foyers de transformation et entre les cellules normales environnantes mais que cette communication était absente entre cellules focales et cellules normales. C'est peut-être par cette communication sélective que les cellules transformées proliférant en clones sont isolées des facteurs de régulation de la croissance qu'elles recevraient normalement par communication jonctionnelle avec les cellules normales. Comme il est important de déterminer si cette communication sélective est générale, nous avons étudié un système comportant la coculture de cellules épidermiques primaires de souris SENCAR avec des lignées de cellules murines SENCAR à différents stades de transformation néoplasique. Nous n'avons pas observé de communication sélective dans ce système. Toutefois, dans les cultures homologues, la communication intercellulaire diminuait de façon étagée de 68 ± 5 récepteurs par injection dans les cellules initiées à 21 ± 2 dans les cellules dérivées de papillomes au stade tardif, et à 6 ± 1 dans les cellules dérivées de carcinomes spinocellulaires. Il se peut donc que la réduction de la capacité de communication soit la marque d'une progression tumorale dans le système constitué par des cellules cutanées de souris. Nous étudions également la communication sélective au moyen d'un ensemble de lignées de kératinocytes humains. Nos premières études ont montré qu'en culture homologue, les cellules tumorigènes communiquent en général relativement mal (moyenne, 5,5 récepteurs/injection contre 17,3 pour les cellules non tumorigènes). Toutefois, une lignée fortement tumorigène, la HaCaT ras II/3, s'est révélée capable de communiquer (20,9), alors qu'une lignée non tumorigène, la HaSV, ne s'en n'est pas révélée capable (0,5). Nos travaux futurs viseront à étudier la capacité de communication sélective de ces cellules en coculture avec des kératinocytes épidermiques humains normaux.

Il est d'un grand intérêt de savoir s'il existe ou non une communication sélective *in vivo*, et nous avons entrepris une étude sur foie de rat qui porte sur la formation de foyers prénéoplasiques induits par un cancérigène.

A la suite de nos études sur les lignées cellulaires épidermiques murines SENCAR, nous avons comparé l'effet du TPA sur la communication intercellulaire dans la lignée 3PC (une lignée cellulaire initiée par le diméthyl-7,12 dibenz[a] anthracène (DMBA) et dans des cellules épidermiques primaires. Le TPA a inhibé la communication dans les cellules primaires d'une façon qui dépendait de la dose et du temps — inhibition de 80% avec 100 ng/ml de TPA en 7 heures — mais n'a pas affecté la communication dans les cellules 3PC pendant la même période. Nous avons déjà observé la résistance des cellules 3PC au TPA lors d'essais relatifs à la capacité de formation de colonies. Par conséquent, en ce qui concerne l'action promotrice des esters de phorbol *in vivo*, nous pouvons penser que 1) les esters de phorbol diminuent la communication entre cellules normales et cellules initiées et 2) que les cellules initiées, si elles sont résistantes aux promoteurs, peuvent proliférer sélectivement alors que les cellules sensibles normales cèdent à l'influence des promoteurs, qui implique peut-être une différenciation accrue.

- f) *Modulation de la liaison des esters de phorbol aux cellules et de l'activité de la protéine kinase C par des fractions placentaires humaines* (D^r E. Hamel et D^r H. Yamasaki, avec le concours du D^r J. L. Tayot, Institut Mérieux, Marcy-l'Etoile, France et du D^r Y. Nishizuka, Université de Kobe, Kobé, Japon)

Nous avons procédé à la recherche, dans le placenta humain, de facteurs qui pourraient reproduire ou moduler l'interaction des esters de phorbol avec la membrane. Deux de ces facteurs ont été identifiés: 1) le PEBIF, qui peut inhiber la liaison du ³H-phorbol-dibutyrate-12,13

(³H-PDBu) aux cellules en culture ou à une fraction de membrane⁴¹, mais qui n'a pas d'action inhibitrice sur la liaison de ce composé à une préparation homogène de kinase C (sites de liaison présumés des esters de phorbol); et 2) le CKAF qui stimule l'activité de la kinase C de manière calcio-dépendante. Nous avons pu séparer les deux activités biochimiques d'une fraction placentaire humaine brute par filtration sur gel. Ces facteurs peuvent jouer un rôle important dans la modulation de la promotion tumorale.

- g) *Inhibition de la communication intercellulaire jonctionnelle comme épreuve à court terme éventuelle pour la détection des promoteurs tumoraux* (D^r H. Yamasaki, M. M. Zeilmaker et M. F. Katoh, avec le concours du D^r T. Masui, du D^r S. Fukushima et du D^r N. Ito, Université de la ville de Nagoya, Nagoya, Japon)

Cherchant à mettre au point une épreuve *in vitro* à court terme permettant de déceler les promoteurs tumoraux, nous avons étudié les effets de ces agents sur la communication intercellulaire jonctionnelle dans des cellules de hamster chinois V79 en culture au moyen d'une technique de transfert de colorant par micro-injection. Lorsqu'on injecte une solution de Jaune Lucifer CH dans une cellule, le nombre moyen de cellules qui deviennent fluorescentes au bout de 10 minutes est de $11,6 \pm 7,8$ (écart-type). En utilisant du TPA (100 ng/ml) comme témoin positif, on a constaté que le transfert du colorant n'intéressait plus que $2,9 \pm 2,1$ cellules en deux heures. Neuf substances chimiques présentant ou supposées présenter une activité de promotion tumorale chez l'animal d'expérience ont été étudiées à différentes doses et différentes durées d'incubation. Le trichloro-1,1,1 bis(*p*-chlorophényle)-2,2 éthane, le lindane (hexachloro-1,2,3,4,5,6 cyclohexane) et le butylhydroxyanisole ont manifesté des propriétés inhibitrices sur les cellules V79, mais avec une cinétique différente de celle du TPA. Avec le trichloro-1,1,1 bis(*p*-chlorophényl)-2,2 éthane et le lindane, une exposition de 24 heures a entraîné un blocage total du transfert de colorant; avec le phénobarbital, il a fallu 96 heures pour obtenir le même effet; le butylhydroxyanisole était plus actif au bout de 48 heures qu'au bout de 24 ou 72 heures d'incubation. Cinq des promoteurs tumoraux avérés ou suspectés — le peroxyde de benzoyle, l'anthraline, l'acide désoxycholique, l'acide lithocholique et le butylhydroxytoluène — se sont révélés sans effet sur la communication entre les cellules V79 aux doses non cytotoxiques; l'acide désoxycholique, l'acide lithocholique et le butylhydroxytoluène n'ont inhibé la communication qu'aux doses cytotoxiques, ce qui n'était pas le cas de l'anthraline. Nos résultats montrent que l'on peut déceler un certain nombre, mais pas tous les types de promoteurs tumoraux⁴².

Nous avons également étudié l'effet d'un certain nombre de promoteurs tumoraux agissant au niveau de la vessie du rat (L-ascorbate de sodium, uracile et butylhydroxyanisole) sur la communication jonctionnelle intercellulaire des cellules BALB/c 3T3. Seule la dernière de ces substances a provoqué une inhibition de la communication intercellulaire. Etant donné que l'administration de L-ascorbate de sodium et de plusieurs autres promoteurs tumoraux cystotropes provoque un accroissement du pH urinaire⁴³, nous avons étudié l'effet du pH du milieu de culture sur la communication intercellulaire et nous avons constaté que l'inhibition est proportionnelle à l'accroissement du pH. Ces résultats incitent à penser que le butylhydroxyanisole agit directement sur les cellules, au rebours du L-ascorbate de sodium et de l'uracile. Dans le cas du L-ascorbate de sodium, il semblerait que l'accroissement du pH extracellulaire joue un rôle important.

⁴¹ Hamel, E., Martel, N., Tayot, K. J. L. & Yamasaki, H. (1984) *Carcinogenesis*, **5**, 15–21.

⁴² Zeilmaker, M. & Yamasaki, H. (1986) *Cancer Res.*, **46**, 6180–6186.

⁴³ Fukushima, S., Shibata, M., Shirai, T., Tamano, S. & Ito, N. (1986) *Cancer res.*, **46**, 1623–1626.

5. CANCÉROGÈNE PÉRINATALE

- a) *Effets de cancérogènes sur plusieurs générations après exposition des mâles* (D^r V. S. Turusov, Mme D. Galendo, Mlle M. P. Desvaux, Mlle M. Laval, Mme N. Lyandrat, D^r L. Tomatis et D^r J. R. P. Cabral, avec le concours des chercheurs suivants: D^r N. P. Napalkov, Institut N. N. Petrov de Recherche en Oncologie, Leningrad, URSS, DEC/81/33, et D^r B. N. Hemsworth, Life Sciences Laboratory, Teeside Polytechnic, Cleveland, Royaume-Uni, DEC/82/01)

Une étude est actuellement en cours en vue d'évaluer l'incidence de tumeurs induites par le TPA chez des souris témoins BALB/c et leur descendance F1 et F2, après traitement des pères par la *N*-éthyl-*N*-nitrosourée (ENU). Des groupes de souris BALB/c ont reçu en une seule administration de l'ENU et, deux semaines plus tard, les mâles traités par cette substance ont été accouplés à des femelles non traitées. Leur descendance (génération F1) a été divisée en deux groupes d'environ 50 mâles à 50 femelles; un groupe a reçu du TPA à l'âge de huit semaines.

Lorsque les mâles et les femelles non traités de la génération F1 ont atteint l'âge de huit semaines, ils ont été accouplés en vue de l'obtention de la génération F2. Ces souris ont été à leur tour divisées en deux groupes, l'un recevant du TPA et l'autre non. Les mâles traités à l'ENU ont été accouplés avec les femelles non traitées une deuxième fois, 25 semaines après le traitement. La descendance issue de cet accouplement sera également divisée en deux groupes, l'un recevant du TPA et l'autre non. Des groupes témoins appropriés ont été constitués.

Une autre étude est en cours en vue de déterminer l'incidence tumorale dans la descendance des souris mâles traitées par la *N*-méthyl-*N*-nitrosourée et accouplées ensuite. Jusqu'ici on a obtenu une descendance constituée de quelque 1500 souris Swiss et représentant trois générations. L'examen histopathologique a commencé en janvier 1987.

- b) *Rôle des facteurs de promotion dans l'effet cancérogène éventuel de la bromo-5 désoxyuridine* (Professeur N. P. Napalkov, Institut N. N. Petrov de Recherche en Oncologie, Leningrad, URSS, DEC/81/33)

On a utilisé la descendance de 400 souris BALB/c 3T3. Les mâles ont été traités avec de l'ENU (80 mg/kg par voie intrapéritonéale) et deux semaines plus tard, ils ont été accouplés avec des femelles non traitées en vue de l'obtention de la génération F1. Pour constituer les témoins de la descendance F1, on a utilisé des mâles non traités. On a constitué de la même manière des groupes traités au TPA et des groupes témoins et d'autres groupes expérimentaux F1 et F2 (traitement postnatal au phénobarbital, au butylhydroxytoluène et par irradiation aux rayons X); on a en outre constitué des groupes témoins appropriés. Le recueil de pièces d'autopsie est en cours.

- c) *Effets des cancérogènes sur plusieurs générations après exposition des femelles* (D^r H. Yamasaki, D^r J. R. P. Cabral, Mme D. Galendo, Mme M. P. Desvaux, Mlle M. Laval, Mme N. Lyandrat et D^r L. Tomatis)

Des souris CD1 gravides ont reçu par injection au quinzième jour de la gestation 100 ng/kg de poids corporel ou 10 mg/kg de poids corporel de DMBA; la descendance a été badigeonnée soit à l'acétone soit au TPA (application de 93 mg deux fois par semaine). Des papillomes et carcinomes cutanés ne se sont formés que dans les groupes traités au TPA mais on a constaté la présence d'une

mutation au niveau du *Ha-ras* dans tous les carcinomes et dans 50 % des papillomes examinés. Afin d'étudier les effets du DMBA sur plusieurs générations et la présence éventuelle d'une mutation constitutionnelle du *cHa-ras* dans la génération F2, qui indiquerait la présence d'une mutation des cellules germinales nous avons accouplé la descendance des souris traitées *in utero* par le DMBA. Cependant, en raison de la stérilité des femelles F1, nous n'avons obtenu qu'une descendance F2 mâle. Si les cellules germinales contiennent un gène muté qui est déterminant pour l'initiation des tumeurs, on pourrait s'attendre à obtenir un nombre important de tumeurs cutanées après traitement au TPA, étant donné que la même mutation devrait avoir été transmise à l'ensemble des cellules somatiques. Cependant on n'a pas observé un tel effet : aucune souris F2 ne présentait plus de deux papillomes après traitement au TPA. En outre aucune mutation du *Ha-ras* (transversion A à T au niveau du 61^e codon) n'a été observée dans les tumeurs cutanées produites chez les souris F2 ou au niveau de la queue de certains animaux. On peut donc conclure que cette expérience n'apporte aucun élément en faveur de l'existence de mutations géniques déterminantes dans les cellules germinales.

d) *Antioxydants et neuro-oncogenèse transplacentaire* (D^r J. R. P. Cabral, Mme D. Galendo, Mlle M. P. Desvaux, Mlle M. Laval et Mme N. Lyandrat)

Le but des études actuelles est de déterminer si l'initiation d'une neuro-oncogenèse transplacentaire peut être modulée par un traitement au moyen d'antioxydants. Des études préliminaires ont été effectuées afin de déterminer le taux d'alkylation de l'ADN dans le cerveau fœtal chez la descendance d'animaux prétraités au moyen d'antioxydants puis soumis à des injections d'alkyl-nitrosurée à action directe ou de dialkylphényltriazènes à action indirecte. Dans la seconde partie de ce travail, nous nous proposons d'évaluer l'effet d'un prétraitement par des antioxydants sur la neuro-oncogénicité de divers composés.

III. COLLECTE DES DONNÉES ET MÉTHODES DE RECHERCHE

1. AMÉLIORATION DE LA COLLECTE DES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

a) *Registres du cancer*

- i) *Association internationale des registres du cancer* (D^r C. S. Muir et Mlle S. Whelan, avec le concours du Professeur K. Shanmugaratnam, Registre du cancer de Singapour, DEB/73/016)

Le Centre continue d'assurer un secrétariat pour l'Association qui compte maintenant 245 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 officielles avec l'OMS,
- état d'avancement des études collectives entre membres de l'Association et du Centre,
- littérature pertinente, résumés de rapports annuels et autres publications des registres, en particulier.

Des membres de l'Association ont collaboré avec le Centre à un grand nombre des études décrites aux sections I.1 (*a-f*) et I.3 (*h*) et ont émis des propositions à l'intention du Comité de l'OMS chargé de la révision des chapitres de la Classification internationale des maladies qui concernent le cancer. L'Association envoie des représentants à un grand nombre de réunions organisées au Siège de l'OMS et dans les Régions, réunions auxquelles elle est invitée en tant qu'organisation non gouvernementale en relations officielles avec l'OMS.

L'Association a tenu sa réunion scientifique annuelle de 1985 à Hartford (Connecticut, Etats-Unis d'Amérique) sur le thème «les registres du cancer et les tumeurs primitives multiples». Cette réunion de deux jours et demi, tenue à l'invitation du Registre du cancer du Connecticut à l'occasion de son cinquantième anniversaire, portait sur les facteurs méthodologiques qui interviennent dans l'enregistrement des tumeurs multiples et leur importance dans l'étude des facteurs étiologiques communs ainsi que sur les effets cancérigènes du traitement des tumeurs. La réunion de 1986, organisée en collaboration avec l'Institut national du Cancer de Budapest avait pour thème «les registres du cancer au service de la communauté». Le programme comportait des communications sur le rôle des registres dans la lutte contre le cancer, tant dans les pays développés que dans les pays en développement, ainsi que l'historique du développement de cette pratique dans les différentes régions du monde.

La réunion de 1987 se tiendra à Copenhague, à l'invitation du Registre danois du Cancer. Le thème principal de la réunion sera «les registres du cancer et les cancers d'origine environnementale».

- ii) *Avis donnés aux registres du cancer* (D^r D. M. Parkin, Mme J. Nectoux et Mlle S. Whelan)

Le Centre se charge du traitement, de l'analyse et de la publication des données recueillies dans une petite région de France, l'Ardèche du Nord, données qui couvrent une population d'environ 50 000 personnes. Le troisième rapport sera publié en décembre 1987, et couvrira une période de quatre ans avec environ 600 cas.

Le Centre offre des avis d'ordre méthodologique tant aux organismes qui souhaitent mettre sur pied un registre du cancer qu'aux registres déjà en place. Plusieurs programmes d'ordinateur utilisés en commun sont mis à la disposition des registres à titre gratuit, et notamment la possibilité de procéder à des contrôles communs (sexe-localisation, âge-localisation, localisation-histologie), un programme de passage de la CIM-0 à la CIM-9 (basé sur un système mis au point par Percy et van Holten¹, avec adjonction de règles permettant de traiter des métastases et des néoplasmes du système hématopoïétique et réticuloendothélial) et des programmes permettant le passage du système de codage de la CIM aux catégories du système de classification des cancers de l'enfant (I.3.h.i).

Les registres sont encouragés à envoyer au Centre des exemplaires de tous les rapports qu'ils publient. Des résumés de ces rapports sont préparés pour publication dans le Bulletin de l'Association internationale des Registres du Cancer (International Association of Cancer Registries' Newsletters) et les références et résumés correspondants sont désormais mis sur ordinateur pour faciliter la recherche de l'information et permettre de trouver des sujets déterminés en associant les paramètres intéressants et en interrogeant le système.

iii) *Le secret professionnel dans les registres du cancer* (D^r C. S. Muir et Mme E. Démaré)

A la suite d'une enquête sur les fondements juridiques de l'enregistrement du cancer effectuée en 1982 parmi les membres de l'Association internationale des Registres du Cancer, il est apparu à l'évidence que nombre de registres souhaiteraient disposer d'un code de pratique accepté au niveau international qui règle les questions de secret professionnel. L'objectif de ce code serait de donner un ensemble de règles générales et de proposer un cadre juridique aux registres qui souhaitent rédiger leurs propres documents sur le secret professionnel, compte tenu de leur environnement particulier et de leur législation nationale. Un groupe de travail a été constitué pour préparer ce code sur le secret professionnel et un avant-projet a été distribué aux membres de l'Association. Après réception des observations formulées par les registres, le texte a été remanié et un deuxième projet a été diffusé en 1986.

Un certain nombre de registres approuvent le document existant mais d'autres craignent qu'un tel code n'ait un effet négatif, en ce sens que les règles pourraient en être plus restrictives que celles qui sont actuellement observées. Pour l'instant, le projet est en suspens et aucune décision définitive n'a été prise de le publier. Le Centre est en mesure de communiquer ce document aux personnes intéressées.

iv) *L'enregistrement du cancer et ses techniques* (D^r D. M. Parkin et D^r C. S. Muir, avec le concours du D^r O. Møller Jensen, Registre danois du Cancer Copenhague et du D^r R. MacLennan, Queensland Institute of Medical Research, Brisbane, Australie)

Le premier volume de *Cancer Registration and Its Techniques*², publié en 1978, est devenu l'ouvrage de référence dans ce domaine. Avec l'automatisation croissante des registres, on a estimé qu'il était temps d'en publier une deuxième édition, étant entendu que l'essentiel du processus

¹ Percy, C. & van Holten, V., eds (1979) *Conversion of Neoplasms by Topography and Morphology from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) to Chapter II, Neoplasms, 9th Revision of the International Classification of Diseases (ICD-9) 1975 (NIH Publication No. 80-2007)*, Washington DC, US Government Printing Office.

² MacLennan, R., Muir, C. S., Steinitz, R. & Winkler, A., eds (1978) *Cancer. L'enregistrement du cancer et ses techniques (Publication scientifique du CIRC N° 21)*, Lyon, Centre international de recherche sur le cancer.

d'enregistrement serait effectué par des moyens informatiques (tout en conservant néanmoins une description des méthodes pour le remplissage des cartes mécanographiques). Le nouveau volume contiendra des chapitres sur les buts de l'enregistrement, les données collectées, les sources de données, la classification et le codage, le contrôle de qualité, la notification des résultats, les méthodes statistiques destinées aux registres, les registres dans les pays en développement, les registres hospitaliers, les questions de secret professionnel et les aspects juridiques. Les méthodes utilisées par plusieurs registres très différents seront exposées sous la forme d'une suite d'annexes.

Il est prévu de faire paraître cette publication en 1988.

b) Ordinateurs et enregistrement du cancer

- i) *Système micro-informatique pour les registres du cancer* (M. A. Bieber et D^r D. M. Parkin, avec le concours de M. H. Menck, University of Southern California, Cancer Surveillance Program, Los Angeles, CA, Etats-Unis d'Amérique)

Les programmes d'enregistrement du cancer (CANREG) qui avaient été évoqués antérieurement³, sont devenus obsolètes en 1985, M. H. Menck ayant été prié d'adapter le système qu'il avait mis au point pour les registres hospitaliers des Etats-Unis d'Amérique, à des registres plus restreints, basés sur la population. Il en est résulté une nouvelle version du CANREG qui sera utilisée avec le système informatique MS-DOS, écrit dans le langage de programmation BASIC⁴.

En 1986, le Fonds spécial du Conseil de direction a été utilisé pour poursuivre le développement du CANREG et de son installation dans les registres du cancer de pays en développement où les fonds et les compétences techniques font souvent défaut. En juillet 1987, le CANREG avait été installé dans trois centres d'Afrique (Gabon, Mali et Zimbabwe) et dans trois d'Asie (Manille, Shanghai et Singapour). Il est prévu de poursuivre cette opération aux Bermudes, au Viet Nam (Hanoï) et dans deux centres de Thaïlande (Khon Kaen et Bangkok).

L'amélioration et le développement du CANREG va se poursuivre et les futures versions offriront de nouvelles options pour la vérification et l'analyse des données.

- 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 des chercheurs suivants: M. H. R. Menck, University of Southern California, Cancer Surveillance Program, Los Angeles, CA, Etats-Unis d'Amérique; D^r P. Crosignani, Institut national pour l'étude et le traitement des tumeurs, Milan, Italie; D^r R. Skeet, Thames Cancer Registry, Sutton, Surrey, Royaume-Uni)

Ce projet, qui a été lancé en 1984, comporte la préparation d'un volume qui décrit le matériel et les logiciels utilisés par les registres du cancer dans le monde, le but étant de constituer un document de référence pour les chercheurs qui sont désireux d'installer un système informatique ou de trouver un logiciel qui convienne à des tâches d'enregistrement déterminées. Les renseignements ont été recueillis par le moyen de questionnaires adressés aux registres et les réponses ont été résumées sous forme normalisée. Outre les résumés émanant de plus de 60 registres, l'ouvrage comprend des sections qui décrivent de manière assez détaillée les systèmes d'enregistrement

³ CIRC (1985) *Rapport annuel 1985*, Lyon, p. 106.

⁴ Bieber, A. & Parkin, D. M. (1986) *CANREG Cancer Registration Using a Microcomputer (Rapport technique interne du CIRC 86/003*, Lyon, CIRC.

comportant à la fois un accès par lots et un accès direct aux unités centrales, ainsi que l'utilisation de micro-ordinateurs. Le répertoire contient encore une ample bibliographie qui énumère tous les travaux publiés sur l'utilisation des ordinateurs en vue de l'enregistrement du cancer.

Le répertoire a paru en 1986 en tant que publication conjointe du CIRC et de l'Association internationale des registres du cancer⁵. C'est après l'examen des réactions qu'il a suscitées qu'on décidera de l'utilité d'en publier des révisions ou des mises à jour.

c) *Classification et nomenclature: normalisation*

- i) *Dixième révision de la classification internationale des maladies (CIM-10)* (D^r C. S. Muir et Mlle S. Whelan avec le concours de Mme C. Percy, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique et du D^r L. Teppo, Registre finnois du cancer, Helsinki)

Comme pour la Neuvième révision⁶, le Centre a été prié par l'OMS d'émettre des avis sur la teneur du chapitre consacré aux néoplasmes dans la Dixième révision de la *Classification internationale des maladies, traumatismes et causes de décès* (CIM-10). L'avant-projet et le deuxième projet, mis au point lors de réunions qui se sont tenues à Lyon du 18 au 22 février 1985 et à Washington du 3 au 5 décembre de la même année, ont été communiqués pour observations à tous les membres de l'Association internationale des registres du cancer.

On a tiré parti, dans ces propositions, de la décision de l'OMS d'augmenter le nombre de rubriques de la CIM en adoptant un système alphanumérique. Il y a maintenant 150 rubriques à 3 chiffres pour couvrir les affections malignes au lieu des 100 que comportait la neuvième révision, ce qui permet de répertorier, à l'aide du troisième chiffre, un grand nombre de localisations auxquelles on avait jusqu'ici affecté un quatrième chiffre. Les tumeurs du tissu conjonctif et notamment celles des nerfs périphériques ont été regroupées afin de susciter l'intérêt des épidémiologistes pour ces tumeurs, de même que les diverses localisations des mésothéliomes. Le changement le plus notable tient à l'accroissement du nombre de rubriques consacrées aux lymphomes qui, tout en étant probablement utile aux anatomopathologistes ainsi qu'aux registres du cancer, risque de se révéler trop détaillé pour le codage des causes de mortalité. Le Centre a été représenté aux réunions des responsables des centres collaborateurs de l'OMS pour la classification des maladies tenues à Titchfield, Royaume-Uni, du 6 au 10 avril 1987, par Mme C. Percy (National Cancer Institute) et à Leningrad, URSS, du 2 au 9 juin 1987 par le D^r L. Teppo (Registre finnois du cancer).

- ii) *Classification internationale des maladies – Oncologie (CIM-O)* (D^r C. S. Muir)

La CIM-O a été développée parallèlement à la dixième révision de la CIM. Cet exercice a comporté l'étude de tous les termes existants, la suppression de ceux qui sont tombés en désuétude et l'utilisation de nouveaux numéros de code pour tenir compte des nouvelles notions en histopathologie des tumeurs, notamment en ce qui concerne les lymphomes malins et les leucémies. Mme C. Percy du Programme SEER (National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique) a assuré la coordination d'un très vaste essai, en situation réelle, de la révision proposée de la CIM-O. Cette évaluation devrait s'achever d'ici la fin de 1987.

⁵ Menck, H. R. & Parkin, D. M. (1985) *Directory of Computer Systems Used in Cancer Registries*, Lyon, Centre international de recherche sur le cancer.

⁶ Organisation mondiale de la santé (1977) *Manuel de la classification statistique internationale des maladies, traumatismes et causes de décès, Vol. 1 (Liste détaillée) et Vol. 2 (Index), Révision de 1975*, Genève.

iii) *Etude du codage des certificats de décès* (D^r C. S. Muir avec le concours de Mme C. Percy, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique)

En 1978, Percy et Dolman⁷ ont fait une étude sur le codage utilisé dans sept pays pour un même ensemble de certificats de décès où le cancer est mentionné. Ils ont attiré l'attention sur les différences internationales importantes qu'ils ont constatées au niveau de l'application des règles de codage. C'est ainsi que le cancer du sein a été considéré comme la cause principale de décès dans 95 certificats de décès en France, alors qu'en République fédérale d'Allemagne, on ne retrouve cette cause que dans 65 certificats de décès.

Après la refonte des règles de codage relatives aux certificats de décès qui font mention d'un cancer (neuvième révision de la CIM), il a été décidé de reprendre l'étude antérieure en codant le même ensemble de certificats de décès. Conscients que le codage de certificats de décès utilisant la terminologie des Etats-Unis d'Amérique risquait d'introduire un biais non négligeable, nous avons sélectionné des certificats de décès provenant des pays participants et nous les avons fait circuler parmi les codeurs. Les résultats préliminaires de cette seconde enquête (tableau 41) montrent que malgré une amélioration sur le plan de la comparabilité, il reste encore beaucoup à faire. Il est clair que pour comparer les statistiques internationales de mortalité, il faut prendre en considération les différences nationales dans le codage des certificats de décès.

Tableau 41. Comparaison du codage, dans certains pays, du même ensemble de certificats américains de décès avec mention d'un cancer (d'après les révisions 8 et 9 de la CIM)^a

Site anatomique	Révision CIM	Etats-Unis	France	Canada	Angleterre et Pays de Galles	République Fédérale d'Allemagne	URSS
Estomac	8 ^e	31	32	29	29	32	31
	9 ^e	29	28	29	32	32	31
Rectum	8 ^e	30	34	32	30	35	36
	9 ^e	32	37	32	34	34	36
Poumon	8 ^e	77	96	95	91	90	82
	9 ^e	82	92	82	88	95	80
Sein	8 ^e	84	95	89	87	65	86
	9 ^e	86	98	87	91	88	89
Prostate	8 ^e	47	56	48	39	45	56
	9 ^e	49	64	49	54	51	53

^a Percy C., communication personnelle des données préliminaires

d) *Enregistrement et épidémiologie du cancer dans les pays latins* (D^r A. Tuyns et D^r J. Estève avec le concours de M. L. Raymond, Registre genevois des tumeurs, Suisse et du D^r R. Zanetti, Registre piémontais des tumeurs, Turin, Italie)

La réunion annuelle du groupe des registres latins du cancer s'est tenue en 1986 à Strasbourg (France), à l'invitation du D^r P. Schaffer, et en 1987 à Ponza (Italie) à l'invitation du Professeur M. Crespi. Les résultats des registres du cancer et des études épidémiologiques analytiques, qui ont été présentés lors de ces réunions, peuvent être obtenus auprès du Centre.

⁷ Percy, C. & Dolman, A (1978) *Publ. Health Rep.* 93, 335-350.

- e) *Cartographie du cancer* (D^r C. S. Muir, M. M. Smans, D^r P. Boyle et D^r J. Estève avec le concours des chercheurs suivants: M. A. Doneux, Institut national de la Statistique, Bruxelles; D^r H. Bille, Conseil national de la santé, Copenhague; D^r M. H. Pejovic et D^r A. Rezvani, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; D^r K. Kern, Bureau fédéral de la Statistique, Wiesbaden, République fédérale d'Allemagne; M. J. Stephens, Central Statistics Office, Dublin; D^r P. Morganti, Institut central de statistique, Rome; M. P. Henckes, Service de statistiques sanitaires, Luxembourg; D^r J. K. S. van Ginnekan, Bureau central néerlandais de statistiques, Voorburg, Pays-Bas; M. L. H. Alderson, Department of Health and Social Services, Belfast, Irlande du Nord, Royaume-Uni; Professeur M. R. Alderson, Office of Population Censuses and Surveys, Londres; M. D. Salmond, General Register Office for Scotland, Edimbourg, Ecosse, Royaume-Uni; D^r W. Hunter, Communauté économique européenne, Luxembourg; D^r Z. Péter, Institut national d'oncologie, Budapest; D^r C. Cislighi, Institut de Biométrie et de Statistiques médicales, Milan, Italie; D^r W. H. Mehnert, Registre national du Cancer, Berlin-Johannisthal)

Depuis la publication de l'*Atlas of Cancer in Scotland, 1975-1980* en 1985⁸, le travail s'est poursuivi en vue de la production d'autres atlas du cancer.

i) *Atlas de mortalité pour la Communauté économique européenne*

Cet atlas donne des données de mortalité provenant de 350 régions de «niveau II» de la Communauté économique européenne, telles que les départements en France et les comtés d'Angleterre et du Pays de Galles, pour la fin des années 1970. La première publication sera limitée aux 9 pays qui étaient membres de la Communauté économique en 1984, au moment où l'étude a été lancée. Des discussions sont en cours en vue d'élargir cet atlas aux douze pays de la Communauté et d'exposer des données relatives à une période plus récente.

L'atlas fait ressortir un tableau épidémiologique tout à fait intéressant par sa diversité (fig. 16). Pour ce qui est du cancer de l'œsophage, c'est dans le nord et l'ouest de la France que le risque est le plus élevé; dans d'autres régions, s'étendant jusque dans le nord de l'Italie, il est encore important mais un peu plus faible et cesse brusquement aux frontières belge et allemande. En revanche, chez les femmes, c'est dans les Iles britanniques et notamment en Ecosse ainsi qu'en République d'Irlande que l'on observe un risque accru de ce type de cancer. Le cancer de l'estomac est rare en France, en particulier dans le Sud, les taux les plus élevés étant enregistrés chez les sujets des deux sexes dans le nord de l'Italie et en Bavière. Il a été demandé aux pays participants de fournir un commentaire au sujet de la collecte et de la fiabilité des certificats de décès et d'indiquer les caractéristiques géographiques et économiques qui pourraient avoir des incidences sur le risque de cancer. La majeure partie de ces données est désormais disponible. La Communauté a participé financièrement aux travaux de préparation de l'Atlas.

ii) *Autres atlas*

Un atlas de la mortalité par cancer en Italie, qui a été préparé avec le soutien du Centre, a été présenté lors d'une réunion qui s'est tenue à Milan en 1986.

⁸ Kemp, I., Boyle, P., Smans, M. & Muir, C. eds (1985) *Atlas of Cancer in Scotland 1975-1980: Incidence and Epidemiological Perspective* (Publication scientifique du CIIRC n° 72), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer.

On a maintenant reçu les données de mortalité par cancer en provenance de Hongrie, qui couvraient la période 1980-1985 et les cartes préliminaires ont été expédiées au D^r Z. Péter, afin qu'il rédige le texte d'accompagnement.

Un atlas de l'incidence du cancer en République démocratique allemande est en préparation. Les cartes indiqueront les données d'incidence pour la période 1975-1981 tant au niveau du *kreis* (district) qu'au niveau du *land* (province ou région), afin de faciliter l'interprétation des variations d'incidence qui, en moyenne, sont plus faibles qu'en Ecosse.

Des travaux relatifs à l'évaluation statistique des regroupements géographiques se poursuivent (voir III.2.b. ii).

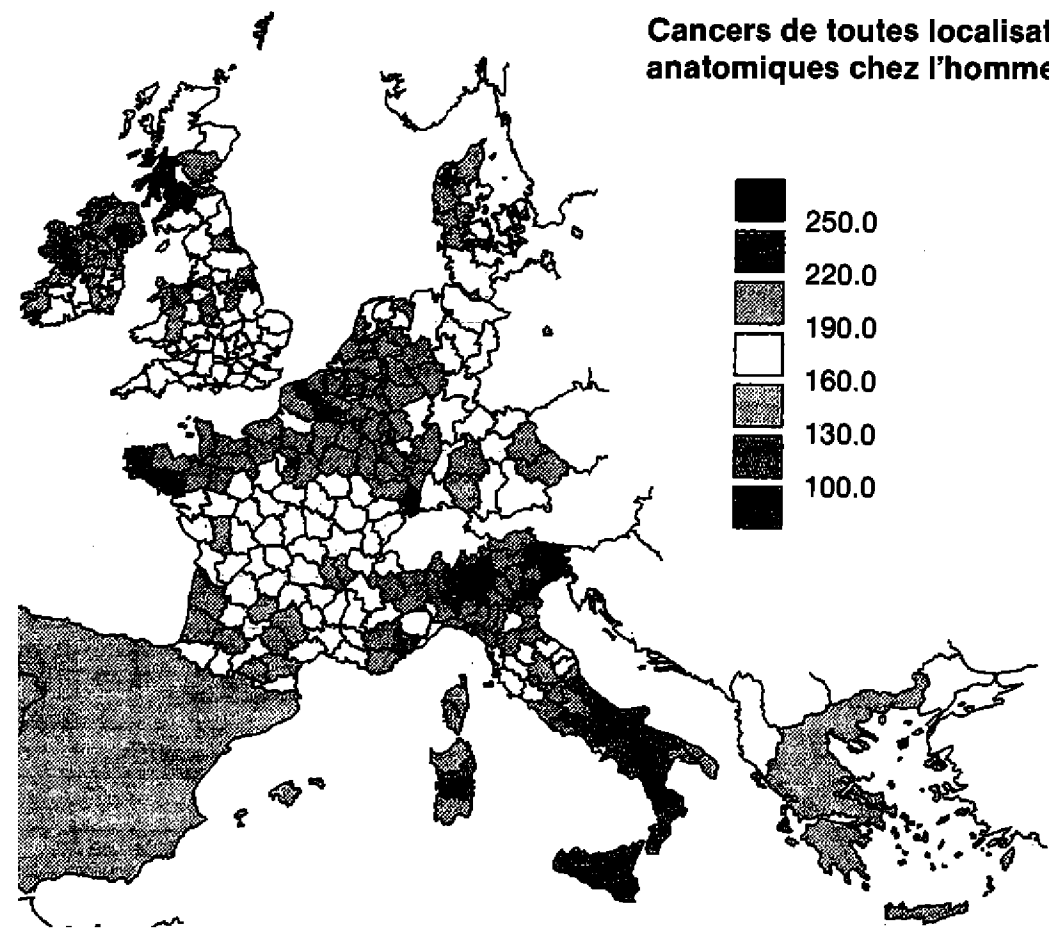
- f) *Centre d'échanges d'informations sur les recherches en cours en épidémiologie du cancer* (D^r C. S. Muir, D^r D. M. Parkin, Mme E. Démaret, Mme A. Nagy-Tiborcz et Mlle S. Whelan, avec le concours du Professeur G. Wagner, du Professeur J. Wahrendorf et de M. K. Schlaefer, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne, DEB/74/003; projet financé en partie au titre du contrat N° N01-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 de Heidelberg, République fédérale d'Allemagne, est partiellement financé par l'International Cancer Research Data Bank, du National Cancer Institute des Etats-Unis d'Amérique. Un répertoire annuel des projets de recherche en cours est publié par le Centre d'échanges, avec dans chaque cas une description générale du projet ainsi que le nom et l'adresse du directeur des recherches, le nom des collaborateurs, les mots clés et la durée prévisible de l'étude. Un important index permet de retrouver plus facilement les données qui figurent dans le répertoire. Le contenu du répertoire a plus que doublé depuis sa première publication en 1976, même si au cours des dernières années le nombre des nouvelles études a été plus ou moins compensé par le nombre de celles qui se sont achevées.

Ce sont 1352 projets qui figurent dans le répertoire de 1986 et 1321 dans celui de 1987. Les informations proviennent de quelque 70 pays, les Etats-Unis et le Royaume-Uni se classant pour l'instant en tête, suivis par le Japon, l'Italie et le Canada, mais on note un effort accru en épidémiologie dans plusieurs régions du monde, notamment en Chine, en Scandinavie et en Amérique du Sud. Il n'a pas été noté de variations sensibles dans les localisations les plus fréquemment étudiées qui demeurent le poumon, le sein, le col de l'utérus et les voies digestives. Pour 1987, on constate un accroissement du nombre d'études consacrées aux cancers d'origine professionnelle. Le nombre d'études d'intervention est également en augmentation, et il y a un regain d'intérêt pour l'étude du rôle éventuel des virus dans l'étiologie du cancer. Les travaux qui s'appuient sur des méthodes de laboratoire semblent plus nombreux qu'auparavant.

En 1985, une enquête d'évaluation a été menée parmi les utilisateurs du répertoire; les résultats en sont publiés dans le répertoire 1986. Etant donné que l'un des buts du Centre d'échanges est de faciliter les contacts entre les chercheurs, il est intéressant de noter que plus de 50% des personnes ayant répondu ont indiqué qu'elles avaient été contactées par d'autres chercheurs figurant dans le répertoire et 48% contactées par d'autres au sujet de leurs travaux; 47% ont affirmé que la consultation du répertoire leur avait donné des idées pour leurs propres études et 10%, qu'elles avaient abandonné l'étude projetée. C'est au total 120 correspondants qui ont émis des propositions sur la manière d'améliorer le répertoire, les suggestions les fréquentes concernant l'introduction de références aux études achevées et les rapports intérimaires.

Cancers de toutes localisations anatomiques chez l'homme



Cancers de toutes localisations anatomiques chez la femme

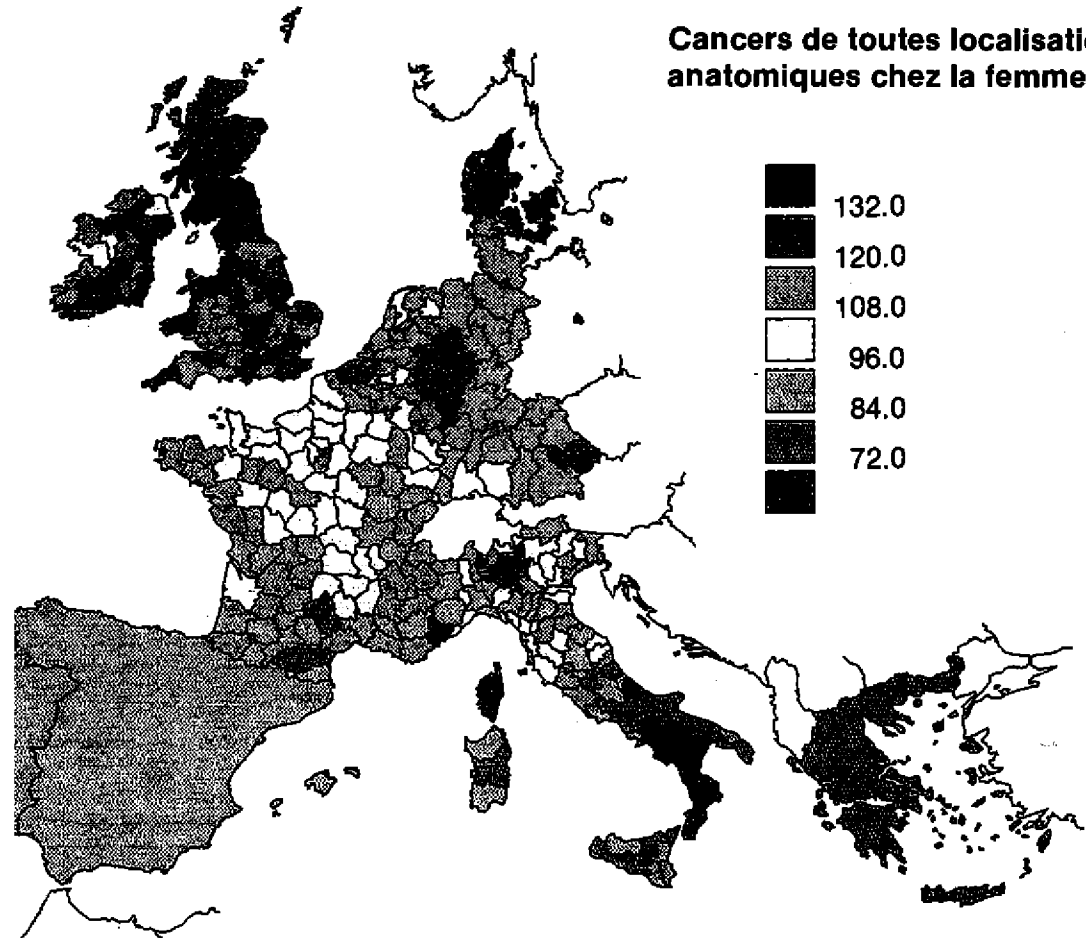


Fig. 16. Taux normalisés de mortalité (comparatifs) par cancer de toutes localisations anatomiques chez des hommes (a) et des femmes (b) des 12 pays des Communautés Européennes

L'échelle de couleurs indique les taux comparatifs de mortalité pour 100 000, normalisés sur la base de la population mondiale.

Depuis 1985, le répertoire signale également les études menées dans le domaine de l'épidémiologie mutationnelle en collaboration avec la Commission internationale pour la protection contre les mutagènes et les cancérigènes de l'environnement. Le nombre de projets reste limité à environ 50 chaque année. L'incorporation d'une liste de banques de produits biologiques donnant leurs adresses et leurs avoirs pourrait également être utile. Comme par le passé, le nom et l'adresse des registres du cancer opérant au sein de la population sont indiqués.

2. MÉTHODES STATISTIQUES

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

Les volumes II et III de *Statistical Methods in Cancer Research*, qui couvrent respectivement l'analyse des études de cohortes⁹ ainsi que la conception et l'analyse des études à long terme sur l'animal¹⁰ sont désormais disponibles. Une monographie sur les méthodes statistiques en épidémiologie descriptive va bientôt paraître.

La diffusion des connaissances dans le domaine statistique s'effectue également par collaboration directe avec des instituts de recherche de différents pays. On en trouvera ci-dessous d'importants exemples :

- i) *Cancers et polypes du côlon* (D^r J. Estève, avec le concours du D^r J. Faivre, Registre bourguignon des tumeurs digestives, Dijon, France)

Nous avons participé à la conception d'une étude cas-témoin sur les polypes et les cancers du côlon, étude qui a été lancée sous l'égide du Groupe européen de prévention du cancer et coordonnée par le Registre du cancer de Dijon. Ce projet comporte également une composante clinique, qui consiste dans l'étude des métabolites des acides biliaires présents dans les fèces et dans celle des anomalies de la prolifération cellulaire. En faisant entrer les polypes de différentes tailles dans le cadre de cette étude, il devrait être possible d'évaluer l'effet promoteur éventuel du régime alimentaire par comparaison avec les groupes de cancéreux.

- ii) *Cancer du sein en Argentine* (D^r J. Kaldor, M. S. Shiboski et Mme A. Arslan, avec le concours du D^r J. Iscovich, La Plata, Argentine)

Une analyse statistique a été effectuée pour les besoins d'une étude sur le cancer du sein et l'alimentation à La Plata (Argentine). Les enquêteurs argentins ont enregistré 150 cas de cancer du sein, sélectionné pour chaque cas un témoin du voisinage et un témoin parmi des malades hospitalisés et mené un interrogatoire détaillé de chacun de ces sujets, axé principalement sur le régime alimentaire. A La Plata, l'incidence du cancer du sein est l'une des plus élevées du monde, et cette

⁹ Breslow, N. E. & Day, N. E. (1986) *Statistical Methods in Cancer Research, Vol. II, The Design and Analysis of Cohort Studies* (Publication scientifique du CIRC N° 82), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

¹⁰ Gart, J. J., Krewski, D., Lee, P. N., Tarone, R. E. & Wahrendorf, J. (1986) *Statistical Methods in Cancer Research, Vol. III, The Design and Analysis of Long-term Animal Experiments* (Publication scientifique du CIRC N° 79), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

étude représente une des premières tentatives en vue d'étudier le rôle du régime alimentaire dans l'apparition d'un cancer en dehors de l'Europe et de l'Amérique du Nord.

Le tableau 42 indique le risque relatif estimatif pour différents aliments, par quartile de consommation annuelle chez les témoins. Le risque relatif est corrigé des facteurs suivants : âge, âge à la première grossesse et niveau d'instruction, mais il n'est pas tenu compte des aliments autres que ceux qui avaient été prévus. Les tendances les plus remarquables s'observent dans le cas de la consommation de beurre et de viande et de celle de fruits et de légumes verts, ces deux derniers aliments ayant des effets protecteurs.

Tableau 42. Risque relatif de cancer du sein en fonction de la consommation alimentaire (par quartile)

Groupe d'aliments		Quartile de la consommation alimentaire				Z Test de tendance	Fréquence annuelle moyenne ^a		
		1	2	3	4		Cas	Témoins hospitalisés	Témoins du voisinage
Viandes traitées (grasses)	H ^b	1,0	0,91	1,1	1,3	0,76	108	93	79
	V	1,0	0,77	1,2	1,6	1,6			
Viandes traitées (maigres)	H	1,0	1,3	1,6	2,4*	2,3	60	37	34
	V	2,3	1,4	1,8	2,6*	2,3*			
Fruits de mer	H	1,0	1,2	0,38	1,6	0,61	26	21	20
	V	1,0	1,4	0,41	2,2	1,3			
Œufs	H	1,0	1,7	2,1*	6,0*	4,9	138	76	72
	V	1,0	0,87	2,6*	7,1*	5,0*			
Pain (gâteaux) (avec beurre)	H	1,0	0,89	0,96	1,6	1,4	86	177	159
	V	1,0	1,3	1,5	2,3*	2,2*			
Céréales	H	1,0	1,6	2,2*	3,3*	3,7*	163	132	129
	V	1,0	0,44	1,2	2,3*	2,5*			
Légumes verts (feuilles)	H	1,0	0,53	0,27*	0,32*	-3,5	144	172	185
	V	1,0	0,54	0,17*	0,15*				
Agrumes	H	1,0	0,98	1,0	0,75	-0,63	186	204	234
	V	1,0	0,43*	0,27*	0,58	-2,5*			
Tous desserts	H	1,0	1,0	2,0	3,1*	3,5	476	327	273
	V	1,0	1,4	2,3	3,7*	3,4*			

^a Obtenu en multipliant le caractère saisonnier déclaré par la fréquence mensuelle de consommation

^b H, témoins hospitaliers ; V, témoins du voisinage

* $p < 0,05$

L'analyse à variables multiples a fait ressortir que la consommation de légumes verts et de viande sont les variables prédictives indépendantes les plus importantes pour le risque de cancer du sein.

- iii) *Etude de cohorte sur des ouvriers de l'industrie du nylon et du tergal* (D^r E. Cardis, M. X. Nguyen-Dinh et D^r J. Estève, avec le concours du D^r M. Hours et du D^r J. Fabry, Faculté de Médecine, Lyon, France)

Une étude de cohorte portant sur des ouvriers lyonnais de l'industrie du tergal a fait ressortir une légère surmorbidity cancéreuse, faiblement liée à la catégorie d'exposition, mais sans relation avec la durée de celle-ci¹¹. Une analyse du suivi assuré jusqu'en 1986 est en cours; on pense que ce suivi supplémentaire pourrait confirmer ou infirmer la surmorbidity qui avait été observée, ce qui permettra de clarifier les risques potentiels qui sont associés au travail dans l'industrie des polyesters tels que le tergal.

- iv) *Mortalité et incidence du cancer dans une cohorte d'alcooliques* (D^r E. Cardis, avec le concours du D^r E. Bjelke, Université de Bergen, Norvège, et du D^r P. Sundby, Registre du cancer, Oslo)

On a analysé le suivi, effectué jusqu'en 1986, d'une cohorte d'alcooliques identifiée en 1925-1940 en Norvège. Cette analyse confirme les rapports antérieurs¹², à savoir la présence d'une forte incidence de cancers de l'œsophage. En revanche, l'incidence élevée de cancers de l'estomac et de l'intestin qui avait été signalée n'apparaît plus désormais.

- b) *Mise au point de méthodes statistiques* (D^r N. E. Day, D^r J. Estève, D^r E. Cardis, M. P. Damięcki, D^r J. Kaldor, M. M. Smans et D^r J. Wahrendorf, avec le concours des chercheurs suivants: M. D. Clayton, Université de Leicester, Royaume-Uni; D^r C. Portier, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique; M. E. Schifflers, Département de Mathématiques, Faculté des Sciences, Namur, Belgique, D^r H. Tomasson, Registre islandais du cancer, Reykjavik)
- i) *Les méthodes empiriques de Bayes pour l'estimation d'un grand nombre de paramètres*

Les recherches se sont poursuivies sur les méthodes empiriques de Bayes en épidémiologie descriptive¹³. Le but de ces méthodes est de produire des valeurs estimatives pour un ensemble de paramètres tels que les taux de cancer dans une région géographique donnée, qui ne soient pas entachées d'une distorsion due à des différences de précision entre les différentes estimations. La publication d'un article qui expose l'application de ces méthodes à la cartographie du cancer a été acceptée¹⁴ et l'on étend actuellement ces notions à l'analyse de l'évolution de la mortalité et au calcul des taux proportionnels de mortalité. Les méthodes empiriques de Bayes ont également des possibilités d'application en épidémiologie analytique, particulièrement en ce qui concerne l'étude d'un grand nombre de facteurs de risque étroitement apparentés. Les études nutritionnelles en fournissent un exemple puisqu'elles sont caractérisées par la collecte de renseignements sur des centaines de denrées alimentaires et impliquent l'utilisation de dizaines de variables. On peut citer également le domaine des contraceptifs oraux qui peuvent se présenter sous bien des formes différentes ainsi que l'étude des risques professionnels qui peut comporter le classement des sujets

¹¹ Hours, M., Bertholon, J., Estève, J., Cardis, E., Freyssinet, C. L., Quelin, P. & Fabry, J. (1986) *Scand. J. Work Environ. Health*, 12, 455-460.

¹² Sundby, P. (1967) *Alcoholism and Mortality*, Oslo, Universitetsforlaget.

¹³ CIRC (1985) *Rapport annuel 1985*, Lyon, p. 113.

¹⁴ Kaldor, J. & Clayton, D. (1987) *Biometrics* (sous presse).

dans une ou plusieurs catégories d'activités. Là encore, la précision de la valeur estimative de la variable peut fluctuer dans de larges limites selon la distribution de ces variables dans la population à l'étude. On a proposé une solution basée sur les méthodes empiriques de Bayes, qui est actuellement en cours de développement¹⁵.

ii) *Méthodes statistiques en épidémiologie descriptive*

On s'efforce d'améliorer les outils statistiques utilisables en épidémiologie descriptive. On a mis au point un test en vue de détecter l'agrégation des taux de cancer¹⁶. Stimulées par la prochaine parution d'une monographie sur l'évolution du cancer (voir I. I. d), des recherches sont menées sur l'analyse et la présentation des tendances dans la ligne des idées qui ont été débattues lors d'une réunion tenue en avril 1987.

iii) *L'erreur de mesure en épidémiologie du cancer*

A la suite de nos travaux antérieurs sur les erreurs de classification des facteurs de risque¹⁷, nous sommes en train de mettre au point des méthodes en vue d'estimer et de corriger les erreurs de mesure sur les facteurs de risque. Nous étudions également les conséquences, pour les plans d'expérience, des mesures répétées dans les études de cas-témoins.

iv) *Scores de risque obtenus par régression logistique*

La régression logistique s'est largement imposée comme outil d'analyse des études cas-témoins car elle facilite l'analyse simultanée d'un grand nombre de covariables. Dans les études nutritionnelles en particulier, l'équation de modélisation comporte un grand nombre de denrées alimentaires et les scores que l'on en tire servent souvent à estimer le risque attribuable à un ensemble donné de denrées. On sait que le risque déterminé de cette manière peut être fortement biaisé et des recherches sont en cours afin de définir des méthodes permettant d'éliminer ces biais¹⁸.

v) *Modélisation de la cancérogenèse*

En partant d'un modèle bimutationnel de cancérogenèse¹⁹, nous avons établi des modèles mathématiques pour les effets d'initiation et de promotion²⁰ et nous les avons appliqués à des données tirées de l'expérimentation animale et des études épidémiologiques sur les cancérogènes professionnels²¹. Notre travail s'oriente dans deux directions: 1) développement de méthodes statistiques permettant de distinguer les tumeurs à transmission génétique de celles qui se produisent spontanément et leur application aux données sur les deuxièmes cancers primitifs (en collaboration avec le D^r F. de Vathaire, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France) et 2) amélioration et évaluation d'un test statistique sur l'effet initiateur d'un cancérogène comparé à son effet promoteur (avec le concours du D^r C. Portier).

¹⁵ Kaldor, J. (1987) In: Dwyer, J., ed., *Longitudinal Methods in Health Research*, Oxford, Oxford University Press (sous presse).

¹⁶ Kemp, I., Boyle, P., Smans, M. & Muir, C., eds (1985) *Atlas of Cancer in Scotland 1975-1980: Incidence and Epidemiological Perspective (Publication scientifique du CIRC N° 72)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

¹⁷ CIRC (1985) *Rapport Annuel 1985*, Lyon, p. 113.

¹⁸ Tomasson, H. & Day, N. E. (en préparation).

¹⁹ Moolgavkar, S. H. & Knudson A. G. (1981) *J. natl Cancer Inst.*, **66**, 1037-1052.

²⁰ Cardis, E. & Crowley, J. (en préparation).

²¹ Cardis, E. (1985) *Modelling the Effect of Exposure to Environmental Carcinogens on Incidence of Cancer in Populations*, Thèse de doctorat, Ann Arbor, MI, Etats-Unis d'Amérique, Microfilms de l'Université.

c) *Evaluation des programmes de dépistage précoce* (D^r N. E. Day, D^r D. M. Parkin et D^r A. J. Sasco)

i) *Dépistage du cancer du col de l'utérus*

Les conclusions d'un groupe de travail du Centre sur le dépistage du cancer du col et d'un groupe de l'UICC sur l'évaluation des programmes de dépistage du cancer²², viennent d'être publiées^{23,24}. Les futures études porteront sur l'analyse de l'efficacité du dépistage par examen cytologique du col et l'obtention de paramètres relatifs à l'histoire naturelle de la maladie dans des populations d'origine chinoise.

Les travaux cités antérieurement à propos de la simulation sur ordinateur appliquée à la planification des programmes de dépistage²⁵ ont débouché sur une publication qui examine les coûts et les avantages de différentes stratégies en Angleterre et au Pays de Galles²⁶.

ii) *Dépistage du cancer du sein* (D^r N. E. Day; avec le concours du D^r L. Tabár, Département de Mammographie, Hôpital de Falun, Suède)

L'analyse s'est poursuivie sur les données en provenance des deux régions (Kopparberg et Ostergotland), données fournies par un essai contrôlé aléatoire de dépistage du cancer du sein par mammographie unique. Cette analyse a été effectuée notamment en fonction de la sensibilité et de la répartition des temps de séjour aux différents âges²⁷.

Une réunion de l'UICC s'est tenue à Helsinki du 7 au 9 avril 1986 afin de faire le point sur le dépistage du cancer du sein. Le compte rendu de cette réunion sera publié dans une monographie de l'UICC dont un résumé est déjà paru²⁸. Les conclusions essentielles en sont les suivantes:

- 1) Pour les femmes de plus de 50 ans, un dépistage par une simple mammographie tous les deux ans devrait réduire la mortalité d'environ 40%. L'accroissement de la fréquence des contrôles devrait être profitable mais on ignore dans quelle mesure.
- 2) Le rôle de l'examen physique dans ce groupe d'âge, qu'il soit pratiqué seul ou conjointement avec une mammographie, n'est pas parfaitement élucidé.
- 3) Chez les femmes de moins de 50 ans, l'intérêt d'un dépistage reste douteux.
- 4) L'auto-examen des seins n'a jamais fait l'objet d'une évaluation correcte.

iii) *Dépistage du cancer colo-rectal* (D^r D. M. Parkin et D^r J. Estève, avec le concours du D^r J. Wahrendorf, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne, et du Professeur G. Dohm, Université de la Sarre, Hombourg, République fédérale d'Allemagne)

De nombreux travaux ont été consacrés aux caractéristiques des épreuves de dépistage utilisables pour la détection précoce du cancer du côlon et qui sont basées sur la présence de sang occulte dans les selles, mais jusqu'ici, il n'existe pas de données qui permettent de déterminer si ce dépistage réduit les taux de mortalité par cancer colo-rectal. La recherche systématique de sang occulte dans les selles est couramment pratiquée en République fédérale d'Allemagne depuis

²² CIRC (1985) *Rapport annuel 1985*, Lyon, p. 114.

²³ Hakama, M., Miller, A. B. & Day, N. E., eds (1986) *Screening for Cervical Cancer (Publication scientifique du CIRC N° 76)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

²⁴ Groupe de travail du CIRC (1986) *Br. med. J.*, **293**, 659-664.

²⁵ CIRC (1985) *Rapport annuel 1985*, Lyon, p. 114.

²⁶ Parkin, D. M. & Moss, S. M. (1986) *J. Epidemiol. Commun. Health.*, **40**, 143-153.

²⁷ Tabár, L., Faberberg, G., Day N. E. & Holmberg, (1987) *Br. J. Cancer*, **55**, 547-551.

²⁸ Day, N. E., Brines, C. J., Chamberlain, J., Hakama, M., Miller, A. B. & Prorok, P. (1986) *Int. J. Cancer*, **38**, 303-308.

plusieurs années et elle est remboursée par la sécurité sociale. Ce sont là des conditions idéales pour une étude cas-témoins. Une étude pilote est actuellement en cours afin de vérifier s'il est possible d'obtenir des données sur les examens de dépistage pratiqués sur des malades décédés depuis.

D'autres enquêtes seront menées afin de déterminer les autres endroits où le dépistage du cancer colo-rectal est pratiqué depuis plusieurs années et où il existe des moyens de suivi.

iv) *Dépistage du cancer du nasopharynx*

Les programmes de dépistage précoce du cancer du nasopharynx ont d'ores et déjà débuté dans plusieurs provinces du sud-est de la Chine; ils comportent des prélèvements de sang à la recherche des anticorps EBV par voie sérologique. Il conviendrait d'étudier l'efficacité de ce dépistage afin de voir quel peut en être l'impact sur la mortalité. Actuellement, on procède à une étude de faisabilité en vue d'une étude au sein de la population. Il serait possible de constituer des cohortes dans le district de Zongshan, province du Guangdong, et de suivre celles-ci en vue de la détermination de l'incidence de ce cancer et des taux de mortalité parmi les sujets séropositifs et séronégatifs. Il serait également possible de déterminer les taux de séroconversion et de rétroversion.

v) *Développements théoriques*

On a proposé d'utiliser les études de cas-témoins pour déterminer la valeur du dépistage²⁹ et estimer les paramètres sous-jacents³⁰. Les problèmes méthodologiques posés par les critères de choix des séries de cas et de témoins, la définition de l'exposition, l'élimination des biais et l'estimation des mesures ainsi que les antécédents médicaux^{29,31,32} ont été abordés dans plusieurs articles. Ce type d'étude a été utilisé pour l'évaluation de l'efficacité du dépistage du cancer du col^{33,34} et du cancer du sein^{35,36}.

3. MÉTHODES DE DÉTECTION DES CANCÉROGÈNES

a) *Réseau international d'épreuves de cancérogénicité* (M. J. Wilbourn, D^r H. Vainio, D^r J. R. P. Cabral et D^r R. Montesano)

Ces dernières années, le Centre a créé, avec le concours du programme international OMS/OIT/PNUÉ sur la sécurité des substances chimiques (IPCS), un réseau de laboratoires où l'on détermine la cancérogénicité de ces substances. Ce projet a pour but de choisir les substances qu'il importe d'étudier prioritairement, de coordonner leur expérimentation dans divers laboratoires et, dans une certaine mesure, au Centre lui-même. La plupart des études comportent des

²⁹ Sasco, A. J., Day, N. E. & Walter, S. D. (1986) *J. chron. Dis.*, **39**, 399-405.

³⁰ Brookmeyer, R., Day, N. E. & Moss, S. (1986) *Stat. Med.*, **5**, 127-138.

³¹ Sasco, A. J. (1987) *J. chron. Dis.*, **40**, 368.

³² Sasco, A. J., *J. chron. Dis.* (soumis pour publication).

³³ Day, N. E. (1986) In: Hakama, M., Miller, A. B. & Day, N. E., eds, *Screening for Cancer of the uterine Cervix (Publication scientifique du CIRC N° 76)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 199-209.

³⁴ MacGregor, J. E., Moss, S. M., Parkin, D. M. & Day, N. E. (1985) *Br. med. J.*, **290**, 1543-1546.

³⁵ Collette, H. J. A., Day, N. E., Rombach, J. J. & de Waard, F. (1984) *Lancet*, **i**, 1224-1226.

³⁶ Verbeek, A. L. M., Hendriks, J. H. C. L., Holland, R., Mravunac, M., Sturmans, F. & Day, N. E. (1984) *Lancet*, **i**, 1224-1226.

épreuves de détermination de la cancérogénicité des substances chimiques chez les rongeurs, encore que certaines concernent la mise au point et la validation de nouvelles épreuves *in vivo* et des études de cancérogénèse transplacentaire.

Les priorités expérimentales ont été déterminées en prenant en compte les évaluations effectuées dans les *Monographies du CIRC*, les études déjà entreprises par divers programmes nationaux de toxicologie ou dans des laboratoires participant à l'enquête du CIRC sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité ainsi que les priorités fixées par l'IPCS.

Les épreuves de cancérogénicité, y compris l'établissement des protocoles, sont réalisées par des laboratoires collaborateurs conformément aux directives énoncées dans le supplément N° 2 des *Monographies du CIRC*³⁷, afin d'assurer la normalisation qualitative des modes opératoires. Le supplément N° 2 a été mis à jour lors d'une réunion sur les nouveaux principes à respecter dans les méthodes de détermination à long et court terme de la cancérogénicité, réunion dont le compte rendu a été récemment publié³⁸. La collaboration avec les laboratoires participants s'effectue grâce à des accords de recherche spéciaux établis pour une durée limitée et définissant la tâche particulière à accomplir. La liste des laboratoires est révisée en permanence. Le tableau 43 énumère les directeurs de recherche et les études en cours ou prévues dans les laboratoires du réseau.

- b) *Détermination immunologique des bases nucléiques alkylées* (D^r D. E. G. Shuker; avec le concours du D^r P. B. Farmer, MRC Toxicology Unit, Carshalton, Surrey, Royaume-Uni)

Les principaux produits qui résultent de l'alkylation de l'ADN par des cancérogènes de faible masse moléculaire sont des produits d'addition de la guanine et de l'adénine (adduits). Ces adduits (par exemple la méthyl-7 désoxyguanosine et la méthyl-3 désoxyadénosine) sont relativement instables et les bases alkylées correspondantes sont libérées, *in vitro*, par chauffage ménagé de l'ADN et, *in vivo*, par l'action de glycosylases spécifiques, avec excrétion urinaire, sans métabolisation ultérieure, de la base alkylée. Il serait extrêmement utile, pour le développement de «l'épidémiologie moléculaire», de pouvoir doser directement ces adduits de faible masse moléculaire dans l'ADN ou dans les urines. Nous avons donc choisi de développer des méthodes de dosage immunologique qui ont l'avantage d'être simples, rapides et relativement bon marché.

De la sérum-albumine bovine méthylée modifiée par la méthyl-7 guanine (MBSA), préparée à l'aide d'un nouvel analogue de synthèse de la 7-meGua qui facilite l'établissement de liaisons covalentes avec la protéine, a été utilisée pour immuniser des lapins selon un protocole classique. Au bout de plusieurs mois on a obtenu des immunosérums qui reconnaissaient la 7-meGua-ovalbumine (4 ng/cupule) à forte dilution (1:10⁵) selon la technique ELISA. On pouvait déceler fiablement la 7-meGua elle-même à la concentration de 1 pmol/cupule (inhibition de 20% et inhibition de 50% à la teneur de 10 pmol/cupule). Des études effectuées sur une série de purines ont montré que la présence d'un cycle méthyl imidazolique intact était nécessaire pour la reconnaissance; par exemple, la méthyl-7 xanthine était bien décelée (inhibition à 50% à la teneur de 250 pmol/cupule) par comparaison avec l'acide-7 méthylurique (20% à une teneur supérieure à 10 000 nmol/cupule).

³⁷ CIRC (1980) *Monographies du CIRC sur l'évaluation du risque cancérogène des substances chimiques pour l'homme, supplément 2, Long-term and Short-term Screening Assays for Carcinogens: A Critical Appraisal*, Lyon.

³⁸ Montesano, R., Bartsch, H., Vainio, H., Wilbourn, J. & Yamasaki, H., eds (1986) *Long-term and Short-term Assays for Carcinogens: A Critical Appraisal (Publication scientifique du CIRC N° 83)*, Lyon.

Tableau 43. Chercheurs principaux et études terminées, en cours ou projetées dans le cadre du réseau international de cancérogénicité

Börzsönyi, M. (Institut national de Santé publique, Budapest, DEC/81/35):
Etude à long terme sur l'atrazine par administration orale à des rats – article en préparation
Etude à long terme sur la simazine par administration orale à des rats – étude préchronique en cours
Cabral, R. (CIRC):
Etude à long terme sur la deltaméthrine par administration orale à des souris et à des rats – résultats préliminaires publiés ^{a, b}
Etude à long terme sur le fenvalérate par administration orale à des souris – évaluation histologique en cours
Griciute, L. (Institut d'oncologie du Ministère de la Santé de la République socialiste soviétique de Lituanie, Vilnius, URSS, DEC/81/09):
Etude à long terme sur le ftorafur (agent chimiothérapeutique) chez la souris – en cours
Holmberg, B. (Comité national de Sécurité et d'Hygiène du Travail, Solna, Suède, DEC/84/01):
Etude à long terme sur l'éthanol par administration orale dans une alimentation liquide isocalorique administrée à des rats – en cours
Ito, N. (Faculté de Médecine de l'Université de Nagoya, Japon, DEC/85/02):
Activité de promotion du chlordane sur un modèle biphasé constitué par le foie de rat – terminé
Küng, A. (Institut de Médecine expérimentale et clinique, Ministère de la Santé publique de la République socialiste soviétique d'Estonie, Tallinn, Estonie, URSS, DEC/81/08):
Effets modificateurs de la cendre de schiste bitumineux sur la cancérogenèse induite par le benzo[a]pyrène chez les rats – en cours
Roberfroid, M. (Unité de Biochimie toxicologique, Université catholique, Bruxelles, DEC/82/06):
Etude sur l'activité de promotion du diazépam et de l'oxazépam sur modèle foie de rat biphasé – résultats publiés sur l'oxazépam ^c ; tests sur le diazépam en cours
Etude sur l'activité promotrice des proliférateurs peroxisomiques du clofibrate, de la nafénopine, du hexylphthalate de diéthyle, du 2,4-D et du 2,4,5-T sur modèle de foie de rat biphasé – en cours
Turusov, V. (Centre de Recherches en oncologie, Moscou, DEC/86/07):
Etude de cohorte sur plusieurs générations chez les descendants de souris traitées au diethylstilbœstrol pendant la gestation – en cours
Van der Heijden, C.A. (Institut national de Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas, DEC/86/05):
Etude à long terme sur l'oxyde de bis(tri- <i>n</i> -butylétain) par administration orale à des rats – en préparation
Etude à long terme sur le nitro-2 propane par administration orale à des rats – étude préchronique en cours

^a Cabral, J.R.P. & Galendo, D. (1985) *Toxicologist*, 5, 16 (Abstr. 63)

^b Cabral, J.R.P., Galendo, D., Laval, M. & Lyandrat, N. (1986) *Vith International Congress of Pesticide Chemistry, IUPAC, 10-15 August, Ottawa* (Abstr. 8A/7E-02)

^c Prêat, V., de Gerlache, J., Lans, M. & Roberfroid, M. (1987) *Carcinogenesis*, 8, 97-100

Après chauffage à pH neutre et précipitation de l'ADN partiellement dépurinisé, on a décelé la 7-meGua par une technique ELISA compétitive. La limite de détection est actuellement de 10 à 100 mmol de 7-meGua par mole de guanine. Nous poursuivons nos travaux en vue d'améliorer la sensibilité de ce titrage en utilisant des anticorps monoclonaux.

Nous avons préparé des immunsérums contre la méthyl-3 adénine (3-meAde) en utilisant essentiellement la même méthode que celle que nous avons décrite pour la 7-meGua, à savoir qu'un analogue nouveau de la 3-meAde a été fixé par liaison covalente à de la MBSA pour former l'antigène. Les immunsérums reconnaissent la 3-meAde et l'utilisation de la méthode ELISA

compétitive permet de la déceler de façon fiable à la teneur d'environ 1 pmol/cupule (inhibition de 50% à la teneur de 100 pmol/cupule). On utilise cet immunsérum en vue de la mise au point d'un titrage de la 3-meAde dans les urines humaines comme marqueur de l'exposition aux cancérogènes méthylants³⁹.

On a obtenu des immunsérums dirigés contre des bases puriques méthylées telles que la 7-meGua et la 3-meAde au moyen d'une méthode nouvelle de préparation des antigènes⁴⁰. Cette méthode convient également pour d'autres adénines et guanines alkylées qui résultent de l'alkylation de l'ADN. La possibilité de disposer de techniques ELISA rapides et sensibles permettant de doser les adduits formés par des cancérogènes de faible masse moléculaire va considérablement faciliter le développement de «l'épidémiologie moléculaire».

On détermine actuellement les concentrations urinaires de bases puriques méthylées chez des résidents de zones à haut risque de cancer de l'estomac et de l'œsophage.

- c) *Méthodes de surveillance biologique de l'exposition au chlorure de vinyle* (M. A. Barbin et Mme F. Ciroussel; avec le concours des chercheurs suivants: Professeur C. Trepo, INSERM U 271, Lyon, France; Professeur M. F. Rajewsky et D^r G. Eberle, Institut de biologie cellulaire, Université d'Essen, République fédérale d'Allemagne; Professeur M. Gérin, Département de médecine du travail et d'éco-médecine, Université de Montréal, Québec, Canada; D^r R. J. Laib, Institut de physiologie du travail, Université de Dortmund, République fédérale d'Allemagne)

On a lancé un projet en vue de développer des méthodes sensibles de surveillance biologique des travailleurs exposés au chlorure de vinyle. Les trois paramètres suivants seront étudiés, tout d'abord chez les rongeurs et, par la suite, si possible chez les êtres humains exposés au chlorure de vinyle dans le cadre de leur travail: 1) excrétion urinaire de bases nucléiques alkylées; 2) production d'anticorps circulants dirigés contre les conjugués de chlorure de vinyle et de sérum-albumine et 3) excrétion urinaire de thioéthers spécifiques.

Au cours des deux années écoulées, notre travail s'est axé sur la mise au point de méthodes permettant de déceler des produits d'addition du chlorure de vinyle et des acides nucléiques. Nous avons procédé à la synthèse chimique des composés de référence, l'(oxo-2 éthyl)-7 guanine, la N² 3-éthénoguanine et la N⁴,3-éthénodésoxycytidine, et nous avons déterminé les conditions optimales de l'analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) des nucléosides et des nucléobases modifiés par le chlorure de vinyle. En utilisant une colonne à phases inversées et un gradient d'éluion, nous sommes désormais en mesure de séparer en une fois et rapidement (60 minutes) tous les adduits connus de l'ADN et du chlorure de vinyle que l'on peut récupérer à la suite d'une hydrolyse enzymatique ou d'une hydrolyse acide de l'ADN modifié, c'est-à-dire la 1,N⁶-éthénoadénine, la 1,N⁶-éthénodésoxyadénosine, la 3,N⁴-éthénodésoxycytidine, la N²,3-éthénoguanine et l'(oxo-2 éthyl)-7 guanine. Cette technique a été appliquée à l'analyse de l'ADN traité *in vitro* soit par l'oxyde de chloréthylène, le métabolite cancérogène ultime du chlorure de vinyle, soit par le chloroacétaldéhyde, qui résulte de la transposition de l'oxyde de chloréthylène. En utilisant la lumière ultraviolette comme révélateur, nous avons constaté que le principal produit de la modification de l'ADN présent dans les hydrolysats enzymatiques d'ADN double brin traités par l'oxyde de chloréthylène était l'(oxo-2 éthyl)-7 guanine, la 1,N⁶-éthéno-

³⁹ Shuker, D. E. G., Bailey, T., Parry, A., Lamb, J. & Farmer, P. B. (1987) *Carcinogenesis*, **8**, 959-962.

⁴⁰ Shuker, D. E. G. (en préparation).

déoxyadénosine, la $N^2,3$ -éthénoguanine et la $3,N^4$ -éthénodéoxycytidine étant des produits mineurs. Toutefois, l'analyse des adduits formés *in vivo* exige des méthodes de détection beaucoup plus sensibles et, à cette fin, nous avons produit des anticorps monoclonaux dirigés contre la $1,N^6$ -éthénodéoxyadénosine et contre la $3,N^4$ -éthénodéoxycytidine. Nous avons constitué des lignées cellulaires d'hybridomes sécrétant ces anticorps par fusion de cellules de myélome murin et de cellules spléniques de souris immunisées contre des conjugués de $1,N^6$ -éthénoadénosine et de $3,N^4$ -éthénocytidine avec l'hémocyanine de *Fissurella*. Nous avons obtenu ainsi 34 clones qui sécrétaient des anticorps monoclonaux dirigés contre la $3,N^4$ -éthénodéoxycytidine et six clones produisant des anticorps anti- $1,N^6$ -éthénodéoxyadénosine. Ces anticorps présentent des constantes d'affinité qui vont de $1,6 \times 10^7$ à $1,7 \times 10^9$ l/mol et donnent lieu à des réactions croisées avec les éthénobases et les éthénoribonucléosides correspondants. Nous étudions actuellement la formation d'éthénobases dans les acides nucléiques de divers organes prélevés sur des rats exposés au chlorure de vinyle (fournisseur: R. J. Laib) en associant l'HPLC à des techniques immunologiques. Nous adapterons ensuite nos méthodes à la détection des éthénobases (qui devraient en principe être excrétées) dans l'urine de rats traités au chlorure de vinyle. Les animaux d'expérience seront exposés au chlorure de vinyle par voie respiratoire et à cet effet nous avons construit un système d'exposition par inhalation qui travaille dans des conditions dynamiques (adapté de Barrow et Steinhagen⁴¹).

Des données récentes obtenues par plusieurs laboratoires indiquent qu'il serait possible d'assurer une surveillance biologique chez l'homme, basée sur la détection des anticorps circulants dirigés contre les adduits nucléiques ou protéiques^{42,43}. Cette méthode va être expérimentée chez des rats exposés au chlorure de vinyle en utilisant comme antigène des conjugués de sérum-albumine et d'oxyde de chloréthylène.

Deux importants métabolites du chlorure de vinyle, l'acide thiodiglycolique et la *N*-acétyl *S*-(hydroxy-2 éthyl) cystéine, ont été identifiés dans les urines de sujets exposés. Dans plusieurs études, la détermination de l'acide thiodiglycolique urinaire a été utilisée comme indicateur biologique de l'exposition au chlorure de vinyle^{44,45}. Toutefois, en raison d'une formation endogène naturelle, il n'y a pas d'augmentation significative de l'excrétion d'acide thiodiglycolique à des expositions inférieures à 1,5 ppm⁴⁴. Nous avons donc lancé, en collaboration avec M. Gérin, une étude pilote afin de vérifier si l'autre métabolite urinaire, la *N*-acétyl *S*-(hydroxy-2 éthyl) cystéine, pouvait être utilisé comme indicateur biologique de l'exposition au chlorure de vinyle au-dessous de 1 ppm^{46,47}.

- d) *Mise au point et utilisation d'agents microencapsulés pour le piégeage des cancérigènes dans les voies digestives* (D^r I. K. O'Neill et D^r A. C. Povey; avec le soutien partiel du National Cancer Institute: subvention N^o RO1 CA 39417-01).

Nous avons poursuivi la mise au point et l'application de microcapsules semi-perméables contenant un piège nucléophile, la polyéthylénimine (PEI) et un dérivé ferrifluide qui permet une

⁴¹ Barrow, C. S. & Steinhagen, W. H. (1982) *Fundam. appl. Toxicol.*, 2, 33-37.

⁴² Harris, C. C., Vähäkangas, K., Newman, M. J., Trivers, G. E., Shamsuddin, A., Sinopoli, N., Mann, D. L. & Wright, W. E. (1985) *Proc. natl Acad. Sci. USA*, 82, 6672-6676.

⁴³ Rumpf, K. W., Seubert, S., Seubert, A., Lowitz, H. D., Valentin, R., Rippe, H., Ippen, H. & Scheler, F. (1985) *Lancet*, ii, 1385-1387.

⁴⁴ Müller, G., Norpoth, K., Kusters, E., Herweg, K. & Versin, E. (1978) *Int. Arch. occup. environ. Health*, 41, 199-205.

⁴⁵ Chen, Z. Y., Gu, X. R., Cui, M. Z. & Zhu, X. X. (1983) *Int. Arch. occup. environ. Health*, 52, 281-284.

⁴⁶ Müller, G., Heger, M. & Norpoth, K. (1980) *Verh. Dtsch. Ges. Arbeitsmed.*, 20, 533-536.

⁴⁷ Gérin, M. & Tardif, R. (1986) *Fundam. appl. Toxicol.*, 7, 419-423.

récupération magnétique dans les fèces⁴⁸⁻⁵¹. Il s'agit essentiellement de piéger les cancérigènes *in vivo* au niveau des voies digestives inférieures. Il n'existe aucune méthode de surveillance biologique à cet endroit. Les microcapsules ont de 15 à 45 µm de diamètre et sont administrées en doses de plusieurs millions, afin d'obtenir une aire suffisamment étendue et une large dispersion dans le contenu intestinal. Ce travail de développement a fait l'objet d'une demande de brevet⁵². L'essentiel des travaux effectués l'an dernier était consacré à l'utilisation *in vivo*, principalement aux fins d'études sur l'innocuité de certains régimes alimentaires et pour le piégeage d'agents génotoxiques encore méconnus.

i) *Piégeage différentiel des cancérigènes dans certaines régions des voies digestives* (avec Mme I. Brouet)

Dans le cadre d'une série d'expériences, des microcapsules ont été administrées par voie intragastrique à des rats recevant de la ¹⁴C-diméthyl-1,2 hydrazine (DMH) par voie intrapéritonéale à la dose de 0,006% et de la ¹⁴C-N-méthyl, N-nitroso-urée (MNU) par voie intragastrique et intrarectale, aux doses respectives de 0,02 et 0,04%⁵³. Les résultats obtenus montrent que malgré leur petit nombre, les microcapsules sont capables de piéger une proportion suffisante des produits cancérigènes qui sont transportés à travers la lumière intestinale ou qui s'y forment, la quantité ainsi piégée étant proportionnelle au nombre de microcapsules.

ii) *Piégeage d'agents nitrosants endogènes* (avec Mme I. Brouet et M. M. Castegnaro)

La PEI qui se trouve à l'intérieur des microcapsules est un analogue polymérisé de la pipérazine, qui se comporte comme un substrat facilement N-nitrosable. *In vitro*, il s'est révélé que les microcapsules de PEI présentent des propriétés qui les rendent tout à fait adaptées à la surveillance biologique des agents N-nitrosants⁵⁴; 1) la nitrosation des microcapsules est une fonction linéaire de la concentration en ions NO₂⁻; 2) 40 à 70% de l'agent nitrosé sont récupérés à 37° C en deux heures dans des limites de pH de 1,3 à 3,1; 3) le produit N-nitrosé est protégé contre toute dégradation métabolique. L'analyse des dérivés N-nitrosés totaux⁵⁵ par analyse thermique a été adaptée au dosage direct des microcapsules.

Des microcapsules ont été administrées^{54,56} à des rats mâles BDIV ayant reçu 1000 ppm de nitrite dans leur eau de boisson, soit 15 heures avant, soit pendant, soit 6 heures après l'administration des microcapsules. Par rapport à cette dose, le taux d'excrétion de la PEI N-nitrosée était beaucoup plus élevé (0,6-4,9%) que ce qui avait été signalé antérieurement pour l'excrétion urinaire de la N-nitrosoproline et d'autres produits N-nitrosés⁵⁷. Le taux d'excrétion de la PEI

⁴⁸ Povey, A. C., Bartsch, H., Nixon, J. R. & O'Neill, I. K. (1986) *J. pharmacol. Sci.*, **75**, 831-837.

⁴⁹ Povey, A. C., Nixon, J. R. & O'Neill, I. K. (1987) *J. pharmacol. Sci.*, **76**, 194-200.

⁵⁰ Povey, A. C., Brouet, I., Nixon, J. R. & O'Neill, I. K. (1987) *J. pharmacol. Sci.*, **76**, 201-207.

⁵¹ Povey, A. C., Nixon, J. R., Bartsch, H. & O'Neill, I. K. (1986) In: *Proceedings 4th International Conference on Pharmaceutical Technology, Paris, 1986*, Paris, Association de Pharmacie Galénique Industrielle pp.140-148.

⁵² UK 86/11492; UK 87/11000.

⁵³ Povey, A. C., Bartsch, H. & O'Neill, I. K. (1987) *Cancer Lett.*, **36**, 45-53.

⁵⁴ O'Neill, I. K., Castegnaro, M., Brouet, I. & Povey, A. (1987) In: Bartsch, H., O'Neill, I. K. & Schulte-Hermann, R., eds, *The Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer: Exposures and Mechanisms (Publication scientifique du CIRC N° 84)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 222-229.

⁵⁵ Castegnaro, M., Massey, R. C. & Walters, C. L. (1987) *Food Addit. Contamin.*, **4**, 37-43.

⁵⁶ O'Neill, I. K., Castegnaro, M., Brouet, I. & Povey, A. C. (soumis pour publication).

⁵⁷ Ohshima, H., Béréziat, J. C. & Bartsch, H. (1982) In: Bartsch, H., O'Neill, I. K., Castegnaro, M. & Okada, M., eds, *N-nitroso Compounds: Occurrence and Biological Effects (Publication scientifique du CIRC N° 41)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 397-411.

N-nitrosée dépendait à la fois du nombre de microcapsules administrées et du délai par rapport à l'administration du nitrite.

- iii) *Modulation alimentaire de l'exposition de la muqueuse aux métabolites cancérigènes* (avec M. J.-C. Béréziat, Mme I. Brouet et le D^r E. Cardis, et le concours du D^r S. Bingham, Dunn Clinical Nutrition Centre, Cambridge, Royaume-Uni)

En vue d'une utilisation des microcapsules pour l'identification finale de cancérigènes non décelés jusqu'ici et formés par métabolisation dans la lumière intestinale, ainsi que pour en déterminer l'origine alimentaire, nous avons étudié, au moyen de ces microcapsules, la modulation alimentaire de l'exposition de la muqueuse intestinale aux métabolites issus d'un produit cancérigène type, principalement excrété dans les selles. Cette substance, le BaP (benzo[*a*]pyrène), donne des adduits nucléiques et provoque des aberrations chromosomiques au niveau de la muqueuse du côlon. Des travaux préliminaires⁵⁸ ont montré que les métabolites du BaP, piégés par les microcapsules, sont différents de ceux qui sont excrétés dans les selles. En partant de l'hypothèse que les régimes alimentaires classiques auxquels sont soumis les animaux de laboratoire ne permettent guère de reproduire l'exposition humaine par voie alimentaire, nous avons préparé huit régimes alimentaires complets destinés à l'homme, permettant une alimentation isocalorique et offrant la possibilité de faire varier la proportion de bœuf, de graisses et de polysides non amylacés (NSP, fibres) de façon indépendante, tout en maintenant les autres constituants essentiels dans les limites normales.

Le protocole pour les cinq groupes était le suivant: jour 14, gavage avec du ¹⁴C-BaP et des microcapsules; jours 15 et 16, microcapsules; jours 21 et 22, microcapsules de trisulfonate de phtalocyanine cuivrique (CPTS). Parallèlement, cinq groupes d'animaux ont reçu: les jours 14 et 15, des microcapsules de CPTS; le jour 21, du ¹⁴C-BaP et des microcapsules; les jours 22 et 23, des microcapsules. Les fèces et les urines ont été recueillies individuellement pendant les trois jours suivant l'administration de ¹⁴C-BaP (7 µCi; 0,12 µmol) et les deux jours suivant l'administration des microcapsules de CPTS; on a ensuite recherché la distribution des métabolites du BaP entre les matières fécales solides et les matières fécales liquides ainsi que les microcapsules et l'urine et l'on a étudié par HPLC les modifications de leur profil.

Les NSP (polysides non amylacés) présents dans les fibres de son semblent accroître la fixation des métabolites. Au contraire, la présence de bœuf la réduit et accroît la teneur en BaP-dione-1,6, substance qui provoque la rupture des brins de l'ADN par formation de radicaux hydroxylés⁵⁹. Dans les limites du régime alimentaire humain, on a constaté l'augmentation d'un facteur trois de la disponibilité du métabolite du BaP pour la muqueuse.

- iv) *Effets de l'alimentation sur le piégeage par microencapsulation et la métabolisation des cancérigènes* (avec M. J.-C. Béréziat, Mme A. Elluel, Mlle F. El Ghissassi et Mlle J. Michelon, et le concours du D^r S. Bingham, Dunn Clinical Nutrition Centre, Cambridge, Royaume-Uni, et du D^r A. Hubert, Centre national de la Recherche scientifique, Paris)

On pense que la teneur en graisses, la valeur calorique et l'origine de l'alimentation jouent un rôle important dans l'étiologie du cancer humain. Le protocole d'administration de ¹⁴C-BaP

⁵⁸ Povey, A. C., Brouet, I., Bartsch, H. & O'Neill, I. K. (1987) *Carcinogenesis*, **8**, 825-831.

⁵⁹ Lorentzen, R. J. & Ts'o, P. O. P. (1977) *Biochemistry*, **16**, 1467-1473.

microencapsulé dont il a été question dans la section précédente a donc été utilisé 1) avec le groupe correspondant de régimes à forte teneur en graisses et le régime témoin à basse teneur en graisses, et 2) avec une alimentation administrée à raison des deux tiers de la ration quotidienne. Les données obtenues sont en cours d'analyse, toutefois on peut d'ores et déjà indiquer que des effets non négligeables ont été constatés sur le poids des matières fécales, la fraction excrétée dans l'urine et la clairance.

- v) *Comparaison des effets de l'alimentation et de la flore intestinale sur le piégeage par microencapsulation et la métabolisation des cancérrogènes* (avec Mme A. Ellul et Mlle F. El Ghissassi)

Le régime alimentaire influe sur les populations bactériennes⁶⁰ et on pense que la flore intestinale peut avoir un effet important sur le métabolisme des produits xénobiotiques. En suivant le même protocole que plus haut, pour le piégeage sur microcapsules des métabolites du ¹⁴C-BaP, on a administré deux régimes alimentaires humains (forte teneur en polysides non amyliacés/faible teneur en viande/faible teneur en graisses et forte teneur en polysides non amyliacés/forte teneur en viande/forte teneur en graisses) à des groupes consanguins de rats Fischer, comme indiqué plus haut, mais également à deux groupes identiques traités par des antibiotiques ajoutés à leur eau de boisson et qui n'étaient par conséquent pas porteurs d'une flore intestinale (confirmation par titrage enzymatique sur les fèces). On a constaté une augmentation du poids des matières fécales chez les animaux axéniques, malgré un gain de poids corporel identique après une certaine période d'adaptation; le taux d'excrétion de BaP s'est considérablement ralenti. Notre expérience montre qu'à part une réduction sensible du taux de récupération des microcapsules et une moindre excrétion de BaP chez les animaux axéniques, les différences résultant de l'action bactérienne sont plus prononcées dans les groupes soumis aux régimes alimentaires riches en viande/riches en graisses.

- vi) *Effet du régime alimentaire humain sur l'apparition d'agents de pontage dans les voies digestives* (avec Mme A. Ellul et Mlle F. El Ghissassi)

Un grand nombre d'agents de pontage, c'est-à-dire des substances bi-fonctionnelles capables de ponter les brins d'ADN et les protéines sont des cancérrogènes. On a remarqué⁴³ que chaque fois que des microcapsules subissent un transit intestinal chez les rongeurs, le rapport noyau/membrane des microcapsules de PEI (après traitement aux ultrasons) est sensiblement réduit, ce qui correspond bien à un pontage. Les microcapsules ont été marquées au ¹⁴C-CH₃ au moyen d'iodure de méthyle marqué au carbone-14, c'est-à-dire avec marquage de la membrane et du noyau et administrées à des rats consanguins mâles de la souche Fischer qui avaient été adaptés pendant 4 semaines à un régime alimentaire humain. Les résultats montrent que les agents de pontage provenant de la flore intestinale et des métabolites d'origine alimentaire peuvent apparaître dans l'intestin.

- vii) *Piégeage d'une substance mutagène, le fécapentaène-12* (avec le concours du D^r S., Plummer et du D^r C. C., Harris, National Cancer Institute Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique, et le soutien financier de la bourse ICRETT accordée au D^r A. Povey)

⁶⁰ Drasar, B. S. & Hill, M. J. (1974) *Human Intestinal Flora*, Londres, Academic Press, pp. 18-20.

Les fécopentaènes isolés par Hirai et al.⁶¹ sont apparemment des constituants mutagènes des fèces qui s'oxydent facilement en dérivés non mutagènes. La mutagénicité fécale peut être supprimée en ajoutant à l'alimentation des fibres de son⁶². Les premières études montrent que les microcapsules peuvent fixer environ 10% du fécopentaène-12 oxydé, la quantité étant liée à la dose; il y a pontage, comme on s'y attendait d'après des résultats antérieurs suggérant que le fécopentaène peut provoquer le pontage de l'ADN⁶³. L'adduit que l'on retrouve au niveau du noyau de la microcapsule présente une absorption dans l'ultraviolet à 323 et 285 nm. Nous poursuivons nos travaux afin de vérifier si le fécopentaène-12 lui-même peut se fixer aux microcapsules.

viii) *Etudes de confirmation de l'innocuité en vue d'une utilisation éventuelle chez l'homme* (avec le D^r J. R. P. Cabral, Mlle M. P. Desvaux et Mlle J. Michelon et le concours du D^r D. Godanesche, Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, Clermont-Ferrand, France)

L'intestin humain est exposé de par le régime alimentaire normal et l'ascenseur mucociliaire du système respiratoire, à des matières particulaires de même taille que les microcapsules. Lefèvre et al.⁶⁴ ont montré que des particules de latex de 2 µm étaient retenues en très faibles proportions par les plaques de Peyer dans l'intestin des rongeurs alors que des particules de 15 µm ne l'étaient pas. Pour bien établir que les microcapsules ne sont pas retenues dans la muqueuse intestinale ou les ganglions lymphatiques ni transportées vers d'autres organes, nous avons entrepris deux expériences voisines. Dans la première, des groupes de rats ont reçu a) cinq soit dix soit vingt-cinq doses quotidiennes de microcapsules d'un diamètre moyen de 30 µm (au total 10, 20 ou 50 millions) puis ont été sacrifiés b) soit 25 doses quotidiennes de microcapsules d'un diamètre moyen de 19 µm (au total 50 millions), soit des suspensions de microparticules solides de latex d'un diamètre moyen de 10,5 µm, c) soit du soluté physiologique. Une fois les animaux sacrifiés, on procède à l'examen macroscopique et microscopique de l'intestin à la recherche des ganglions lymphatiques enflammés ainsi que du foie, de la rate et des poumons à la recherche de particules d'oxyde de fer.

Dans la seconde expérience, nous avons marqué les capsules par réaction avec de l'iodure de ¹⁴C-méthyle et administré des doses de $1,8 \times 10^6$ microcapsules (soit l'équivalent de 2 µCi par animal) à des rats. Les rats ont été maintenus dans des cages métaboliques imperméables à l'air afin de permettre le recueil du ¹⁴C-CO₂ présent dans l'air exhalé et la collecte séparée de l'urine et des fèces. Au bout de périodes allant de 1 à 72 heures, on a sacrifié les animaux. On a procédé à la mesure de la radioactivité totale présente dans les urines, les fèces et le contenu stomacal et intestinal ainsi que dans 11 autres organes, en procédant également à l'autoradiographie de plusieurs coupes de tissus. La radioactivité se répartissait comme suit: 98,6% dans les fèces, 0,3% dans l'air exhalé et 0,4% dans les urines; ce résultat correspond à une excrétion fécale complète, semble-t-il, des microcapsules avec une certaine hydrolyse acide du marqueur radioactif dans l'estomac. Au bout de 72 heures, la radioactivité présente dans le foie, la rate, les reins, le sang et les plaques de Peyer ne dépassait pas 0,01% de la dose administrée. Aucune trace d'une concentration de radioactivité, c'est-à-dire au niveau des microcapsules, n'a été constatée dans l'une quelconque des coupes autoradiographiées.

⁶¹ Hirai, W., Kingston, D. G. I., Van Tassell, R. L. & Wilkins, T. D. (1982) *J. Am. chem. Soc.*, **104**, 6149-6150.

⁶² Reddy, B. S., Sharma, C., Simi, B., Engle, A., Laakso, K., Puska, P. & Karpela, R. (1987) *Cancer Res.*, **47**, 644-648.

⁶³ Plummer, S. M., Grafstrom, R. C., Yang, L. L., Curren, R. D., Linnainmaa, K. & Harris, C. C. (1986) *Carcinogenesis*, **7**, 1607-1609.

⁶⁴ Lefèvre, M. E. & Joel, D. D. (1977) *Life Sci.*, **21**, 1403-1408.

- e) *Contrôle de substances chimiques par épreuves de mutagénicité sur Salmonella ainsi que par le chromotest SOS* (M. C. Malaveille, Mme G. Brun, Mme A. Hautefeuille et le Dr H. Bartsch)

La plupart des composés dont la liste figure au tableau 44 ont été contrôlés dans le cadre d'un certain nombre de projets décrits dans les autres sections du présent *Rapport annuel*. Tous les autres composés ont été contrôlés en raison d'une possibilité d'exposition humaine ou dans le but d'étudier le mécanisme de leur activation métabolique en dérivés génotoxiques.

Tableau 44. Résultats d'épreuves sur *Salmonella* et de chromotests SOS relatifs à des substances contrôlées en 1986-1987

Composé	Origine/ utilisation	Système d'épreuve	Effet mutagène/ génotoxique (\pm S9) ^a
Extrait aqueux de <i>Swartzia madagascariensis</i>	Molluscicide	Chromotest SOS	— (\pm S9)
Extrait aqueux de <i>Phytolacca dodecandra</i>	Molluscicide	Chromotest SOS	— (\pm S9)
Quatre saponines isolées de <i>Swartzia madagascariensis</i>	Molluscicide	Chromotest SOS	2 - (\pm S9) 2 + (- S9)
Sept saponines isolées de <i>Phytolacca dodecandra</i>	Molluscicide	Chromotest SOS	2 - (\pm S9) 5 + (- S9)
12 Glycosylamines et leurs dérivés N-nitrosés	Composés synthétiques	Epreuve sur <i>Salmonella</i>	Voir section III.3.f du présent <i>Rapport Annuel</i>
Trois hydroxyphénanthrènes	Produit de pyrolyse de l'opium/morphine	Epreuve sur <i>Salmonella</i>	+ (+ S9); Voir également section 1.2.e du présent <i>Rapport Annuel</i>
Ochratoxine A	Mycotoxine	Chromotest SOS	+ (- S9)
Ochratoxine B	Mycotoxine	Chromotest SOS	- (\pm S9)
Ochratoxine a	Métabolite de l'ochratoxine	Chromotest SOS	- (\pm S9)
Chloroxine; chloro-4-m-crésol; chloroxylnol; chloro-5 quinoléinol-8	Composés synthétiques de structure apparentée à l'ochratoxine	Chromotest SOS	+ (- S9)
Acide chloro-5 salicylique	Composés synthétiques de structure apparentée à l'ochratoxine	Chromotest SOS	- (\pm S9)
Extraits aqueux/organiques de poisson fumé et de fractions obtenues par chromatographie/HPLC	Nitrosés <i>in vitro</i>	Chromotest SOS	Voir section 1.2.d.ix du présent <i>Rapport Annuel</i>

^a S9, sumageant de foie de rat à 9000 g

- f) *Induction de mutations, d'échanges entre chromatides sœurs et d'une transformation cellulaire in vitro par des particules présentes dans l'air d'Athènes* (D^r H. Yamasaki et Mme C. Piccoli avec le concours du D^r K. Athanasiou, Fondation nationale de la Recherche hellénique, Athènes)

Pendant 12 mois, on a recueilli au moyen d'échantillonneurs à grand volume des particules aéroportées présentes dans la région d'Athènes. Après extraction au *n*-hexane, les échantillons ont été soumis à une batterie d'épreuves *in vitro*, visant à la détermination de leur aptitude à induire des mutations chez les bactéries et à induire des mutations, des échanges entre chromatides sœurs et une transformation morphologique dans des cultures de cellules mammaliennes. On a obtenu des résultats positifs sur le plan de la mutagénicité avec la souche de TA98 de *Salmonella typhimurium*, en ce qui concerne l'échange entre chromatides sœurs, avec les cellules CHO et pour ce qui est de la transformation morphologique, avec des cellules BALB/c 3T3 en culture. On a également observé une faible induction, non liée à la dose, de la résistance à l'ouabaïne dans les cellules BALB/c 3T3⁶⁵.

- g) *Synthèse et activité génotoxique de glycosylamines N-nitrosées* (D^r B. Pignatelli, M. C. Malaveille, D^r M. Friesen, Mme A. Hautefeuille et D^r H. Bartsch avec le concours du Professeur G. Descotes, Université Claude Bernard/Ecole supérieure de Chimie industrielle de Lyon, France, du Professeur J. Sokolowski et du D^r D. Piskorska, Université de Gdansk, Pologne, et du Professeur T. Matsushima, Institut des Sciences médicales, Université de Tokyo)

Au cours des premiers stades des réactions de brunissement non enzymatique (réaction de Maillard) qui se produisent dans un grand nombre de denrées alimentaires, se forment des glycosylamines et des composés d'Amadori. Le groupement aminé secondaire dont sont porteurs ces composés peut subir une nitrosation. On a indiqué que quelques *N*-nitrosofructose-amino-acides peuvent se comporter comme des mutagènes à action directe vis-à-vis des souches de *Salmonella typhimurium his⁻*, mais le mécanisme de ces réactions n'a pas été décrit.

Le but de cette étude était d'élucider les paramètres structuraux qui déterminent l'activité mutagène des *N*-nitrosoglycosylamines et des composés d'Amadori *N*-nitrosés et d'étudier la nature des mutagènes ultimes qui dérivent du composé initial. Nous avons synthétisé des composés modèles correspondant aux produits qui pourraient se former dans les denrées alimentaires au premier stade de la réaction de Maillard, c'est-à-dire des produits de réaction de la *p*-toluidine, de l'acide *p*-aminobenzoïque, de la *p*-nitroaniline et de la tryptamine sur des sucres tels que les pentoses et le fructose et nous avons également préparé leurs dérivés *N*-nitrosés; nous les avons ensuite caractérisés et avons recherché leur mutagénicité vis-à-vis de souches *S. typhimurium his⁻*⁶⁶. La structure de ces substances a été déterminée par voie spectroscopique.

Trois des neuf glycosamines se sont révélées faiblement mutagènes vis-à-vis de la souche TA100 de *S. typhimurium*; toutes les autres glycosamines et le composé d'Amadori étaient dépourvus d'activité mutagène. La *N*-nitrosation de sept de ces composés sur dix les a transformés en mutagènes à action directe. L'activité de certains de ces composés *N*-nitrosés était analogue à celle de la *N*-éthyl-*N*-nitroso-urée. L'étude comparée des glycosyl-*p*-nitroanilines *N*-nitrosées mon-

⁶⁵ Athanasiou, K., Arzimanoglou, I., Piccoli, C. & Yamasaki, H. (1987) *Cell Biol. Toxicol.* (sous presse).

⁶⁶ Pignatelli, B., Malaveille, C., Friesen, M., Hautefeuille, A., Bartsch, H., Piskorska, D. & Descotes, G. (1987) *Food Chem. Toxicol.* (sous presse).

tre que leur activité mutagène dépend de la structure de la fraction glucidique et nécessite la présence au niveau de cette fraction de groupements hydroxyles libres. En comparant l'activité mutagène exercée par des dérivés *N*-nitrosoxylosylés de différentes amines, on a constaté que celle-ci dépendait également de la structure du résidu aminé. La mutagénicité des *N*-nitrosoglycosylamines a été attribuée à leur hydrolyse en cations diazonium. La formation de ces derniers a été décelée par une réaction de copulation avec la *N*-éthyl-naphtylamine-1 avec analyse par spectrophotométrie et spectrométrie de masse. Nos données indiquent que la mutagénicité des *N*-nitrosoglycosylamines et du composé d'Amadori *N*-nitrosé est principalement due à leur décomposition par hydrolyse en cations phényl (alkyl) diazonium ou phényle(alkyle).

h) Analyse des 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 M.-B. D'Arcy; 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 permanent permet aux laboratoires qui s'occupent de 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, en vue de doser une mycotoxine donnée, au moyen de la méthode de leur choix. Les résultats sont rassemblés et font l'objet d'une évaluation statistique au Centre, puis ils sont communiqués aux différents laboratoires. Pour l'instant, cet essai, qui est offert gratuitement aux participants, est effectué une fois par an. L'étude la plus récente a comporté l'analyse, par 204 laboratoires de 49 pays, d'échantillons de maïs, d'arachides et de lait contaminés par de l'aflatoxine. Comme le montre la figure 17, un nombre croissant de laboratoires participent chaque année à ce programme.

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 laboratoires des 22 pays participant à cet effort. Un programme de formation

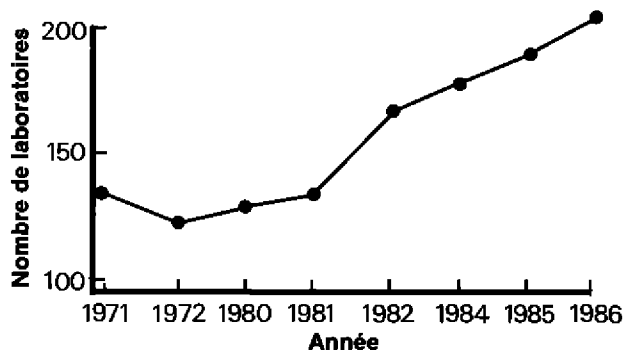


Fig. 17. Participation au dosage d'aflatoxines dans le maïs et les arachides

complémentaire avec mise à disposition de fournitures et de petit matériel a été entrepris à l'intention des laboratoires qui ont besoin d'être aidés à maintenir la qualité des résultats de leurs analyses.

- ii) *Programme international de dosage des N-nitrosamines* (D^r M. Castegnaro et Mme Z. Schneider avec le concours de la Commission de chimie des aliments de l'UICPA)

Trente-cinq laboratoires ont participé à cette étude dont l'objectif était de permettre aux laboratoires qui travaillent dans le domaine de l'analyse des nitrosamines dans les denrées alimentaires de comparer leurs résultats à ceux d'autres laboratoires à travers le monde. Chaque laboratoire a reçu deux échantillons (un de bière et un de malt) et trois solutions de composés de référence: *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA), *N*-nitrosopyrrolidine (NPYR) et *N*-nitrosoproline (NPRO). Chaque laboratoire était supposé doser les trois composés dans l'échantillon. Tous les laboratoires ont procédé au dosage de la NDMA et presque tous au dosage de la NPYR, mais seuls 13 d'entre eux ont dosé la NPRO. Tous les laboratoires ont utilisé l'analyse thermique sauf deux qui ont préféré la spectrométrie de masse.

L'évaluation statistique des résultats est présentée au tableau 45.

Résultats pour la bière: En ce qui concerne le dosage de la NDMA, les résultats de 7 laboratoires sur 35 (20%) ont été rejetés comme aberrants. Parmi ceux-ci figuraient les dosages par spectrométrie de masse qui semblaient être entachés d'une très forte erreur par excès. Une fois ces résultats aberrants éliminés, on a trouvé d'excellents paramètres statistiques pour une analyse à ce niveau de contamination, avec un coefficient de variation de moins de 40%. En ce qui concerne le dosage la NPYR, seuls deux résultats aberrants ont été rejetés mais les données présentent une dispersion beaucoup plus importante. En ce qui concerne la NPRO, seuls 13 laboratoires ont procédé au dosage, six indiquant que cette substance n'était pas décelable.

Tableau 45. Paramètres statistiques de la première enquête de contrôle pour l'analyse de *N*-nitrosamines

Echantillon	<i>N</i> -Nitrosamine	Médiane (µg/kg)	Moyenne (µg/kg)	Ecart-type (µg/kg)	Coefficient de variation (%)	Nombre total	Nombre de valeurs aberrantes
Bière	NDMA	0,16	0,15	0,06	38,58	35	7
	NPYR	0,05	0,16	0,16	103,35	32	2
	NPRO	1,00	1,32	1,27	96,23	13	0
Malt	NDMA	2,25	2,60	1,63	62,70	35	1
	NPYR	1,00	1,14	1,01	88,14	32	3
	NPRO	17,18	21,71	16,13	74,31	13	0

Résultats pour le malt: En ce qui concerne le dosage de la NDMA, il n'y a eu qu'un résultat aberrant, les autres résultats se regroupant de façon nette entre 1 et 4 µg/kg. Le coefficient de variation, qui se situe aux environs de 63%, est tout à fait comparable à ceux qui ont été obtenus lors d'autres études c'est-à-dire pour la recherche des aflatoxines à des teneurs équivalentes.

En ce qui concerne le dosage de la NPYR, la variabilité est plus importante, avec une forte proportion de « non-décelée » (environ 30%). Si l'on élimine ces derniers résultats, les autres sont tout à fait satisfaisants. Les chiffres moyens (1,49 µg/kg) et médians (1,50 µg/kg) sont en bon accord et l'écart-type est excellent (0,66 µg/kg) avec un coefficient de variation de moins de 45%.

Deux études de ce genre sont prévues pour la fin 87 et 88; elles porteront sur le dosage de la *N*-nitrosodiéthanolamine dans les cosmétiques ainsi que sur le dosage des mêmes nitrosamines dans des matrices identiques. Cette dernière étude est organisée afin de voir si la comparabilité des résultats s'est améliorée.

- iii) *Dosage des composés N-nitrosés totaux dans des échantillons biologiques* (D^r B. Pignatelli, D^r M. Castegnaro, Mlle I. Richard et D^r H. Bartsch, avec le concours des chercheurs suivants: D^r Y. Minaire, D^r R. Lambert, D^r B. Moulinier, D^r J. Forichon, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France et Professeur M. Crespi, Institut Regina Elena, Rome)

L'utilisation récente des deux méthodes qui permettent le dosage global des composés *N*-nitrosés (NOC), qui seraient à l'origine des cancers de l'estomac, ont donné des résultats contradictoires et les concentrations de composés *N*-nitrosés dans le suc gastrique humain présentent d'importantes variations interlaboratoires. Les deux méthodes ont fait l'objet de critiques.

Nous avons mis au point une technique améliorée basée sur une modification des méthodes antérieures, pour le dosage des composés *N*-nitrosés totaux dans le suc gastrique humain⁶⁷. L'échantillon de suc gastrique, traité par l'acide sulfamique pour éliminer les nitrites, est injecté directement dans de l'acétate d'éthyle chauffé à reflux et contenant de l'acide acétique pour la détermination des substances gênantes réagissant à l'analyse thermique et qui sont thermo- et acéto-labiles (TAC) ou dans du bromure d'hydrogène pour le dosage de l'ensemble TAC + NOC. La teneur en oxyde nitrique est déterminée par chimioluminescence et analyse thermique. La différence entre les deux valeurs représente la concentration des NOC dans le suc gastrique. Ces méthodes sont insensibles à la présence de nitrates jusqu'à des concentrations de 1000 mmol/l.

Pour vérifier si cette méthode d'analyse est satisfaisante: 1) on a étudié l'aptitude de l'acide sulfamique et du sulfate d'hydrazine à éliminer les nitrites d'échantillons de suc gastrique additionnés de nitrite; 2) on a étudié la stabilité des NOC à la suite de ces deux traitements et l'influence du temps et des conditions de stockage sur les concentrations en NOC et enfin 3) nous avons vérifié l'absence d'une *N*-nitrosation artéfactuelle après addition de diméthyl-2,6 morpholine à des échantillons de suc gastrique. La méthode s'est révélée supérieure aux autres méthodes existantes. Elle est 1) hautement sélective pour les NOC, 2) reproductible (coefficient de variation sur trois mesures de 5 à 10%), 3) sensible (limite de détection 0,02 mmol/l) et enfin 4) rapide. Elle ne nécessite que de faibles volumes de suc gastrique (2 ml pour deux déterminations des TAC et NOC). Elle s'effectue sans extraction préalable (ce qui évite les erreurs et les taux de récupération insuffisants de certains NOC). On a pu ainsi éliminer les difficultés et les limitations des méthodes précédentes qui conduisaient à des erreurs de mesure et notre méthode permet de bien distinguer les NOC des autres dérivés qui réagissent en analyse thermique.

Soixante-treize échantillons de suc gastrique prélevés sur des malades avant et après intervention pour un ulcère du duodénum (n = 64) ou présentant une gastrite atrophique chronique (n = 9) ont été soumis à un dosage des NOC. En raison du faible volume des échantillons, ceux qui

⁶⁷ Pignatelli, B., Richard, I., Bourgade, M.-C., Bartsch, H. (1987) *Analyst* (sous presse).

avaient un pH analogue ont été rassemblés. Pour plusieurs valeurs du pH, on a comparé les moyennes et l'intervalle de variation des réponses en analyse thermique des TAC dosés et des concentrations calculées de NOC dans les échantillons de suc gastrique analysé. Malgré la petitesse des échantillons, on peut tirer les conclusions suivantes: 1) les concentrations (moyennes) de NOC n'étaient pas sensiblement différentes, que le pH du suc gastrique soit très acide ou très basique (0,6 contre 0,5 mmol/l); 2) en revanche les échantillons de pH 3,6 à 7,0 présentaient des concentrations moyennes de NOC plus élevées (1,3 mmol/l); 3) les concentrations des TAC dépendaient autant du pH que celles des NOC; 4) les concentrations des TAC étaient très fortement influencées par la concentration totale en composés réagissant à l'analyse thermique puisque le rapport NOC/TAC variait selon les échantillons de 0,2 à 5.

Cette méthode est en cours d'application à divers groupes de sujets présentant des affections précancéreuses de l'estomac dans le but de mettre fin aux controverses actuelles sur le rôle des NOC d'origine endogène dans l'apparition des cancers de l'estomac. Cette technique sera également comparée au dosage des NOC par HPLC/photohydrolyse, mise au point par Shuker et Tannenbaum⁶⁸.

- iv) *Dosage des composés N-nitrosés totaux dans des échantillons environnementaux* (D^r M. Castegnaro avec le concours du D^r C. L. Walters, Department of Biochemistry, University of Surrey, Guildford, Royaume-Uni et du D^r R. Massey, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Norwich, Royaume-Uni)

Les résultats d'une étude collective en vue du dosage des NOC totaux ont fait l'objet d'une évaluation statistique (tableau 46) qui montre une amélioration nette par rapport aux résultats antérieurs⁶⁹. La méthode de dosage des NOC totaux dans des extraits organiques est désormais fiable et l'on va s'efforcer à l'avenir de les doser en milieu aqueux⁶⁹.

- v) *Dosage des nitrosamines volatiles dans des sucettes et tétines de caoutchouc* (D^r M. Castegnaro et D^r M. Friesen avec le concours du D^r J. B. Westin, Université de Tel-Aviv, Ecole de Médecine Sackler, Tel-Aviv, Israël et D^r J. R. A. Pollock, Pollock and Pool Ltd, Reading, Royaume-Uni)

Seize types de sucettes en caoutchouc et de tétines pour biberons achetées dans des magasins israéliens mais produites soit en Israël soit ailleurs ont été soumis à un dosage des *N*-nitrosamines et des amines nitrosables⁷⁰, basé sur deux méthodes d'extraction. Un certain nombre de nitrosamines volatiles ont été décelées en plus des amines nitrosables. Par nitrosation en salive artificielle, ces amines ont produit non seulement les *N*-nitrosamines correspondantes mais également et en quantités relativement élevées, les *N*-nitramines correspondantes⁷¹. Ainsi, c'est la moitié des échantillons contrôlés qui se sont révélés en contravention avec la législation des Etats-Unis d'Amérique et de la République fédérale d'Allemagne et plus de 80% d'entre eux contrevenaient à la norme hollandaise, qui est encore plus rigoureuse.

⁶⁸ Shuker, D. & Tannenbaum, S. (1983) *Anal. Chem.*, **55**, 2152.

⁶⁹ Castegnaro, M., Massey, R. C. & Walters, C. L. (1987) *Food Addit. Contam.*, **4**, 37-43.

⁷⁰ Westin J. B., Castegnaro, M. & Friesen, M. (1987) *Environ. Res.* (sous presse).

⁷¹ Castegnaro, M., Pollock, J. R. A. & Friesen, M. (1987) In: Bartsch, H., O'Neill, I. K. & Schulte-Herman, R., eds, *Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer: Exposure and Mechanisms* (Publication scientifique du CIRC n° 84), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer pp. 377-379.

Tableau 46. Résultats de l'analyse des composés *N*-nitrosés totaux par des laboratoires collaborant au deuxième essai

Laboratoire N° ^a	Quantité d'oxyde nitrique dans les échantillons totaux (ng)			
	32,9 ng	32,9 ng	146,4 ng	146,4 ng
1	40,7	35,5	155,9	146,4
2	47,4	39,6	178,8	167,7
3	34,7	50,6	157,3	261,7
4	23	21	164	166
5	45,7	60,1	182	186
6a	50,5	38,2	101,5	172
6b	34,1	41,1	141,4	140,6
Moyenne générale ^b	40,58		170,32	
Ecart type ^b	11,33		35,87	
Coefficient de variation ^b	27,9%		21,1%	

^a 6a, utilisation de 8 ml de l'échantillon fourni, complétés à 10 ml ; 6b, variante en utilisant 1,0-1,5 ml de l'échantillon fourni complétés à 10 ml

^b Sans les résultats de 6b

- vi) *Etude collective sur les méthodes de dosage des nitrosamines volatiles dans des sucettes et tétines de caoutchouc* (D^r M. Castegnaro avec le concours du D^r J. R. A. Pollock, Pollock and Pool Ltd, Reading, Royaume-Uni, du D^r L. Rossi, Commission des communautés européennes, Bruxelles et de la Commission sur la chimie des aliments de l'UICPA)

A la demande de la Commission des communautés européennes, une étude collective a été entreprise en vue de la détermination de la teneur des sucettes et tétines de caoutchouc en composés *N*-nitrosés. Douze échantillons et une solution étalon à doser ont été adressés à 21 laboratoires. Les échantillons devaient être dosés par deux méthodes: celle décrite par Havery et Fazio⁷² (1982) et celle de Spiegelhalder⁷³ (1983).

Le Centre a reçu les résultats de 14 laboratoires et procède actuellement à leur évaluation au regard des deux méthodes. Les paramètres statistiques pour le dosage de la solution étalon sont indiqués au tableau 47.

Pour tous les échantillons, on a obtenu un bon accord interlaboratoire avec un coefficient de variation inférieur à 10%, malgré les résultats de deux laboratoires distincts qui donnaient le double de la valeur réelle pour la concentration de NDBA et de NMOR. Compte tenu de cela, la variation des résultats des deux méthodes ne dépend que pour une faible part de la variabilité de la technique finale de détermination.

⁷² Havery, D. C. & Fazio, T. (1982) *Food Chem. Toxicol.*, **20**, 939-944.

⁷³ Spiegelhalder, B. (1983) in: Preussman, R., O'Neill, I. K. Eisenbrand, G., Spiegelhalder, B. & Bartsch, H., eds, *Environmental Carcinogens: Selected Methods of Analysis*, Vol. 6 (*Publication scientifique du CIRC n° 45*) Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 265-273.

Tableau 47. *N*-Nitrosamines dans les tétines et sucettes de caoutchouc; résultats de 14 laboratoires

	Nitrosamines analysées ^a				
	NDMA	NDEA	NDBA	NPIP	NMOR
Contenu réel (mg/ml)	1,2	1,5	0,8	0,8	2,3
Moyenne (mg/ml)	1,04	1,314	0,917	0,594	2,788
Ecart-type (mg/ml)	0,051	0,072	0,086	0,034	0,205
Coefficient de variation	4,87	5,48	9,37	5,81	7,35

^a NDMA, *N*-nitrosodiméthylamine; NDEA, *N*-nitrosodiéthylamine; NDBA, *N*-nitrosodi-*n*-butylamine; NPIP, *N*-nitrosopipéridine; NMOR, *N*-nitrosomorpholine

vii) *Cancérogènes de l'environnement: méthodes d'analyse et de mesure de l'exposition* (D^r I. K. O'Neill et Mme B. Dodet avec le concours du D^r L. Fishbein, ENVIRON Corporation, Washington DC et du D^r A. MacKenzie-Peers, Saint-Alvère, France)

Cette série de recueils vise à améliorer l'évaluation et la mesure de l'exposition aux cancérogènes (connus ou soupçonnés) présents dans l'environnement, en proposant un choix de méthodes d'échantillonnage et d'analyse et en apportant des informations générales sur la fréquence, les aspects toxicologiques et l'épidémiologie. Le Comité de rédaction s'est réuni pour la onzième fois en septembre 1986 afin d'examiner les priorités et les impératifs du Centre en la matière; étaient présents le Président du Conseil scientifique du CIRC, le D^r B. Armstrong et le Président du Comité de rédaction, le D^r L. Fishbein. Il a été décidé de poursuivre les travaux actuels et les travaux de planification sur:

- 1) la publication du volume 9 sur le tabagisme passif;
- 2) la mise au point finale du volume 10 sur le benzène et les alkylbenzènes;
- 3) la poursuite du volume 11 sur les dioxines, les polychlorodibenzofurannes et les polychlorobiphényles;
- 4) la constitution d'un comité d'examen sur l'air à l'intérieur des locaux (volume 12);
- 5) le prochain sujet prioritaire – les techniques de surveillance biologiques.

En 1986, le volume 8 intitulé *Certains éléments: As, Be, Cd, Cr, Ni, Pb, Se, Zn* a été publié et le Comité d'examen pour le volume 11 (voir ci-dessous) s'est réuni et a tracé les grandes lignes du volume consacré aux dioxines ainsi qu'aux polychlorodibenzofurannes et polychlorobiphényles. Le Comité d'examen pour le volume 12 (voir ci-dessous) s'est également réuni et a décidé des grandes lignes du recueil en compagnie des auteurs et du comité de lecture. Des contacts ont été pris avec divers organismes (la Commission sur la chimie atmosphérique de l'UICPA, le Bureau de l'OMS pour l'Europe et le Ministère de l'environnement des Pays-Bas) pour avoir leur point de vue avant de poursuivre la rédaction du recueil.

Le Comité d'examen du volume 11 (dioxines, polychlorodibenzofurannes et polychlorobiphényles) s'est réuni les 20 et 21 septembre 1985 à Bayreuth, République fédérale d'Allemagne avec la participation suivante: D^r K. Ballschmiter, Université d'Ulm, République fédérale d'Allemagne; D^r H. Buser, Station fédérale de recherche pour la culture des fruits, la viticulture et l'horticulture, Wädenswil, Suisse (coprésident), D^r W. Crummett, Dow Chemical Co., Midland,

MI, Etats-Unis d'Amérique, D^r L. Fishbein, National Center for Toxicological Research Jefferson, AR, Etats-Unis d'Amérique, D^r H. Hagenmaier, Université de Tübingen, République fédérale d'Allemagne, D^r O. Hutzinger, Université de Bayreuth, République fédérale d'Allemagne, D^r R. K. Mitchum, US Environmental Protection Agency, Las Vegas, NV, Etats-Unis d'Amérique, D^r J. Norstrom, Centre national de recherche sur la faune et la flore, Ottawa, D^r S. Safe, Texas A. & M. University College Station, TX, Etats-Unis d'Amérique, D^r C. Rappe, Université d'Umea, Suède (coprésident), D^r J. J. Ryan, Santé et bien-être social Canada, Ottawa et D^r J. D. Wilson, Monsanto Company, St. Louis, MO, Etats-Unis d'Amérique.

Le comité d'examen du volume 12 sur l'air à l'intérieur des locaux, qui s'est réuni à Essen, République fédérale d'Allemagne, les 21 et 22 octobre 1986, avait la composition suivante: D^r K. D. Brunemann, Naylor Dana Institute for Disease Prevention, Valhalla, NY, Etats-Unis d'Amérique; D^r R. Koenig, Institut Batelle, Francfort, République fédérale d'Allemagne, D^r H. W. de Koning, OMS, Genève, Suisse; D^r B. Seifert, Institut pour l'Hygiène de l'Eau, du Sol et de l'Air, Berlin-Ouest, République fédérale d'Allemagne (Président); D^r A. Swedjemark, Institut national de Radioprotection, Stockholm, Suède et D^r L. Wallace, Harvard University School of Public Health, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique.

i) *Epreuves à court et à long terme pour la détection des cancérogènes: étude critique*

Une réunion s'est tenue à Lyon (2 au 6 décembre 1985), en collaboration avec le Programme international sur la sécurité des substances chimiques et la Commission des Communautés européennes, afin d'examiner l'exécution et l'utilisation d'épreuves à long et à court terme pour la détection des cancérogènes chimiques, à la lumière des progrès réalisés dans la compréhension du processus de cancérogenèse et des bases scientifiques des différents critères utilisées dans ces épreuves. Etaient présents 44 experts en matière de cancérogenèse et de mutagenèse, qui avaient pour tâche de discuter et de préparer une série de rapports à publier par le Centre⁷⁴. Dans le rapport sur les épreuves de cancérogénicité à long terme, une attention spéciale a été accordée 1) au contrôle des données pharmacocinétiques dans la conception et l'évaluation de ces épreuves, 2) aux lésions précancéreuses précoces dans la cancérogenèse et 3) à la possibilité de faire la part de l'action des divers cancérogènes aux divers stades du processus de cancérogenèse. Les discussions relatives aux épreuves à court terme utilisées pour les contrôles de mutagénicité sont résumées dans une série de rapports qui indiquent le principe et les bases scientifiques de chaque épreuve et précisent leur intérêt dans la détection des cancérogènes et la compréhension du processus polyphasé de la cancérogenèse.

j) *Conférence internationale sur les méthodes de détection des agents lésant l'ADN chez l'homme: application à l'épidémiologie et à la prévention du cancer (D^r H. Bartsch et D^r I. O'Neill avec le concours du National Cancer Institute de la Food and Drug Administration, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique, de la Commission des Communautés européennes, Bruxelles et des Fonds finlandais et suédois pour l'Environnement)*

Cette conférence, patronnée conjointement par le Centre, l'Institut d'Hygiène du Travail d'Helsinki, le National Cancer Institute de Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique, la Food and

⁷⁴ Montesano, R., Bartsch, H., Vainio, J., Wilbourn, J. & Yamasaki, H., eds (1986) *Long-term and Short-term Assays for Carcinogens: A critical Appraisal (Publication scientifique du CIRC n° 83)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

Drug Administration des Etats-Unis d'Amérique, la Commission des Communautés européennes de Bruxelles et les Fonds finnois et suédois pour l'Environnement, a pour objectif de susciter une étude critique des méthodes de détection des agents lésant l'ADN et de leurs effets immédiats sur l'homme, de leur application à la recherche sur les causes des cancers humains et de leur utilisation pour la surveillance de l'exposition humaine aux cancérrogènes. Plus particulièrement, la conférence se propose d'encourager, grâce à des discussions pluridisciplinaires, l'utilisation de ces méthodes dans les recherches futures en épidémiologie du cancer. Les méthodes de mesure abordées englobent l'analyse des tissus et des liquides de l'organisme à la recherche d'adduits des cancérrogènes avec l'ADN, l'ARN et les protéines, l'analyse des nucléobases modifiées par les cancérrogènes, des thioéthers, des nitrosamines indicatrices et des métabolites mutagènes.

Une quarantaine d'orateurs aborderont les divers thèmes de la conférence et deux discussions par groupes seront organisées pour traiter des besoins futurs. L'une des séances sur la mesure des effets des agents alkylants sera tenue en hommage au Professeur L. Ehrenberg pour son œuvre scientifique dans ce domaine. Le compte rendu de la conférence sera publié dans la série des *Publications scientifiques du CIRC*.

k) *Enquête du CIRC sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité* (Mme M. J. Ghess, M. J. Wilbourn, D^rA. Tossavainen 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. Douze *bulletins d'information* ont été publiés jusqu'ici. L'objectif principal de ce projet est d'assurer, avec une périodicité d'environ deux ans, la surveillance des épreuves de cancérogénicité à long terme en cours dans le monde entier et de suivre les différentes phases des travaux du stade initial à la publication des résultats. L'enquête permet également de déterminer les substances chimiques pour lesquelles il convient de préparer de futures *Monographies du CIRC*.

Chaque *bulletin* contient la liste des substances étudiées, les catégories d'utilisation, les espèces animales, la souche et le nombre des animaux, la pureté de la substance expertisée, la voie d'exposition et les doses, la date de début et le stade des travaux; le nom du ou des directeurs de recherches et les références aux études achevées et publiées. Les résultats de l'enquête sont exposés par ordre alphabétique et par pays, dans chaque pays, par ville et dans chaque ville, par institut.

En septembre 1985, le douzième questionnaire a été envoyé aux 90 instituts qui ont fait rapport au *Bulletin n° 11* en leur demandant de donner les derniers renseignements sur leurs travaux en cours et de préciser si les résultats en ont été publiés (dans l'affirmative, il leur est demandé d'envoyer la liste complète des références). En cas de non publication, il leur a été demandé si c'était parce que les résultats étaient négatifs ou parce que les travaux n'avaient pas été conduits correctement. Des questionnaires ont été également adressés à neuf laboratoires nouvellement répertoriés qui avaient exprimé le désir de fournir des renseignements sur leurs programmes de contrôle à long terme.

Lorsque les chercheurs ne les avaient pas mentionnés, les membres du personnel du CIRC ont ajouté les synonymes, les noms commerciaux, les numéros du Chemical Abstracts Services Registry et les catégories d'utilisation. Pour établir l'index des directeurs de recherches, des laboratoires, des synonymes, des noms commerciaux, des numéros du Chemical Abstracts Services Registry et des études publiées, on a fait appel à des méthodes informatiques.

Le *Bulletin d'information n° 12*, publié à l'automne 1986, regroupe les données envoyées par 95 instituts de 20 pays sur un total de 998 substances chimiques ou mélanges complexes. Il

répertorie les études publiées sur 216 substances. L'ouvrage comprend un index à entrées multiples pour les noms, noms chimiques et synonymes cités dans toutes les études répertoriées ainsi que dans celles qui figurent dans les n° 9, 10 et 11, qu'elles soient achevées et publiées, achevées et non publiées, achevées mais non publiées parce que le résultat était négatif ou qu'elles ont été interrompues.

Chaque *bulletin* contient une section consacrée aux études épidémiologiques en cours sur le risque de cancer dans les populations humaines pouvant être exposées à des substances chimiques. Sur les 1229 projets en cours dans 66 pays qui figurent dans le *répertoire du CIRC sur les recherches en cours en épidémiologie du cancer, 1985*, 263 sont entièrement ou partiellement consacrés à 66 substances chimiques citées dans le *Bulletin n° 12*.

Un questionnaire sur l'utilité du *bulletin* a été adressé aux 237 laboratoires participant & ainsi qu'aux scientifiques intéressés. Les 97 réponses reçues montrent que le *bulletin* constitue une bonne source de renseignements.

Le treizième questionnaire sera adressé à l'automne 1987 à tous les anciens participants et à tout chercheur ou institut nouvellement répertorié qui entreprend un contrôle de cancérogénicité à long terme sur des animaux de laboratoire.

4. DESTRUCTION DES DÉCHETS CANCÉROGÈNES DES LABORATOIRES ET SÉCURITÉ DANS LA MANIPULATION DES CANCÉROGÈNES CHIMIQUES

- a) *Dégradation chimique du méthotrexate* (D^r M. Castegnaro avec le concours du D^r J. Benvenuto, Texas Medical Center, Houston, TX, Etats-Unis d'Amérique)

Après la réunion en 1985 en vue de parachever le document sur la dégradation des agents anticancéreux, il a été décidé d'organiser une étude collective complémentaire afin de valider deux méthodes modifiées, proposées par le laboratoire du D^r Benvenuto en vue de la décontamination des déchets contenant du méthotrexate. Devant les bons résultats obtenus, ces méthodes ont été acceptées et incorporées au volume 73 des *Publications scientifiques du CIRC*⁷⁵.

- b) *Dégradation chimique du melphalan et contrôle de la mutagénicité des résidus* (D^r M. Castegnaro, Mme I. Brouet et M. C. Malaveille avec le concours du D^r J. Barek et du D^r J. Zima, Université Charles, Prague)

Dans la méthode précédente, on utilisait l'oxydation par le permanganate de potassium en milieu sulfurique, qui donnait naissance à des résidus mutagènes⁷⁵. On a donc expérimenté deux autres méthodes basées: 1) sur l'oxydation par le permanganate de potassium en milieu alcalin et 2) sur l'oxydation par le permanganate de potassium en milieu alcalin puis en milieu acide. Si les résidus produits par la méthode 2) sont légèrement mutagènes, en revanche la méthode 1) produit des résidus complètement dépourvus de mutagénicité⁷⁶.

⁷⁵ Castegnaro, M., Adams, J., Armour, M. A., Barek, J., Benvenuto, J., Confalonieri, C., Goff, U., Ludeman, S., Reed, B., Sansone, E. B. & Telling, G., eds, (1985) *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Antineoplastic Agents* (Publication scientifique du CIRC n° 73), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

⁷⁶ Barek, J., Castegnaro, M., Malaveille, C., Brouet, I. & Zima, J. (1987) *Microchem. J.* (sous presse).

- c) *Dégradation chimique des médicaments N-nitroso-uréliques et contrôle de la mutagénicité des résidus* (D^r M. Castegnaro, Mme I. Brouet et M. C. Malaveille avec le concours du D^r J. Barek, Université Charles, Prague)

La méthode précédente, basée sur l'oxydation par le permanganate de potassium en milieu acide donnait naissance à des résidus mutagènes dans le cas de la plupart des nitroso-urées étudiées; on a donc essayé l'oxydation en milieu alcalin. Les résidus mutagènes ont été décelés au moyen des souches TA1530 et TA1535 de *S. typhimurium* avec ou sans activation métabolique dans le cas de la carmustine, de la sémustine, de la lomustine et de la PCNU.

- d) *Méthodes de dégradation de nouveaux composés — étude bibliographique* (D^r M. Castegnaro)

Une recherche bibliographique a été effectuée sur 22 autres agents anticancéreux. Si des fonds extérieurs sont disponibles, des recherches sur leur dégradation seront entreprises. Une action est menée dans ce sens auprès des sources potentielles de fonds.

- e) *Sécurité dans la manipulation des cancérogènes chimiques* (D^r M. Castegnaro avec le concours du D^r E. B. Sansone, Frederick Cancer Research Facility, Frederick, MD, Etats-Unis d'Amérique)

On a publié en 1986 un manuel qui donne des recommandations pour la manipulation des cancérogènes chimiques, indique quelles sont les exigences minimales auxquelles doit répondre un laboratoire où sont manipulées ces substances et décrit les techniques d'élimination correspondantes⁷¹.

⁷¹ Castegnaro, M. & Sansone, E. B. (1986) *Chemical Carcinogens: Some Guidelines for Handling and Disposal of Small Quantities of Laboratory Wastes*, Berlin-Ouest, Springer.

IV. SOUTIEN TECHNIQUE

1. SERVICES DE CALCUL ET SOUTIEN BIOSTATISTIQUE (M. M. Smans, Mme B. Charnay, M. P. Damiacki, M. X. Nguyen-Dinh, Mme A. Arslan, Mme D. Magnin, M. M. Jaboulin, Mme B. Kajo, D^r E. Cardis, D^r J. Kaldor, D^r J. Wahrendorf et D^r J. Estève)

Après une étude détaillée des besoins en matériel et la Société Digital Equipment ayant annoncé une nouvelle série de machines, il a été décidé de remplacer le VAX 11/780 par un modèle plus récent, le VAX 8300, qui dispose de deux processeurs aussi rapides que l'ordinateur précédent. Entre-temps un «microvax» a été connecté au VAX 11/780 afin de réduire sa charge en attendant l'installation du nouveau système en octobre 1986. Ce nouvel ordinateur fonctionne selon le même système d'exploitation et il est compatible avec les périphériques dont le Centre disposait auparavant; les changements ont donc été effectués avec un minimum d'interruption du travail. Notre configuration informatique évolue progressivement vers un réseau local dont le VAX 8300 formera l'unité centrale, plusieurs «microvax» et autres microordinateurs servant à certaines tâches spécialisées. Le premier «microvax» sera modifié pour servir plusieurs terminaux de traitement de textes avec la dernière version du logiciel de traitement de textes de Digital (WPS+). Ce système remplacera progressivement les unités précédentes basées sur des microordinateurs indépendants, «les Decmates», qui sont maintenant obsolètes et usés.

L'impression informatisée des documents, les fichiers bibliographiques, la mise sur pied de bases de données pour le stockage et la recherche d'informations (banque de données biologiques, programmes de bourses d'étude) constituent un complément important aux activités scientifiques et se développeront dans l'avenir étant donné l'ampleur du champ d'application des méthodologies fondées sur l'informatique. L'intérêt de ces développements est toutefois conditionné par la présence d'informaticiens et la possibilité d'assurer la formation permanente du personnel.

Des recherches et des essais portant sur de nouveaux ensembles d'outils statistiques sont en cours et débouchent parfois sur la mise en place de nouveaux instruments informatiques.

Plusieurs études épidémiologiques ont bénéficié de notre assistance dans le domaine du calcul, notamment en ce qui concerne la supervision des techniciens en informatique.

Toutes les unités du Centre bénéficient régulièrement d'une assistance statistique pour la mise sur pied, l'analyse et l'interprétation des études épidémiologiques et expérimentales. Les statisticiens offrent leur assistance technique à chaque réunion sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme (*Monographies du CIRC*).

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 du Centre, ainsi qu'à la communauté médicale et scientifique locale.

Le Centre est actuellement abonné à 285 revues et collections; le fonds actuel de revues reliées s'élève à environ 8500 volumes, le nombre des livres à 8200, dont beaucoup ont été acquis grâce à des dons.

Le *Bulletin de la bibliothèque* donne régulièrement la liste des travaux publiés par les membres du personnel, des rapports annuels d'autres organisations et de tous les ouvrages récemment acquis.

La bibliothécaire participe à la préparation du *Répertoire des Recherches en Cours en Épidémiologie du Cancer*.

b) Services bibliographiques informatisés (Mme M. Coudert)

Depuis décembre 1986, le terminal du Centre est relié à une nouvelle structure, SUNIST (Isle d'Abeau, France), qui donne accès au C.C.N. (Catalogue des Collections Nationales) qui permet de localiser les revues des bibliothèques françaises.

Le volume de travail du service a considérablement augmenté ces deux dernières années, comme le montre le tableau 48.

Tableau 48. Charge de travail des services bibliographiques informatisés

	1984-1985	1985-1986	1986-1987
Recherches	399	545	680
Mises à jour mensuelles	69	96	78

3. SERVICES COMMUNS DE LABORATOIRE (D^r J. R. P. Cabral, D^r H. Yamasaki, Mlle M. Laval et Mme N. Lyandrat)

Ces services assurent l'élevage des animaux, l'entretien de l'animalerie, le fonctionnement du laboratoire d'histologie et le lavage de la verrerie. Les scientifiques du Centre utilisent des animaux élevés sur place pour la majorité de leurs travaux, car ils connaissent maintenant très bien le taux de tumeurs spontanées chez les souches qu'ils utilisent (rats BDIV et BDVI et souris C57B1/6). On dispose également des moyens nécessaires à l'élevage de souris «nude» et de lapins.

Le laboratoire d'histologie traite toutes les pièces histologiques provenant des animaux de laboratoire du Centre ainsi que le matériel biopsique envoyé par les chercheurs du Centre qui travaillent sur le terrain à l'étranger.

Le lavage de la verrerie nécessaire à l'expérimentation en chimie et biochimie ainsi qu'aux cultures cellulaires est assuré par un service commun.

V. ENSEIGNEMENT ET FORMATION

1. BOURSES DE FORMATION A LA RECHERCHE (D^r R. Montesano, Mme M. Davis et Mme E. El Akroud)

a) Comité de Sélection des Boursiers

Le Comité de Sélection des Boursiers s'est réuni deux fois à Lyon ces deux dernières années afin d'examiner les candidatures; il comprenait les personnalités suivantes:

D ^r D. Bootsma (1986-1987)	Département de Biologie cellulaire et de Génétique, Université Erasme, Rotterdam, Pays-Bas
D ^r T. Kakunaga (1987)	Centre de Recherches sur les Oncogènes, Université d'Osaka, Osaka, Japon
D ^r A. Likhachev (1986-1987)	Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS
D ^r T. M. Mack (1986)	Department of Preventive Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, Etats-Unis d'Amérique
D ^r B. Mansourian (1986)	Bureau de la Promotion et du Développement de la Recherche, OMS, Genève, Suisse
D ^r A. B. Miller (1987)	Institut national du Cancer du Canada, unité d'Epidémiologie, Toronto, Ontario, Canada
D ^r E. Pastorelo (1986)	Campagne Nationale de Lutte contre le Cancer, Rio de Janeiro, Brésil
D ^r T. J. Slaga (1986-1987)	University of Texas System Cancer Center, Smithville, TX, Etats-Unis d'Amérique (représentant de l'UICC)
D ^r M. Terada (1986)	Division de Sérologie, Institut de Recherche du Centre National du Cancer, Tokyo, Japon

Le Centre était représenté par le D^r R. Montesano (Président), le D^r H. Bartsch (1987), le D^r G. Lenoir (1986), le D^r C. S. Muir (1986) et le D^r D. M. Parkin (1987).

En 1986, 12 bourses d'études ont été attribuées sur 55 candidatures; en 1987, ce chiffre s'est élevé à 11 pour 44 candidatures pouvant être prises en considération. Une des bourses d'études a été attribuée pour un stage au Centre en 1986 et deux en 1987.

La répartition par discipline et les noms des boursiers sont respectivement donnés dans les tableaux 49 et 50.

b) Analyse du programme de bourses d'études (1966-1987)

Les principales conclusions de l'évaluation¹ du programme de bourses d'études peuvent se résumer comme suit:

¹ Sohler, R., Cole, P. et Montesano, R. (1986) *Rapport technique interne du CIRC n° 86/002*.

Tableau 49. Distribution des Bourses de Formation à la Recherche, par discipline

Discipline	Nombre de bourses		
	1986	1987	1966-1987
Epidémiologie et biostatistique	3	4	64
Cancérogenèse chimique	1	2	55
Cancérogenèse virale	3	—	39
Biologie cellulaire, différenciation cellulaire et génétique cellulaire	3	4	42
Biochimie et biologie moléculaire	2	1	51
Autres			70
Totaux	12	11	321

- i) 79,5% des boursiers du CIRC sont toujours activement engagés dans la recherche sur le cancer.
- ii) 49,5% des boursiers du CIRC considèrent que la bourse offerte par le CIRC a joué un rôle décisif dans leur carrière en recherche sur le cancer.
- iii) 82,5% des boursiers du CIRC sont retournés dans leur pays d'origine.
- iv) La grande valeur des boursiers est démontrée par leurs publications, les rapports de leurs supérieurs et la situation qu'ils occupent actuellement.
- v) La majorité des candidatures provient des pays développés (voir tableau 51).
- vi) Le CIRC est l'une des rares institutions à offrir une formation de base en épidémiologie du cancer; il a largement contribué au développement de cette discipline dans divers pays (Colombie, France, Inde, Italie, Japon et URSS).
- vii) La formation en épidémiologie des maladies chroniques existe dans peu de pays, reflétant probablement une formation insuffisante dans cette discipline au niveau universitaire précédant le doctorat.

c) Allocations pour scientifiques extérieurs

L'une d'elles a été offerte en 1986 au D^r D. Shuker (Medical Research Council, Toxicology Unit, Carshalton, Surrey, Royaume-Uni), pour un stage d'un an dans l'unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte et l'autre en 1987 au D^r C. C. Hsieh (Département d'Epidémiologie, Harvard School of Public Health, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique), pour un stage d'un an dans l'unité d'Epidémiologie analytique.

2. COURS DE FORMATION (D^r W. Davis et Mme C. Déchaux)

En période 1986–1987, le programme a consisté en un enseignement de base et des cours avancés en épidémiologie du cancer, un cours sur les méthodes de surveillance de l'exposition aux mutagènes et aux cancérogènes, et pour la première fois, un cours de biologie moléculaire a été organisé à l'intention des épidémiologistes du cancer.

Tableau 50. Bourses attribuées en 1986 et 1987

Nom	Institut d'origine	Institut d'accueil
<i>1986</i>		
DEGAN, P.	Institut national de Recherche sur le Cancer, Gênes, Italie	Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, CIRC, Lyon, France
DOKHELAR, M.-C. P.	UA CNRS 1156, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France	Department of Cancer Biology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique
EWERTZ, M.	Registre du Cancer du Danemark, Institut d'Epidémiologie du Cancer, Copenhague	MRC Biostatistics Unit, Cambridge, Royaume Uni
FRIDMAN, R.A.	Département d'Oncologie clinique et des Rayonnements, Centre hospitalier universitaire Hadassah, Jérusalem	Laboratory of Developmental Biology & Anomalies, National Institute of Dental Health, NIH, Bethesda, MD, USA
GERYK, J.	Institut de Génétique moléculaire, Académie des Sciences de Tchécoslovaquie, Prague	Section de Biologie, Institut Curie, Orsay, France
KOUZARIDES, T.	MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, Royaume Uni	Department of Biochemistry, New York University Medical Center, New York, NY, Etats-Unis d'Amérique
LU, X.	Département de Biologie cellulaire, Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences médicales, Beijing	Laboratory of Growth Control & Development, Imperial Cancer Research Fund Laboratories, Londres
MATOS, E.L.	Service de Cancérogenèse chimique et environnementale, Institut d'Oncologie « Angel H. Roffo », Université de Buenos Aires, Buenos Aires	Department of Epidemiology SC-36, University of Washington, School of Public Health & Community Medicine, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique
MULHERKAR, R.	Institut de Recherche du Cancer, Tata Memorial Centre, Bombay, Inde	NCI, Frederick Cancer Research Facility, Frederick, MD, Etats-Unis d'Amérique
PAVLISH, O.A.	Laboratoire de Cancérogenèse virale, Centre de Recherche du Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou	Institut de Virologie, Centre de la Santé, Fribourg, République Fédérale d'Allemagne
ROOMAN, R.P.A.	Département de Pédiatrie, Université d'Anvers, Anvers, Belgique	Laboratory of Endocrinology, Department of Paediatrics, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, USA
SOBUE, T.	Division d'Epidémiologie, Département de Recherche sur le Terrain, Centre des maladies de l'Adulte, Osaka, Japon	The Johns Hopkins University, School of Hygiene & Public Health, Baltimore, MD, USA

1987

BOUSTRON, M.	Registre bourguignon des Tumeurs digestives, Dijon, France	London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres
GOOT, I.T.	Institut d'Oncologie, Académie des Sciences de la République soviétique socialiste ukrainienne, Kiev, URSS	Protein Chemistry Laboratory, Imperial Cancer Research Fund Laboratories, Londres
ISHWAD, C.S.	Unité d'Oncologie comparative, Institut de Recherche du cancer, Tata Memorial Centre, Bombay, Inde	Department of Biostatistics, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, Etats-Unis d'Amérique
KAPRIO, J.A.	Département de Santé publique, Université d'Helsinki, Helsinki	(1) Department of Family & Preventive Medicine, USC School of Medicine, Los Angeles, CA, Etats-Unis d'Amérique; and (2) Department of Psychology, Twin Studies, Laboratory for Behavioral Medicine, University of Indiana, Bloomington, IN, Etats-Unis d'Amérique
KLAUDE, M.E.	Institut Wenner-Gren, Université de Stockholm, Stockholm	Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, CIRC, Lyon, France
LEY, S.-C.	MRC Mechanisms in Tumour Immunology Unit, MRC Centre, Cambridge, Royaume Uni	Department of Molecular Immunology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique
NIKITIN, A.Y.	Institut N.N. Petrov de Recherche en Oncologie, Leningrad, URSS	Institut de Biologie cellulaire, (Etudes sur le Cancer), Université d'Essen, Essen, République Fédérale d'Allemagne
PIERANI, A.	Conseil National de la Recherche, Centre d'Etudes en Pharmacologie de l'Infrastructure cellulaire, Milan, Italie	Laboratory of Biochemistry & Molecular Biology, The Rockefeller Institute, New York, NY, Etats-Unis d'Amérique
STRAND, D.J.	Department of Genetics, University of Georgia, Athens, GA, Etats-Unis d'Amérique	Département de Génétique, Université Johannes Gutenberg, Mayence, République Fédérale d'Allemagne
VERREAULT, R.	Département de Médecine sociale et préventive, Faculté de Médecine, Université Laval, Ste-Foy, Québec, Canada	Department of Epidemiology, University of Washington, School of Public Health & Community Medicine, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique
ZHANG, Z.-F.	Département d'Epidémiologie, Ecole de Santé publique, Université médicale de Shanghai Shanghai, Chine	Unité d'Epidémiologie descriptive, CIRC, Lyon, France

Tableau 51. Distribution géographique des Bourses du CIRC attribuées entre 1966 et 1986 (inclusivement)

A	DE																						
	Arabie Saoudite	Argentine	Australie	Autriche	Bangladesh	Belgique	Birmanie	Brésil	Bulgarie	Canada	Chili	Chine	Colombie	Côte d'Ivoire	Danemark	Egypte	Espagne	Etats-Unis d'Amérique	Finlande	France	Grèce	Hongrie	
Argentine																		1					
Australie												1											
Belgique																				2			
Canada						1		1															
Espagne																	1						
Etats-Unis d'Amérique		2	4	1	1	5			1			4	4			2	2	11	3	20		7	
France		1	1						1					1						1	1		
Japon												1											
Norvège																							
Nouvelle-Zélande																			2				
Pays-Bas																			1				
Rép. féd. d'Allemagne			2						1										3				
Royaume-Uni	1	1	5			1		1	2			1	1		2	1		8		2			
Suède			1	1					1	1		1						4		3			
Suisse																			2				
CIRC							1		1	1	1	1						2					
TOTAL	1	4	13	2	1	7	1	1	8	2	1	9	5	1	2	3	3	34	3	28	1	7	

a) *Cours supérieur sur les méthodes quantitatives en épidémiologie du cancer, CIRC, Lyon, 26 août 1985*

Le troisième cours de cette série a été organisé sous la direction du D^r N. E. Day (CIRC), avec la collaboration des personnalités suivantes: Professeur N. E. Breslow (University of Washington, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique), D^r D. Clayton (University of Leicester, Royaume-Uni), Professeur D. Trichopoulos (Université d'Athènes). D^r L. Bernstein (University of Southern California, Los Angeles, CA, Etats-Unis d'Amérique), Professeur M. C. Pike, D^r M. Coleman (University of Oxford, Royaume-Uni), D^r J. Estève, D^r J. Wahrendorf, D^r J. Kaldor et D^r G. Lenoir du CIRC.

Inde	Iran	Israël	Italie	Japon	Liban	Nigéria	Norvège	Nouvelle-Zélande	Ouganda	Pays-Bas	Pérou	Pologne	Portugal	Rép. féd. d'Allemagne	Roumanie	Royaume-Uni	Singapour	Suède	Suisse	Tchécoslovaquie	Thaïlande	Tunisie	Turquie	URSS	Yougoslavie	TOTAL	
																										1	
																											1
1																											3
				1																							3
																											1
6	15	18	15	1	3	2	1		5		6	4	2	11	1	2	2	2	3	1	1		2			168	
1			2							1	1	1	1					1	5				4			23	
																											1
														1													1
														1													2
																											2
				2																				2			10
3	1		4	5				1			1				1		1	1	1			1	5	1		52	
2		1		5							3		1				1		1					1		27	
																								1			3
1			1	1									2		3		1							8			24
14	1	16	23	31	1	3	2	1	1	5	1	11	1	10	2	15	1	5	4	10	1	1	1	22	2	322	

Sur un nombre exceptionnellement important de candidatures, 65 participants de 22 pays ont été admis au cours.

b) *Cours d'épidémiologie du cancer, Holzhau, Saxe, République démocratique allemande, 28 avril-9 mai 1986*

Ce cours, destiné aux participants d'Europe du Nord et de l'Est, a rassemblé 40 étudiants de 9 pays. Il s'est tenu à l'invitation de l'Institut Central pour la Recherche sur le Cancer de l'Académie des Sciences de la République démocratique allemande (Directeur: Professeur S. Tanne-

berger) dans la maison des hôtes de l'Académie, sous la direction de O. Møller Jensen (Registre du cancer du Danemark, Copenhague), avec la participation des personnalités extérieures suivantes: Professeurs S. Grufferman (Duke University Durham, NC, Etats-Unis d'Amérique), J. M. Elwood (University of Nottingham, Royaume-Uni), D^r F. Merletti (Université de Turin, Italie) et D^r D. Clayton (University of Leicester, Royaume-Uni). Le D^r W. H. Mehnert (Registre National du Cancer, Berlin-Johannisthal) était chargé de l'organisation au niveau local. Les autres personnalités des facultés nationales étaient le Professeur K. Ebeling (Institut Central pour la Recherche sur le Cancer, Berlin), le D^r G. Enderlein (Institut Central de Médecine du travail, Berlin), le Professeur W. Jaenisch (Université Humboldt, Berlin), le D^r M. Moehner (Registre National du Cancer, Berlin-Johannisthal) et le D^r D. Panzer (Institut de Statistique Médicale et de Traitement des données, Berlin).

c) Cours d'épidémiologie du cancer, Kuala Lumpur, 30 juin-4 juillet 1986

En collaboration avec le Bureau Régional du Pacifique occidental, ce cours s'est tenu à l'Institut de Recherche Médicale de Kuala Lumpur (Directeur D^r Lim Teong Wah). Trente participants de 8 pays de cette région ont assisté à ce cours, organisé sous la direction du D^r C. S. Muir (CIRC) et avec la collaboration des personnalités suivantes: D^r J. Osborne (London School of Hygiene and Tropical Medicine, Royaume-Uni), D^r Gao Yu Tan (Shanghai Cancer Institute, Chine), D^r C. D. J. Holman (Health Department of Western Australia, Perth, Australie), D^r A. J. McMichael (Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation, Adelaïde, Australie), Professeur K. Shanmugaratnam (Université Nationale de Singapour) et Professeur T. Yoshimura (Université d'Hygiène du travail et d'Hygiène de l'environnement, Kitakyushu, Japon). Les personnalités suivantes représentaient la Malaisie: D^r Ng Kok Han (Institut de Recherche Médicale, Kuala Lumpur) et D^r Perdaman Singh (Institut de Radiothérapie, d'Oncologie et de Médecine Nucléaire, Kuala Lumpur).

d) Biologie moléculaire pour épidémiologistes du cancer, CIRC, Lyon, 15-24 juillet 1986

Le Professeur J. Cairns (Harvard School of Public Health, Cambridge, MA, Etats-Unis d'Amérique) et le D^r R. Saracci (CIRC) ont été les coordinateurs d'un cours d'un type nouveau organisé avec le concours des personnalités suivantes: D^r J. Mullins (Harvard School of Public Health, Cambridge, MA, Etats-Unis d'Amérique), le Professeur I. B. Weinstein (College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY, Etats-Unis d'Amérique), Professeur B. Griffin (Postgraduate Medical School, London), D^r L. Gissman (Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne), D^r G. B. de Thé (Centre National de la Recherche Scientifique, Lyon, France), D^r B. Ponder (Institut of Cancer Research, Haddow Laboratories, Sutton, Surrey, Royaume-Uni), D^r S. Venitt (Institute of Cancer Research, London) ainsi que les D^{rs} H. Bartsch, G. Lenoir et R. Montesano (CIRC). Au total, 51 participants de 14 pays ont suivi ce cours.

e) Cours d'épidémiologie du cancer (en français), Rabat, 6-17 octobre 1986

C'est le Professeur B. Terracini (Université de Turin, Italie) qui a dirigé ce cours, destiné à des participants de pays francophones d'Afrique et d'Europe. L'enseignement a été dispensé à l'Institut d'Oncologie Sidi Mohamed Ben Abdellah à l'invitation de son Directeur, le Professeur A. El

Hafed. Les conférenciers étaient les suivants: D^r J. Estève et D^r A. Tuyns (CIRC), D^r E. Benhamou et D^r H. Sancho-Garnier (Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France) et M. L. Raymond (Registre du Cancer, Genève, Suisse). Les conférenciers locaux étaient les suivants: Professeur B. El Gueddari et D^r M. Odda de l'Institut hôte. Les 36 participants venaient de cinq pays, particulièrement d'Italie et d'Espagne.

f) Le contrôle sanitaire de populations exposées aux mutagènes et aux cancérogènes, Bombay, Inde, 3-14 novembre 1986

Le cours s'est tenu sous la direction du D^r H. Vainio (CIRC), à l'Institut de Recherche sur le Cancer du Tata Memorial Centre à Bombay, Inde (Directeur de Recherche: D^r M. G. Deo), sous l'égide du Programme International sur la Sécurité des Substances Chimiques, OMS, (Directeur: D^r M. Mercier) et de l'Association Internationale des Sociétés des Mutagènes de l'Environnement (Président: Professeur F. H. Sobels). Conférenciers d'autres pays: D^r M. Sorsa et D^r K. Hemminki (Institut d'Hygiène professionnelle, Helsinki), Professeur C. Ramel (Laboratoires Wallenberg, Stockholm) et Professeur A. N. Natarajan (Laboratoires Silvius, Leyde, Pays-Bas). Conférenciers indiens: D^r C. R. Krishna Murti (Scientific Commission of Bhopal Gas Leakage, New Delhi), D^r S. S. Agarwal (King George's Medical College, Lucknow), D^r A. N. Bhisey (Institut de Recherche sur le Cancer, Bombay), D^r S. V. Bhide (Institut de Recherche sur le Cancer, Bombay) D^{rs} P. S. Chauhan, D. S. Joshi et K. Sundaram (Centre de Recherche Atomique de Bhabha, Bombay), Professeur S. P. Modak (Université de Pune) et D^r Sharat Chandra (Institut des Sciences de l'Inde, Bangalore).

Les 32 participants venaient tous de l'Inde, sauf un seul qui venait d'Australie.

g) Méthodes spécialisées en épidémiologie du cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne, 15-26 juin 1987

Ce cours s'est tenu à l'Institut d'Epidémiologie et de biométrie du Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg (Directeur: Professeur H. Zur Hausen). Cinquante et un participants de 19 pays y ont assisté sous la coordination du D^r N. E. Day (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, Royaume-Uni). Conférenciers: Professeur N. E. Breslow (University of Washington, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique), D^r D. Clayton (University of Leicester, Royaume-Uni), Professeur D. Trichopoulos (Université d'Athènes), Professeur P. G. Smith et D^r V. Beral (London School of Hygiene and Tropical Medicine, Royaume-Uni), Professeur J. Wahrendorf (Institut d'Epidémiologie et de Biométrie, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg) et D^r J. Kaldor (CIRC).

3. PUBLICATIONS [(Mme E. Heseltine (jusqu'au 30 juin 1986), D^r W. Davis (à partir du 15 avril 1987), Mme M. Coudert, Mme M.-M. Courcier, Mme E. El Akroud, Mme A. Romanoff et Mme J. Thévenoux)]

En novembre 1985, un Comité consultatif des Publications présidé par le Directeur adjoint a été créé pour examiner toutes les propositions de publications du CIRC au vu de leur importance

pour les programmes du Centre. Les comptes rendus des réunions publiés par le Centre sont maintenant examinés par des pairs avant leur parution afin de maintenir le haut niveau de la série.

a) *Nouveaux titres*

Les ouvrages suivants ont été publiés depuis la parution du dernier *Rapport Annuel*².

- Age-related Factors in Carcinogenesis (CIRC, Publication scientifique n° 58)*
Interpretation of Negative Epidemiological Evidence for Carcinogenicity (CIRC, Publication scientifique n° 65)
The Role of the Registry in Cancer Control (CIRC, Publication scientifique n° 66)
Transformation Assay of Established Cell Lines: Mechanisms and Application (CIRC, Publication scientifique n° 67)
Environmental Carcinogens. Selected Methods of Analysis, vol. 7, Some Volatile Halogenated Hydrocarbons (CIRC, Publication scientifique n° 68)
Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1985 (CIRC, Publication scientifique n° 69)
The Role of Cyclic Nucleic Acid Adducts in Carcinogenesis and Mutagenesis (CIRC, Publication scientifique n° 70)
Environmental Carcinogens. Selected Methods of Analysis, Vol. 8, Some Elements: As, Be, Cd, Cr, Ni, Pb, Se, Zn (CIRC, Publication scientifique n° 71)
Atlas of Cancer in Scotland, 1975–1980. Incidence and Epidemiological Perspective (CIRC, Publication scientifique n° 72)
Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Haloethers (CIRC, Publication scientifique n° 73)
Tobacco: A Major International Health Hazard (CIRC, Publication scientifique n° 74)
Cancer Occurrence in Developing Countries (CIRC, Publication scientifique n° 75)
Screening for Cancer of the Uterine Cervix (CIRC, Publication scientifique n° 76)
Hexachlorobenzene. Proceedings of an International Symposium (CIRC, Publication scientifique n° 77)
Carcinogenicity of Alkylating Cytostatic Drugs (CIRC, Publication scientifique n° 78)
Statistical Methods in Cancer Research, Volume III: The Design and Analysis of Long-term Animal Experiments (CIRC, Publication scientifique n° 79)
Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1986 (CIRC, Publication scientifique n° 80)
Long-term and Short-term Assays for Carcinogens: A Critical Appraisal (CIRC, Publication scientifique n° 83)
The Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer: Exposures and Mechanisms (CIRC, Publication scientifique n° 84)
IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 36, Allyl compounds, aldehydes, epoxides and peroxides
IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 37, Tobacco habits other than smoking; betel-quid and areca-nut chewing; and some related nitrosamines
IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 38, Tobacco smoking
IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 39, Some chemicals used in plastics and elastomers

² CIRC (1985) *Rapport Annuel 1985*, Lyon, pp. 148–152.

IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 40, *Some naturally occurring and synthetic food components, furocoumarins and ultraviolet radiation*
IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 41, *Some halogenated hydrocarbons and pesticide exposures*
Information Bulletin on the Survey of Chemicals Being Tested for Carcinogenicity n° 12
Directory of Computer Systems used in Cancer Registries

On trouvera une liste complète des publications du CIRC à la fin du présent Rapport.

b) Publications en préparation

Les ouvrages ci-dessous sont en cours de préparation aux fins de publication ou sous presse:

Environmental Carcinogens: Methods of Analysis and Exposure Measurement. Vol. 9, *Passive Smoking* (CIRC, Publication scientifique n° 81)
Statistical Methods in Cancer Research. Vol. II, The Design and Analysis of Cohort Studies (CIRC, Publication scientifique n° 82)
Environmental Carcinogens. Methods of Analysis and Exposure Measurement. Vol. 10, *Benzene and Alkylated Benzenes* (CIRC, Publication scientifique n° 85)
Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1987 (CIRC, Publication scientifique n° 86)
International Incidence of Childhood Cancer (CIRC, Publication scientifique n° 87)
Cancer Incidence in Five Continents, Vol. V (CIRC, Publication scientifique n° 88)
Detection Methods for DNA Damaging Agents in Man (CIRC, Publication scientifique n° 89)
Non-occupational Exposure to Mineral Fibres (CIRC, Publication scientifique n° 90)
Trends in Cancer Incidence in Singapore 1968–1982 (CIRC, Publication scientifique n° 91)
IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 42, *Silica and some silicates*
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 43, *Man-made mineral fibres and radon*
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 44, *Alcohol and alcoholic beverages*
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement 6, *Genetic and related effects: An updating of selected IARC Monographs from Volumes 1–42*
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement 7, *Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs Volumes 1–42*

c) Distribution et ventes

Le tableau 52 indique le nombre d'exemplaires des publications du CIRC distribués gratuitement ou vendus à la date du 30 juin 1987.

d) Illustrations scientifiques (M. J. Déchaux et M. G. Mollon)

Un dessinateur et un photographe préparent les illustrations pour les publications du CIRC et les articles de revues, les conférences, affiches, etc. présentés par le personnel scientifique. Le photographe participe également à divers autres travaux de laboratoire.

Tableau 52. Diffusion et vente des publications du CIRC jusqu'au 30 juin 1987

	Diffusion officielle	Vente		Diffusion officielle	Vente
<i>Publications Scientifiques</i>					
No. 1	799	870	56	636	449
2	822	1276	57	689	441
3	1043	963	58	599	235
4	1011	872	59	1093	440
5	1145	1742	60	704	487
6	998	1380	61	634	396
7	1142	740	62	449	448
8	1133	1124	63	671	334
9	1076	847	64	815	441
10	1111	1044	65	642	490
11	1183	690	66	638	450
12	1350	1061	67	540	406
13	1062	893	68	587	424
14	1054	727	69	837	400
15	1101	1101	70	666	154
16	1176	816	71	794	127
17	1058	445	72	805	193
18	1093	635	73	1463	173
19	1218	605	74	510	181
20	1004	471	75	603	203
21	1412	1027	76	584	194
22	1050	498	77	617	115
23	1135	1062	78	541	106
24 partie 1	946	427	79	586	128
24 partie 2	947	470	80	551	139
25	1197	623	83	576	86
26	1214	411	84		
27	1161	692			
28	1017	331	<i>Publications hors série</i>		
29	1028	603	Alcool et cancer	684	199
30 2 volumes	1246	643	Cancer Morbidity and Causes of Death among Danish Brewery Workers	749	472
31	1129	479	Directory of Computer Systems used in Cancer Registries	250	44
32	2198	3675	Information Bulletin N° 8	367	344
33	1430	1555	Information Bulletin N° 9	236	360
34	978	607	Information Bulletin N° 10	451	260
35	670	445	Information Bulletin N° 11	359	301
36	981	366	Information Bulletin N° 12	354	35
37	1813	461	<i>Série de Monographies</i>		
38	948	377	1	2638	2099
39	1267	356	2	2081	2439
40	1443	107	3	2162	2388
41	1248	394	4	2025	2364
42	1348	648	5	1871	2010
43	1566	488	6	2047	2024
44	1118	398	7	2272	1850
45	992	383	8	2228	1823
46	983	274	9	2232	1659
47	925	170	10	2245	1832
48	956	312	11	2386	1530
49	1512	403	12	2291	1701
50	888	229	13	2256	1505
51	1088	504			
52	444	326			
53	704	487			
54	1624	457			
55	1619	460			

	Diffusion officielle	Vente		Diffusion officielle	Vente
14	2461	2193	31	2341	1060
15	2357	1717	32	2418	1470
16	2321	1616	33	2437	1123
17	2462	1493	34	2395	1064
18	2418	1574	35	2079	1101
19	2389	1579	36	1621	903
20	2309	1583	37	1697	811
21	2355	1195	38	1959	1092
22	2341	1259	39	2099	820
23	2501	1432	40	2656	102
24	2510	1239	41	2664	87
25	2339	1211	Suppl. 1	2470	1440
26	2397	1090	Suppl. 2	2645	1806
27	2396	1192	Suppl. 3	2195	922
28	2528	1141	Suppl. 4	2879	2022
29	2475	1305	Suppl. 5	1253	542
30	2449	983			

Annexe 1

ETATS PARTICIPANTS ET REPRÉSENTANTS
 À LA VINGT-SEPTIÈME SESSION
 DU CONSEIL DE DIRECTION DU CIRC
 29–30 avril 1986

Australie

D^r D. DE SOUZA
 Deputy Secretary and Chief
 Commonwealth Medical Officer
 Department of Health, Woden, ACT

D^r W. LANGSFORD
 Directeur médical
 Ambassade d'Australie
 Paris

Belgique

D^r J. FRANÇOIS
 Directeur général
 Ministère de Santé publique et
 de la Famille
 Bruxelles

Canada

D^r E. SOMERS (*Président*)
 Directeur général
 Direction de l'Hygiène du Milieu
 Santé et Bien-Être Social Canada
 Ottawa

Professeur R. SIMARD
 Directeur scientifique
 Institut du Cancer de Montréal
 Montréal, Québec

Etats-Unis d'Amérique

D^r P. J. FISCHINGER
 Deputy Director
 National Cancer Institute
 Bethesda, MD

M. N. A. BOYER
 Director for Health and Transportation
 Programs
 Bureau of International Organization
 Affairs
 Washington DC

Finlande

Professeur J. RANTANEN
 Directeur général
 Institut d'Hygiène du Travail
 Helsinki

D^r M. RUOKOLA
 Directeur général
 Conseil national de la Santé
 Helsinki

France

D^r G. MARTIN-BOUYER (*Vice-Président*)
 Conseiller technique auprès du Ministère
 des Affaires sociales et de la Solidarité
 Direction générale de la Santé
 Paris

D^r M. BRUAIRE
 Conseiller technique
 Ministère de la Santé
 Paris

Mme F. BURNOL
 Chef du Département des Sciences de
 la Vie
 Responsable de la Recherche et
 de l'Enseignement supérieur
 Ministère de l'Education nationale
 Paris

Professeur P. LOUISOT
Faculté de Médecine Lyon-Sud
Oullins

Mme M. STAKIC
Responsable des Sciences de la Vie
Ministère des Affaires étrangères
Paris

Italie

Professeur M. COLOMBINI
Directeur du Bureau des Relations
internationales
Ministère de la Santé
Rome

Professeur F. POCCHIARI
Directeur général
Institut national de la Santé
Rome

Professeur L. SANTI
Directeur, Institut d'Oncologie
Gènes

Japon

D^r K. HASEGAWA
Directeur général, Département de
la Statistique et de l'Information
Ministère de la Santé et du Bien-Etre
Tokyo

D^r H. NAKATANI
Directeur adjoint, Division des Affaires
internationales
Ministère de la Santé et du Bien-Etre
Tokyo

Pays-Bas

D^r R. KROES
Directeur, Institut national de la Santé
publique et de l'Hygiène du Milieu
Bilthoven

M. A. P. M. BERSEE
Chef adjoint
Division des Affaires internationales
Ministère du Bien-Etre, de la Santé
publique et des Affaires culturelles
Leidschendam

République fédérale d'Allemagne

M. H. VOIGTLÄNDER
Directeur de la Section des Relations
sanitaires internationales
Ministère fédéral de la Jeunesse,
de la Famille et de la Santé
Bonn

Royaume-Uni

Sir James LEARMONTH GOWANS
Medical Research Council
Londres

Dr. J. METTERS (*Rapporteur*)
Deputy Chief Scientist, Department of
Health and Social Security
Londres

Suède

Professeur H. DANIELSSON
Secrétaire général
Conseil suédois de la Recherche
médicale
Stockholm

Union des Républiques socialistes soviétiques

Académicien N. N. BLOKHINE
Président de l'Académie des Sciences
médicales de l'URSS
Directeur du Centre de Recherche sur
le Cancer
Moscou

D^r T. A. SHAMARO
Inspecteur principal
Département des Relations extérieures
Ministère de la Santé de l'URSS
Moscou

Organisation mondiale de la Santé

D^r H. MAHLER
Directeur général

D^r Lu RUSHAN
Sous-Directeur général

M. D. DEVLIN
Bureau du Conseiller juridique

M. A. IMBRUGLIA
Directeur de la Division du Budget
et des Finances

D^r J. STJERNSWÄRD
 Chef de l'Unité du Cancer

Observateurs

Professeur H. J. EVANS
 Président sortant du Conseil scientifique

Norvège

M. O. J. SANDVAND
 Chef de Département au Conseil de
 la Recherche médicale
 Conseil norvégien de la Recherche pour
 les Sciences et Lettres
 Oslo

ETATS PARTICIPANTS ET REPRÉSENTANTS
 À LA VINGT-HUITIÈME SESSION
 DU CONSEIL DE DIRECTION DU CIRC
 29–30 avril 1987

Australie

D^r D. DE SOUZA
 Deputy Secretary and Chief
 Commonwealth Medical Officer
 Department of Health, Woden, A. C. T.

Belgique

D^r J. FRANÇOIS
 Directeur général
 Ministère de la Santé publique et
 de la Famille
 Bruxelles

Canada

D^r E. SOMERS (*Président*)
 Directeur général
 Direction de l'Hygiène du Milieu
 Santé et Bien-Etre Social Canada
 Ottawa

D^r P. BOIS
 Président du Conseil de Recherches
 Médicales du Canada
 Ottawa

Etats-Unis d'Amérique

D^r I. J. MASNYK
 Acting Associate Director for
 International Affairs
 National Cancer Institute
 Bethesda, MD

M. N. A. BOYER
 Director for Health and Transportation
 Programs
 Bureau of International Organization
 Affairs
 Washington DC

Finlande

D^r M. RUOKOLA
 Directeur général
 Conseil national de la Santé
 Helsinki

Mme A. VUORINEN
 Premier Secrétaire, Mission permanente
 de la Finlande auprès de l'Office des Na-
 tions Unies et des autres Organisations
 internationales ayant leur siège à Genève
 Genève

France

Professeur J.-F. GIRARD
 Directeur général
 Direction générale de la Santé
 Paris

Mme A. DERLICH
 Sous-secrétaire au Budget et
 aux Affaires financières
 Paris

M. J.-C. LECLERC
 Ministère des Affaires étrangères
 Paris

M. R. LECLERC
 Ministère de l'Economie, des Finances et
 de la Privatisation
 Paris

Professeur P. LOUISOT
 Faculté de Médecine Lyon-Sud
 Oullins

Italie

Professeur M. COLOMBINI
 Directeur du Bureau des Relations
 internationales
 Ministère de la Santé
 Rome

Professeur F. POCCHIARI
 Directeur général
 Institut national de la Santé
 Rome

Japon

D^r K. FURUICHI
 Directeur général, Département de
 la Statistique et de l'Information
 Division des Affaires internationales
 Ministère des Affaires internationales
 Ministère de la Santé et du Bien-Etre
 Tokyo

D^r H. NAKATANI
 Directeur adjoint
 Ministère de la Santé et du Bien-Etre
 Tokyo

D^r K. HASEGAWA (*Rapporteur*)
 Chef du Bureau de Planification
 Centre national du Cancer
 Division des Affaires internationales
 Ministère de la Santé et du Bien-Etre
 Tokyo

Norvège

D^r B. M. AASEN
 Secrétaire d'Etat, Département de
 la Santé et des Affaires sociales
 Oslo

D^r C. LYCHE
 Chef de Division au Ministère
 des Affaires scientifiques et culturelles
 Oslo

Professeur H. PIENE
 Vice-Président du Conseil de
 la Recherche médicale de Norvège
 Oslo

M. O. J. SANDVAND
 Directeur du Conseil de la Recherche
 médicale de Norvège
 Oslo

Pays-Bas

D^r R. KROES
 Directeur, Institut national de la Santé
 publique et de l'Hygiène du Milieu
 Bilthoven

M. F. H. DE MAN
 Chef adjoint, Division internationale
 des Affaires internationales
 Ministère du Bien-Etre, de la Santé et
 des Affaires culturelles
 Rijswijk

République fédérale d'Allemagne

M. H. VOIGTLÄNDER
 Directeur de la Section des Relations
 sanitaires internationales
 Ministère fédéral de la Jeunesse,
 de la Famille, de la Femme et de la
 Santé
 Bonn

Royaume-Uni

Sir James LEARMONTH GOWANS
 Medical Research Council
 Londres

D^r J. METTERS (*Rapporteur*)
 Deputy Chief Scientist, Department of
 Health and Social Security
 Londres

M. A. J. VITTEY
 Medical Research Council
 Londres

Suède

Professeur H. DANIELSSON (*Vice-Président*)
 Secrétaire général
 Conseil suédois de la Recherche
 médicale
 Stockholm

Union des Républiques socialistes soviétiques

Académicien N. N. BLOKHINE
 Président de l'Académie des Sciences
 médicales de l'URSS
 Directeur du Centre de Recherche sur
 le Cancer
 Moscou

D^r T. A. SHAMARO
 Médecin-Chef
 Département des Relations extérieures
 Ministère de la Santé de l'URSS
 Moscou

Organisation mondiale de la Santé

D^r Lu RUSHAN
 Sous-Directeur général

M. D. DEVLIN
 Bureau du Conseiller juridique

M. A. IMBRUGLIA
 Directeur de la Division du Budget et
 des Finances

D^r E. SHIGAN
 Directeur de la Division des Maladies
 non transmissibles

D^r J. STJERNSWARD
 Chef de l'Unité du Cancer

Observateurs

Professeur B. K. ARMSTRONG
 Président sortant du Conseil scientifique

D^r P. SELBY
 Directeur exécutif de l'UICC

Professeur R. SIMARD
 Président élu du Conseil scientifique

Annexe 2

**MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DU CIRC
À LA VINGT-DEUXIÈME SESSION, 27-30 JANVIER 1986**

Professeur H. J. EVANS (*Président*)
Directeur, Medical Research Council
Clinical and Population Cytogenetics
Unit
Western General Hospital
Edimbourg, Ecosse
Royaume-Uni

D^r R. KROES (*Vice-Président*)
Directeur, Institut national de la Santé
publique et de l'Hygiène du Milieu
Bilthoven
Pays-Bas

D^r B. K. ARMSTRONG¹ (*Rapporteur*)
University of Washington
School of Public Health and
Community Medicine
Seattle, WA
Etats-Unis d'Amérique

Professeur L. L. GRICIUTE
Directeur, Institut de Recherche
sur le Cancer de la Lithuanie
Vilnius
URSS

D^r B. E. HENDERSON
Director, Norris Cancer Center
University of South California
Los Angeles, CA
Etats-Unis d'Amérique

Professor D. HENSCHLER
Directeur, Institut de Pharmacologie
et de Toxicologie
Département de Médecine
Bayerische Julius Maximilians
Universität
Würzburg
République fédérale d'Allemagne

Professor T. MATSUSHIMA
Président
Département d'Oncologie moléculaire
Institut des Sciences médicales
Université de Tokyo
Japon

Professeur R. MONIER
Directeur, Laboratoire d'Oncologie
moléculaire
Institut Gustave Roussy
Villejuif
France

Professeur J. PONTÈN
Président du Département
d'Anatomopathologie
Université d'Uppsala
Suède

Professeur R. SIMARD
Directeur scientifique
Institut du Cancer de Montréal
Montréal, Québec
Canada

Professeur B. TERRACINI
Professeur d'Epidémiologie du Cancer
Institut d'Anatomie pathologique
Université de Turin
Italie

¹ Depuis juillet 1986: Directeur, National Health and Medical Research Council Research Unit in Epidemiology and Preventive Medicine, University of Western Australia, Nedlands, WA, Australie.

Professeur A. WAMKBERSIE
Unité de Radiobiologie et
de Radioprotection
Université catholique de Louvain
Faculté de Médecine
Bruxelles

Observateur

Représentant de l'UICC:

Professeur R. FLAMANT
Chef du Département de Statistique
médicale
Institut Gustave Roussy
Villejuif
France

Organisation mondiale de la Santé

D^r V. GRABAUSKAS
Directeur, Division des Maladies non
transmissibles

D^r Lu RUSHAN
Directeur général adjoint

D^r J. STJERNSWÄRD
Chef de l'Unité du Cancer

MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DU CIRC À LA VINGT-TROISIÈME SESSION, 12-15 JANVIER 1987

D^r B. K. ARMSTRONG (*Président*)
Directeur et Professeur, National Health
and Medical Research
Council Research Unit in Epidemiology
and Preventive Medicine
Department of Medicine
University of Western Australia
Nedlands, WA
Australie

Professeur D. HENSCHLER (*Vice-Président*)
Directeur, Institut de Pharmacologie
et de Toxicologie
Département de Médecine
Bayerische Julius Maximilians
Universität
Würzburg
République fédérale d'Allemagne

Professeur F. DE WAARD
Chef du Département d'Epidémiologie
Institut National de Santé publique et
d'Hygiène de l'Environnement
Bilthoven
Pays-Bas

Professeur L. GRICIUTE
Directeur, Institut de Recherche
sur le Cancer de Lituanie
Vilnius
URSS

Professeur T. MATSUSHIMA
Président, Département d'Oncologie
moléculaire
Institut des Sciences médicales
Université de Tokyo
Japon

Professeur R. MONIER
Directeur, Laboratoire d'Oncologie
moléculaire
Institut Gustave Roussy
Villejuif
France

Professeur J. PONTÈN
Président du Département
d'Anatomo-pathologie
Université d'Uppsala
Suède

Professeur R. SIMARD (*Rapporteur*)
Vice-Recteur des Etudes
Institut du Cancer de Montréal
Montréal, Québec
Canada

Professeur B. TERRACINI
Professeur d'Epidémiologie du Cancer
Département des Sciences biomédicales
et d'oncologie humaine
Université de Turin
Italie

Professeur A. WAMBERSIE
Unité de Radiobiologie et
de Radioprotection
Université catholique de Louvain
Faculté de Médecine
Bruxelles

Organisation mondiale de la Santé

D^r K. STANLEY
Unité du Cancer

Conseillers

Professeur E. SAKSELA
Président du Département
d'Anatomo-pathologie
Université d'Helsinki
Finlande

D^r P. G. SMITH
Reader, Tropical Epidemiology Unit
London School of Hygiene and Tropical
Medicine
Londres
Royaume-Uni

Annexe 3

PERSONNEL DU CIRC
1^{er} juillet 1985 – 30 juin 1987

Bureau du Directeur

Directeur	D ^r L. TOMATIS
Directeur Adjoint	D ^r C. S. MUIR (depuis le 1 ^{er} novembre 1985)
Spécialistes scientifiques	D ^r G. T. O'CONNOR (jusqu'au 30 avril 1986) D ^r V. TURUSOV (depuis le 1 ^{er} septembre 1987)
Conseiller scientifique	D ^r G. MARTIN-BOUYER (depuis le 1 ^{er} janvier 1987)
Assistants d'administration	M. C. AUGROS Mme A. GESER Mme E. RIVIÈRE
Secrétaires	Mme W. FÈVRE-HLAHOLUK Mme L. NEYRET (jusqu'au 10 mai 1987)

Etude d'Intervention contre l'Hépatite en Gambie

Chef de projet	D ^r A. HALL (depuis le 17 janvier 1986)
Médecin	D ^r F. LOIK (depuis le 29 mai 1986)
Programmeur statisticien	D ^r H. INSKIP (depuis le 1 ^{er} février 1986)

Services d'Édition, de Traduction et des Publications

Chef des Services d'Édition et des Publications	Mme E. HESELTINE (jusqu'au 30 juin 1986)
Traducteur	M. Y. POLLET (jusqu'au 30 avril 1986) Mlle M.-C. GRAN (depuis le 14 septembre 1986)
Assistante technique/ analyste de recherches bibliographiques	Mme M. COUDERT
Technicien de laboratoire (photographie)	M. G. MOLLON
Secrétaires	Mme J. BAILLY Mme E. EL AKROUD
Commis	Mme M.-M. COURCIER M. J. DECHAUX Mme A. ROMANOFF (depuis le 1 ^{er} juin 1987) Mme J. THÉVENOUX

Enseignement et formation

Président du Comité de Sélection des boursiers	D ^r R. MONTESANO
Assistante d'administration	Mme M. DAVIS
Secrétaire	Mme C. DECHAUX

Bibliothèque

Bibliothécaire	Mme A. NAGY-TIBORCZ
Administrateur technique (systèmes d'information)	Mlle H. MIIDO
Commis	Mme L. OSSETIAN

Division des Activités scientifiques*Unité d'Epidémiologie analytique*

Chef de l'unité	D ^r R. SARACCI
Spécialistes scientifiques	D ^r P. BOYLE D ^r G. ENGHOLM (jusqu'au 31 octobre 1985) M. A. FLETCHER (jusqu'au 31 décembre 1986) D ^r E. JOHNSON D ^r E. RIBOLI D ^r A. J. SASCO (détachée de l'INSERM) D ^r L. SIMONATO D ^r J. P. VELEMA (jusqu'au 30 mars 1987) D ^r D. ZARIDZE (jusqu'au 31 octobre 1985)
Programmeur/statisticien	Mlle M. BLETNER (jusqu'au 31 décembre 1986)
Assistants (statistiques)	Mme G. BURNOD (depuis le 1 ^{er} septembre 1985 – à mi-temps) Mlle R. WINKELMANN
Commis (statistiques)	Mlle S. SEUCHTER (jusqu'au 12 décembre 1986)
Commis technicien	Mme J. LAVALLEE-HAWKEN (jusqu'au 31 janvier 1987)
Secrétaires	Mme S. DARTOY Mlle A. SHANNON Mme S. STALLARD Mme A. ZITOUNI

Unité de Recherche biostatistique et d'informatique

Chef de l'unité	D ^r N. E. DAY (jusqu'au 17 septembre 1986) D ^r J. ESTÈVE (depuis le 1 ^{er} janvier 1987)
Spécialistes scientifiques	D ^r J. ESTÈVE (jusqu'au 31 décembre 1986) D ^r J. KALDOR D ^r J. WAHRENDORF (jusqu'au 31 mars 1986)

Responsable des systèmes informatiques	M. M. SMANS (depuis le 1 ^{er} octobre 1986)
Analystes programmeurs	Mme B. CHARNAY M. P. DAMIECKI M. X. NGUYEN-DINH
Assistants (statistiques)	Mme A. ARSLAN Mlle D. MAGNIN
Secrétaires	Mme H. BIEHE (depuis le 13 avril 1987) Mlle J. HAWKINS (jusqu'au 20 février 1987) Mme A. RIVOIRE
Commis statisticien	M. M. JABOULIN
Commis	Mme B. KAJO

Unité des études d'intervention et des études de terrain

Chef de l'unité	D ^r N. MUÑOZ
Spécialiste scientifique	D ^r F. X. BOSCH (depuis le 6 juillet 1986)
Secrétaires	Mme K. ESSOULAMI (jusqu'au 31 août 1985) Mme K. ZOUHAIR (depuis le 1 ^{er} septembre 1985)

Unité d'Epidémiologie descriptive

Chef de l'unité	D ^r C. S. MUIR (jusqu'au 31 décembre 1985) D ^r D. M. PARKIN (depuis le 1 ^{er} mars 1986)
Spécialiste scientifique	D ^r D. M. PARKIN (jusqu'au 28 février 1986) M. M. SMANS (jusqu'au 30 septembre 1986)
Assistants (statistiques)	M. A. BIEBER Mlle F. CASSET (depuis le 1 ^{er} septembre 1985)
Assistants techniques	Mme E. DEMARET Mme J. NECTOUX Mlle S. WHELAN
Secrétaires	Mlle O. BOUVY Mlle A.-M. CORRE Mme C. F. PETIT (à mi-temps) Mme A. ROMANOFF (jusqu'au 31 mai 1987)

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

Chef de l'unité	D ^r H. BARTSCH
Spécialistes scientifiques	D ^r M. AHOTUPA D ^r M. CASTEGNARO D ^r M. FRIESEN D ^r C. MALAVEILLE D ^r I. O'NEILL M. H. OHSHIMA D ^r B. PIGNATELLI

Assistants de recherche	M. A. BARBIN Mme G. BRUN Mlle A.-M. CAMUS Mme L. GARREN
Techniciens de laboratoire	M. J.-C. BEREZIAT Mlle M.-C. BOURGADE (jusqu'au 10 octobre 1986) Mme I. BROUET Mme A. HAUTEFEUILLE Mlle J. MICHELON Mlle I. RICHARD (depuis le 1 ^{er} juin 1987)
Secrétaires	Mme M.-B. D'ARCY Mlle Y. GRANJARD 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. P. CABRAL D ^r C. DREVON D ^r K. ENOMOTO (depuis le 26 avril 1986) D ^r D. FITZGERALD (depuis le 17 mai 1986) D ^r V. GURTSEVITCH D ^r M. HOLLSTEIN D ^r G. LENOIR D ^r N. MIRONOV (depuis le 8 février 1987) D ^r B. SYLLA (depuis le 13 juillet 1986) D ^r H. YAMASAKI
Assistant technique	Mlle C. BONNARDEL
Assistants de recherche	Mme A.-M. AGUELON-PEGOURIES Mlle H. BRESIL M. F. KATOH (depuis le 30 mars 1986) Mlle M. LAVAL Mme M.-F. LAVOUE Mme G. MARTEL-PLANCHE Mme M. VUILLAUME
Techniciens de laboratoire	Mlle B. CHAPOT Mlle M.-P. DESVAUX Mme G. GALENDO M. J. GARCIA Mme N. LYANDRAT Mlle N. MARTEL Mme S. PAULY Mme C. PICCOLI
Secrétaires	Mme P. COLLARD-BIANCHI Mme C. FUCHEZ Mme E. PEREZ (depuis le 9 septembre 1985 - à mi-temps)

Aides de laboratoire

M. J. CARDIA-LIMA
 M. R. DRAY
 Mme M. ESSERTEL
 M. F. FARIA
 Mme N. FARINA
 Mlle M. MARANHAO
 Mme S. VEYRE

Unité d'Identification et d'Evaluation des Cancérogènes

Chef de l'unité

D^r H. VAINIO (en congé sans traitement depuis le 1^{er} avril 1987)

Chef de l'unité par intérim

D^r A. AITIO

Spécialistes scientifiques

Mme L. HAROUN
 D^r L. SHUKER
 D^r A. TOSSAVAINEN
 M. J. WILBOURN

Techniciens (recherche bibliographique)

Mme C. PARTENSKY
 Mme I. PETERSCHMITT

Assistants techniques

Mme J. CAZEAUX
 Mme M.-J. GHESS
 Mme D. MIETTON

Secrétaires

Mme M. LEZERE
 Mme M. MAINAUD (depuis le 9 septembre 1985 - à mi-temps)
 Mlle S. REYNAUD
 Mme K. ZOUHAIR (jusqu'au 31 août 1985)

Division de l'Administration et des Finances

Directeur

M. K. SAITA (jusqu'au 30 avril 1987)
 M. E. WESTENBERGER
 (depuis le 1^{er} mai 1987)

Secrétaire

Mme J. MARTINEZ

Personnel

Assistante

Mme A. ESCOFFIER

Commis sténodactylographe

Mme A.-M. MAILLOL
 (depuis le 11 mai 1987)

Budget et Finances

Administrateur (budget et finance)

M. M. JOHNSON

Administrateur (finance)

M. G. DALSTON (jusqu'au 31 août 1986)

M. S. SAPRA (depuis le 25 février 1987)

Assistante (comptabilité)

Mme M. HERIN

Assistante (règlements)

Mme F. ROMAGNAN

Secrétaire
 Commis (caisse)
 Commis (finances)

Mme D. MARCOU-HANSSON
 M. D. HORNEZ
 Mme D. LOMBARDO
 Mme F. FLORENTIN (à mi-temps)

Services administratifs

Administrateur (services intérieurs)
 Assistante d'administration
 Standard téléphonique
 Chauffeur
 Messager

M. B. BORGSTROM
 Mme R. SEXTIER
 Mme R. KIBRISLIYAN
 M. J.-F. DURAND-GRATIAN
 M. M. JAVIN (jusqu'au 28 février 1986)
 M. W. CHEMOUL (du 1^{er} février 1986 au
 31 janvier 1987)
 M. D. LAGARDE (depuis le 13 avril 1987)

Assistant (entretien du bâtiment)
 Techniciens (entretien)

M. E. CATHY
 M. P. BARBIEUX
 M. M. BAZIN
 M. J.-P. BONNEFOND
 M. G. THOLLY

Assistante (courrier)
 Commis

M. M.-H. CHARRIER
 Mme M. GREENLAND (à mi-temps)
 Mme M. MAINAUD
 (jusqu'au 8 septembre 1985)
 Mme E. PEREZ (jusqu'au 8 septembre 1985)
 Mme L. VIGIER (depuis le 6 janvier 1986)

Assistante (fournitures)
 Commis

Mme J. POPOFF
 Mme A. TROCHARD
 Mme L. GRAVIER (à mi-temps)

Magasinier
 Equipement (reproduction)

M. M. PRAT
 M. K. AMIR (jusqu'au 30 novembre 1986)
 M. D. GRAIZELY
 M. M. JAVIN (depuis le 1^{er} mars 1986)

Service de documentation et de sténodactylographie

Assistante
 Commis
 Commis-sténodactylographes

Mme J. BORGSTROM
 Mlle M. GEESINK
 Mlle S. ANTHONY
 Mlle S. COTTERELL
 Mme A.-M. MAILLOL
 (jusqu'au 10 mai 1987)
 Mme L. NEYRET (depuis le 11 mai 1987)
 Mlle J. NYAIRO (depuis le 1^{er} juin 1986)

EMPLOIS TEMPORAIRES
(CONSULTANTS ET PERSONNEL TEMPORAIRE)
 1^{er} juillet 1985 – 30 juin 1987

Bureau du Directeur

Consultants

M. P. DUNDERDALE*
 D^r A. B. MILLER
 Mme M. DE MONLEON
 D^r G. T. O'CONNOR
 Professeur R. SOHIER*
 D^r V. TURUSOV* (jusqu'au 31 août 1987)

Conseillère sociale

Mme P. MALINDINE* (à temps partiel)

Commis-sténodactylographe

Mme A.-C. MORET* (à temps partiel)

Services d'Enseignement, de Formation, de Traduction et des Publications

Consultants

D^r W. DAVIS*
 M. J. STARES

Division des Activités Scientifiques*Unité d'Epidémiologie Analytique*

Consultants

D^r G. ENGHOLM
 M. G. MACFARLANE*
 D^r A. WALKER

Assistants (statistiques)

Mme M. CHARREL* (à mi-temps)
 M. P. MAISONNEUVE* (à temps partiel)

Unité de Recherche Biostatistique et d'Informatique

Consultants

D^r B. BJELKE
 D^r E. CARDIS*
 M. S. W. DUFFY
 D^r M. HAYASHI
 D^r B. MCKNIGHT
 D^r P. ROSA

* Titulaire d'un engagement temporaire au 30 juin 1987.

Unité des études d'intervention et des études de terrain

Consultants	D' F. X. BOSCH D' H. CASAS-CORDERO* D' P. CORREA
Technicien de laboratoire	Mme F. CIROUSSEL

Unité d'Epidémiologie descriptive

Consultants	M. P. DELFOSSE D' R. GUREVICIUS Mme A. MALHOTRA
Assistant (statistiques)	M. P. MAISONNEUVE* (à temps partiel)

Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des facteurs d'hôte

Technicien de laboratoire	Mme F. CIROUSSEL
Administrateur technique (recherche bibliographique)	Mme E. DODET* (à temps partiel)
Techniciens de laboratoire	Mlle F. EL GHISSASSI* Mme A. ELLUL*
Spécialiste scientifique	D' A. POVEY*

Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse

Consultants	D' A. LYUBIMOV D' J. M. VASILIEV
Techniciens de laboratoire	Mlle J. BONNET Mlle V. VALVERDE
Assistant de recherche	M. F. KATOH
Aides de laboratoire	Mme Y. DELZOPPO* Mlle V. DESVAUX Mlle A. MUNIA Mlle S. OTTONE

Unité d'Identification et d'Evaluation des Cancérogènes

Consultants	D' K. HEMMINKI
Administrateur technique (recherche bibliographique)	Mme E. DODET* (à temps partiel)
Commis	Mme J. ATHERTON* (à mi-temps) Mme M. LEPETIT* (à mi-temps) M. T. LE MINH* (à temps partiel)

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

Consultant	M. P. DUNDERDALE
Commis	Mlle H. GEORGE (à mi-temps) Mlle A. MILONE* (à mi-temps)

Services administratifs

Consultants

D^r A. GESER
M. A. SAYOUR

Standard téléphonique

Mme S. MAGENTIES

Service de documentation et de sténodactylographie

Commis-sténodactylographes

Mlle H. BIEHE
Mlle A. COUSSEAU*
Mlle A. DUFURNET*
Mme L. NEYRET
Mlle J. NYAIRO

Annexe 4

**SPÉCIALISTES SCIENTIFIQUES EXTÉRIEURS,
BOURSIERS ET STAGIAIRES PRÉSENTS AU CIRC
1^{er} juillet 1985–30 juin 1987**

Spécialistes scientifiques extérieurs

- D^r E. Cardis, Unité de Recherche biostatistique et d'Informatique (depuis le 20 novembre 1986)
- D^r K. Chan, Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte (20 mai–3 juin 1986)
- D^r K. Hooper, Unité de l'Identification et de l'Evaluation des Cancérogènes (16–27 septembre 1985)
- D^r A. G. Knudson, Allocation pour spécialiste scientifique extérieur accordée par la Fondation pour la Recherche sur le Cancer de la General Motors (25–29 mai 1987)
- Mlle N. La Verda, Unité d'Epidémiologie descriptive (juillet–août 1985)
- D^r D. Ruiz Lopez, Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte (février–avril 1987)
- D^r M. Serres, Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse (novembre 1985)
- Mlle K. Vo Thi, Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte (23–31 octobre 1985 et 8–12 avril 1986)
- D^r Shao Yi Ming, Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte (août 1986–juin 1987)

Boursiers

- M. P. Arvela, Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte, Bourse du Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) (20 mai–20 octobre 1985) et Bourse de l'Académie de Finlande (mars–avril 1987)
- D^r R. Becker, Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, Bourse du National Cancer Institute (Etats-Unis) (jusqu'en décembre 1985)
- M. M. Billaud, Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, Bourse de l'Association pour la Recherche sur le Cancer (depuis août 1986)
- Mme S. Calmels-Rouffet, Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte, Bourse de la Ligue Nationale contre le cancer
- Mlle M. Cordier, Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse (depuis le 9 septembre 1985), Bourse de la Ligue Nationale Française pour la Recherche sur le Cancer (depuis janvier 1987)
- D^r P. Degan, Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, Boursier de Recherche du CIRC (depuis le 16 juillet 1986)
- D^r U. Frixen, Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, Boursier de Recherche du CIRC (jusqu'en février 1986)
- Mlle L. Girolodi, Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, Bourse de la Ligue Nationale Française contre le Cancer
- D^r E. Hamel, Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, Bourse de l'Institut Mérieux

- D^r D. Huang, Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, Bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (ICRETT) (octobre-décembre 1985)
- D^r R. Klann, Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, Bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (ICRETT) (15 septembre 1986-15 octobre 1986)
- D^r S. A. Kyrtopoulos, Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte, Bourse de l'European Science Foundation (avril 1987)
- M. M. Mesnil, Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, Bourse de l'Association pour la Recherche sur le Cancer
- D^r C. Mutiro, Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, Bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (ICRETT) (mai 1986)
- D^r J. Nair, Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, Allocation du CIRC pour la formation à la recherche (jusqu'en décembre 1985)
- D^r D. Neal, Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, Bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (ICRETT) (21 juillet-8 août 1986)
- D^r J. O. Nwanko, Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte, Bourse de l'UICC (septembre-octobre 1986)
- D^r A. Pinter, Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, Bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (ICRETT) (mars 1986)
- D^r R. Sierra, Unité d'Epidémiologie descriptive, Bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (ICRETT) (janvier 1987)
- D^r D. Shuker, Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte, Allocation de la Royal Society (depuis mai 1986)
- D^r J. L. Wang, Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, Bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (ICRETT) (avril-mai 1986)
- Mlle Q. Wang, Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, Bourse de la Fondation Mérieux (depuis novembre 1985)
- D^r C. P. Wild, Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, Bourse du CIRC pour la formation à la recherche (jusqu'en août 1986)

Stagiaires

- M. L. Broussolle, Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte (mars-juillet 1986)
- Mme V. Bussacchini-Griot, Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte, Bourse spéciale de la formation (jusqu'en mars 1987)
- M. A. Calender, Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, Bourse spéciale de formation (depuis le 1^{er} juin 1985)
- Mlle S. Calmels, Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte (jusqu'en novembre 1985)
- Mlle F. Casset, Unité d'Epidémiologie descriptive (juillet-août 1985)
- Mme F. Ciroussel, Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte, Bourse spéciale de formation (depuis novembre 1986)
- M. J. Delzoppo, Unité de Recherche biostatistique et d'Informatique (14 octobre-31 décembre 1985)
- Mlle B. Fischer, Unité d'Epidémiologie descriptive (novembre 1986-juin 1987)
- M. A. Guljas, Unité d'Epidémiologie descriptive (février-mai 1986)

- D^r G. Maru, Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte, Bourse spéciale de formation (depuis mars 1987)
- Mme V. Maru, Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte, Bourse spéciale de formation (depuis juin 1987)
- M. P. Montagnier, Unité de Recherche biostatistique et d'Informatique (20 mai–20 août 1986)
- D^r U. Nair, Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte, Bourse spéciale de formation (juillet–novembre 1985)
- Mlle R. Osowale, Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte, Bourse spéciale de formation (mars 1986)
- Mlle S. Ottone, Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse (juin 1986)
- D^r F. Pionneau, Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse, Bourse spéciale de formation (septembre 1985–août 1986)
- D^r D. Piskorska, Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte, Bourse spéciale de formation (jusqu'en juillet 1985)
- Mlle S. Poirier, Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte, Bourse de la Ligue Nationale Française contre le Cancer
- D^r A. Povey, Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte, Bourse spéciale de formation (août 1985–janvier 1987)
- D^r A. Rahimtula, Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte, Bourse spéciale de formation (depuis septembre 1986)
- Mlle I. Richard, Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte (mars–juillet 1986 et novembre 1986–mai 1987)
- D^r D. Ririe, Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse (juillet–octobre 1985)
- M. H. Sobol, Unité des Mécanismes de la Cancérogenèse (depuis le 1^{er} novembre 1986)
- Mlle B. Verpillieux, Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte, Bourse spéciale de formation (depuis juin 1987)
- M. P. Ziegler, Unité des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'hôte, Bourse spéciale de formation (mars–avril 1986), Unité d'Epidémiologie descriptive (mai–août 1986)

Annexe 5

ACCORDS DE RECHERCHE CONCLUS PAR LE CIRC
AVEC DIVERSES INSTITUTIONS
ET EN COURS D'EXÉCUTION
1^{er} juillet 1985–30 juin 1987

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)
- DEB/85/27 All-India Institute of Medical Sciences, New Delhi
(Etude multinationale sur l'épidémiologie des néoplasies lymphoïdes)
- DEB/85/28 Institut national du Cancer, Lima
(Etude multinationale sur l'épidémiologie des néoplasies lymphoïdes)
- DEB/85/29 Armed Forces Institute of Pathology, Rawalpindi, Pakistan
(Etude multinationale sur l'épidémiologie des néoplasies lymphoïdes)
- DEB/85/30 Hôpital universitaire de Kyoto, Kyoto, Japon
(Etude multinationale sur l'épidémiologie des néoplasies lymphoïdes)
- DEB/85/31 Hôpital du Centre du Cancer d'Aichi, Nagoya, Japon
(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/81/28 Registre danois du Cancer, Copenhague
(Etude cas-témoins des malades atteintes de cancer du col utérin au Danemark, afin d'évaluer le risque de deuxième tumeur primitive, autre que la leucémie, chez celles exposées aux rayonnements)
- DEB/83/09 Registre du Cancer, Institut central de Recherche sur le Cancer, Berlin
(Risques cancérogènes à long terme de la chimiothérapie du cancer)
- DEB/83/17 Registre du Cancer, Institut central de Recherche sur le Cancer, Berlin
(Préparation de l'atlas d'incidence du cancer en République démocratique allemande)

- DEB/85/07 Département de Mathématiques, Université de Namur, Namur, Belgique
(Evolution dans le temps de l'incidence du cancer et de la mortalité correspondante)
- DEB/85/09 Registre du Cancer d'Osaka, Département des Recherches sur le Terrain, Centre des Maladies de l'Adulte, Osaka, Japon
(Amélioration des indices reposant sur le seul certificat de décès (DCO) et histologiquement vérifiés (HV) au Japon)
- DEB/85/32 Ministère de la Santé, Harare
(Registre du Cancer de Harare)
- DEB/85/35 Department of Epidemiology, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres
(Etudes cas-témoins sur une deuxième tumeur après une thérapie cytotoxique)
- DEB/85/37 Centre pansoviétique de Recherches sur le Cancer de l'URSS, Académie des Sciences Médicales, Moscou
(Epidémiologie descriptive du cancer en URSS)
- DEB/85/41 Département d'Anatomo-pathologie, Faculté de Médecine, Université du Rwanda, Butare
(Création d'un Registre du Cancer)
- DEB/85/42 Ministère de la Santé, Suva
(Etablissement d'un service d'enregistrement du cancer pour les îles Fidji)
- DEB/85/46 Registre du Cancer du Danemark, Copenhague
(Etudes cas-témoins sur une deuxième tumeur après une thérapie cytotoxique)
- DEB/85/47 Cancer Control Agency of British Columbia, Vancouver, Canada
(Etudes cas-témoins sur une deuxième tumeur après une thérapie cytotoxique)
- DEB/85/48 Birmingham Cancer Registry, Birmingham, Royaume-Uni
(Etudes cas-témoins sur une deuxième tumeur après une thérapie cytotoxique)
- DEB/85/49 Cross Cancer Institute, Edmonton, Alberta, Canada
(Etudes cas-témoins sur une deuxième tumeur après une thérapie cytotoxique)
- DEB/85/51 Ontario Cancer Treatment and Research Foundation, Toronto, Canada
(Etudes cas-témoins sur une deuxième tumeur après une thérapie cytotoxique)
- DEB/85/52 Registre du Cancer de Finlande, Helsinki
(Etudes cas-témoins sur une deuxième tumeur après une thérapie cytotoxique)
- DEB/85/54 Département d'Oncologie gynécologique, Hôpital Karolinska, Stockholm
(Etudes cas-témoins sur une deuxième tumeur après une thérapie cytotoxique)
- BRI/87/01 Registre du Cancer de Norvège, Oslo
(Etudes cas-témoins sur une deuxième tumeur après une thérapie cytotoxique)

- BRI/87/02 Department of Radiation Physics, University of Texas Cancer Center, M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute, Houston, TX, Etats-Unis d'Amérique
(Dosimétrie des rayonnements pour les cas et témoins recrutés aux fins de l'étude internationale du CIRC sur une deuxième tumeur après une thérapie cytotoxique)
- BRI/87/03 Institut du Cancer des Pays-Bas, Amsterdam
(Etude cas-témoins sur une deuxième leucémie et une myélodysplasie après un Hodgkin)
- DEP/87/02 Institut National de Santé Publique, Bamako
(Registre du Cancer du Mali)

Etudes sur les cancers liés aux virus herpétiques

- DEC/83/09 Laboratoire de Cytogénétique, Centre de Transfusion Sanguine, Saint-Etienne, France
(Caractérisation des anomalies cytogénétiques observées dans les cellules de lymphome de type Burkitt)
- MCA/87/01 Centre de Recherches sur le Cancer, Académie des Sciences Médicales de l'URSS, Moscou
(Prévalence des anticorps anti-HLV-I dans la population de l'URSS de différentes zones géographiques)

Etudes sur le cancer du foie

- DEP/79/21 Département de Médecine sociale et de Santé publique, Université de Singapour, Singapour
(Etude de cohorte sur les sujets porteurs du virus de l'hépatite B et le cancer du foie)
- DEB/84/10 Ecole de Santé publique Hadassah, Université hébraïque, Jérusalem
(Etude collective sur les indicateurs sériques du risque ultérieur de cancer)
- DEB/85/23 Département de Santé publique de Barcelone, Barcelone, Espagne
(Etude épidémiologique du cancer du foie en Catalogne)
- DEB/86/12 Institut national du Cancer, Bangkok
(Etude des facteurs étiologiques du cancer du foie en Thaïlande)
- FIS/87/01 Institut national du Cancer, Bangkok
(Etude de cohorte sur les porteurs d'HBsAg à Bangkok)
- DIR/86/01 Medical Research Council, Londres
(Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie)

Etudes sur la nutrition et les cancers des voies digestives

- 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/81/40 Institut Regina Elena pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Rome
(Etude cas-témoins sur les 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/83/14 Clinical Investigation Unit, Dudley Road Hospital, Birmingham, Royaume-Uni
(Analyse biochimique 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 Samarcande, URSS)
- DEB/83/16 Centre pansoviétique de Recherche sur le Cancer de l'Académie des Sciences Médicales de l'URSS, Moscou
(Essai de chimioprévention des lésions précancéreuses de la bouche et de l'œsophage dans la RSS d'Ouzbekistan (URSS))
- DEB/83/21 Registre islandais du Cancer, Reykjavik
(Nutrition et cancer du sein en Islande)
- DEB/84/01 Registre du Cancer de Singapour, Département d'Anatomo-pathologie, Université de Singapour, Singapour
(Elaboration d'une méthodologie pour la conduite d'études cas-témoins axées sur l'alimentation à Singapour)
- DEB/84/13 Institut central de Recherches cardio-vasculaires, Académie des Sciences, Berlin
(Etude de faisabilité sur les informations alimentaires)
- DEC/85/01 Unité d'Epidémiologie, Institut Curie-Sklodowska d'Oncologie, Varsovie
(Etude sur la formation endogène des composés *N*-nitrosés et l'état nutritionnel des sujets à risque élevé ou faible de cancer de l'estomac en Pologne)
- DEB/85/05 Département de Chimie clinique, Hôpital universitaire, Université de Lund, Lund, Suède
(Stabilité chimique des nutriments dans les liquides de l'organisme)
- DEB/85/08 Département de Médecine sociale, Faculté de Médecine, Université fédérale de Pelotas, Pelotas, Brésil
(Cancer œsophagien dans le Rio grande do Sul, Brésil)
- DEB/85/24 Naylor Dana Institute for Disease Prevention, American Health Foundation, Valhalla, NY, Etats-Unis d'Amérique
(Identification d'agents mutagènes dans les extraits de thé chauds)
- DEB/85/25 Département d'Epidémiologie et de Prévention des maladies cardio-vasculaires, Institut de Cardiologie, Varsovie
(Etude de faisabilité sur les informations alimentaires)
- DEB/85/26 Département de Chimie clinique, Clinique des Maladies métaboliques, Université de Cracovie, Cracovie, Pologne
(Etude de faisabilité des informations alimentaires)
- DEB/85/36 Clinique médicale de Gastroentérologie, Centre clinique universitaire, Ljubljana, Yougoslavie
(Lésions précancéreuses de l'estomac en Slovénie)
- DEB/85/43 Département de Nutrition médicale de l'Institut Karolinska, Hôpital de l'Université de Huddinge, Huddinge, Suède
(Analyse statistique de l'étude méthodologique sur l'évaluation alimentaire et d'autres paramètres biochimiques, effectuée à Malmö, Suède)

- DEB/85/44 Département d'Anatomo-pathologie, Faculté de Médecine, Université nationale, Montevideo
(Etude cas-témoins sur le cancer de l'œsophage en Uruguay)
- DEB/85/45 Faculté de Médecine, Université nationale, La Plata, Argentine
(Etude cas-témoins sur le cancer de l'œsophage à La Plata, Argentine)
- DEB/86/02 Département de Médecine C, Hôpital de Glostrup, Glostrup, Danemark
(Etude de faisabilité sur les informations alimentaires)
- DEB/86/05 Institut de Documentation, d'Information et de Statistique, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
(Etude pilote d'évaluation de la faisabilité d'une étude cas-témoins sur l'efficacité du dépistage du cancer colo-rectal par recherche de sang occulte dans les selles)
- DEB/86/13 Groupe d'Etude sur le Cancer colo-rectal, Académie des Sciences médicales de Catalogne et des Baléares, Majorque, Espagne)
(Etude cas-témoins sur le cancer colo-rectal à Majorque)
- ECH/87/02 Institut Pasteur, Lyon, France
(Analyse de la flore bactérienne gastrique chez des patients atteints de lésions précancéreuses de l'estomac)
- Etudes sur les cancers professionnels**
- DEB/84/14 Department of Community Health, Clinical School of Medicine, Wellington Hospital, University of Otago, Wellington
(Création et tenue d'un registre international des personnes exposées aux herbicides et contaminants phénoxyacétiques)
- DEB/85/06 Département d'Epidémiologie, Institut national de Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas
(Création et tenue d'un registre international des personnes exposées aux herbicides et contaminants phénoxyacétiques)
- DEB/85/10 Unit of Epidemiology, Faculty of Medicine, University of Melbourne, Melbourne, Australie
(Création et tenue d'un registre international des personnes exposées aux herbicides et contaminants phénoxyacétiques)
- DEB/85/20 Conseil national des Recherches scientifiques et techniques, Buenos Aires
(Effets des pesticides nitrosables sur les lymphocytes périphériques humains)
- DEB/85/21 Department of Community Medicine, University of Melbourne, Melbourne, Australie
(Création et tenue d'un registre international des personnes exposées aux herbicides et contaminants phénoxyacétiques)
- DEB/85/40 MRC Environmental Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton, Royaume-Uni
(Création et tenue d'un registre international des personnes exposées aux herbicides et contaminants phénoxyacétiques)
- DEB/85/50 Registre National du Cancer, Institut Central de Recherche sur le Cancer, Berlin
(Etude épidémiologique des ouvriers des carrières d'ardoise exposés à la silice en République démocratique allemande)

DEB/86/03 Département de Médecine Préventive, Institut de Médecine du Travail,
Milan, Italie
(Création et tenue d'un registre international des personnes exposées aux
herbicides et contaminants phénoxyacétiques)

Etudes sur les effets du tabagisme passif

- DEB/85/01 Naylor Dana Institute for Disease Prevention, American Health Founda-
tion, Valhalla, NY, Etats-Unis d'Amérique
(Etude internationale sur les concentrations de cotinine urinaire chez les
non-fumeurs)
- DEB/85/02 Département d'Hygiène et d'Epidémiologie, Faculté de Médecine, Univer-
sité d'Athènes, Athènes
(Etude internationale sur les concentrations de cotinine urinaire chez les
non-fumeurs)
- DEB/85/03 Department of Epidemiology, Louisiana State University, Nouvelle-
Orléans, LA, Etats-Unis d'Amérique
(Etude internationale sur les concentrations de cotinine urinaire chez les
non-fumeurs)
- DEB/85/04 Département d'Epidémiologie, Unité Sanitaire locale, Turin, Italie
(Etude internationale sur les concentrations de cotinine urinaire chez les
non-fumeurs)
- DEB/85/11 Department of Family and Preventive Medicine, School of Medicine, Uni-
versity of Southern California, Los Angeles, CA, Etats-Unis d'Amérique
(Etude internationale sur les concentrations de cotinine urinaire chez les
non-fumeurs)
- DEB/85/13 Institut Curie-Sklodowska d'Oncologie, Varsovie
(Etude internationale sur les concentrations de cotinine urinaire chez les
non-fumeurs)
- DEB/85/18 Service d'Epidémiologie, Institut national canadien du cancer, Toronto,
Ontario, Canada
(Etude internationale sur les concentrations de cotinine urinaire chez les
non-fumeurs)
- DEB/85/19 Département d'Epidémiologie et de Statistique, Hôpital San Jaume y Santa
Magdalena, Mataro, Espagne
(Etude exploratoire de l'association entre le tabagisme passif et le cancer de
la vessie)
- DEB/85/22 Association italienne pour la Recherche sur le Cancer, Udine, Italie
(Etude internationale sur les concentrations de cotinine urinaire chez les
non-fumeurs)
- DEB/85/33 Institut du Cancer de Shanghai, Shanghai, Chine
(Etude internationale sur les concentrations de cotinine urinaire chez les
non-fumeurs)
- DEB/85/34 Département de la Santé publique, Université Tohoku, Faculté de Méde-
cine, Sendai, Japon
(Etude internationale sur les concentrations de cotinine urinaire chez les
non-fumeurs)

- DEB/85/38 Institut de Recherche en Médecine préventive et sociale, Brême, République fédérale d'Allemagne
(Etude internationale sur les concentrations de cotinine urinaire chez les non-fumeurs)
- DEB/85/39 Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, Inde
(Etude internationale sur les concentrations de cotinine urinaire chez les non-fumeurs)

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 corréler le caryotype des cellules cancéreuses avec certains facteurs étiologiques)
- DEB/82/19 Registre islandais du Cancer, Reykjavik
(Evaluation des facteurs familiaux par la détermination du risque de cancer du sein et d'autres localisations)
- DEB/84/12 Institut Curie-Sklodowska d'Oncologie, Varsovie
(Etude cas-témoins sur le cancer du pancréas et les tumeurs de l'encéphale chez l'enfant en Pologne)
- DEB/85/14 Hôpital Santa Caterina, Gérone, Espagne
(Etude pilote sur les facteurs de risque du cancer du col utérin)
- DEB/85/15 Registre du Cancer de Saragosse, Saragosse, Espagne
(Etude pilote sur les facteurs de risque du cancer du col utérin)
- DEB/85/16 Département de Médecine préventive et sociale, Université de Séville, Séville, Espagne
(Etude pilote sur les facteurs de risque du cancer du col utérin)
- DEB/85/17 Fondation pour l'Enseignement supérieur, Cali, Colombie
(Etude pilote sur les facteurs de risque du cancer du col utérin)
- DEB/86/06 Département de la Santé et de la Sécurité sociale, Vitoria, Espagne
(Etude cas-témoins sur les facteurs de risque du cancer du col utérin)
- DEB/86/07 Registre du Cancer de Murcie, Autorité sanitaire régionale Santé, Murcie, Espagne
(Etude cas-témoins sur les facteurs de risque du cancer du col utérin)
- DEB/86/08 Registre du Cancer de Pampelune, Institut de Santé publique, Pampelune, Espagne
(Etude cas-témoins sur les facteurs de risque du cancer du col utérin)
- DEB/86/09 Département d'Epidémiologie, Institut de la Sécurité Sociale, Salamanque, Espagne
(Etude cas-témoins sur les facteurs de risque du cancer du col utérin)
- DEB/86/10 Naylor Dana Institute for Disease Prevention, American Health Foundation, Valhalla, NY, Etats-Unis d'Amérique
(Cancer du sein et profil hormonal chez les femmes chinoises et sino-américaines)
- DEB/86/11 Département de Statistique et d'Epidémiologie médicales, Université Sun Yat Sen des Sciences médicales, Guangzhou (Canton), Chine
(Cancer du sein et profil hormonal chez les femmes chinoises et sino-américaines)

- DEB/86/14 Naylor Dana Institute for Disease Prevention, American Health Foundation, Valhalla, NY, Etats-Unis d'Amérique
(Analyses biochimiques destinées à des études sur a) les concentrations urinaires d'œstrogènes et de progestérone par rapport au tabagisme passif chez des femmes non-fumeurs, et b) le cancer du sein et le profil hormonal chez les hommes)
- FIS/87/02 Département d'Anatomo-pathologie, Université d'Aberdeen, Aberdeen, Ecosse, Royaume-Uni
(Etudes sur le virus du papillome humain (HPV) et le cancer de l'utérus: test d'hybridation *in situ*)

Etudes sur les cancérogènes chimiques

- DEC/79/06 Institut des Sciences médicales, Université de Tokyo, Tokyo
(Mutagenèse et transformation néoplasique *in vitro* de 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 de marqueurs cellulaires et biochimiques de la transformation *in vitro* des cellules épithéliales en culture)
- DEC/80/13 Institut d'Oncologie, Université de Gênes, Gênes, Italie
(Epreuves de cancérogénicité à long terme sur les substances chimiques environnementales)
- DEC/81/02 Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences médicales, Beijing (Pékin)
(Détection dans les tissus humains, au moyen d'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, au moyen d'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
(Etude sur l'activité mutagène et cancérogène 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 à long terme sur les substances chimiques environnementales)
- DEC/81/33 Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS
(Etude du rôle des facteurs promoteurs dans les effets cancérogènes éventuels de la bromo-5 désoxy-uridine)
- DEC/81/34 Centre de Recherches oncologiques, Académie des Sciences médicales, Moscou
(Epreuves de cancérogénicité à long terme sur les substances chimiques environnementales)

- DEC/81/35 Institut national d'Hygiène, Budapest
(Epreuves de cancérogénicité à long terme sur les 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/82/22 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, Guilford, Royaume-Uni
(Etudes sur l'hyperplasie et le carcinome pyélique ou urétéraux/urothéliaux associés aux analgésiques)
- 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 l'initiation-promotion de la cancérogenèse 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 sur du matériel biologique humain)
- DEC/83/11 Institut d'Oncologie, Académie de Médecine, Sofia
(Mycotoxines et sensibilité individuelle à l'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 la Recherche, Conseil national de la Sécurité et de l'Hygiène professionnelles, Solna, Suède
(Epreuves de cancérogénicité à long terme sur des 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 ou chiquent du tabac ou du bétel)
- DEC/84/04 Institut I d'Anatomo-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)
- DEC/84/05 Laboratoire d'Anatomo-pathologie, Institut N. N. Petrov de Recherche en oncologie, Leningrad, URSS
(Modifications précoces de la cinétique des populations cellulaires dans la muqueuse intestinale du rat après administration de diméthyl-1,2 hydrazine)
- DEC/84/06 Faculté d'Agriculture, Université du Caire, El-Fayoum, Egypte
(Etude des facteurs étiologiques intervenant dans le cancer de la vessie chez les malades infestés par des bilharzies en Egypte)
- DEC/85/02 Département d'Anatomo-pathologie, Faculté de médecine de l'Université, Nagoya, Japon
(Expérimentation de substances chimiques environnementales sur le modèle biphasé de foie de rat)
- DEC/85/03 Centre for Studies on Molecular Biology, University of the Punjab, Lahore, Pakistan
(Etude sur la détection et la réparation des altérations alkylées dans les tissus humains)
- DEC/85/04 Centre François Baclesse, Caen, France
(Détection dans les tissus humains, au moyen d'anticorps spécifiques, des modifications des macromolécules cellulaires induites par les nitrosamines)
- DEC/85/05 Unité de Recherche clinique, Université d'Oulu, Oulu, Finlande
(Métabolisme des médicaments chez l'homme)
- DEC/85/06 Institut N. N. Petrov de Recherche en oncologie, Leningrad, URSS
(Etude de l'activité de l'alcoyl-*O*⁶ guaniné-ADN méthyltransférase dans les tissus humains)
- DEC/85/07 Institut N. N. Petrov de Recherche en oncologie, Leningrad, URSS
(Etude de la promotion tumorale dans la descendance de souris mâles traitées par des cancérogènes)
- DEC/85/08 Dunn Clinical Nutrition Centre, Cambridge, Royaume-Uni
(Piégeage par microcapsulation *in vivo* de cancérogènes provenant des métabolites alimentaires humains)
- DEC/86/03 Faculté des Sciences, Université Libre de Bruxelles, Rhode Saint Genèse, Belgique
(Mise au point et validation d'un nouveau test bactérien [multitest *E. coli*] pour mesurer l'activité cancérigène d'agents chimiques et physiques).
- DEC/86/04 Hazleton IFT, Les Oncins, St-Germain sur l'Arbresle, France
(Piégeage par microcapsulation chez les primates de cancérigènes provenant de métabolites alimentaires humains)

- DEC/86/05 Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas
(Test de carcinogénicité à long terme de substances chimiques présentes dans l'environnement)
- CIE/86/07 Laboratoire des Substances cancérigènes, Centre de Recherche en oncologie, Moscou
(Rôle des événements prézygotiques dans l'augmentation du risque de cancer dans les générations à venir)
- ECH/87/01 Département de Médecine du Travail et d'Hygiène du Milieu, Université de Montréal, Québec, Canada
(Etude sur les thioéthers comme indicateurs de l'exposition aux substances mutagènes et cancérigènes)

Soutien aux réunions

- DEB/86/01 Registre du Cancer du Bas-Rhin, Faculté de Médecine, Strasbourg, France
(11^e Réunion des registres du cancer des pays latins, Strasbourg, 8-9 mai 1986)
- DEB/86/04 Comité national d'organisation de la Troisième conférence régionale africaine de l'Association internationale d'Epidémiologie (IEA), Nairobi
(Conférence régionale africaine de l'IEA, Nairobi, 18-23 août 1986)

Annexe 6

RÉUNIONS ET ATELIERS ORGANISÉS PAR LE CIRC 1^{er} juillet 1985–30 juin 1987

Sixième Symposium international sur les particules inhalées	Cambridge, Royaume Uni, 2–6 septembre 1985
Réunion du comité d'examen de la série des recueils du CIRC (volume sur les dioxines)	Bayreuth RFA, 20–21 septembre 1985
Groupe de travail sur les mesures de l'exposition humaine à l'aflatoxine	Lyon, 30 septembre– 1 ^{er} octobre 1985
Groupe de travail sur les effets génétiques chez les descendants de cancéreux	Lyon, 2–3 octobre 1985
Réunion SEARCH sur le cancer du pancréas	Lyon, 3–4 octobre 1985
Groupe de travail du CIRC sur certains constituants alimen- taires naturels ou artificiels, les furocoumarines et le rayonnement ultraviolet	Lyon, 15–22 octobre 1985
Réunion de collaborateurs du Registre international des per- sonnes exposées aux herbicides phénoxy-acétiques et aux chlorophénols	Lyon 24–25 octobre 1985
Groupe de travail sur une deuxième tumeur après une thérapie cytotoxique	Copenhague, 20–30 octobre 1985
Réunion des collaborateurs à l'étude sur le tabagisme passif	Lyon, 5–8 novembre 1985
Réunion sur la silice et le cancer du poumon	Lyon, 2 décembre 1985
Evaluation des tests de ciblage des cancérogènes à court et à long terme	Lyon, 2–6 décembre 1985
Réunion sur la 10 ^e Révision de la CIM et de la CIM-O	Washington DC, 3–5 décembre 1985
Réunion de l'Association internationale des Registres du Cancer	Hartford, CN, Etats-Unis d'Amérique, 10–12 décembre 1985
Réunion du Comité technique pour la surveillance et l'évalua- tion des fibres minérales artificielles en suspension dans l'air	Lyon, 16–17 décembre 1985
Réunion sur la présentation et la discussion des résultats de l'étude sur les fibres minérales artificielles	Lyon, 17–18 décembre 1985
Groupe de travail sur le cancer du larynx	Lyon, 17–19 décembre 1985
Réunion SEARCH sur les tumeurs de l'encéphale chez l'adulte	Lyon, 14–15 janvier 1986
Réunion du Comité de Programme pour la 9 ^e rencontre inter- nationale sur les composés <i>N</i> -nitrosés (1–5 septembre 1986, Baden, Autriche)	Lyon, 19–20 janvier 1986

- Groupe de travail du CIRC sur certaines expositions aux hydrocarbures et aux pesticides halogénés Lyon, 4-11 février 1986
- Cours sur la recherche de l'information scientifique Lyon, 5-7 février 1986
- Comité d'orientation pour l'étude de vaccination contre l'hépatite en Gambie Banjul, 20-21 février 1986
- Groupe de travail sur le cancer du larynx Obernai, France, 7 mai 1986
- Groupe de travail sur une deuxième tumeur après une thérapie cytotoxique Vancouver, Canada, 26-28 mai 1986
- Réunion SEARCH sur les tumeurs de l'encéphale chez l'adulte Lyon, 27 mai 1986
- Réunion SEARCH sur les tumeurs de l'encéphale chez l'enfant Lyon, 28-29 mai 1986
- Réunion sur les priorités dans les études épidémiologiques des cancers professionnels Lyon, 29-30 mai 1986
- Groupe de travail du CIRC sur la silice et certains silicates Lyon, 10-17 juin 1986
- Cours de formation pour enquêteurs et réunion des coordinateurs et des chercheurs de terrain collaborant à l'étude sur le cancer de l'utérus en Espagne et en Colombie Gerona, Espagne, 16-19 juin 1986
- Cours international de biologie moléculaire pour épidémiologistes Lyon, 15-25 juillet 1986
- Réunion de l'Association internationale des Registres du Cancer Budapest, 19-21 août 1986
- 9^e Symposium international sur les composés *N*-nitrosés : leur importance pour le cancer chez l'homme Baden, Autriche, 1-5 septembre 1986
- Réunion du Comité de rédaction de la série des recueils du CIRC Lyon, 23 septembre 1986
- Réunion du Comité de programme pour la rencontre sur les méthodes de détection d'agents altérant l'ADN chez l'homme Lyon, 24 septembre 1986
- Groupe de travail du CIRC sur le préambule des *Monographies du CIRC* Lyon, 29 septembre-2 octobre 1986
- Réunion SEARCH sur le cancer du pancréas Lyon, 1-3 octobre 1986
- Cours d'épidémiologie du cancer en français (en collaboration avec EURO et avec le soutien d'AFRO et d'EMRO) Rabat, 6-19 octobre 1986
- Réunion du Comité d'Examen de la Série des Manuels du CIRC (volume sur l'air à l'intérieur des bâtiments) Essen, RFA 21-22 octobre 1986
- Symposium international OMS-EURO/CIRC sur les fibres minérales artificielles dans les ambiances de travail Copenhague, 28-29 octobre 1986
- Réunion du Comité de Rédaction pour *Cancer Incidence in Five Continents vol. V* Lyon, 12-14 novembre 1986
- Cours international CIRC/IPCS/IAEMS sur la surveillance de la santé des populations humaines exposées aux mutagènes ou aux cancérigènes Bombay, Inde 3-14 novembre 1986

Groupe de travail du CIRC sur les effets génétiques et les effets apparentés: actualisation d'un certain nombre de monographies du CIRC tirées des volumes 1 à 42	Lyon, 2-9 décembre 1986
Groupe de travail sur les atlas de mortalité par cancer dans les pays de la CEE	Lyon, 15-18 décembre 1986
Groupe de travail sur les études prospectives relatives à l'alimentation et au cancer	Lyon, 7-9 janvier 1987
Conseil scientifique du CIRC	Lyon, 12-15 janvier 1987
Groupe de travail du CIRC sur le préambule aux monographies du CIRC	Lyon, 16 janvier 1987
Groupe de travail sur une deuxième tumeur après une chimiothérapie	Lyon, 26-27 janvier 1987
Comité organisateur pour la Réunion sur les Effets multigénérationnels des Cancérogènes (conjointement avec l'Institut national du Cancer et l'Institut de Recherches N. N. Petrov en Oncologie de Leningrad, mars 1988)	Lyon, 28-29 janvier 1987
Réunion des Centres et Registres du Cancer en vue de l'Etude internationale sur les rayonnements afin d'évaluer les risques d'exposition aux rayonnements chez les malades atteints d'un cancer du col: partie européenne	Lyon, 28-29 janvier 1987
Groupe de travail sur l'étude multicentrique européenne relative au chlorure de polyvinyle	Lyon, 13 février 1987
Groupe de travail du CIRC en vue de la discussion de l'étude internationale sur les risques de cancer chez les personnes travaillant dans des laboratoires de recherches	Lyon, 10-11 février 1987
Symposium international sur la différenciation et la cancérogenèse cellulaires - expression xénique critique durant la cancérogenèse	Osaka, Japon, 24-26 février 1987
Réunion du groupe de travail sur l'exposition à la silice et le cancer du poumon	Lyon, 3 mars 1987
Groupe de travail du CIRC pour l'évaluation générale de la cancérogenèse: Remise à jour des <i>Monographies du CIRC</i> (vol. 1-42)	Lyon, 10-18 mars 1987
Réunion sur les tendances	Lyon, 1-3 avril 1987
Réunion à mi-période pour le suivi du projet sur le cancer de l'utérus	Lyon, 14-15 avril 1987
Conseil de Direction du CIRC	Lyon, 29-30 avril 1987
Comité de sélection des boursiers du CIRC	Lyon, 5-6 mai 1987
Réunion sur le cancer du larynx	Ponzo, Italie, 28-29 mai 1987
Réunion SEARCH des collaborateurs à l'étude des tumeurs de l'encéphale chez l'adulte et chez l'enfant	Lyon, 1-5 juin 1987
Cours supérieur d'épidémiologie du cancer	Heidelberg, RFA, 15-26 juin 1987
Groupe de travail du CIRC sur les fibres minérales artificielles et le radon	Lyon, 16-23 juin 1987

*Annexe 7***TRAVAILLEURS SCIENTIFIQUES ET PERSONNALITÉS
VENUS EN VISITE AU CIRC
1^{er} juillet 1985–30 juin 1987**

Un total de 895 personnes originaires de 55 pays sont venues au Centre durant la période couverte par le présent rapport.

Liste des conférenciers:

- D^r L. Aujame, Queens University, Kingston, Ontario, Canada
Non-expression d'un gène majeur de choc thermique dans les plasmacytomes de souris
- D^r P. Bach, Toxicology Unit, The Robens Institute, University of Surrey, Guildford, Royaume-Uni
Importance des modèles animaux dans la nécrose rénale papillaire associée aux analgésiques chez l'homme
- D^r J. C. Barrett, Environmental Carcinogenesis Section, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique
Mécanismes cellulaires et moléculaires de la cancérogenèse pluriphasée dans un modèle de culture cellulaire.
- D^r J. Bertoglio, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France
Facteurs de croissance dans les cellules lymphoïdes
- D^r J. S. Bertram, University of Hawaii, Basic Science Program, Honolulu, HI, Etats-Unis d'Amérique
Interaction cellule-cellule et modulation de l'expression de phénotypes néoplasiques
- D^r T. Bishop, 23 Dorchester Road, Stourbridge, West Midlands, Royaume-Uni
Analyse de ségrégation et de linkage dans les famille à cancers du sein
- D^r P. Bryant, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, Etats-Unis d'Amérique
Concentration de l'adduit hémoglobine/amino-4 biphényle en tant qu'indicateur de l'exposition à la fumée de tabac
- D^r C. T. Campbell, Imperial Cancer Research Fund Clinical Trials Service Unit, Radcliffe Infirmary, Oxford, Royaume-Uni
Enquête sur le cancer lié à l'alimentation en Chine
- D^r J. Chen, Institut de la Santé, Centre national chinois de Médecine préventive, Beijing (Pékin)
Analyse des facteurs de risques multiples d'origine alimentaire en tant que cause du cancer en Chine
- Professeur P. Correa, Louisiana State University, New Orleans, LA, Etats-Unis d'Amérique
Le tabagisme passif: exposé général
- D^r M. Delendi, Institut d'Anatomie pathologique, Université de Trieste, Italie
Quatorze ans d'études autopsiques dans la ville de Trieste. Comparaison entre autopsie et diagnostic clinique des décès

- D^r J. A. DiPaolo, Laboratory of Biology, Division of Cancer Cause and Prevention, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
Modification progressive induite dans des cellules humaines et murines par l'ADN de l'HPV-16
- D^r N. Drinkwater, McArdle Laboratory for Cancer Research, University of Wisconsin, Madison, WI, Etats-Unis d'Amérique
Etudes sur des mécanismes moléculaires de la cancérogenèse hépatique
- D^r S. W. Duffy, Department of Mathematical Sciences, University of Durham, Royaume-Uni
Etudes diététiques à Singapour
- D^r L. Ehrenberg, Département de Radiobiologie, Université de Stockholm, Stockholm
Affections malignes en Suède: étude des variations de la mortalité et de l'incidence
- D^r P. Farmer, Medical Research Council, Carshalton, Royaume-Uni
Surveillance de l'exposition aux agents alkylants par la détermination par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse de leurs adduits avec des protéines et des acides nucléiques
- D^r S. Fukushima, Département de Pathologie, Ecole de Médecine de l'Université de Nagoya, Nagoya, Japon
Importance de la nature de l'urine dans la promotion de la cancérogenèse vésicale chez le rat
- D^r F. Garzòn, Centre allemand de la Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
Stimulation des tumeurs colorectales induites par l'acétoxyméthanol-méthylnitrosamine après consommation chronique d'éthanol chez le rat
- D^r J. Geboers, Hôpital universitaire de St Raphael, Louvain, Belgique
Le rôle d'un régime alimentaire riche en sel dans l'étiologie du cancer de l'estomac
- D^r M. Gérin, Département de Médecine du Travail, Université de Montréal, Québec, Canada
Evaluation de l'exposition professionnelle en épidémiologie du cancer. Dosage d'un thioéther spécifique dans l'urine pour la surveillance biologique de l'exposition à l'oxyde d'éthylène
- D^r R. Gradini, Department of Pathology, Loyola University Medical Center, Maywood, IL, Etats-Unis d'Amérique
Immunohistochimie: la protéine S100 dans le diagnostic différentiel des sous-types histologiques de divers cancers
- D^r J. Groopman, School of Public Health, Boston University, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique
Analyse des adduits aflatoxine-ADN présents dans l'urine humaine par chromatographie d'affinité en présence d'anticorps monoclonaux
- D^r A. Hall, Laboratoires du Conseil de la Recherche médicale, Fajara, près Banjul, Gambie
L'étude d'intervention contre l'hépatite en Gambie
- D^r J. Hall, Imperial Cancer Research Fund, Clare Hall Laboratories, Potters Bar, Royaume-Uni
Complémentation d'un défaut de réparation de l'ADN mammalien par l'expression d'un gène bactérien cloné

- D^r L. Hardell, Département d'Oncologie, Université de Umea, Suède
Etudes épidémiologiques sur le cancer du foie, notamment par rapport aux solvants organiques et à la porphyrine
- D^r Y. Hayashi, Institut national des Sciences de l'Hygiène, Tokyo
Evaluation du risque constitué par les inducteurs tumoraux
- D^r K. Hemminki, Institut de Médecine du Travail, Helsinki
Utilisation de données sur l'activité cancérigène chez l'animal dans la conception d'études épidémiologiques
- D^r M. Hill, Centre for Applied Microbiology, Salisbury, Royaume-Uni
Les bactéries, les composés *N*-nitrosés et le cancer chez l'homme
- D^r Y. Hinuma, Institut de Recherche virales, Université de Kyoto, Japon
Histoire naturelle de la leucémie à cellules T associée à un rétrovirus chez l'adulte
- D^r J. Jarvisalo, Organisation Mondiale de la Santé, Bureau régional de l'Europe, Copenhague
Etude longitudinale des marqueurs biochimiques chez des patients atteints d'asbestose
- D^r C. Junien, Groupe de Recherche, Biologie prénatale U73, Château de Longchamp, Paris
Réarrangement du chromosome 11 p et prédisposition au néphroblastome
- D^r R. Klann, University of Texas System Cancer Center, Smithville, TX, Etats-Unis d'Amérique
Caractérisation de lignées cellulaires dérivées de l'épiderme de la souris SENCAR durant la cancérogenèse biphasée
- D^r A. G. Knudson, Fox Chase Cancer Center, Institute for Cancer Research, American Oncological Hospital, Philadelphia, PA, Etats-Unis d'Amérique
Allocation pour Spécialistes scientifiques extérieurs de la Fondation pour la Recherche sur le Cancer de la General Motors: génétique et cancer chez l'homme
- D^r M. Kodama, Institut de Recherche du Centre anticancéreux, Aichi, Nagoya, Japon
Aspects hormonaux de la cancérogenèse environnementale: existence d'une relation hormono-alimentaire
- G. Kreibich, New York University, NY, Etats-Unis d'Amérique
Mécanismes d'insertion des protéines dans les membranes biologiques: biosynthèse et disposition membranaire du cytochrome P450
- Professeur G. R. F. Krueger, Institut d'Anatomo-pathologie, Université de Cologne, République fédérale d'Allemagne
Etudes expérimentales sur le lymphome à cellules T
- Professeur Z. Kulcar, Service des maladies chroniques, Institut de Santé publique de la République de Croatie, Zagreb
Prévention et surveillance du cancer en Yougoslavie
- D^r G. A. Kune, University of Melbourne, Australie
Etude sur le cancer colorectal à Melbourne. Résultats jusqu'en 1987
- D^r M. Leppert, Howard Hughes Medical Institute, University of Utah, Salt Lake City, UT, Etats-Unis d'Amérique
Cartographie génétique et maladies chez l'homme: hétérogénéité de la paraplégie spasmodique liée à l'X

- D^r R. Loope, Académie des Sciences de la République socialiste soviétique d'Estonie, Tallinn, URSS
Méthodes d'étude par fluorescence de la régularité du métabolisme des cancérogènes
- Professeur C. Maltoni, Institut d'Oncologie, F. Addari, Bologne, Italie
Résultats d'une étude expérimentale récente sur la cancérogénicité de l'amiante naturel et modifié
- Professeur M. Marmot, Department of Community Medicine, University College, Londres
Les différences de mortalité
- D^r A. P. Maskens, Organisation européenne de Coopération pour les Etudes de Prévention du Cancer, Bruxelles
Activités de l'Organisation européenne de coopération pour les études de prévention du Cancer
- Professeur A. B. Miller, Epidemiology Unit, National Cancer Institute of Canada, Faculty of Medicine, Toronto, Ontario, Canada
Radioinduction du cancer du sein: l'étude canadienne du cancer après des radioscopies multiples du thorax
- D^r F. Mitelman, Département de Génétique clinique, Hôpital universitaire, Lund, Suède
Chromosomes et cancer.
- D^r S. Monfardini, Centre de Références oncologiques, Aviano, Italie
Les cancers liés au SIDA
- D^r A. W. Murray, The Flinders University of Southern Australia, Bedford Park, SA, Australie
Mécanismes d'action moléculaire et cellulaire des promoteurs tumoraux: les esters de phorbol
- D^r R. F. Newbold, Chester Beatty Laboratories, The Institute of Cancer Research, Royal Cancer Hospital, Londres
Transformation des fibroblastes comme modèle de la cancérogenèse multiphasée
- D^r P. Paoletti, Institut de Physiologie clinique, CNR, Pise, Italie
Etude longitudinale prospective d'une population au voisinage d'une centrale thermique
- D^r L. Parada, Institut Pasteur, Paris
L'effet du gène *myc* et du P53 sur les fibroblastes primaires de l'embryon de rat
- D^r N. Pearce, Occupational Health Studies Program, Department of Epidemiology, School of Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, Etats-Unis d'Amérique
Etude cas-témoins en Nouvelle-Zélande sur les activités agricoles et le cancer
- Professeur O. Pelkonen, Département de Pharmacologie, Université d'Oulu, Finlande
Phénotype du cytochrome P450 et hypersensibilité aux cancérogènes
- D^r H. Pézerat, Laboratoire des Activités de Surface et des Structures, Université Pierre et Marie Curie, Paris
Cancérogenèse inorganique: rôle de l'activité de surface des solides et activité ionique en solution: - exemples de certains mécanismes possibles d'initiation
- D^r V. Prétat, Laboratoire de Biotoxicologie, Université catholique de Louvain, Bruxelles
Modulation biologique de la cancérogenèse hépatique
- D^r M. Presta, Anatomopathologie générale et Sciences biomédicales fondamentales, Faculté de Médecine et de Chirurgie, Brescia, Italie
Le facteur de croissance des fibroblastes chez l'homme: un facteur d'angiogenèse

- Professeur H. Remmer, Institut de Toxicologie, Université de Tübingen, République fédérale d'Allemagne
Le tabagisme passif: un enjeu de la toxicologie et de la médecine préventive
- D^r C. A. Rohde, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, Etats-Unis d'Amérique
Confusion et interaction dans les études épidémiologiques
- D^r D. Rose, Division of Nutrition and Endocrinology, Naylor Dana Institute for Disease Prevention, American Health Foundation, Valhalla, NY, Etats-Unis d'Amérique
Etude endocrinologique et épidémiologique de l'étiologie du cancer du sein
- D^r J. Rubinstein, Unité de Génétique cellulaire, Institut Pasteur, Paris
Construction de souris transgéniques au moyen de rétrovirus recombinants
- D^r M. A. Siddigi, Université du Cachemire, Srinagar, Inde
Le cancer de l'œsophage au Cachemire: évaluation des facteurs de risques éventuels liés à l'alimentation et au mode de vie
- D^r J. Siemiatycki, Institut Armand Frappier, Laval, Québec, Canada
Associations entre plusieurs localisations anatomiques de cancer et certaines expositions professionnelles (nickel-chrome, poussières organiques et liquides à base de pétrole) tirées d'une étude cas-témoin à Montréal
- D^r N. Simberg, University of California, San Francisco, CA, Etats-Unis d'Amérique
Etdues sur l'endocrinologie du cancer du sein
- D^r H. F. Stich, Environmental Carcinogenesis Unit, British Columbia Cancer Research Centre, Vancouver, BC, Canada
Etudes d'intervention sur le β -carotène chez les chiqueurs de bétel.
- D^r S. Sukumar, Frederick Cancer Research Facility, National Cancer Institute, Frederick, MD, Etats-Unis d'Amérique
Les oncogènes en cancérogenèse chimique
- Professeur C. C. Tan, Institut de Génétique, Université de Fudan, Shanghai, Chine
Les progrès de la recherche en toxicologie génétique en Chine
- D^r P. Toniolo, Institute of Environmental Medicine, Laboratory of Biostatistics and Epidemiology, New York University Medical Center, New York, NY, Etats-Unis d'Amérique
Hormones et cancer du sein: étude cas-témoin internationale
- D^r J. M. Vasiliev, Centre de Recherche sur le Cancer de l'Union soviétique, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou
Le cytosquelette et la morphogenèse des cellules normales et transformées
- D^r K. Wakabayashi et D^r M. Tsuda, Institut de Recherche du Centre anticancéreux national, Tokyo
Effet de la fumée de cigarette et des facteurs alimentaires sur les acides aminés *N*-nitrosés urinaires chez l'homme
- D^r P. G. Watanabe, Mammalian and Environmental Toxicology Research Laboratory, The Dow Chemical Company, Midland, MI, Etats-Unis d'Amérique
Considérations sur les mécanismes dans l'estimation de risque de cancer
- Professeur Y. Zeng, Institut de Virologie, Académie chinoise de Médecine préventive, Beijing (Pékin)
Diagnostic précoce du cancer du rhinopharynx et inducteurs du virus d'Epstein-Barr
- D^r B. C. Zook, Faculté de Médecine de Hanovre, Hanovre, République fédérale d'Allemagne
Modifications anatomo-pathologiques chroniques chez le chien Beagle induites par irradiation neutronique ou photonique

Annexe 8

RAPPORTS TECHNIQUES INTERNES 1985–1987

*Rapport
technique**interne du CIRC n°*

- | | |
|--------|--|
| 86/001 | Evaluation des méthodes de détermination du risque de l'eau de boisson pour l'Homme |
| 86/002 | Rapport sur le programme des bourses de formation à la recherche du CIRC (1966–1984) |
| 86/003 | Enregistrement du Cancer sur microordinateur par le système CANREG |
| 86/004 | Priorités en épidémiologie du cancer professionnel |
| 86/005 | Statistiques d'ordre, rapports de masculinité et autres données numériques et descriptives tirées du Volume IV de <i>Cancer Incidence in Five Continents</i> |
| 87/001 | <i>Monographies du CIRC sur l'Evaluation de la Cancérogénicité chez l'Homme</i>
– Préambule |

Annexe 9

TRAVAUX PUBLIÉS OU SOUMIS POUR PUBLICATION
PAR LE PERSONNEL ET LES BOURSIERS DU CIRC

- Ahotupa, M., Béréziat, J.-C., Bussacchini-Griot, V., Camus, A. M. & Bartsch, H. (1987) Lipid peroxidation induced by *N*-nitrosodimethylamine (NDMA) in rats *in vivo* and in isolated hepatocytes. *Free Radicals Res. Commun.*, **3**, 285–291
- Ahotupa, M., Camus, A. M., Giuntini, C., Aitio, A., Hietanen, E., Petruzzelli, S., Carrozzi, L., Ghelarducci, L., Rindi, M., Menconi, G. F., Angeletti, C. A., Saracci, R. & Bartsch, H. (1987) *Pulmonary drug-metabolizing enzyme activities in patients with lung cancer or a non-neoplastic lung disease; effect of cigarette smoking*. In: Sotaniemi, E., ed., *Enzyme Induction in Man*, New York, Taylor & Francis (sous presse)
- Athanasidou, K., Arzimanoglou, I., Piccoli, C. & Yamasaki, H. (1987) Mutagenicity, clastogenicity and *in-vitro* transforming ability of particulates from Athens air. *Cell Biol. Toxicol.* (sous presse)
- Aurias, A., Dumont, J., Mazabraud, A. & Lenoir, G. (1985) Immunoblastic lymphoma following Hodgkin's disease: a case report with translocation t(8;14) in tumoral cells and sporadic t(7;14) in peripheral lymphocytes. *Cancer Genet. Cytogenet.*, **18**, 55–63
- Axelsson, O., Hardell, L., Saracci, R. & Simonato, L. (1986) *Epidemiological studies: panel discussion*. In: Morris, C. R. & Cabral, J. R. P., eds, *Hexachlorobenzene – Proceedings of an International Symposium (CIRC, Publication scientifique n° 77)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, 593–594
- Barbin, A. & Bartsch, H. (1986) *Mutagenic and promutagenic properties of DNA adducts formed by vinyl chloride metabolites*. In: Singer, B. & Bartsch, H., eds, *The Role of Cyclic Nucleic Acid Adducts in Carcinogenesis and Mutagenesis (CIRC, Publication scientifique n° 70)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, 345–358
- Barbin, A. & Bartsch, H. Comparison of the carcinogenic potency in rodents and nucleophilic selectivity of vinyl chloride metabolites to those of other monofunctional or bifunctional alkylating agents (soumis pour publication)
- Barbin, A., Tenebaum, L., Toman, Z., Radman, M. & Bartsch, H. (1985) *recA*-independent mutagenicity induced by chloroethylene oxide in *E. coli*. *Mutat. Res.*, **152**, 157–159
- Barbin, A., Besson, F., Perrard, M.-H., Béréziat, J.-C., Kaldor, J., Michel, G. & Bartsch, H. (1985) Induction of specific base-pair substitutions in *E. coli trpA* mutants by chloroethylene oxide, a carcinogenic vinyl chloride metabolite. *Mutat. Res.*, **152**, 147–156
- Barbin, A., Laib, R. J. & Bartsch, H. (1985) Lack of miscoding properties of 7-(2-oxoethyl)guanine, the major vinyl chloride-DNA adduct. *Cancer Res.*, **45**, 2440–2444
- Barbin, A., Friesen, M., O'Neill, I. K., Croisy, A. & Bartsch, H. (1986) New adducts of chloroethylene oxide and chloroacetaldehyde with pyrimidine nucleosides. *Chem.-biol. Interact.*, **59**, 43–54
- Barbin, A., Béréziat, J.-C., Croisy, A., O'Neill, I. K. & Bartsch, H. Nucleophilic selectivity and reaction kinetics of chloroethylene oxide assessed by the 4-(*p*-nitrobenzyl)pyridine assay and ¹H-NMR (soumis pour publication)

- Barek, J., Castegnaro, M., Michelon, J. & Brouet, I. (1985) *Destruction of 6-thioquanine and 6-mercaptopurine using potassium permanganate/sulfuric acid*. In: Castegnaro, M., Adams, J., Armour, M. A., Barek, J., Benvenuto, J., Confalonieri, C., Goff, U., Ludeman, S., Reed, B., Sansone, E. B. & Telling, G., eds, *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Antineoplastic Agents (CIRC, Publication scientifique n° 73)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, 81–87
- Barek, J., Brouet, I. & Castegnaro, M. (1985) *Destruction of cisplatin by reduction with zinc powder*. In: Castegnaro, M., Adams, J., Armour, M. A., Barek, J., Benvenuto, J., Confalonieri, C., Goff, U., Ludeman, S., Reed, B., Sansone, E. B. & Telling, G., eds, *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Antineoplastic Agents (CIRC, Publication scientifique n° 73)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 89–95
- Barek, J., Castegnaro, M., Malaveille, C., Brouet, I. & Zina, J. (1987) Method for efficient degradation of melphalan into non-mutagenic products. *Micro Chem. J.* (sous presse)
- Baris, Y., Simonato, L., Artvinli, M., Pooley, F., Saracci, R., Skidmore, J. & Wagner, C. (1987) Epidemiological and environmental evidence of the health effects of exposure to erionite fibres; a four-year study in the Cappadocian region of Turkey. *Int. J. Cancer*, **39**, 10–17
- Barrett, J. C., Kakunaga, T., Kuroki, T., Neubert, D., Trosko, J. E., Vasiliev, J. M., Williams, G. M. & Yamasaki, H. (1987) *Mammalian cell transformation in culture*. In: Montesano, R., Bartsch, H., Vainio, H., Wilbourn, J. & Yamasaki, H., eds, *Long-term and Short-term Assays for Carcinogens: A Critical Appraisal (CIRC, Publication scientifique n° 83)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 267–286
- Barrett, J. C., Kakunaga, T., Kuroki, T., Neubert, D., Trosko, J. E., Vasiliev, J. M., Williams, G. M. & Yamasaki, H. (1987) *In vitro assays that may be predictive of tumour-promoting agents*. In: Montesano, R., Bartsch, H., Vainio, H., Wilbourn, J. & Yamasaki, H., eds, *Long-term and Short-term Assays for Carcinogens: A Critical Appraisal (CIRC, Publication scientifique n° 83)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 287–302
- Bartsch, H. (1985) *Keynote address* In: Singer, B. & Bartsch, H., eds, *The Role of Cyclic Nucleic Acid Adducts in Carcinogenesis and Mutagenesis (CIRC, Publication scientifique n° 70)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 3–14
- Bartsch, H. & Ohshima, H. (1986) Laboratory studies on snuff dipping and oral cancer (editorial) *Cancer J.*, **1**, 14
- Bartsch, H. & Singer, B. (1985) Meeting report: international meeting on the role of cyclic nucleic acid adducts in carcinogenesis and mutagenesis. *Cancer Res.*, **45**, 5205–5209
- Bartsch, H., Ohshima, H., Nair, J., Pignatelli, B. & Calmels, S. (1986) *Modifiers of endogenous nitrosamine synthesis and metabolism*. In: Shankel, D. M., Hartman, P. E., Kada, T. & Hollaender, A., eds, *Antimutagenesis and Anticarcinogenesis: Mechanisms*, New York, Plenum Press, pp. 87–101
- Becker, R. A. & Montesano, R. (1986) *In-vitro studies of O⁶-methylquanine-DNA methyltransferase activity: mammalian liver and rat reproductive tissues*. In: Myrnes, B. & Krokan, H., eds, *Repair of DNA Lesions Introduced by N-Nitroso compounds*, Oslo, Presses Universitaires de Norvège, pp. 89–100
- Berrino, F., Gatta, G., d'Alto, M., Crosignani, P. & Riboli, E. (1986) *Efficacy of screening in preventing invasive cervical cancer: a case-control study in Milan, Italy*. In: Hakama, M., Miller, A. B. & Day, N. E., eds, *Screening for Cancer of the Uterine Cervix (CIRC, Publication scientifique n° 76)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 111–123

- Berrino, F., Merletti, F., Zubiri, A., Del Moral, A., Raymond, L., Estève, J. & Tuyns, A. A comparative study of smoking, drinking and dietary habits in population samples in France, Italy, Spain and Switzerland. II. Tobacco smoking. *Rev. Santé publ. Epidemiol.* (soumis pour publication)
- Bieber, A. & Parkin, D. M. (1986) *CANREG – Cancer Registration Using a Microcomputer. Technical Document (Rapp. tech. int. du CIRC, n° 86/003)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, Cancer
- Boyle, P. & Leake, R. E. (1987) Progress in understanding breast cancer: epidemiologic and biologic interactions. *Breast Cancer Res. Treat.* (sous presse)
- Boyle, P. & Robertson, C. (1986) Age-time-cohort models of cancer risk. *Stat. Med.*, **5**, 527–538
- Boyle, P. & Robertson, C. (1986) Statistical modelling of colon cancer and breast cancer incidence in Scotland, 1960–1979. *J. natl Cancer Inst.* (sous presse)
- Boyle, P. & Robertson, C. (1987) Statistical modelling of lung cancer and laryngeal cancer incidence data in Scotland, 1960–1979. *Am. J. Epidemiol.*, **125**, 731–744
- Boyle, P., Kaye, S. B. & Robertson, A. G. (1986) Improving prognosis of testicular cancer in Scotland. *ICRS Med. Sci.*, **14**, 976–977
- Boyle, P., Kaye, S. B. Robertson A. G. (1987) Changes in testicular cancer in Scotland. *Eur. J. Cancer clin. Oncol.*, **23**, 827–830
- Boyle, P., Soukop, M., Scully, C., Robertson, A. G., Burns, H. J. G. & Gillis, C. R. Improving prognosis of cancer in Scotland. I. Hodgkin's disease. *Eur. J. Cancer clin. Oncol.* (sous presse)
- Breslow, N. E. & Day, N. E. (1987) *Statistical Methods in Cancer Research, Vol. II, The Design and Analysis of Cohort Studies (CIRC, Publication scientifique n° 82)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer
- Breslow, N. E., Kaldor, J. M. & Schumacher, M. The statistical analysis of data from in-vitro assays of mutagenesis (en préparation)
- Bridges, B. A., Lenoir, G. & Tomatis, L. (1985) Meeting report: workshop on ataxia telangiectasia heterozygotes and cancer. *Cancer Res.*, **45**, 3979–3980
- Brookmeyer, R. & Day, N. E. Two-stage models for the analysis of cancer screening data (soumis pour publication)
- Brookmeyer, R., Day, N. E. & Moss, S. (1986) Case-control studies for the estimation of the natural history of preclinical disease from screening data. *Stat. Med.* **5**, 127–138
- Brunnemann, K. D., Prokopczyk, B., Hoffmann, D., Nair, J., Ohshima, H. & Bartsch, H. (1986) *Laboratory studies on oral cancer and smokeless tobacco*. In: Hoffmann, D. & Harris, C. C., eds, *New Aspects of Tobacco Carcinogenesis (Banbury Report 23)*, Cold Spring Harbor, NY, CSH Press, pp. 197–213
- Busuttill, A., O'Connor, G. T., Foster, M. E., Gurtsevitch, V., Morten, J. E. N. & Steel, C. M. (1986) The gross pathology and histological features of tumours produced by inoculation of human cell lines into immune-deprived mice. *J. Pathol.*, **148**, 293–300
- Cabral, J. R. P., Galendo, D., Laval, M. & Lyandrat, N., (1986), Carcinogenicity study of the pesticide deltamethrin in mice and rats, The Sixth International Congress of Pesticide Chemistry, IUPAC, 1986

- Cabral, J. R. P. & Neal, G. E. (1987), Modification of aflatoxin B₁ carcinogenesis by the antioxidant ethoxyquin, *Proceedings of AACR*, **28**: 135, 1987
- Calender, A., Billaud, M., Aubry, J. P., Banchereau, J., Vuillaume, M. & Lenoir, G. M. Epstein-Barr virus can turn on B-cell activation markers upon in-vitro infection of EBV-genome-negative B-lymphoma cells (soumis pour publication)
- Calmels, S., Ohshima, H., Vincent, P., Gounot, A.-M. & Bartsch, H. (1985) Screening of microorganisms for nitrosation catalysis at pH 7 and kinetic studies on nitrosamine formation from secondary amines by *E. coli* strains. *Carcinogenesis*, **6**, 911-915
- Calmels, S., Ohshima, H., Rosenkranz, H., McCoy, E. & Bartsch, H. (1987) Biochemical studies on the catalysis of nitrosation by bacteria. *Carcinogenesis*, **8**, 1085-1088
- Carnevale, F., Montesano, R., Partensky, C. & Tomatis, L. (1987) Comparison of regulations on occupational carcinogens in several industrialized countries. *Am J. ind. Med.* (sous presse)
- Castegnaro, M. & Sansone, E. B. (1986) *Some Guidelines for Handling Chemical Carcinogens and Disposal of Small Quantities of Laboratory Wastes*, Berlin-ouest, Springer
- Castegnaro, M., Adams, J., Armour, M. A., Berek, J., Benvenuto, J., Confalonieri, C., Goff, U., Ludeman, S., Reed, B., Sansone, E. B. & Telling, G., eds (1985) *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Antineoplastic Agents (CIRC, Publication scientifique n° 73)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer
- Castegnaro, M., Brouet, I. & Michelon, J. (1985) *Destruction of streptozotocin using potassium permanganate/sulfuric acid*. In: Castegnaro, M., Adams, J., Armour, M. A., Berek, J., Benvenuto, J., Confalonieri, C., Goff, U., Ludeman, S., Reed, B., Sansone, E. B. & Telling, G., eds, *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Antineoplastic Agents (CIRC, Publication scientifique n° 73)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 111-117
- Castegnaro, M., Brouet, I. & Michelon, J. (1985) *Destruction of doxorubicin and daunorubicin using potassium permanganate/sulfuric acid*. In: Castegnaro, M., Adams, J., Armour, M. A., Berek, J., Benvenuto, J., Confalonieri, C., Goff, U., Ludeman, S., Reed, B., Sansone, E. B. & Telling, G., eds, *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Antineoplastic Agents (CIRC, Publication scientifique n° 73)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 25-31
- Castegnaro, M., Michelon, J. & Brouet, I. (1985) *Destruction of methotrexate and dichloromethotrexate using potassium permanganate/sulfuric acid*. In: Castegnaro, M., Adams, J., Armour, M. A., Berek, J., Benvenuto, J., Confalonieri, C., Goff, U., Ludeman, S., Reed, B., Sansone, E. B. & Telling, G., eds, *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Antineoplastic Agents (CIRC, Publication scientifique n° 73)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 33-40
- Castegnaro, M., Michelon, J. & Brouet, I. (1985) *Destruction of cyclophosphamide and ifosfamide using alkaline hydrolysis in the presence of dimethylformamide*. In: Castegnaro, M., Adams, J., Armour, M. A., Berek, J., Benvenuto, J., Confalonieri, C., Goff, U., Ludeman, S., Reed, B., Sansone, E. B. & Telling, G., eds, *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Antineoplastic Agents (CIRC, Publication scientifique n° 73)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 57-63
- Castegnaro, M., Michelon, J. & Brouet, I. (1985) *Destruction of vincristine sulfate and vinblastine sulfate using potassium permanganate/sulfuric acid*. In: Castegnaro, M., Adams, J., Armour, M. A., Berek, J., Benvenuto, J., Confalonieri, C., Goff, U., Ludeman, S., Reed, B., Sansone,

- E. B. & Telling, G., eds, *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Antineoplastic Agents (CIRC, Publication scientifique n° 73)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 73–80
- Castegnaro, M., Michelon, J., Brouet, I. & Sansone, E. B. (1985) *Destruction of lomustine, chlorozotocin and streptozotocin using hydrobromic acid in glacial acetic acid*. In: Castegnaro, M., Adams, J., Armour, M. A., Berek, J., Benvenuto, J., Confalonieri, C., Goff, U., Ludeman, S., Reed, B., Sansone, E. B. & Telling, G., eds, *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Antineoplastic Agents (CIRC, Publication scientifique n° 73)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 103–110
- Castegnaro, M., Brouet, I., Michelon, J., Lunn, G. & Sansone, E. B. (1986) Oxidative degradation of hazardous hydrazines. *Am. ind. Hyg. Assoc. J.*, **4**, 37–43
- Castegnaro, M., Bartsch, H. & Chernozemsky, I. (1987) Meeting report: endemic nephropathy and urinary tract tumors in the Balkans, *Cancer Res.*, **47**, 3608–3609
- Castegnaro, M., Pollock, J. R. A. & Friesen, M. (1987) *Possible underestimation of nitrosatable amine levels in artificial saliva extracts of children's rubber pacifiers and baby bottle teats*. In: Bartsch, H., O'Neill, I. K. & Schulte-Hermann, R., eds, *Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer: Exposure and Mechanisms (CIRC, Publication scientifique n° 84)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 377–379
- Castegnaro, M., Massey, R. C. & Walters, C. L. The collaborative evaluation of a procedure for the determination of *N*-nitroso compounds as a group (soumis pour publication)
- Chamberlain, J., Day, N. E., Hakama, M., Miller, A. B. & Prorok, P. C. (1986) UICC workshop of the project on evaluation of screening programmes for gastrointestinal cancer. *Int. J. Cancer*, **37**, 329–334
- Clayton, D. G. & Kaldor, J. M. (1985) Heterogeneity models as an alternative to proportional hazards in cohort study data. *Bull. int. Statist. Inst.*, **3.2**, 1–16
- Clayton, D. G. & Kaldor, J. M. (1987) Diagnostic plots for departures from proportional hazards in cohort study data. *J. chron. Dis.* (sous presse)
- Clayton, D. G. & Kaldor, J. M. (1987) Empirical Bayes estimates of age standardized relative risks for use in disease mapping. *Biometrics*, **43** (sous presse)
- Cohen, J. H. M., Revillard, J.-P., Magaud, J.-P., Lenoir, G., Vuillaume, M., Manet, A.-M., Vincent, C. & Bryon, P.-A. (1987) B-Cell maturation stages of Burkitt's lymphoma cell lines according to Epstein-Barr virus status and type of chromosome translocation. *J. natl Cancer Inst.*, **78**, 235–242
- Collette, H. J. A., Day, N. E., Rombach, J. J. & de Waard, F. Further evidence of benefits of a non-randomized breast cancer screening project – the DOM-Project (soumis pour publication)
- Cordioli, G., Guoghi, L., Solari, P. L., Berrino, F., Riboli, E. & Crosignani, P. (1987) Cancer mortality in a cohort of glass workers. *Epidemiol. Prevenz.* (sous presse)
- Crespi, M., Ohshima, H., Ramazotti, V., Munoz, N., Grassi, A., Cassole, V., Leclerc, N., Calmels, S., Kaldor, J. & Bartsch, H. (1987) *Intragastric nitrosation and precancerous lesions of the gastrointestinal tract: testing of an etiological hypothesis*. In: Bartsch, H., O'Neill, I. K. & Schulte-Hermann, R., eds, *Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer: Exposure and Mechanisms (CIRC, Publication scientifique n° 84)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 511–517

- Danel, L., Menouni, M., Cohen, J. H. M., Magaud, J. P., Lenoir, G., Revillard, J. P. & Saez, S. (1985) Distribution of androgen and estrogen receptors among lymphoid and haemopoietic cell lines. *Leuk. Res.*, **9**, 1373-1378
- Day, N. E. (1985) *Epidemiological methods for the assessment of human cancer risk*. In: Krewski, D., Munro, I. & Clayson, D., eds, *Toxicological Risk Assessment*, New York, CRC Press, pp. 3-15
- Day, N. E. (1985) Estimating the sensitivity of a screening test. *J. Epidemiol. Community Health*, **39**, 364-366
- Day, N. E. (1986) *The epidemiological basis for evaluating different screening policies*. In: Hakama, M., Miller, A. B. & Day, N. E., eds, *Screening for Cancer of the Uterine Cervix (CIRC, Publication scientifique n° 76)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 199-209
- Day, N. E. *Secondary prevention of cancer of the uterine cervix*. In: Stjernsward, J., ed., *Strategies de Prevention du Cancer*, Genève, Organisation Mondiale de la Santé (en préparation)
- Day, N. E. & Engholm, G. (1985) *Second cancers as a result of cancer treatment*. In: Parkin, D. M., Wagner, G. & Muir, C., eds, *The Role of the Registry in Cancer Control (CIRC, Publication scientifique n° 66)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 133-141
- Day, N. E. & Moss, S. (1986) Screening for squamous cervical cancer - the duration of low risk following negative cervical cytology and its implication for screening policies. *Br. med. J.*, **292**, 659-664
- Day, N. E. & Walter, S. D. (1986) *Screening for cancer of the breast and cervix - estimating the duration of the detectable preclinical phase*. In: Moolgavkar, S. H. & Prentice, R. L., eds, *Modern Statistical Methods in Chronic Disease Epidemiology*, New York, Wiley, pp. 247-258
- Day, N. E., Baines, C. J., Chamberlain, J., Hakama, M., Miller, A. B. & Prorok, P. (1986) UICC project on screening for cancer: report of the workshop on screening for breast cancer. *Int. J. Cancer.*, **38**, 303-308
- Donn R. & Muir, C. S. (1986) Prostatic cancer: some epidemiological features. *Bull. Cancer (Paris)*, **72**, 381-390
- Duprez, V., Lenoir, G. & Dautry-Varsat, A. (1985) Autocrine growth stimulation of a human T-cell lymphoma line by interleukin 2. *Proced. natl Acad. Sci. USA*, **82**, 6932-6936
- Eick, D., Piechaczyk, M., Henglein, B., Blanchard, J. M., Traub, B., Kofler, E., Wiest, S., Lenoir, G. M. & Bornkamm, G. W. (1985) Aberrant c-myc RNAs of Burkitt's lymphoma cells have longer half-lives. *EMBO J.*, **4**, 3717-3725
- Enomoto, T. & Yamasaki, H. (1985) Rapid inhibition of intercellular communication by diacylglycerol, a possible endogenous functional analog of phorbol esters. *Cancer Res.*, **45**, 3706-3710
- Farmer, P. B., Bird, I. & Shuker, D. E. G. (1986) *The use of deuterium labelling in studies of protein and DNA alkylation*. In: Muccino, R. R., ed., *Synthesis and Applications of Isotopically Labeled Compounds*, Amsterdam, Elsevier, pp. 77-82
- Farmer, P. B., Shuker, D. E. G. & Bailey, E. (1986) *The monitoring of exposure to carcinogens by the GC-MS determination of alkylated amino acids in haemoglobin and of alkylated nucleic acid bases in urine*. In: Kopfler, F. C. & Craun, G. F., eds, *Environmental Epidemiology*, Chelsea, MI, Lewis Publishers, pp. 29-39

- Farmer, P. B., Shuker, D. E. G. & Bird, I. (1986) DNA and protein adducts as indicators of *in vivo* methylation by nitrosatable drugs. *Carcinogenesis*, **7**, 49
- Favrot, M. C., Maritaz, O., Suzuki, T., Cooper, M., Philip, I., Philip, T. & Lenoir, G. (1986) EBV-negative and -positive Burkitt cell lines variably expressed receptors for B-cell activation and differentiation. *Int. J. Cancer*, **38**, 901-906
- Ferrer, A. & Cabral, J. R. P. (1987) Epidemics due to pesticide contamination of food. World Conference on Chemical Accidents, Rome, juillet 1987.
- Fishbein, L., & Cabral, J. R. P. (1987) Perspectives on toxicity of inert pesticidal ingredients. *The Toxicologist*, **7**: 14, 1987.
- Fishbein, L., Tossavainen, A. & O'Neill, I. Overview of historical exposure determination techniques for benzene, toluene and xylene in work-place and ambient air. *CIRC, Publications scientifiques* (en préparation)
- Fletcher, A. C. (1986) *The mortality of foundry workers in the United Kingdom*. In: Goldsmith, D. F., Winn, D. M. & Shy, C. M., eds, *Silica, Silicosis, and Cancer*, New York, Praeger, pp. 385-401
- Fletcher, A. C., Simonato, L., Cherrie, J., Andersen, A., Bertazzi, P. A., Bolander, A. M., Charnay, N., Claude, J., Dodgson, J., Estève, J., Frenzel-Beyme, R. R., Gardner, M. J., Jensen, O. M., Olsen, J., Saracci, R., Teppo, L., Westerholm, P., Winkelmann, R., Winter P. D. & Zocchetti, C. (1986) A cohort study of man-made mineral fibre production workers: patterns of mortality in relation to length of employment. *Med. Lav.*, **77**, 80-81
- Freer, C. B., Boyle, P. & Ryan, M. (1986) A study of attendance patterns in general practice over three years. *Health Bull.*, **44**, 78-80
- Friesen, M., O'Neill, I. K., Malaveille, C., Garren, L., Hautefeuille, A., Cabral, J. R. P., Galendo, D., Lasne, C., Sala, M., Chouroulinkov, I., Mohr, U., Turusov, V., Day, N. E. & Bartsch, H. (1985) Characterization and identification of 6 mutagens in opium pyrolysates implicated in oesophageal cancer in Iran. *Mutat. Res.*, **150**, 177-191
- Friesen, M., O'Neill, I. K., Malaveille, C., Garren, L., Hautefeuille, A. & Bartsch, H. (1987) Substituted hydroxyphenanthrenes in opium pyrolysates implicated in oesophageal cancer in Iran: structures and *in vitro* metabolic activation of a novel class of mutagens. *Carcinogenesis*, **8**, 1423-1432
- Frixen, U. & Yamasaki, H. (1987) Enhancement of transformation and continuous inhibition of intercellular communication by 1-oleoyl acetyl-glycerol in BALB/c 3T3 cells. *Carcinogenesis* (sous presse)
- Galloway, D. J., Owen, R. W., Jarrett, F., Boyle, P., Hill, M. J. & George, W. D. (1986) Experimental colorectal cancer: the relationship of diet and faecal bile acid concentration to tumour induction. *Br. J. Surg.*, **73**, 233-237
- Galloway, D. J., Jarrett, F., Boyle, P., Carr, C., Indran, M., Owen, R. W. & George, W. D. (1987) Morphological and cell kinetic effects of dietary manipulation during colorectal carcinogenesis. *Gut*, **28**, 754-763
- Gart, J. J., Krewski, D., Lee, P. N., Tarone, R. E. & Wahrendorf, J. (1986) *Statistical Methods in Cancer Research, Vol. III, The Design and Analysis of Long-term Animal Experiments* (CIRC, Publication scientifique n° 79), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.
- Gebara, M. M., Drevon, C., Harcourt, S. A., Steincrimsdottir, H., James, M. R., Burke, J. F., Arlett, C. F. & Lehmann, A. R. (1987) Inactivation of a transfected gene in human fibroblasts

- can occur by deletion, amplification, phenotypic switching or methylation. *Mol. Cell. Biol.*, 7, 1459-1464
- Ghadirian, P., Stein, G. F., Gorodentzky, C., Roberfroid, M. B., Mahon, G. A. T., Bartsch, H. & Day, N. E. (1985) Oesophageal cancer studies in the Caspian littoral of Iran: some residual results, including opium use as a risk factor. *Int. J. Cancer*, 35, 593-597
- Giarelli, L., Stanta, G., Delendi, M., Sasco, A. J. & Riboli, E. (1986) Prevalence of female breast cancer observed in 517 unselected necropsies (letter to the Editor) *Lancet*, ii, 865
- Giroldi, L., Hamel, E. & Yamasaki, H. (1986) 1-Oleoyl 2-acetyl glycerol inhibits differentiation of TPA-sensitive but not of TPA-resistant Friend cells. *Carcinogenesis*, 7, 1183-1186
- Goelzer, B. & O'Neill, I. K. (1985) *Workplace air-sampling for gases and vapours: strategy, equipment, procedure and exposure limits*. In: Fishbein, L. & O'Neill, I. K., eds, *Environmental Carcinogens: Selected Methods of Analysis, Vol. 7, Some Volatile Halogenated Hydrocarbons (CIRC, Publication scientifique n° 68)* Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 107-140
- Gold, L., Bernstein, L., Kaldor, J. M., Backman, G., Levinson, R. & Hoel, D. (1986) An empirical comparison of the methods used to estimate carcinogenic potency in long-term animal bioassays: lifetable vs. summary incidence data. *Fundam. appl. Toxicol.*, 6, 263-269
- Gonzalez, C. A., Lopez-Abente, G. & Riboli, E. Bladder cancer among workers in the textile industry: Results of a Spanish case-control study (soumis pour publication)
- Goudie, N. M., Burt, A. D., Macfarlane, G. J., Boyle, P., MacSween, R. N. M. & Watkinson, G. (1986) Factors affecting the prognosis of primary biliary cirrhosis. *Gut*, 27, 622
- Griciute, L., Castegnaro, M., Béréziat, J.-C. & Cabral, J. R. P. (1986) Influence of ethyl alcohol on the carcinogenic activity of *N*-nitrosonornicotine. *Carcinogenesis* (sous presse)
- Gurtsevitch, V. E. & Lenoir, G. M. (1987) *Tumorigenic potential of various Burkitt's lymphoma cell lines in nude mice*. In: Rygaard, J., Brunner, N., Graem, N. & Spang-Thomsen, M., eds, *Immune Deficient Animals in Biomedical Research*, Bâle, Karger, pp. 199-203
- Gurtsevitch, V., Ruiz, R., Stepina, V., Plachov, I., Le Riverend, E., Glazkova, T., Lavoué, M. F., Paches, A., Aliev, B. & Mazurenko, N. (1986) Epstein-Barr viral serology in nasopharyngeal carcinoma patients in the USSR and Cuba, and its value for differential diagnosis of the disease. *Int. J. Cancer*, 37, 375-381
- Gurtsevitch, V., O'Connor, G. T. & Lenoir, G. M. (1987) Burkitt's lymphoma cell lines reveal different degrees of tumorigenicity in nude mice. *Int. J. Cancer* (sous presse)
- Hass, J. F., Kittelmann, B., Mehnert, W. H., Staneczak, W., Moehner, M., Kaldor, J. M & Day, N. E. (1987) Risk of leukaemia in ovarian tumour and breast cancer patients following treatment by cyclophosphamide. *Br. J. Cancer*, 55, 213-218
- Hakama, M., Chamberlain, J., Day, N. E., Miller, A. B. & Prorok, P. C. (1985) Evaluation of screening programmes for gynaecological cancer (meeting report). *Br. J. Cancer*, 52, 669-673
- Hakama, M., Miller, A. B. & Day, N. E., eds (1986) *Screening for Cancer of the Uterine Cervix (CIRC, Publication scientifique n° 76)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.
- Haley, N. J. & O'Neill, I. K. (1987) *Collection of urine for prospective studies in passive smoking*. In: O'Neill, I. K., Brunnemann, K. D., Dodet, B. & Hoffmann, D., eds, *Environmental Carcinogens: Selected Methods of Analysis Vol. 9, Passive Smoking (CIRC, Publication scientifique n° 81)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)

- Hamel, E., Frixen, U., Girolodi, L., Rivedal, E. & Yamasaki, H. Biochemical determinants of TPA susceptibility: use of clonal variants of Syrian hamster embryo cells (soumis pour publication)
- Hamel, E., Tayot, J. L. & Yamasaki, H. Modulation of cellular phorbol ester binding and/or protein kinase C activity by human placental fractions (en préparation)
- Hamel, E., Katoh, F., Mueller, G., Birchmeier, W. & Yamasaki, H. Transforming growth factor beta is a potent promoter in two-stage BALB/c 3T3 cell transformation (en préparation)
- Hanai, A., Whittaker, J. S., Tateishi, R., Sobin, L. H., Benn, R. T. & Muir, C. S. (1987) Concordance of histological classification of lung cancer with special reference to adenocarcinoma in Osaka, Japan and the north-west region of England. *Int. J. Cancer*, **39**, 6-9
- Hatzakis, A., Katsouyanni, K., Kalandidi, A., Day, N. & Trichopoulos, D. (1986) Short-term effects of air pollution on mortality. *Int. J. Epidemiol.*, **15**, 73-81
- Hayoz, D., Lenoir, G. M., Nicole, A., Pugin, P. & Regamey, C. X-Linked lymphoproliferative syndrome: identification of a large family in Switzerland (soumis pour publication)
- Hietanen, E., Bartsch, H., Castegnaro, M., Malaveille, C., Michelon, J. & Broussolle, L. (1985) Use of antibodies (Ab) against cytochrome P-450 isozymes to study genetic polymorphism in drug oxidation. *J. Pharm. Clin.*, **4**, n° hors série, 71-78
- Hietanen, E., Bartsch, H., Camus, A. M., Béréziat, J.-C., Jovonen, R. & Lang, M. (1986) *Modifiers of nitrosamine metabolism and cancer*. In: Myrnes, B. & Krokan, H., eds, *Repair of DNA Lesions Introduced by N-Nitroso Compounds*, Oslo, Norwegian University Press, pp. 1-11
- Hietanen, A., Bartsch, H. & Vainio, H. (1986) *Metabolic host factors as modifiers of reactive intermediates possibly involved in human cancer*. In: Kocsis, J. J., Jollow, D. J., Witmer, C. M., Nelson, J. O. & Snyder, R., eds, *Biological Reactive Intermediates. III. Mechanisms of Action in Animal Models and Human Disease*, New York, Plenum Press, pp. 1017-1027
- Hietanen, E., Malaveille, C., Camus, A. M., Béréziat, J.-C., Brun, G., Castegnaro, M., Michelon, J., Idle, J. R. & Bartsch, H. (1986) Interstrain comparison of hepatic and renal microsomal carcinogen metabolism and liver S9-mediated mutagenicity in DA and Lewis rats phenotyped as poor and extensive metabolizers of debrisoquine. *Drug Metab. Disposition*, **14**, 118-126
- Hietanen, E., Ahotupa, M., Bartsch, H., Béréziat, J.-C., Bussacchini, V., Camus, A. M., Heinonen, T. & Wild, H. (1987) *Lipid peroxidation and chemically-induced cancer*. In: *Proceedings of the XIV International Cancer Congress, Budapest, August 1986*, Bâle, Karger (sous presse)
- Hietanen, E., Ahotupa, M., Béréziat, J.-C., Bussacchini, V. & Bartsch, H. (1987) Elevated lipid peroxidation in rats induced by dietary lipids and N-nitrosodimethylamine and its inhibition by indomethacin monitored via ethane exhalation. *Toxicol. Pathol.*, **15**, 93-96
- Hietanen, E., Ahotupa, M., Béréziat, J.-C., Park, S. S., Gelboin, H. V. & Bartsch, H. (1987) Monoclonal antibody characterization of hepatic and extrahepatic cytochrome P-450 activities in rats treated with phenobarbital or methylcholanthrene and fed various cholesterol diets. *Biochem. Pharmacol.* (sous presse)
- Hollstein, M. & Yamasaki, H. (1987) *Tumor promoter-mediated modulation of cell differentiation and communication: the phorbol ester-oncogene connection*. In: Aarbakke, J., ed., *The Biology and Pharmacology of Tumor Cell Differentiation*, Clifton, NJ, Humana Press (sous presse)
- Hollstein, M., Nair, J., Bartsch, H., Bochner, B. & Ames, B. N. (1985) *Detection of DNA base damage by ³²P-postlabelling: TLC separation of 5'-deoxynucleoside monophosphates*. In:

- Singer, B. & Bartsch, H., eds, *The Role of Cyclic Nucleic Acid Adducts in Carcinogenesis and Mutagenesis* (CIRC, Publication scientifique n° 70), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 437–448
- Hollstein, M., Montesano, R. & Yamasaki, H. (1986) Presence of an EcoRI RFLP of the *c-mos* locus in normal and tumor tissue of oesophageal cancer patients. *Nucleic Acids Res.*, **14**, 8695
- Hoppener, J. W. N. M., Steenbergh, P. H., Slebos, R. J. C., Visser, A., Lips, C. J. M., Jansz, H. S., Lenoir, G. M., Born, W., Haller-Brem, S., Petermann, J. B. & Fischer, J. A. (1987) Expression of the second calcitonin/calcitonin gene-related peptide (CALC2) gene in Ewing sarcoma cell lines. *J. clin. Endocrinol. Metabol.*, **64**, 809–817
- Hours, M., Bertholon, J., Estève, J., Cardis, E., Freyssinet, C. L., Quelin, P. & Fabry, J. (1986) Mortality experience in a polyamide-polyester factory. *Scand. J. Work Environ. Health*, **12**, 455–460
- Iscovich, J. M., Iscovich, R., Shiboski, S. & Kaldor, J. M. A case-control study of breast cancer in relation to diet (en préparation)
- Iscovich, J., Castelletto, R., Estève, J., Muñoz, N., Colanzi, R., Coronel, A., Deamezola, I., Tassi, V. & Arslan, A. Tobacco smoking, occupational exposure and bladder cancer in Argentina. *Int. J. Cancer* (sous presse)
- Jamrozik, K. & Parkin, D. M. Twenty-six years of cancer registration in Papua New Guinea (soumis pour publication)
- Jedrychowski, W., Wahrendorf, J., Popiela, T. & Rachtan, J. (1986) A case-control study on dietary factors and stomach cancer risk in Poland. *Int. J. Cancer*, **37**, 837–842
- Jensen, O. M., Wahrendorf, J., Knudsen, J. B. & Soerensen, B. L. (1986) The Copenhagen case-control study of bladder cancer: II. Effect of coffee and other beverages. *Int. J. Cancer*, **37**, 651–657
- Jensen, O. M., Wahrendorf, J., Rosenqvist, A. & Geser, A. (1986) Re: On the reliability of historical dietary information. (Réponse de l'auteur.) *Am. J. Epidemiol.*, **123**, 455–456
- Johnson, E. S. (1986) Letter: PMR and relative risk. *Br. J. ind. Med.*, **43**, 214–216
- Johnson, E. S. (1986) Duration of exposure as a surrogate for dose in the examination of dose-response relationships. *Br. J. ind. Med.*, **43**, 427–429
- Johnson, E. S. (1986) Hazard of fumes emitted during wrapping and labelling of meat. *Ind. Hyg. News Rep.* **29**, 3–4
- Johnson, E. S. (1986) *Occupational cancer in developing countries*. In: Kurppa, K., Saarinen, L., Tuppurainen, M. & Lehtinen, S., eds, *Proceedings of the Regional ILO/Finnish Symposium on Occupational Health and Safety in East Africa, Marangu, Tanzania, 24–28 November 1986*, Genève. Bureau international du Travail, pp. 21–30
- Johnson, E. S. (1987) Non-cancer mortality in the meat industry — white males. *J. occup. Med.*, **29**, 330–334
- Johnson, E. S. (1987) Mortality from non-malignant diseases among women in the meat industry. *Br. J. ind. Med.*, **44**, 60–63
- Johnson, E. S. (1987) Cancer mortality among non-white males in the meat industry. *Appl. ind. Hyg.* (sous presse)
- Johnson, E. S. (1987) Selection of reference groups within the data in case-control studies. *Am. J. Epidemiol.* (sous presse)

- Johnson, E. S. (1987) Letter: benzene exposure in chemical workers. *Br. J. ind. Med.*, **44**, 215
- Johnson, E. S. (1987) Prostate cancer and androgens (letter to the Editor). *Lancet*, **i**, 814
- Johnson, E. S. & Matanoski, G. M. (1987) SMR estimates in «prevalent» and «incident» cohorts. *Med. Lav.* (sous presse)
- Johnson, E. S., Fischmann, H. R., Matanoski, G. M. & Diamond, E. (1986) Cancer mortality among white males in the meat industry. *J. occup. Med.*, **28**, 23–32
- Johnson, E. S., Fischman, H. R., Matanoski, G. M. & Diamond, E. (1986) Cancer occurrence in women in the meat industry. *Br. J. ind. Med.*, **43**, 597–604
- Joint IARC/CEC Working Group (1987) Workshop on priorities for epidemiologic studies on occupational cancer. *Scand. J. Work Environ. Health*, **13**, 74–75
- Kaldor, J. (1986) Model-based statistical procedures for the analysis of in vitro mutagenesis assays. *Biom. J.*, **28**, 469–479
- Kaldor, J. M. (1987) *Statistical methods for complex exposure histories in epidemiological studies*. In: Dwyer, J., ed., *Longitudinal Methods in Health Research*, Oxford, Oxford University Press (sous presse)
- Kaldor, J. M. & Clayton, D. G. (1985) Latent class analysis in chronic disease epidemiology. *Stat. Med.*, **4**, 327–335
- Kaldor, J. M. & Clayton, D. G. (1985) The logistic analysis of epidemiologic prospective studies: investigation by simulation (lettre). *Stat. Med.*, **4**, 238–239
- Kaldor, J. M. & Day, N. E. (1985) *The use of epidemiological data for the assessment of human cancer risk*. In: Hoel, D. G., Perera, F. P. & Merrill, R. A., eds, *Risk Quantification and Regulatory Policy (Banbury Report 19)*, Cold Spring Harbor, NY, CSH Press, pp. 79–87
- Kaldor, J. M. & Day, N. E. (1986) *Studying the quantitative carcinogenic effects of chemotherapeutic agents in man*. In: Singer, B. & Bartsch, H., eds, *The Role of Cyclic Nucleic Acid Adducts in Carcinogenesis and Mutagenesis (CIRC, Publication scientifique n° 70)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 327–335
- Kaldor, J. M. & Day, N. E. (1987) *Interpretation of epidemiological studies in the context of the multi-stage model of carcinogenesis*. In: Barrett, J. C., ed., *Mechanisms of Environmental Carcinogenesis*, Vol. II, *Multistep Models of Carcinogenesis*, Boca Raton, FL, CRC Press (sous presse)
- Kaldor, J. M., & Day, N. E. (1987) Leukemias following Hodgkins' disease (letter). *New Engl. J. Med.* (sous presse)
- Kaldor, J. M. & Schmähl, D. (1986) *Carcinogenicity of alkylating cytostatic drugs: conclusions and directions for future research*. In: Schmähl, D. & Kaldor, J. M., eds, *Carcinogenicity of Alkylating Cytostatic Drugs (CIRC, Publication scientifique n° 78)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 321–323
- Kaldor, J. M., Day, N. E. & Shiboski, S. (1986) *Epidemiological studies of anticancer drug carcinogenicity*. In: Schmähl, D. & Kaldor, J. M., eds, *Carcinogenicity of Alkylating Cytostatic Drugs (CIRC, Publication scientifique n° 78)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 189–201
- Kaldor, J. M., Peto, J., Easton, D., Doll, R., Hermon, C. & Morgan L. (1986) Models for respiratory cancer in nickel refinery workers. *J. natl Cancer Inst.*, **77**, 841–848
- Kaldor, J. M., Day, N. E., Band, P., Choi, N. W., Clarke, E. A., Coleman, M. P., Hakama, M., Koch, M., Langmark, F., Neal, F. E., Pettersson, F., Pompe-Kirn, V., Prior, P. & Storm, H. H.

- (1987) Second malignancies following testicular cancer, ovarian cancer and Hodgkin's disease: an international collaborative study among cancer registries of the long-term effects of therapy. *Int. J. Cancer*, **39**, 571-585
- Kaldor, J. M., Schmähl, D. & Bartsch, H. (1987) International symposium on the carcinogenicity of alkylating cytostatic drugs (meeting report). *Cancer Res.* (sous presse)
- Kaldor, J. M., Shiboski, S., Steinitz, R. & Parkin, D. M. Statistical modelling of trends in cancer incidence among Jewish migrants to Israel (en préparation)
- Kaldor, J. M., Day, N. E. & Hemminki, K. Quantification of drug carcinogenicity in humans and animals (soumis pour publication)
- Kamiyama, S., Ohshima, H., Shimada, A., Saito, N., Bourgade, M.-C., Ziegler, P. & Bartsch, H. (1987) *Urinary excretion of N-nitrosamino acids and nitrates by inhabitants in high- and low-risk areas for stomach cancer in northern Japan.* In: Bartsch, H., O'Neill, I. K. & Schulte-Hermann, R., eds, *Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer: Exposures and Mechanisms (CIRC, Publication scientifique n° 84)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 497-502
- Katsouyani, K., Trichopoulos, D., Boyle, P., Xirouchaki, E., Trichopoulos, A., Luseos, B. & MacMahon, B. (1986) Vegetable consumption and risk of cancer of the breast. *Int. J. Cancer*, **38**, 815-820
- Katsouyani, K., Willett, W., Trichopoulos, D., Boyle, P., Trichopoulos, A., Vasilarios, S., Papadiamantis, J. & MacMahon, B. (1987) Risk of breast cancer among Greek women in relation to nutrient intake. *Cancer* (sous presse)
- Kerr, D. J., Burt, A. D., Boyle, P., Macfarlane, G. J., Storer, A. M. & Brewin, T. B. (1986) Prognostic factors in thyroid cancer. *Br. J. Cancer*, **54**, 475-482
- Laara, E., Day, N. E. & Hakama, M. (1987) Trends in the mortality from cervical cancer in the Nordic countries. *Lancet*, **i**, 1247-1249
- Lee, H. P., Day, N. E. & Shanmugaratnam, K., eds (1987) *Trends in Cancer Incidence in Singapore 1968-1982 (CIRC, Publication scientifique n° 91)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- Lenoir, G. M. (1985) *Polymorphism of human oncogenes and cancer susceptibility.* In: Muller, H. J. & Weber W., eds, *Familial Cancer*, Bâle, Karger, pp. 255-257
- Lenoir, G. M. (1986) *Role of the virus, chromosomal translocations and cellular oncogenes in the aetiology of Burkitt's lymphoma.* In: Epstein, M. A. & Achong, B. G., eds, *The Epstein-Barr Virus: Recent Advances*, London, Heinemann, pp. 183-205
- Lenoir, G. M. & Bornkamm, G. W. (1987) *Burkitt's lymphoma, a human cancer model for the study of the multistep development of cancer: proposal for a new scenario.* In: Klein, G., ed., *Advances in Viral Oncology, Vol. 7*, New York, Raven Press, pp. 173-206
- Lenoir, G. M., Philip, T. (1986) Le lymphome de type Burkitt. *Sci. vet. med. comp.*, **88**, 209-220
- Lenoir, G. M., & Taub, R. (1986) *Chromosomal translocations and oncogenes in Burkitt's lymphoma.* In: Goldman, J. M. & Harnden, D. G., eds, *Leukaemia and Lymphoma Research, Vol. 2, Genetic Rearrangements in Leukaemia and Lymphoma*, Edinburgh, Churchill Livingstone, pp. 152-172
- Lipinski, M., Braham, K., Philip, I., Wiels, J., Philip, T., Dellagi, K., Goridis, C., Lenoir, G. M. & Tursz, T. (1986) Phenotypic characterization of Ewing sarcoma cell-lines with monoclonal antibodies. *J. Cell. Biochem.*, **31**, 289-296

- Lipinski, M., Braham, K., Philip, I., Wiels, J., Philip, T., Goridis, C., Lenoir, G. M. & Tursz, T. (1987) Neuroectoderm-associated antigens on Ewing's sarcoma cell-lines. *Cancer Res.*, **47**, 183-187
- Lu, S. H., Ohshima, H., Fu, H.- M., Tian, Y., Li, F.- M., Blettner, M., Wahrendorf, J. & Bartsch, H. (1986) Urinary excretion of *N*-nitrosamino acids and nitrate by inhabitants of high- and low-risk areas for oesophageal cancer in northern China: endogenous formation of nitrosoproline and its inhibition by vitamin C. *Cancer Res.*, **46**, 1485-1491
- Ludeman, D., Zon, G., Brouet, I. & Michelon, J. (1985) *Destruction of cyclophosphamide using acid hydrolysis followed by addition of sodium thiosulfate and alkaline hydrolysis*. In: Castegnaro, M., Adams, J., Armour, M. A., Berek, J., Benvenuto, J., Confalonieri, C., Goff, U., Ludeman, S., Reed, B., Sansone, E. B. & Telling, G., eds, *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Antineoplastic Agents (CIRC, Publication scientifique n° 73)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 65-71
- Lunn, G., Castegnaro, M. & Sansone, E. B. (1987) *Decontamination and destruction of chemical carcinogens*. In: Arcos, J. C., ed., *Chemical Induction of Cancer*, Vol. III C, New York, Academic Press, pp. 709-738
- Macfarlane, G. J. & Boyle, P. (1987) *SEARCH: A Computer Package to Assist the Statistical Analysis of Case-control Studies (IARC intern. tech. Rep. n° 87/003)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer
- Macfarlane, G. J., Boyle, P. & Scully, C. (1987) Rising mortality from tongue cancer (Letter to the Editor). *Lancet* (sous presse)
- Macgregor, J. E., Moss, S., Parkin, D. M. & Day, N. E. (1986) *Cervical cancer screening in north-east Scotland*. In: Hakama, M., Miller, A. B. & Day, N. E., eds, *Screening for Cancer of the Uterine Cervix (CIRC, Publication scientifique n° 76)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le cancer, pp. 37-41
- Macquart-Moulin, G., Riboli, E., Cornée, J., Charnay, B., Berthezène, P. & Day, N. (1986) Case-control study on colorectal cancer and diet in Marseilles. *Int. J. Cancer*, **38**, 183-191
- Macquart-Moulin, G., Riboli E., Cornée, J., Kaaks, R. & Berthezène, P. (1987) Colorectal polyps and diet: a case-control study in Marseilles. *Int. J. Cancer*, **40**, (sous presse)
- Malaveille, C., Brun, G. & Bartsch, H. (1987) *Mutagenicity of urine from rats treated with benzofalpyrene, pyrene, 2-acetylaminofluorene and 4-acetylaminofluorene in Salmonella typhimurium TA100 ir TA98 strains*. In: Ashby, J., de Serres, F. J., Shelby, D., Margolin, B. H., Ishidate, M., Jr & Becking, G. C., eds, *Progress in Mutation Research, Evaluation of Short-Term Tests for Carcinogens: Report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on in-vivo Assays. Proceedings of the 2nd ICPS Collaborative Study in in-vivo Tests for Carcinogens* (sous presse)
- Manolov, G., Manolova, Y., Klein, G., Lenoir, G. & Levan, A. (1986) Alternative involvement of two cytogenetically distinguishable breakpoints on chromosome 8 in Burkitt's lymphoma associated translocations. *Cancer Genet. Cytogenet.*, **20**, 95-99
- Manousos, O., Day, N. E., Tzonou, A., Papadimitriou, C., Kapetanakis, A., Trichopoulou, A. & Trichopoulos, D. (1985) Diet and other factors in the aetiology of diverticulosis. *Gut*, **26**, 544-549
- Maret, A., Salvayre, R., Radon, J., Hardy, M., Vuillaume, M., Lenoir, G. & Douste-Blazy, L. (1985) Validity of lymphoid cell line for enzymatic studies of GM2-gangliosidosis variant 0 (Sandhoff disease). *Enzyme*, **34**, 48-56

- Mazzoleni, G., Ragnotti, G., Enomoto, T. & Yamasaki, H. (1985) Influence on cell-cell communication (dye-transfer) of the oncogenic beta-blocker DL-zami 1305: possible relation to tumor promotion. *Carcinogenesis*, **6**, 1477-1482
- McConnochie, K., Simonato, L., Mavrides, P., Christofides, P., Pooley, F. D. & Wagner, J. C. (1987) Mesothelioma in Cyprus - the role of tremolite. *Thorax*, **42**, 342-347
- McCoy, E. C., Rosenkranz, H. S. & Bartsch, H. (1986) Mutagenicity of the phenacetin metabolites: *N*-hydroxy-*p*-phenetidine and nitrosophenetol in *S. typhimurium* TA100 and derivatives deficient in nitroreductase or *O*-acetylase: probes for testing intrabacterial metabolic activation. *Mutat. Res.*, **173**, 245-250
- Mehnert, W. H., Haas, J. F., Kittelmann, B., Staneczak, W., Mochner, H., Kaldor, J. M. & Day, N. E. (1986) *A case-control study of leukaemia as a second primary malignancy following ovarian and breast neoplasms*. In: Schmahl, D. & Kaldor, J. M., eds, *Carcinogenicity of Alkylating Cytostatic Drugs (CIRC, Publication scientifique n° 78)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 203-221
- Menck, H. R. & Parkin, D. M., eds (1986) *Directory of Computer Systems used in Cancer Registries*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer
- Mesnil, M. & Yamasaki, H. Study of selective junctional communication capacity between non-tumorigenic and tumorigenic rat liver epithelial cells (en préparation)
- Mesnil, M., Montesano, R. & Yamasaki, H. (1986) Intercellular communication of transformed and non-transformed rat liver-epithelial cells - modulation by 12-*O*-tetradecanoylphorbol 13-acetate. *Exp. Cell Res.*, **165**, 391-402
- Mesnil, M., Fraslin, J.- M., Piccoli, C., Yamasaki, H. & Guguen-Guillouzo, C. (1987) Cell contact but not junctional communication (dye coupling) with biliary epithelial cells is required for hepatocytes to maintain differentiated functions. *Exp. Cell Res.* (sous presse)
- Metivier, H., Wahrendorf, J., Nolibé, D., André, S. & Massé, R. (1985) Inhalation carcinogenesis of fine particles of plutonium oxide formed from the combustion of a plutonium-magnesium alloy. Comparison to pure micrometric PuO₂ (sous presse)
- Montesano, R. & Wild, C. P. (1986) *Repair of alkylated DNA in rodent and human tissues*. In: Iversen, D. H., ed., *Theories of Carcinogenesis*, New York, Hemisphere (sous presse)
- Montesano, R., Becker, R., Hall, J., Likhachev, A., Lu., S. H., Umbenhauer, D. & Wild, O. P. (1985) Repair of DNA alkylation adducts in mammalian cells. *Biochimie*, **67**, 919-928
- Montesano, R. M., Bartsch, H., Vainio, H., Wilbourn, J. & Yamasaki, H., eds (1986) *Long-term and Short-term Assays for Carcinogens: A Critical Appraisal (CIRC, Publication scientifique n° 83)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer
- Montesano, R., Cabral, J. R. P. & Wilbourn, J. (1987) Environmental carcinogens: using pesticides and nitrosamines as paradigms. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* (sous presse)
- Montesano, R., Parkin, D. M. & Tomatis, L. (1987) *Environmental causes of cancer in man*. In: Waring, M. J. & Ponder, B. A. J., eds, *Cancer Biology and Medicine. Biology of Carcinogenesis*, Lancaster, MTP Press, pp. 141-163
- Montesano, R., Parkin, D. M. & Tomatis, L. (1987) *Environmental carcinogenesis*. In: Barbacid, M., Mayor, F. & Ochoa, S., eds, *Recientes Progresos en Etiologia del Cancer y Patologia Molecular*, Madrid, Fundacion Ramon-Areces (sous presse)
- Mori, H., Lenoir, G. M. & Franklin, R. M. (1986) Autoantibodies in Burkitt's lymphoma patients from the Ugandan prospective study. *Trop. Med. Parasitol.*, **37**, 9-14

- Moulding, C., Rapoport, A., Goldman, P., Battey, J., Lenoir, G. M. & Leder, P. (1985) Structural analysis of both products of a reciprocal translocation between *c-myc* and immunoglobulin loci in Burkitt lymphoma. *Nucleic Acide Res.*, **13**, 2141–2152
- Mueller-Lantzsch, N., Lenoir, G. M., Sauter, M., Takaki, K., Bechet, J. M., Kuklik-Roos, C., Wunderlich, D. & Bornkamm, G. W. (1985) Identification of the coding region for a second Epstein-Barr virus nuclear antigen (EBNA2) by transfection of cloned DNA fragments. *EMBO J.*, **4**, 1805–1811
- Muir, C. S. (1985) The International Association of Cancer Registries: the benefits of a worldwide network of tumour registries. *Connecticut Med.*, **49**, 713–717
- Muir, C. S. (1986) Value of a multinational approach in determining the causation of cancer. *Yale, J. Biol. Med.*, **59**, 484–496
- Muir, C. S. (1986) *Etiology of cancer: the value of a multinational approach*. In: Fortner, J. G. & Rhoads, J. B., eds, *Accomplishments in Cancer Research 1985*, Philadelphia, Lippincott, pp. 108–121
- Muir, C. S. & Higginson, J. (1985) *Role of epidemiology in identifying chemical carcinogens*. In: Milman, H. A. & Weisburger, E. K., eds, *Handbook of Carcinogen Testing*, Park Ridge, NJ, Noyes Publications, pp. 28–55
- Muir, C. S. & Malhotra, A. (1987) Changing patterns of cancer incidence in five continents. *Gann Monogr. Cancer Res.*, **33**, 3–23
- Muir, C. S. & Staszewski, J. (1986) *Geographical epidemiology and migrant studies*. In: Harris, C. C., ed., *Biomedical and Molecular Epidemiology of Cancer*, New York, Alan R. Liss, pp. 135–148
- Muir, C. S. & Staszewski, J. (1987) *Oropharyngeal cancer – pointers to aetiology from « Cancer Incidence in Five Continents »*. In: Smith, C. J., Pindborg, J. J. & Binnie, W. H., eds, *Oral Cancer in Western Countries, Epidemiology, Etiology and Pathology*, Genève, UICC (sous presse)
- Muir, C. S. & Zaridze, D. G. (1986) *Smokeless tobacco and cancer: an overview*. In: Zaridze, D. G. & Peto, R., eds, *Tobacco: A major International Health Hazard (CIRC, Publication scientifique n° 74)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 35–44
- Muir, C. S. & Zaridze, D. (1987) *Tobacco-associated non-lung cancers*. In: *Proceedings of the 14th International Cancer Congress, Budapest, 1986*, Bâle, Karger (sous presse)
- Muir, C. S., Démaret, E. & Boyle, P. (1985) *The cancer registry in cancer control: an overview*. In: Parkin, D. M., Wagner, G. & Muir, C. S., eds, *The Role of the Registry in cancer Control (CIRC, Publication scientifique n° 66)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 13–26
- Muir, C. S., Nectoux, J. & Stukonis, M. K. (1987) *Changing trends in the incidence of cancer of the head and neck*. In: Ariyan, S., ed., *Cancer of the Head and Neck*, St Louis, MO, C. V. Mosby, pp. 9–23
- Muir, C. S. Powell, J., Nectoux, J. & Whelan, S. (1987) *Cancer registration in Europe: coordination and role in cancer control*. In: Eylembosch, W. J., ed., *Proceedings of First International Symposium on Primary Prevention and Cancer, Antwerp, EORTC Monographs Series*, New York, Raven Press (sous presse)
- Muir, C. S., Nectoux, J. & Staszewski, J. (1987) *L'épidémiologie du cancer de la prostate: répartition géographique et évolution dans le temps*. In: Khoury, S., ed., *Cancer de la Prostate* (sous presse)

- Muñoz, N. & Bosch, F. X. (1985) *Epidémiologie du carcinome hépatocellulaire*. In: *Les Tumeurs du Foie*, Lyon, Actualités Médicales Duphar, 4-13
- Muñoz, N. & Bosch, F. X. (1987) Epidemiological studies implicating human papillomavirus in the causation of carcinoma of the lower genital tract (sous presse)
- Muñoz, N. & Bosch, F. X. (1987) *Epidemiology of hepatocarcinoma*. In: Okuda, K. & Ishak, K. G., eds, *Neoplasma of the Liver*, Tokyo, Springer (sous presse)
- Muñoz, N. & Crespi, M. (1986) Precancerous lesions of the œsophagus and their risk factors. *Gann Monogr. Cancer Res.*, **31**, 27-33
- Muñoz, N., Bosch, F. X., Castillo, M. G., Taberner Zaragoza, J. L., Rodriguez Sarmiento, M. C. & Hernandez Sanchez, J. M. (1986) Epidemiologia del hepatocarcinoma. *Gaceta Sanit.*, **30**, 221-231
- Muñoz, N., Victora, C. G., Crespi, M., Saul, C., Braga, N. M. & Correa, P. (1987) Hot mate drinking and precancerous lesions of the œsophagus: an endoscopic survey in Southern Brazil. *Int. J. Cancer*, **39**, 708-709
- Muñoz, N., Wahrendorf, J. & Bosch, F. X. (1987) Intervention studies in cancer research prevention: some methodological issues of randomised intervention studies (sous presse)
- Muñoz, N., Hayashi, M., Bang, L. J., Wahrendorf, J., Crespi, M. & Bosch, F. X. (1987) Effect of riboflavin, retinol and zinc on micronuclei of buccal mucosa and of œsophagus: (a randomized double-blind intervention study in China). *J. natl. Cancer Inst.* (sous presse)
- Muñoz, N., Wahrendorf, J., Bang, L. J., Crespi, M. & Grassi, A. Vitamin intervention on precancerous lesions of the œsophagus in a high-risk population of China (soumis pour publication)
- Muñoz, N., Lingao, A., Lao, J., Estève, J., Viterbo, G., Domingo, E., Lansang, M. A., Bosch, F. X. & Blettner, M. Patterns of familial transmission of HBV and the risk of developing liver cancer. A case-control study in the Philippines (soumis pour publication)
- Murphy, W., Sarid, J., Taub, R., Vasicek, T., Battey, J., Lenoir, G. & Leder, P. (1986) A translocated human *c-myc* oncogene is altered in a conserved coding sequence. *Proc. natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 2939-2943
- Nair, J., Ohshima, H., Malaveille, C., Friesen, M., O'Neill, I. K., Hautefeuille, A. & Bartsch, H. (1986) Identification, occurrence and mutagenicity in *S. typhimurium* of two synthetic nitroarenes - musk ambrette and musk xylene - in Indian chewing tobacco and betel quid. *Food Chem. Toxicol.*, **24**, 27-31
- Nair, J., Ohshima, H., Pignatelli, B., Friesen, M., Malaveille, C., Calmels, S. & Bartsch, H. (1986) *Modifiers of endogenous carcinogen formation: studies on in-vivo nitrosation in tobacco users*. In: Hoffmann, D. & Harris, C. C., eds, *New Aspects of Tobacco Carcinogenesis (Banbury Report 23)*, Cold Spring Harbor, NY, CSH Press, pp. 45-61
- Nair, J., Ohshima, H., Friesen, M., Croisy, A., Bhide, S. V., & Bartsch, H. (1985) Tobacco-specific and betel nut-specific *N*-nitroso compounds: occurrence in saliva and urine of betel quid chewers and formation *in vitro* by nitrosation of betel quid. *carcinogenesis*, **6**, 295-303
- Napalkov, N., Likhachev, A., Anisimov, V., Loktionov, A., Zabezhinski, M., Ovsyannikov, A., Wahrendorf, J., Becher, H. & Tomatis, L. (1987) Promotion of skin tumours by TPA in the progeny of mice exposed pre-natally to DMBA. *Carcinogenesis*, **8**, 381-385
- Napalkov, N., Loktionov, A., Likhachev, A., Anisimov, V., Zabezhinski, M. & Tomatis, L. Persistence of carcinogenic effect in intact progeny of mice treated transplacentally with 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (soumis pour publication)

- Nectoux, J., Muir, C. S. & Parkin, D. M. (1986) *International patterns of cancer*. In: Zaridze, D., MacMahon, B. & Maclure, K. M., eds, *The Epidemiology of Cancer* (en russe) (sous presse)
- Nectoux, J., Muir, C. S. & Parkin, D. M. (1987) Le cancer dans les pays chauds. *J. Med. Pharm. Vet. Afr.*, **8**, 5–11
- Ngendahayo, P. & Parkin, D. M. (1986) Le cancer au Rwanda: étude de fréquence relative. *Bull. Cancer*, **73**, 155–164
- Ohshima, H., Nair, J., Bourgade, M.-C., Friesen, M., Garren, L. & Bartsch, H. (1985) Identification and occurrence of two new *N*-nitrosamino acids in tobacco products: 3-(*N*-nitrosomethylamino) propionic acid and 4-(*N*-nitrosomethylamino) butyric acid. *Cancer Lett.*, **26**, 153–162
- Ohshima, H., Muñoz, N., Nair, J., Calmels, S., Pignatelli, B., Crespi, M., Leclerc, H., Lu, S. H., Bhide, S. V., Vincent, P., Gounot, A. M. & Bartsch, H. (1985) Monitoring for endogenous formation of carcinogenic *N*-nitroso compounds by measurement of urinary *N*-nitrosamino acids – its application to epidemiological and clinical studies. *Ann. Biol. Clin.*, **43**, 463–474
- Ohshima, H., Pignatelli, B., Nair, J., Muñoz, N., Calmels, S., Crespi, M., Lu, S. H., Bhide, S. V., Vincent, P., Leclerc, H., Kamiyama, S. & Bartsch, H. (1986) *Urinary N-nitrosamino acids as indices of endogenous formation of N-nitroso compounds*. In: Simic, M. G., Grossmann, L. & Upton, A. C., eds, *Mechanisms of DNA Damage and Repair. Implications for Carcinogenic Risk Assessment*, New York, Plenum, pp. 453–461
- Ohshima, H., Calmels, S., Pignatelli, B., Vincent, P. & Bartsch, H. (1987) *N-nitrosamine formation in urinary-tract infections*. In: Bartsch, H., O'Neill, I. K. & Schulte-Hermann, R., eds, *Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer: Exposure and Mechanisms (CIRC, Publication scientifique n° 84)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 384–390
- Ohshima, H., Yang, H., Bourgade, M.-C., Chen, J. & Bartsch, H. (1987) Methods of analysis of urine samples for nitrate, nitrite, *N*-nitroso compounds and thioethers: a correlation study on urinary excretion of *N*-nitroso compounds and cancer mortality in China. *Natl Cancer Inst. Monogr.* (sous presse)
- O'Neill, I. K. & Dodet, B. (1986) *Considerations of sampling, interactions and IARC evaluations for this group of elements*. In: O'Neill, I. K., Schuller, P. & Fishbein, L., eds, *Environmental Carcinogens: Selected Methods of Analysis, Vol. 8, Some Metals – As, Be, Cd, Cr, Ni, Pb, Se, Zn (CIRC, Publication scientifique n° 71)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 3–13
- O'Neill, I. K. & Fishbein, L. (1987) *An IARC manual series aimed at assisting cancer epidemiology and prevention «Environmental Carcinogens: Selected Methods of Analysis»*. In: O'Neill, I. K., Brunnemann, K. D., Dodet, B. & Hoffmann, D., eds, *Environmental carcinogens: Selected Methods of Analysis, Vol. 9, Passive Smoking (CIRC, Publication scientifique n° 81)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- O'Neill, I. K. & Fishbein, L. (1987) *An IARC manual series aimed at assisting cancer epidemiology and prevention: «Environmental Carcinogens: Selected Methods of Analysis»* *Int. J. environ. anal. Chem.*, **26**, 229–240
- O'Neill, I. K. & Ohshima, H. (1987) *Roles of cysteine as both precursor of thiazolidine 4-carboxylic acids found in human urine and possible inhibitor of endogenous N-nitrosation*. In: Bartsch, H., O'Neill, I. K. & Schulte-Hermann, R., eds, *Relevance of N-Nitroso Compounds to Human*

- Cancer: Exposures and Mechanisms (CIRC, Publication scientifique n° 84)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le cancer, pp. 322–327
- O'Neill, I. K. & Riboli, E. (1987) IARC approaches to monitoring exposure of passive smoking. *Toxicol. Lett.*, **35**, 20–33
- O'Neill, I. K., Barbin, A., Friesen, M. & Bartsch, H. (1986) *Reaction kinetics and cytosine adducts of chloroethylene oxide and chloroacetaldehyde: direct observation of intermediates by FTNMR and GC-MS*. In: Singer, B. & Bartsch, H., eds, *The Role of Cyclic Nucleic Acid Adducts in Carcinogenesis and Mutagenesis (CIRC, Publication scientifique n° 70)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 57–73
- O'Neill, I. K., Castegnaro, M., Brouet, I. & Povey, A. (1987) Magnetic semi-permeable aqueous polyethyleneimine microcapsules for monitoring of *N*-nitrosating species in the gastrointestinal tract. In: Bartsch, H., O'Neill, I. K. & Schulte-Hermann, R., eds, *Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer: Exposures and Mechanisms (CIRC, Publication scientifique n° 84)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 222–227
- Ooka, T., Lenoir, G. M., Decaussin, G., Bornkamm, G. W. & Daillic, J. (1986) Epstein-Barr virus-specific DNA polymerase in virus-nonproducer Raji cells. *J. Virol.*, **58**, 671–675
- Parfenov, Yu. D., Nikonova, T. V., Montesano, R., Politova, S. N. & Turusov, V. S. (1987) Influence of duration of 1,2-dimethylhydrazine treatment on its carcinogenic effect. *Exp. Oncol. (Kiev)*, **9**, 56–60
- Parkin, D. M. (1985) *Computer simulation and the practical planning of cervical cancer screening programmes*. In: Walker, E. & Neiss, A., eds, *Methodological Problems in Early Detection Programmes (Lecture Notes in Medical Informatics n° 26)*, Berlin-Ouest, Springer, pp. 33–62
- Parkin, D. M., ed. (1986) *Cancer Occurrence in Developing Countries (CIRC, Publication scientifique n° 75)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer
- Parkin, D. M. (1987) *Cancer detection and screening: high risk groups*. In: Veronesi, U., ed., *European Handbook of Surgical Oncology*, Berlin (West), Springer (sous presse)
- Parkin, D. M. (1987) *The contribution of geographic epidemiology to the understanding of cancer from a national and international viewpoint*. In: *Proceedings of the 14th International Cancer Congress, Budapest, August 1986*, Bâle, Karger (sous presse)
- Parkin, D. M. (1987) Enregistrement et études descriptives: problèmes de classification. *Nouv. Rev. fr. Hématol.*, **29**, 196–197
- Parkin, D. M. & Day, N. E. (1985) *Evaluating and planning screening programmes*. In: Parkin, D. M., Wagner, G. & Muir, C., eds, *The Role of the Registry in Cancer Control (CIRC, Publication scientifique n° 66)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 45–63
- Parkin, D. M. & Hansluwka, H. (1987) The burden of cancer in the Pacific Basin. *Cancer Res.* (sous presse)
- Parkin, D. M. & Moss, S. M. (1986) An evaluation of screening policies for cervical cancer in England and Wales using a computer simulation model. *J. Epidemiol. Commun. Health.*, **40**, 143–153
- Parkin, D. M. & Muir, C. S. (1987) *Cancer as a public health problem*. In: Zaridze, D., MacMahon, B. & Maclure, K. M., eds, *The Epidemiology of Cancer (en russe)* (sous presse)
- Parkin, D. M. & Muir, C. S. (1987) *Measures of cancer occurrence*. In: Zaridze, D., MacMahon, B. & Maclure, K. M., eds, *The Epidemiology of Cancer (en russe)* (sous presse)

- Parkin, D. M. & Sasco, A. J. (1987) *Cancer surveillance in Europe*. In: Eylesbosch, W. & Karhausen, L., eds, *Surveillance of Disease and the Use of Routine Health Care Statistics*. Oxford, Oxford University Press (sous presse)
- Parkin, D. M. & Wahrendorf, J., eds (1987) *Directory of On-Going Research in Cancer Epidemiology 1987 (CIRC, Publication scientifique n° 86)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- Parkin, D. M., Laara, E. & Muir, C. S. (1987) Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int. J. Cancer* (sous presse)
- Paul, Skegg, D. C. G., Spears, G. F. S. & Kaldor, J. M. (1986) Oral contraceptives and breast cancer. A national study. *Br. med. J.*, **293**, 723-726
- Peers, F., Bosch, X., Kaldor, J., Linsell, A. & Pluijmen, M. (1987) Aflatoxin exposure, hepatitis B virus infection and liver cancer in Swaziland. *Int. J. Cancer*, **39**, 545-553
- Pelloquin, F., Lamelin, J. P. & Lenoir, G. M. (1986) Human B lymphocytes immortalisation by Epstein-Barr virus in the presence of cyclosporin-A. *In Vitro cell. dev. Biol.*, **22**, 689-694
- Péquignot, G., Tuyns, A. J., Riboli, E. & Lowenfels, A. (1985) Résultats d'une enquête alimentaire dans le Calvados: ration alimentaire, consommation de tabac et d'alcool. *Gastroenterol. clin. Biol.*, **9**, 422-433
- Péquignot, G., Crosignani, P., Terracini, B., Ascunze, N., Zubiri, A., Raymond, L., Estève, J. & Tuyns, A. A comparative study of smoking, drinking and dietary habits in population samples in France, Italy, Spain and Switzerland. III. Consumption of alcohol (soumis pour publication)
- Petkova-Bocharova, T. & Castegnaro, H. (1985) Ochratoxin A contamination of cereals in an area of high incidence of Balkan endemic nephropathy in Bulgaria. *Food Addit. Contamin.*, **2**, 267-270
- Petkova-Bocharova, T., Chernozemsky, I. & Castegnaro, M. Ochratoxin A in human blood in relation to Balkan endemic nephropathy and urinary system tumours in Bulgaria (soumis pour publication)
- Philip, T., Lenoir, G. M., Favrot, M. & Philip, I. (1986) *Lymphome de Burkitt*. In: Zittoun, R., ed., *Hémopathies Malignes*, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, pp. 437-447
- Pignatelli, B., Descotes, G. & Bartsch, H. (1985) Alimentation et cancérogenèse par les composés N-nitrosés: formation et effets biologiques. *Actual. Chim.*, December, 33-40
- Pignatelli, B., Malaveille, C., Friesen M., Hautefeuille, A., Bartsch, H., Piskorska, D. & Descotes, G. (1987) *Synthesis, analysis and mutagenic activity of N-nitroso derivatives of glycosylamines and Amadori compounds: nitrosated model substances for the early Maillard reaction products*. In: Bartsch, H., O'Neill, I. K. & Schulte-Hermann, R., eds, *Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer: Exposures and Mechanisms (CIRC, Publication scientifique n° 84)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 277-283
- Pignatelli, B., Malaveille, C., Friesen, M., Hautefeuille, A., Bartsch, H., Piskorska, D. & Descotes, G. (1987) Synthesis, structure-activity relationships and a reaction mechanism for mutagenic N-nitroso derivatives of glycosylamines and Amadori compounds model substances for N-nitrosated early Maillard reaction products. *Food Chem. Toxicol.* (sous presse)
- Pignatelli, B., Richard, I., Bourgade, M.-C. & Bartsch H. (1987) Improved group determination of total N-nitroso compounds (NOC) in human gastric juice by chemical denitrosation and thermal energy analysis. *Analyst* (sous presse)

- Pignatelli, B., Richard, I., Bourgade, M.-C. & Bartsch, H. (1987) *An improved method for analysis of total N-nitroso compounds in gastric juice*. In: Bartsch, H., O'Neill, I.K. & Schulte-Hermann, R., eds, *Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer: Exposures and Mechanisms (CIRC, Publication scientifique n° 84)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 209–215
- Planche-Martel, G., Likhachev, A., Wild, C. P. & Montesano, R. (1985) Modulation of repair of O⁶-methylguanine in parenchymal and non-parenchymal liver cells of rats treated with dimethylnitrosamine. *Cancer Res.*, **45**, 4768–4773
- Plesko, I., Preston-Martin, S., Day, N. E., Tzonou, A., Dimitrova, E. & Somogyi, J. (1985) Parity and cancer risk in Slovakia. *Int. J. Cancer*, **36**, 529–533
- Poirier, S., Ohshima, H., de-Thé, G., Hubert, A., Bourgade, M.-C. & Bartsch, H. (1987) Occurrence of volatile nitrosamines in food samples collected in three high-risk areas for nasopharyngeal carcinoma. *Int. J. Cancer* (sous presse)
- Povey, A. C., Bartsch, H., Nixon, J. R. O'Neill, I. K. (1986) Trapping of chemical carcinogens with magnetic polyethyleneimine microcapsules. I. Microcapsule preparation and *in vitro* reactivity of encapsulated nucleophiles. *J. pharm. Sci.* **75**, 831–837
- Povey, A. C., Nixon, J. R., Bartsch, H. & O'Neill, I. K. (1986) *Preparation and use of semi-permeable magnetic microcapsules for the in-vitro and in-vivo trapping of carcinogens*. In: *Proceedings 4th International Conference on Pharmaceutical Technology, Paris, 1986*, Paris, Association des Pharmacies Galéniques Industrielles, pp. 140–148
- Povey, A. C., Bartsch, H. & O'Neill, I. K. (1987) Magnetic polyethyleneimine (PEI) microcapsules as retrievable traps for carcinogen electrophiles formed in the gastrointestinal tract. *Cancer Lett.*, **36**, 45–53
- Povey, A. C., Brouet, I., Bartsch, H. & O'Neill, I. K. (1987) Binding of benzo[a]pyrene (BaP) metabolites in the rat intestinal lumen by magnetic polyethyleneimine (PEI) microcapsules following an intragastric dose of [¹⁴C]-benzo[a]pyrene. *Carcinogenesis*, **8**, 825–831
- Povey, A. C., Nixon, J. R. & O'Neill, I. K. (1987) Trapping of chemical carcinogens with magnetic polyethyleneimine (PEI) microcapsules. II. Effect of membrane and reactant structures. *J. pharm. Sci.*, **76**, 194–200
- Povey, A. C., Brouet, I., Nixon, J. R. & O'Neill, I. K. (1987) Trapping of chemical carcinogens with magnetic polyethyleneimine (PEI) microcapsules. III. In-vivo trapping of electrophiles from N-nitroso N-methylurea and recovery from faeces. *J. pharm. Sci.*, **76**, 201–207
- Povey, A. C., Nixon, J. R. & O'Neill, I. K. (1987) Membrane formation and characterization of semi-permeable polyethyleneimine (PEI) for trapping carcinogens. *J. Microencapsulation* (sous presse)
- Preston-Martin, S., Bartsch, H., Pignatelli, B., Ohshima, H. & Wahrendorf, J. (1986) N-Nitroso compounds and human cancer: a molecular epidemiologic approach (Letter). *Am. J. Epidemiol.*, **124**, 155–157
- Raymond, L., Infante, F., Tuyns, A. J., Voirol, M. & Lowenfels, A. B. (1987) Alimentation et cancer du pancréas. *Gastroenterol. clin. Biol.* (sous presse)
- Riboli, E. (1987) Passive smoking and lung cancer: epidemiological evidence and ongoing international collaborative studies. *Toxicol. Lett.*, **35**, 19–27
- Riboli, E. (1987) *Epidemiology of colorectal cancer and diet*. In: Hill, M. & Faivre, J., eds, *Colorectal Cancer: Etiology, Prevention and Early Diagnosis*, Amsterdam, Elsevier (sous presse)

- Riboli, E. & Saracci, R. (1985) Marqueurs d'exposition et de lésions précoces en épidémiologie du cancer. *Rev. Epidémiol. Santé publ.*, **33**, 304–311
- Riboli, E. & Sasco, A. J. (1986) Current hypotheses on the etiology of colorectal cancer; critical review of the epidemiological evidence. *Sozial-Preventivmed.*, **31**, 78–80
- Riboli, E. & Sasco, A. J. (1986) *Hypothèses actuelles sur le rôle des facteurs alimentaires dans l'étiologie du cancer rectocolique. Revue critique des données épidémiologiques.* In: *Proceedings XI^e Réunion du Groupe pour l'Epidémiologie et l'Enregistrement du Cancer dans les Pays de Langue Latine, Strasbourg, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer*, pp. 139–144
- Riboli, E., Caperle, M., Sabatino, C. & Crespi, M. (1986) Evaluation of dietary assessment methods: pilot phase of a case-control study on colorectal polyps. *Ital. J. Gastroenterol.*, **18**, 245–248
- Riboli, E., Péquignot, G., Repetto, F., Axerio, M., Raymond, L., Boffetta, P., Zubiri, A., Del Moral, A., Estève, J. & Tuyns, A. J. A comparative study of smoking, drinking and dietary habits in population samples in Italy, Spain, Switzerland and France: I. Study design and dietary habits (soumis pour publication)
- Riboli, E., Ronnholm, M. & Saracci, R. Biological markers of diet (soumis pour publication)
- Rivedal, E., Sanner, T., Enomoto, T. & Yamasaki, H. (1985) Inhibition of intercellular communication and enhancement of morphological transformation of Syrian hamster embryo cells by TPA. Use of TPA-sensitive and TPA-resistant cell lines. *Carcinogenesis*, **6**, 899–902
- Robertson, A. G., McGregor, I. A., Soutar, D. S., Ferguson, M. M., Flatman, G. E. & Boyle, P. (1986) Post-operative radiotherapy in the management of advanced intra-oral cancers. *Clin. Radiol.*, **37**, 173–178
- Robertson, A. G., Boyle, P., Deuchers, F. & Robertson, C. (1987) Carcinoma of the larynx. *J. surg. Oncol.*, **35**, 217–222
- Rowe, M., Rooney, C. M., Rickinson, A. B., Lenoir, G. M., Rupani, H., Stein, H. & Epstein, M. A. (1985) Distinctions between endemic and sporadic forms of Epstein-Barr virus-positive Burkitt's lymphoma. *Int. J. Cancer.*, **35**, 435–441
- Rowe, M., Rooney, C. M., Edwards, C. F., Lenoir, G. M. & Rickinson, A. B. (1986) Epstein-Barr virus status and tumour cell phenotype in sporadic Burkitt's lymphoma. *Int. J. Cancer.*, **37**, 367–373
- Saibioni, G., Tannenbaum, S. R. & Shuker, D. E. G. (1986) Synthesis of volatile fluorescent N-7-methylguanine derivatives via reaction with 2-substituted fluorinated malondialdehydes. *J. org. Chem.*, **51**, 3244
- Sanhadji, K., Gessain, A., Chout, R., Sasco, A. J., Yoyo, M., Touraine, J. L. & de-The, G. (1987) HTLV-I antibody and cell-mediated immunity status in patients with sickle cell anemia. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **43**, 140–144
- Saracci, R. (1985) *Occupation.* In: Vessey, M. P. & Muir, G., eds, *Cancer Risks and Prevention*, Oxford, Oxford University Press, pp. 99–118
- Saracci, R. (1985) Man-made mineral fibres and health: answered and unanswered questions. *Scand. J. Work Environ. Health*, **11**, 215–222
- Saracci, R. (1985) *Beryllium.* In: Wald, N. J. & Doll, R., eds, *Interpretation of Negative Epidemiological Evidence for Carcinogenicity (CIRC, Publication scientifique n° 65)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 203–219

- Saracci, R. (1985) *Carcinogenesis, mutagenesis and teratogenesis*. In: Suess, M. J., Grefen, K. & Reinisch, D. W., eds, *Ambient Air Pollutants from Industrial Sources*, Amsterdam, Elsevier, pp. 25-37
- Saracci, R. (1985) *Neoplasms*. In: Holland, W. W., Detels, R. & Knox, G., eds, *Oxford Textbook of Public Health*, Vol. 4, *Specific Applications*, Oxford, Oxford University Press, pp. 112-129
- Saracci, R. (1986) Re: Storm in a cup of, 2,4,5-T. by B. K. Armstrong. *Med. J. Aust.*, **144** (1986) 284-285 (letter). *Med. J. Aust.*, **144**, 611
- Saracci, R. (1986) Ten years of epidemiological investigations on man-made mineral fibres and health. *Scand. J. Work Environ. Health*, **12**, Suppl. 1, 5-11
- Saracci, R. (1987) *Passive smoking and lung cancer*. In: Zaridze, D. G. & Peto, R., eds, *Tobacco: A Major International Health Hazard (CIRC, Publication scientifique n° 74)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 157-166
- Saracci, R. (1987) The interactions of tobacco smoking and other agents in cancer etiology. *Epidemiol. Rev.*, **9** (sous presse)
- Saracci, R., Hogstedt, C., Norseth, T. & Wegman, D. H. (1986) Re: Occupational cancer: Where now and where next? by F. J. C. Roe. *Scand. J. Work Environ. Health*, **11** (1985) 181-187 (letter). *Scand. J. Work Environ. Health*, **12**, 75-77
- Saracci, R., Giuntini, C., Paoletti, P., Fornai, E., Di Pede, F., Fazzi, P., Da Porto, R., Cipriani, M., Pistelli, G., Giuliano, G. & Dalle Luche, A. (1985) *A comparison of the ability of different lung function tests to discriminate asymptomatic smokers and non-smokers*. In: Cumming, G. & Bonsignore, G., eds, *Smoking and the Lung*, New York, Plenum, pp. 471-493
- Sasco, A. J. (1986) *Parkinson's Disease in College Alumni*, Doctoral thesis, Harvard School of Public Health, Department of Epidemiology
- Sasco, A. J. (1987) Etiologic fraction in case-control studies for the evaluation of screening (letter to the Editor). *J. chron. Dis.*, **40**, 368
- Sasco, A. J. (1987) *Screening for lung cancer*. In: *Proceedings of the 14th International Cancer Congress, Budapest, August 1986*, Bâle, Karger (sous presse)
- Sasco, A. J. (1987) Lead time and length bias in case-control studies for the evaluation of screening (lettre à l'éditeur). *J. chron. Dis.* (sous presse)
- Sasco, A. J. Migrations et cancers (soumis pour publication)
- Sasco, A. J. & Pfaffenbarger, R. S. (1985) Measles infection and Parkinson's disease. *Am. J. Epidemiol.*, **122**, 1017-1031
- Sasco, A. J. & Pfaffenbarger, R. S. Smoking and Parkinson's disease (soumis pour publication)
- Sasco, A. J. & de-Thé, G. (1986) *Epidémiologie des leucémies et lymphomes*. In: Zittoun, R., ed., *Encyclopédie des Cancers: Hémopathies malignes*, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, pp. 3-18
- Sasco, A. J., Day, N. E. & Walter, S. D. (1986) Case-control studies for the evaluation of screening. *J. chron. Dis.*, **39**, 399-405
- Sasco, A. J., Hubert, A. & de-Thé, G. (1985) *Diet and nasopharyngeal carcinoma; epidemiologic approach to comparative dietary assessment in different populations*. In: Joossens, J. V., Hill, M. J. & Geboers, J., eds, *Diet and Human Carcinogenesis*, Amsterdam, Elsevier, pp. 63-69

- Schmähl, D. & Kaldor, J. M., eds (1986) *Carcinogenicity of Alkylating Cytostatic Drugs (CIRC, Publication scientifique n° 78)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer
- Seago A., Shuker, D. E. G. & Paine, A. J. (1986) Interaction of [¹⁴C]-dimethylnitrosamine with albumin produced by rat hepatocytes in culture. *Toxicol. Lett.*, **30**, 41–48
- Seigneurin, J. M., Lavoué, M. F., Genoulaz, O., Bornkamm, G. W. & Lenoir, G. M. (1987) Antibody response against the Epstein-Barr virus coded nuclear antigen 2 (EBNA-2) in different groups of individuals. *Int. J. Cancer* (sous presse)
- Shuker, D. E. G., Bailey, T. & Farmer, P. B. (1987) *Excretion of methylated nucleic acid bases as an indicator of exposure to nitrosatable drugs*. In: Bartsch, H., O'Neill, I. K. & Schulte-Hermann, R., eds, *The Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer: Exposures and Mechanisms (CIRC, Publication scientifique n° 84)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 407–410
- Shuker, D. E. G., Bailey, T., Parry, A., Lamb, J. & Farmer, P. B. (1987) The determination of urinary 3-methyladenine in humans as a potential monitor of exposure to methylating agents. *Carcinogenesis*, **8**, 959–962
- Shuker, D. E. G., Howell, J. & Street, B. W. (1987) *Formation and fate of nucleic acid and protein adducts derived from N-nitroso-bile acid conjugates*. In: Bartsch, H., O'Neill, I. K. & Schulte-Hermann, R., eds, *The Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer: Exposures and Mechanisms (CIRC, Publication scientifique n° 84)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 187–190
- Simonato, L. (1986) *Aspects of occupational cancer in developing countries*. In: Khogali, M., Omar, Y. T., Gjorgov, A. & Ismail, A. S., eds, *Comptes rendus de la 2^e Conférence de l'UICC sur la Prévention du Cancer, Koweït, Décembre 1984*, pp. 101–106
- Simonato L. & Saracci, R. (1986) *A review of the available epidemiological evidence on the relationship between exposure to chrysotile fibres and cancers other than lung and mesothelioma*. In: Wagner J. C., ed., *Accomplishments in Oncology. Proceedings of the Workshop on the Biological Effects of Chrysotile, Cardiff, 7–9 May 1986*, Chicago, IL, General Motors Cancer Research Foundation, pp. 133–141
- Simonato, L. & Tomatis, L. (1986) The International Agency for Research on Cancer experience in the evaluation of the carcinogenic risk to humans. *Med. Lav.*, **77**, 323–329
- Simonato, L., Fletcher, A. C., Cherric, J., Andersen, A., Bertazzi, P. A., Charnay, N., Claude, J., Dodgson, J., Estève, J., Frentzel-Beyme, R. R., Gardner, M. J., Jansen, O. M., Olsen, J., Saracci, R., Teppo, L., Westerholm, P., Winkelmann, R., Winter P. & Zocchetti, C. (1986) Updating lung cancer mortality among a cohort of man-made mineral fibre production workers in seven European countries. *Cancer Lett.*, **30**, 189–200
- Simonato, L., Andersen, A., Bertazzi, P. A., Charnay, N., Cherric, J., Claude, J., Dodgson, J., Estève, J., Fletcher, T., Frentzel-Beyme, R. R., Gardner, M. J., Jensen, O. M., Olsen, J., Saracci, R., Teppo, L., Westerholm, P., Winkelmann R. & Winter, P. (1987) *Mortality among a cohort of man-made mineral fibres (MMMF) production workers in seven European countries: extension of the follow-up through 31 December 1982* (abstract). In: *Proceedings of the BOHS Sixth International Symposium on Inhaled Particles, Cambridge, 2–6 September 1985, Abstracts*, pp. 124–125
- Simonato, L., Fletcher, A. C., Cherric, J., Andersen, A., Bertazzi, P. A., Charnay, N., Claude, J., Dodgson, J., Estève, J., Frentzel-Beyme, R., Gardner, M. J., Jensen, O. M., Olsen, J. H., Saracci, R., Teppo, L., Winkelmann, R., Westerholm, P., Winger, P. D. & Zocchetti, C. (1986) The man-made mineral fibre European historical cohort study – extension of follow-up. *Scand. J. Work Environ. Health*, **12** (Suppl. 1), 34–47

- Simonato, L., Fletcher, A. C., Cherric, J., Andersen, A., Bertazzi, P. A., Charnay, N., Claude, J., Dodgson, J., Estève, J., Frentzel-Beyme, R. R., Gardner, M. J., Jensen, O. M., Olsen, J., Teppo, L., Westerholm, P., Winkelmann, R., Winter, P. D., Zocchetti, C. & Saracci, R., (1987) Mortality among a cohort of man-made mineral fibres (MMMF) production workers in seven European countries: extension of the follow-up until 1982. *Ann. occup. Hyg.* (sous presse)
- Skog, O. J., Péquignot, G. & Tuyns, A. J. (1986) Comments on J. C. Duffy's paper «The distribution of alcohol consumption — 30 years on». *Br. J. Addict.*, **81**, 743–748
- Sorsa, M., Hemminki, K. & Vainio, H. (1985) Occupational exposure to anticancer drugs — potential and real hazards. *Mutat. Res.*, **154**, 135–149
- Srivatanakul, P., Sontipong, S., Chotiwan, P. & Parkin, D. M. (1987) Liver cancer in Thailand. Temporal and geographic variations. *J. Gastroenterol. Hepatol.* (sous presse)
- Stanta, G., Sasco, A. J., Riboli, E., Cocchi, A. & Rossitti, P. (1986) Prevalence of gastric cancer in a large necropsy series (letter to the editor). *Lancet*, **i**, 624
- Staszewski, J., Muir, C. S. & Smans, M. (1986) *Rank Orders, Sex Ratios and other Numerical and Descriptive Data Based on Volume IV of Cancer Incidence in Five Continents (Rapp. tech. int. du CIRC n° 86/005)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer
- Stern, R. M., Berlin, A., Fletcher, A., Hemminki, K., Jarvisalo, J. & Peto, J. (1986) International conference on health hazards and biological effects of welding fumes and gases, Copenhagen, 18–21 February 1985 — summary report. *Int. Arch. occup. environ. Health*, **57**, 237–246
- Sylla, B. S. & Temin, H. M. (1986) Activation of oncogenicity of the *c-rel* proto-oncogene. *Mol. cell. Biol.*, **6**, 4709–4716
- Tebar, L., Fagerberg, G., Day, N. E. & Holmberg, L. (1987) The Swedish two-county breast cancer screening trial: update and initial results on the screening interval. *Br. J. Cancer*, **55**, 547–553
- Thurnham, D., Muñoz, N., Wahrendorf, J., Hambidge, M., Lu, J. B., Zheng, S. F. & Crespi, M. Influence of retinol, riboflavin and zinc administration on serum nutrient concentrations following a 13-month double-blind intervention study in Henan Province, China (soumis pour publication)
- Tomatis, L. (1987) La fiducia nelle prove. *Epidemiol. Prevenzione*, **30**, 1–3
- Tomatis, L. (1987) The identification of cancer risk factors and the possibility for cancer prevention. *Vopr. Onkol.* (sous presse)
- Tomatis, L. (1987) The contribution of the IARC Monographs programme to the identification of cancer risk factors. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* (sous presse)
- Tomatis, L. (1987) An efficient primary prevention of cancer requires an integrated approach (Conférence de Muhlbock). *Eur. J. Cancer clin. Oncol.* (sous presse)
- Tomatis, L. (1987) *Prenatal carcinogenesis: from pathology to molecular biology*. In: Kakunaga, T., Sugimura, T., Tomatis, L. & Yamasaki, H., eds, Cell Differentiation and Carcinogenesis: Critical Gene Expression during *Carcinogenesis*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)
- Torsteinsdottir, S., Masucci, M. G., Brautbar, C., Lenoir, G., Klein, G. & Klein, E. (1986) Differential recognition of tumor-derived and in-vitro Epstein-Barr virus-transformed B-cell lines by fetal calf serum-specific T4-positive cytotoxic T-lymphocyte clones. *Cell. Immunol.*, **98**, 453–466

- Trichopoulos, D., Ouranos, G., Day, N. E., Tzonou, A., Manousos, O., Papadimitriou, C. & Trichopoulou, A. (1985) Diet and cancer of the stomach: a case-control study in Greece. *Int. J. Cancer*, **36**, 291–297
- Trichopoulos, D., Day, N. E., Kaklamani, E., Tzonou, A., Munoz, N., Zavitsanos, X., Koumantaki, Y. & Trichopoulou, A. (1987) Hepatitis B virus, tobacco smoking and ethanol consumption in the etiology of hepatocellular carcinoma. *Int. J. Cancer*, **39**, 45–49
- Trichopoulos, D., Day, N. E., Tzonou, A., Hadziyannis, S., Kaklamani, E., Sparos, L., Muñoz, N. & Hatzakis, A. (1987) Delta agent and the etiology of hepatocellular carcinoma. *Int. J. Cancer*, **39**, 283–286
- Troyanovsky, S. M., Bannikov, G. A., Montesano, R. & Vasiliev, J. M. (1986) Density-dependent expression of keratins in transformed rat liver cell lines. *Cell Biol. int. Rep.*, **10**, 263–270
- Tulinius, H., Sigfusson, N., Sigvaldason, H. & Day, N. E. (1986) *Relative weight and human cancer risk*. In: Joossens, J. V., ed., *Diet and Human Carcinogenesis*, Amsterdam, Elsevier, pp. 173–189
- Turusov, V. S., Tomatis, L., Cabral, J. R., Cardis, E. & Tiutiunnik, N. F. (1987) Transzygotic effect of nitrosoethylurea in rats. *Exp. Oncol.* (sous presse)
- Tuyns, A. J. (1986) Alcohol and cancer. *Nutr. Cancer*, **8**, 36–38
- Tuyns, A. J. (1986) A case-control study on colorectal cancer in Belgium. Preliminary results. *Med. Soc. Prev.*, **31**, 81–82
- Tuyns, A. J. (1987) *Prevention des cancers liés à la consommation d'alcool*. In: Sancho-Garnier, H. & Benhamou, E., eds, *Prévention en Cancérologie*, Paris, Doin (sous presse)
- Tuyns, A. J. (1987) Cancer risks derived from alcohol. *Med. Oncol. Tumor Pharmacother.* (sous presse)
- Tuyns, A. J. (1987) Alimentation et cancer: beaucoup d'hypothèses, peu de certitudes. *Med. Dig. Nutr. (suppl. Quotidien Méd.)*, **64**, 7–11
- Tuyns, A. J., Levi, F., Raymond, L., Baumann, R. P., Enderlin, F., Schuler, G. & Torhorst, J. (1985) Incidence des cancers en Suisse (1979–1981). *Bull. Méd. Suisse*, **66**, 1900–1906
- Tuyns, A. J., Riboli, E. & Doornbos, G. (1985) *Nutrition and cancer of the œsophagus*. In: Joossens, J. V., Hill, M. J. & Geboers, J., eds, *Diet and Human Carcinogenesis*, Amsterdam, Elsevier, pp. 71–79
- Tuyns, A. J., Riboli, E., Doornbos, G. & Péquignot, G. (1987) Diet and œsophageal cancer in Calvados (France). *Nutr. Cancer*, **9**, 81–92
- Tuyns, A. J., Estève, J., Raymond, L., Berrino, F., Benhamou, E., Blanchet, F., Boffetta, P., Cro-signani, P., Del Moral, A., Lehmann, W., Merletti, F., Péquignot, G., Riboli, E., Sancho-Garnier, H., Terracini, B., Zubiri, A. & Zubiri, L. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol (soumis pour publication)
- Tzonou, A., Kaldor, J. M., Day, N. E. & Trichopoulos, D. (1986) Misclassification in case-control studies with two dichotomous risk factors. *Rev. Epidémiol. Santé Publ.*, **34**, 10–17
- Umbenhauer, D., Wild, C. P., Montesano, R., Saffhill, R., Boyle, J. M., Huh, N., Kirstein, U., Thomale, J., Rajewsky, M. F. & Lu, S. H. (1985) O⁶-Methyldeoxyguanosine in œsophageal DNA in populations at high risk of œsophageal cancer. *Int. J. Cancer*, **36**, 661–665
- Vainio, H. (1985) Current trends in the biological monitoring of exposure to carcinogens. *Scand. J. Work Environ. Health*, **11**, 1–6
- Vainio, H. (1987) Is passive smoking increasing cancer risk? *Scand. J. Work Environ. Health* (sous presse)

- Vainio, H. (1987) Cancer prevention at the work place (Guest Editorial). *J. Cancer Res. clin. Oncol.* (sous presse)
- Vainio, H. & Hemminki, K. (1987) *Dose indicators in monitoring exposure to carcinogens in man.* In: Foa, V., Emmett, E. A. Maroni, M. & Colombi, A., eds, *Occupational and Environmental Chemical Hazards: Cellular and Biochemical Indices for Monitoring Safety*, Chichester, Ellist, Horwood Ltd, pp. 375–387
- Vainio, H. & Heseltine, E. (1986) *Tobacco and cancer (rapport de réunion).* *Cancer Res.*, **46**, 444–447
- Vainio, H. & Hietanen, E. (1987) *1.14 Styrene.* In: Snyder, R., ed., *Ethel Browning's Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents*, 2nd edition Vol. 1: *Hydrocarbons*, Amsterdam, Elsevier, pp. 199–208
- Vainio, H. & Hietanen, E. (1987) *1.15 Styrene oxide.* In: Snyder, R., ed., *Ethel Browning's Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents*, 2nd edition, Vol. 1: *Hydrocarbons*, Amsterdam, Elsevier, pp. 209–216
- Vainio, H. & Hietanen, E. (1987) *1.16 Vinyl toluene.* In: Snyder, R., ed., *Ethel Browning's Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents*, 2nd edition, Vol. 1: *Hydrocarbons*, Amsterdam, Elsevier, pp. 217–222
- Vainio, H. & Saracci, R. (1986) *Carcinogenicity of selected vinyl compounds, some aldehydes, haloethyl nitrosoureas and furocoumarins: an overview.* In: Singer, B. & Bartsch, H., eds, *The Role of Cyclic Nucleic Acid Adducts in Carcinogenesis and Mutagenesis (CIRC, Publication scientifique n° 70)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 15–29
- Vainio, H. & Sorsa, M. (1985) *Application of short-term tests in monitoring occupational exposure to complex mixtures.* In: Waters, M. D., Sandhu, S. S., Lewtas, J., Claxton, L., Strauss, G. & Nesnow, S., eds, *Short-term Bioassays in the Analysis of Complex Environmental Mixtures IV*, New York, Plenum, pp. 291–302
- Vainio, H. & Tomatis, L. (1985) Exposure to carcinogens: scientific and regulatory aspects. *Ann. Am. Conf. ind. Hyg.*, **12**, 135–143
- Vainio, H. & Tomatis, L. (1986) Exposure to carcinogens: an overview of scientific and regulatory aspects. *Appl. ind. Hyg.*, **1**, 42–48
- Vainio, H. & Wilbourn, J. D. (1986) *Identification of the carcinogenic risk of chemicals to humans.* In: Richardson, M. L., ed., *Toxic Hazard Assessment of Chemicals*, London, The Royal Society of Chemistry, pp. 150–165
- Vainio, H. & Wilbourn, J. D. (1986) *Use and utility of experimental and epidemiological data in identification of carcinogenic risk factors.* In: *Proceedings of Symposium on Diet and Cancer, Espoo, Finland, 18–19 April (Elinfarvikkeiden Tutkumussatio n° 18)*, Helsinki, Institut d'Hygiène professionnelle
- Vainio, H., Hemminki, K. & Wilbourn, J. (1985) Data on the carcinogenicity of chemicals in the IARC Monographs programme. *Carcinogenesis*, **6**, 1653–1665
- Vainio, H., Waters, M. D. & Norppa, H. (1985) Mutagenicity of selected organic solvents. *Scand. J. Work Environ. Health*, **11**, Suppl. 1, 75–82
- Vainio, H., Parkin, D. M. & Tomatis, L. (1987) *Cancer.* In: Day, S. B., ed., *Contemporary International Health*, New York, Plenum (sous presse)
- Vainio, H., Wilbourn, J. D. & Tomatis, L. (1986) *Environmental carcinogens — from identification to prevention.* In: Ruchirawat, M. & Shank, R. C., eds, *Environmental Toxicity and*

Carcinogenesis, Proceedings of the Regional Workshop, 15-17 January 1986, Bangkok, Université Mahidol, Thaïlande, pp. 43-54

- Van Kessel, A. G., Turc-Carel, C., de Klein, A., Grosveld, G., Lenoir, G. & Bootsma, D. (1985) Translocation of oncogene *c-sis* from chromosome 22 to chromosome 11 in a Ewing sarcoma-derived cell line. *Mol. cell. Biol.*, **5**, 427-429
- Velema, J. P. (1987) Contaminated drinking water as a potential cause of human cancer. *Environ. Carcinog. Rev.* (sous presse)
- Velema, J. P. & Percy, C. L. (1987) The age-curve of central nervous system tumor incidence in adults: variations of shape by histologic type. *J. natl Cancer Inst.* (sous presse)
- Velema, J. P. & Walker, A. M. (1986) The age-curve of nervous system tumour incidence in adults: common shape but changing levels by sex, race and geographical location. *Int. J. Epidemiol.*, **16**, 177-183
- Velema, J. P., Lubsen, J., Pool, J. & Hugenholtz, P. G. (1985) Can cardiac death be predicted from an ambulatory 24-hours ECG? *J. chron. Dis.*, **38**, 233-239
- Velema, J. P., Walker, A. M. & Gold, E. B. (1986) Alcohol and pancreatic cancer: insufficient epidemiologic evidence for a causal relationship. *Epidemiol. Rev.*, **8**, 28-41
- Venkitaraman, A. R., Lenoir, G. M. & John, T. J. (1985) seroepidemiology of infection due to Epstein-Barr virus in southern India. *J. med. Virol.*, **15**, 11-16
- Victoria, C. G., Muñoz, N., Day, N. E., Barcelos, L. B., Peccin, D. A. & Braga, N. M. (1987) Hot beverages and oesophageal cancer in southern Brazil: a case-control study. *Int. J. Cancer*, **39**, 710-716
- Vincent, C., Estève, J., Cooper, E. H., Deconninck, I., Forbes, M., Poulik, M. D., Sablin, G. & Vokak B. (1985) A collaborative study of a preparation of normal human serum for use as a reference in the assay of beta-2 microglobulin. *J. biol. Stand.*, **13**, 185-197
- Vineis, P. & Estève, J. (1987) Temporal aspects of bladder carcinogenesis. *Toxicol. Pathol.*, **15**, (sous presse)
- Vineis, P. & Simonato, L. (1986) Estimates of the proportion of bladder cancers attributable to occupation. *Scand. J. Work Environ. Health*, **12**, 55-60
- Wahrendorf, J. (1985) *Questionnaire-derived historic dietary information*. In: Joossens, J. V., Hill, M. J. & Geboers J., eds, *Diet and Human Carcinogenesis (International Congress Series n° 685)*, Amsterdam, Elsevier, pp. 245-252
- Wahrendorf, J. (1986) The changing face of cancer epidemiology. *Stat. Med.*, **5**, 547-553
- Wahrendorf, J., Hanck, A. B., Muñoz, N., Vuilleumier, J. P. & Walker, A. M. (1986) Vitamin measurements in pooled blood samples. *Am. J. Epidemiol.*, **123**, 544-550
- Wahrendorf, J., Becher, H. & Brown C. C. (1987) Bootstrap comparison of non-nested generalized linear models: applications in survival analysis and epidemiology. *Appl. Stat. (C)*, **36**, 72-81
- Wahrendorf, J., Muñoz, N., Lu, J. b., Thurnham, D. I., Crespi, M. & Bosch, F. X. (1987) Precancerous lesions of the oesophagus: logistic regression analysis of data from an intervention trial in the People's Republic of China. *Cancer Res.* (sous presse)
- Wallace, L. A. & O'Neill, I. K. (1987) *Personal air and biological monitoring of individuals for exposure to environmental tobacco smoke*. In: O'Neill, I. K., Brunnemann, K. D., Dodet, B. & Hoffmann, D., eds, *Environmental Carcinogens: Selected Methods of Analysis*, Vol. 9, *Passive Smoking (CIRC, Publication scientifique n° 81)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (sous presse)

- Westin, J. B., Castegnaro, M. & Friesen, M. (1987) *N*-Nitrosamines and nitrosatable amines, potential precursors of *N*-nitramines, in children's pacifiers and baby-bottle nipples. *Environ. Res.* (sous presse)
- Wilbourn, J. D., Haroun, L., Heseltine, E., Kaldor, J., Partensky, C. & Vainio, H. (1986) Response of experimental animals to human carcinogens: An analysis based upon the IARC Monographs Programme. *Carcinogenesis*, **7**, 1853-1863
- Wild, C. P., Umbenhauer, D., Chapot, B. & Montesano, R. (1985) Monitoring of individual human exposure to aflatoxins (AF) and *N*-Nitrosamines (NNO) by Immunoassays. *J. cell. Biochem.*, **30**, 171-179
- Wild, C. P., Garner, R. C., Montesano, R. & Tursi, F. (1986) Aflatoxin B₁ binding to plasma albumin and liver DNA upon chronic administration to rats. *Carcinogenesis*, **7**, 853-858
- Wild, C. P., Lu, S. H. & Montesano, R. (1987) Radioimmunoassay used to detect DNA alkylation adducts in tissues from populations at high risk for oesophageal and stomach cancer. In: Bartsch, H., O'Neill, I. K. & Schulte-Hermann, R., eds, *Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer: Exposures and Mechanisms (CIRC, Publication scientifique n° 84)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 534-537
- Wild, C. P., Pionneau, F. A., Montesano, R., Mutiro, C. F. & Chetsanga, C. J. (1987) Aflatoxin detected in human breast milk by immunoassay. *Int. J. Cancer* (sous presse)
- Yamasaki, H. (1986) Cell-cell interaction, cell proliferation and differentiation; their aberrant control during multi-stage carcinogenesis. *Cancer Lett.*, **30**, 549-551
- Yamasaki, H. (1986) *Cellular mechanisms of in-vitro cell transformation: role of blocked intercellular communication*. In: Ramel, C., Lambert, B. & Magnusson, J., eds, *Genetic Toxicology of Environmental Chemicals, Part A, Basic Principles and Mechanisms of Action*, New York, Alan, R. Liss, pp. 285-294
- Yamasaki, H. (1986) Cell-cell interaction and carcinogenesis. *Toxicol. Pathol.*, **14**, 363-369
- Yamasaki, H. (1986) Le Rôle des interactions cellulaires au cours de la promotion tumorale (en japonais). *Cancer Chemother.*, **13**, 773-781
- Yamasaki, H. (1986) *Aberrant control of intercellular communication and cell differentiation during carcinogenesis*. In: Maskens, A. P., Ebbesen, P. & Burny, A., eds, *Concepts and Theories in Carcinogenesis*, Amsterdam, Elsevier, pp. 117-133
- Yamasaki, H. (1987) *The role of cell-to-cell communication in tumor promotion*. In: Butterworth, B. E. & Slaga, T. J., eds, *Nongenotoxic Mechanisms in Carcinogenesis*, Cold Spring Harbor, NY, CSH Press (sous presse)
- Yamasaki, H. (1987) *Tumor promotion: from the view point of cell society*. In: Iverson, O. H., ed., *Theories of Carcinogenesis*, Washington DC, Hemisphere (sous presse)
- Yamasaki, H. (1987) Multi-stage carcinogenesis: implications for risk estimation. *Cancer Metastasis Rev.* (sous presse)
- Yamasaki, H. (1987) La Cancérogénèse, conséquence d'une société cellulaire anarchique (en japonais). *Oncologia* (sous presse)
- Yamasaki, H. & Enomoto, T. (1985) *Role of intercellular communication in BALB/c 3T3 cell transformation*. In: Barrett, J. C. & Tennant, R. W., eds, *Carcinogenesis: A Comprehensive Survey, Vol. 9, Mammalian Cell Transformation: Mechanisms of Carcinogenesis and Assays for Carcinogens*, New York, Raven Press, pp. 179-194
- Yamasaki, H. & Fitzgerald, D. J. (1987) *The role of selective junctional communication and tumor promoter-inhibited communication in cell transformation*. In: Langenbach, R., Barrett, C. J. & Elmore, J., eds, *Tumor Promoters*, New York, Raven Press (sous presse)

- Yamasaki, H. & Katoh, F. A novel method for selective killing of transformed cells through intercellular communication. A possible therapeutic method (soumis pour publication)
- Yamasaki, H. & Mesnil, M. (1987) *Cellular communication during cell transformation*. In: Milman, H. A. & Elmore, E., eds, *The Importance of Biochemical Mechanisms of Cell-Cell Communication in Toxicology*, Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishing Co. (sous presse)
- Yamasaki, H., Aguelon-Pégouries, A. M., Enomoto, T., Martel, N., Furstenberger, G. & Marks, F. (1985) Comparative effects of a complete tumor promoter, TPA, and a second-stage promoter, RPA, on intercellular communication, cell differentiation and cell transformation. *Carcinogenesis*, **6**, 1173-1179
- Yamasaki, H., Hollstein, M., Martel, N., Cabral, J. R. P., Galendo, D. & Tomatis, L. (1987) Transplacental induction of a specific mutation in fetal Ha-ras and its critical role in post-natal carcinogenesis. *Int. J. Cancer* (sous presse)
- Yamasaki, H., Hollstein, M., Hamel, E., Giroldi, L., Rivedal, E., Sanner, E. & Kakunaga, T. (1987) Use of cell variants to study the molecular and cellular determinants of tumor promotion. *J. cell. Biochem.* (sous presse)
- Yamasaki, H., Hollstein, M., Mesnil, M., Martel, N. & Aguelon, A. M. Selective lack of intercellular communication between transformed and non-transformed cells as a common property for chemical and oncogene transformation of BALB/c 3T3 cells. *Cancer Res.* (sous presse)
- Zambon, P., Simonato, L., Mastrangelo, G., Winkelmann, R., Saia, B. & Crepet, M. (1986) *A mortality study of workers compensated for silicosis during 1959 to 1963 in the Veneto region of Italy*. In: Goldsmith, D. F., Winn, D. M. & Shy, C. M., eds, *Silica, Silicosis, and Cancer*, New York, Praeger, pp. 367-374
- Zambon, P., Simonato, L., Mastrangelo, G., Winkelmann, R., Saia, B. & Crepet, M. (1987) Updating the mortality of a cohort of workers compensated for silicosis during the period 1959-1963 in the Veneto region of Italy. *Scand. J. Work Environ. Health*, **13**, 118-123
- Zaridze, D. G. & Boyle, P. (1987) Cancer of the prostate: epidemiology and aetiology. *Br. J. Urology*, **59**, 493-503
- Zaridze, D. G., Muir, C. S. & McMichael, A. J. (1985) *Diet and cancer: value of different types of epidemiological studies*. In: Joossens, J. V., Hill, M. J. & Geboers, J., eds, *Diet and Human Carcinogenesis*, Amsterdam, Elsevier, pp. 221-223
- Zaridze, D. G., Muir, C. S. & McMichael, A. J. (1985) Diet and cancer: value of different types of epidemiological studies. *Nutr. Cancer*, **7**, 155-166
- Zaridze, D. G., Kuvshinov, J. P., Matiakin, E., Polakov, B. I., Boyle, P. & Blettner, M. (1985) Chemoprevention of oral and oesophageal cancer in Uzbekistan, Union of Soviet Socialist Republics. *Natl Cancer Inst. Monogr.*, **69**, 259-262
- Zeilmaker, M. J. & Yamasaki, H. (1986) Inhibition of junctional intercellular communication as a possible short-term test to detect tumor promoting agents: results with nine chemicals tested by dye-transfer assay in Chinese hamster V79 cells. *Cancer Res.*, **46**, 6180-6186
- Zimber, U., Adlinger, H. K., Lenoir, G. M., Vuillaume, M., Knebel-Doerberitz, M. V., Laux, G., Desgranges, C., Wittmann, P., Freese, U. K., Schneider, U. & Bornkamm, G. W. (1986) Geographical prevalence of two Epstein-Barr virus types. *Virology*, **154**, 56-66

Boursiers du CIRC:

- Lobanekov, V. V., Nicolas, R. H., Plumb, M. A., Wright, C. A. & Goodwin, G. H. (1986) Sequence-(G+C)-rich sequences flanking the chicken *c-myc* gene. *Eur. J. Biochem.*, **159**, 181-188
- Lobanekov, V. V., Plumb, M., Goodwin, G. H. & Grover, P. L. (1986) The effect of neighbouring bases on G-specific DNA cleavage mediated by treatment with the anti-diol epoxide of benzol[a]pyrene *in vitro*. *Carcinogenesis*, **7**, 1689-1695
- Nair, J., Ohshima, H., Friesen, M., Croisy, A., Bhide, S. V. & Bartsch, H. (1985) Tobacco-specific and betel nut-specific *N*-nitroso compounds: occurrence in saliva and urine of betel quid chewers and formation *in vitro* by nitrosation of betel quid. *Carcinogenesis*, **6**, 295-303
- Brunneman, K. D., Prokopczyk, B., Hoffmann, D., Nair, J., Ohshima, H. & Bartsch, H. (1986) *Laboratory studies on oral cancer and smokeless tobacco*. In: Hoffmann, D. & Harris, C. C., eds, *Mechanisms in Tobacco Carcinogenesis (Banbury Report 23)*, Cold Spring Harbor, NY, CSH Press, pp. 197-213
- Nair, J., Ohshima, H., Malaveille, C., Friesen, M., O'Neill, I. K., Hautefeuille, A. & Bartsch, H. (1986) Identification, occurrence and mutagenicity in *S. typhimurium* of two synthetic nitroarenes - musk ambrette and musk xylene, in Indian chewing tobacco and betel quid. *Food Chem. Toxicol.*, **24**, 27-31
- Nair, J., Ohshima, H., Pignatelli, B., Friesen, M., Malaveille, C., Calmels, S. & Bartsch, H. (1986) *Modifiers of endogenous carcinogen formation: studies on in-vivo nitrosation in tobacco users*. In: Hoffmann, D. & Harris, C. C., eds, *Mechanisms in Tobacco Carcinogenesis (Banbury Report 23)*, Cold Spring Harbour, NY, CSH, Press, pp. 45-61
- Nandakumar, A., Armstrong, B. K. & De Klerk, N. H. (1986) Multiple myeloma in Western Australia: a case-control study in relation to occupation, fathers' occupation, socio-economic status and country of birth. *Int. J. Cancer*, **37**, 223-226
- Ohshima, H., Muñoz, N., Nair, J., Calmels, S., Pignatelli, B., Crespi, M., Leclerc, H., Lu, S. H., Bhide, S. V., Vincent, P., Gounot, A. M. & Bartsch, H. (1985) Biological diagnosis of undesirable environmental effects. *Ann. Biol. clin.*, **43**, 463-474
- Ohshima, H., Nair, J., Bourgade, M.-C., Friesen, M., Garren, L. & Bartsch, H. (1985) Identification and occurrence of two new *N*-nitrosamino acids in tobacco products: 3-(*N*-nitroso-*N*-methylamino) propionic acid and 4-(*N*-nitroso-*N*-methylamino) butyric acid. *Cancer Lett.*, **26**, 153-162
- Plumb, M. A., Lobanekov, V. V., Nicolas, R. H., Wright, C. A., Zavou, S. & Goodwin, G. H. (1986) Characterization of chicken erythroid nuclear proteins which bind to the nuclease hypersensitive regions upstream of the B^A- and B^H-globin genes. *Nucleic Acids Res.*, **14**, 7675-7693
- Rothblatt, J. A. & Meyer, D. I. (1986) Secretion in yeast: reconstitution of the translocation and glycosylation of factor and invertase in a homologous cell-free system. *Cell*, **44**, 619-628
- Saito, I., Giulotto, E. & Stark, G. R. (1986) Structure of DNA formed in the first step of CAD gene amplification. *EMBO J.*, **5**, 2115-2121
- Wild, C. P., Umbenhauer, D., Chapot, B. & Montesano, R. (1986) Monitoring of individual human exposure to aflatoxins (AF) and *N*-nitrosamines (NNO) by immunoassays. *J. cell. Biochem.*, **30**, 171-179

**CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE
SUR LE CANCER**

**RAPPORT BIENNAL
1986-1987**

Index des Matières

INDEX DES MATIERES

A

N-Acétyl-S-(hydroxy-2-éthyl)cystéine, 143

Accord de recherches collectives, 13, 14, 195-205

Acétate de benzyle, 42

Acide ascorbique (voir Vitamine C)

Acide désoxycholique, 122

Acide lithocholique, 122

Acide gras, 62, 78

Acide aminé *N*-nitrosé, 31, 34
nouveau, 36

Acide (*N*-nitroso-*N*-méthylamino)-3 pro-
pionique, 36

Acide *N*-nitroso-2-méthylthiazolidine-4
carboxylique (NMTCA), 31, 36

Acide *N*-nitrosoipécotique, 32

Acide shikimique, 42

Acide thiodiglycolique, 143

Acrylonitrile, 47

Administration et Finances, Division, 187

ADN, 85, 107

adduits, 7, 22, 34, 41, 101, 140

agents altérant l'ADN, 4

alkylation, 1, 5, 7, 103, 140

altérations, 8, 30, 32-34, 44, 95,
101-104, 156

polymorphisme, 7, 109

transfection, 115

virus du papillome, 5, 65-66

Adriamycine, 47

Affection génétique récessive, 6, 85

Aflatoxine

cancer du foie, 5, 48-52, 84, 95

contamination des aliments, 48, 50

exposition, 5, 48-49, 55

liaison à l'albumine, 55, 84

métabolisme, 55

méthodes analytiques de détection,

1, 81-83, 150

mutagénicité, 46

virus de l'hépatite B, 48-52

Agent alkylant, 7, 157

environnement, 7

Agent anticancéreux (voir Chimiothérapie
du cancer)

Agent de piégeage micro-encapsulé, 143-147

Air

intérieur, 8, 155

particules en suspension, 149

Alcool, 57, 59, 63, 68, 74, 75, 76, 80

cancer du foie, 5, 51, 95

cancer du larynx, 5, 61-63

cancer oesophagien, 57-60, 136

cancer du pharynx, 61-63

et tabac, 5, 25, 63

Alimentation, 145-146

agenda, 77-78

cancer, 6, 30-31, 42, 48, 71, 75, 77-84, 134, 135

carences, 37

cholestérol, 76, 98, 97

enquête, 50, 77-81

graisses, 64, 74, 76, 97-99, 146

informations, 63, 88, 74

lipides, 6, 97-99

Aliments 36, 74, 135, 149, 150

aflatoxine, 48, 50, 150

cancer du rhinopharynx, 63

composés *N*-nitrosés, 38, 51, 64, 151

mesures de consommation, 136

- Alliments (Cont'd)**
 ochratoxine A, 36-41
 tableaux, 135, 136
 Aluminium, production, 46
 Amiante, 18, 20, 46
 et tabac, 26
 Amines aromatiques et tabac, 26
 Amino-2 diméthyl-3,4 imidazo[4,5-f]quino-
 line (MeIQ), 42
 Amino-2 dipyrido[1,2-a:3',2'-d]imidazole
 (Glu-P-2), 42
 Amino-2 méthyl-6 dipyrido[1,2-a:3',2'-d]
 imidazole (Glu-P-1), 42
 Amino-2 méthyl-3 imidazo[4,5-f]quinoline, 42
 Amino-2 méthyl-3 9H-pyridol[2,3-b]indole
 (MeAaC), 42
 Amino-2 9H-pyrido[2,3-b]indole (AaC), 42
 Amitrole, 42
 Analgésique, 41, 46
 maladies rénales, 41
 Angélicine, 42
 Anthraline, 122
 Anticorps monoclonal, 96-97, 117, 141
 Anticorps polyclonal, 101, 103
 Antigène, 101
 virus Epstein-Barr, 7, 89-91
 Antioxydant, 124
 Arécaidine, 33
 Arécoline, 32-33
 Arène, oxyde d', 37
 Arsenic, 46
 et tabac, 26
 Arthropodes, vecteurs du virus HB, 55
 Arylhydrocarbure hydroxylase, 93, 94, 96-97
 Association internationale des Registres du
 Cancer, 125
 Atlas (voir aussi Cancer, cartographie)
 incidence du cancer, 8
 mortalité par cancer, 7, 132-133
 Auramine, production, 46
 Azathioprine, 46
- B**
- Bactériurie, 34
 Bassinet
 hyperplasie, 41
 Benzène, 46, 116, 155
 Benzidine, 46
 teinture à base de, 47
 Benzo[a]pyrène, 37, 47, 106
 Béryllium, 47
 Bétel
 chique, 32-34
 — altération de l'ADN chez les chl-
 queurs, 5, 32-34
 — avec tabac, 32-34, 46
 — sans tabac, 32-34
 constituants de la noix et nitrosation, 5
 Bibliothèque, 160
 Bière, 151
 Bilharziose, 34
 Biotechnologies, 24
 Biphényle
 polybromé, 42
 polychloré, 47
 Bischlorométhyléther (BCME), 46
 Bischloroéthyl nitrosouée (BCNU), 47
 Bis(chloro-2-méthyl 1-éthyl)éther, 46
 Bouche, cavité buccale
 cancer, 12
 composés N-nitrosés, 32-34
 Bourse de formation à la recherche, 1, 9, 162
 Bourse d'études (voir Bourse de formation à
 la recherche)
 Bras de houille, 46
 Bromure de méthyle, 43
 Bromure de vinyle, 47
*Bulletin d'information sur l'enquête sur
 les substances chimiques faisant
 l'objet d'épreuves de cancérogénicité,*
 157
 Butylhydroxytoluène, 40, 42, 122
- C**
- Cachaca, cancer de l'oesophage, 58
 Cadmium, 47
 Calcium, 108
 Cancer (voir aussi différentes localisations)
 cartographie, 8, 131-134
 cas nouveaux, 12
 chimio-induit (voir aussi différentes
 substances chimiques), 1, 26
 dépistage précoce (voir Dépistage)
 deuxième cancer, 26-29
 étiologie, 1, 4, 10-100, 85, 88
 fardeau mondial, 3-4, 12
 hormonodépendance, 67
 génétique, 1, 84-88
 incidence, 10, 23, 64
 nutrition (voir Alimentation et Aliments)
 pays en développement, 1, 3, 13, 125, 129
 prévention, 10-100
 registre (voir Registre, cancer)
 tabac (voir Tabac)
 tabagisme passif, 1, 8, 24-26, 71, 155, 200
 virus, 88-92

- Cancer gastrique (voir Estomac, cancer)
 Cancer Incidence in Five Continents Vol. V,
 3, 10, 71, 73
- Cancer Occurrence in Developing Countries, 3
- Cancérogène
 déchets, 8, 158-159
 détection, 139-158
 environnemental, 1, 6, 15, 38, 150-156
 Identification et Evaluation, unité, 187
 sécurité de la manipulation, 8, 158-159
- Cancérogènes de l'Environnement et Facteurs d'Hôte, unité, 22, 163, 185
- Cancérogènes de l'Environnement: Méthodes d'Analyses et Mesures d'Exposition, 155
- Cancérogenèse
 biphasée, 105, 137
 cellules en culture, 110-117
 chimique (voir aussi différents composés), 110-117, 202-205
 mécanismes, 6, 40, 91, 101-124, 137
 multistade, 69, 105, 116
 périnatale, 116
 prénatale, 8, 105
 transplacentaire, 105-107, 124, 140
 transposition génétique, 84-88
- Cancérogénicité
 chez l'animal de laboratoire, 42-47, 82
 chimiothérapie du cancer, 26-29
 critères d'évaluation dans les monographies, 5, 44
 épreuves, 8, 44, 140
 chez l'homme, 42-47
 lignées cellulaires du lymphome de Burkitt, 7, 88-92
 mutagénicité, 110-117
 pyrolysats d'opium et de morphine, 37
- CANREG, système de microordinateur, 14, 127
- Caoutchouc, industrie du, 46
- Carboxy-3 psoralène, 42
- Carcinome hépatocellulaire (voir Foie, cancer)
- Cartographie du cancer, 8, 130-134, 136
 atlas d'incidence, 8, 131-134
 atlas de mortalité, 8, 131-134
- Cavité buccale (voir Bouche)
- Cellule
 dans la cavité buccale, 32, 33, 56
 communication intercellulaire, 7, 44, 110-113, 120
 en culture, 110-117
 épithéliale, 32, 33, 110, 113-114
 — du foie de rat, 7, 101, 110, 113-114
 lymphome de Burkitt, 6
 de mammifère, 44
 mésenchymateuse, 7
 NIH-3T3, 7, 108
 non transformée, 7, 110
 prolifération, 56, 89, 95
 T-lymphoïde, 89
 transformée, (voir Transformation)
- Cellulaire (voir Lignée)
- Centre d'échanges d'Informations sur les recherches en cours en épidémiologie du cancer, 131
- Charbon
 gazéification, 46
- Chaussures, fabrication et réparation, 46
- Chimiothérapie
 agents, 104, 141
 — destruction chimique, 158-159
 — destruction sélective de cellules, 110-111
 risque, 4, 26-29
- Chique (voir Bétel)
- Chlorambucil, 46
- Chloréthylène, oxyde de, 142
- Chlorodifluorométhane, 43
 (Chloro-2 éthyl)-cyclohexyl-3 nitroso-urée (CCNU), 47
 (Chloro-2 éthyl)-1 (méthyl-4 cyclohexyl)-3 nitroso-urée (Me-CCNU), 46
- Chlorofluorométhane, 43
- Chlorométhyléther
 et tabac, 26
- Chlorophénol, 22, 43
 registre international des personnes exposées, 22
- Chloro-2 trifluoro-1,1,1 éthane, 43
- Chlorure, ions, 31
- Chlorure
 de méthyle, 43
 de polyvinyle, 20
 de vinyle, 4, 20, 46, 142
- Cholangiosarcome (voir Foie)
- Cholécystokinine, 74
- Cholestérol, 76, 96, 97
- Chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC), 33, 101, 142
- Chrome, 46
- Chromosome
 aberrations, 44, 56, 91, 95, 145
 altérations, 44
 anomalies, 91, 92
 réarrangement, 29, 91, 105
 translocation, 7, 92
- Cirrhose, foie, 36, 51
- Cisplatine, 47
- Citrinine, 42

- Classification internationale des Maladies*, 126, 128
révision, 125
Oncologie, 128
Codage, 129
certificats de décès, 129
Cohorte (voir Etude de Cohorte)
Côlon, cancer, 4, 10, 12, 17, 73, 76, 97
Colorectum, cancer, 12, 76, 138-139
Col utérin
cancer, 4, 12, 15, 64-67, 131
— dépistage, 8, 138
— comportement sexuel masculin, 1, 6, 64-67
— infection au virus du papillome, 1, 6, 64-67
Communication intercellulaire (voir Cellule)
Composé d'Amadori, 149
Composé aminé, 36-37
Composé halogéné, 42
monographie, 5, 42
Composé N-nitrosé, 31, 34, 70, 95
analyse, 151-155
cancer du foie, 5, 31, 51
formation endogène, 30, 31
importance pour le cancer humain, 4, 6
issu de la noix de bétel, 32-34
mesures dans les liquides biologiques, 5, 30-31, 69
nouveaux, 36
réunions, 5, 37
spécifique du tabac, 32, 34
tumeurs de l'encéphale, 75
Composé papillotoxique, 41
Conseil de Direction, du Centre, 175-179
Conseil scientifique, du Centre, 1, 180-183
sous-comité d'examen par des Pairs, 1
Contraceptifs, 67, 76
virus de l'hépatite B, 55
oraux
— associés, 46
— séquentiels, 46
Corps utérin, cancer, 12
Cotinine, 25
Cours de formation, 9, 163-169
Créosotes, 47
Cyclophosphamide
effet leucémogène, 29
Cytochrome P-450, 38, 40, 96-97
- D**
DDT, 116
Débrisoquine, 39
Déchets cancérigènes, 8, 158
Dégradation, déchets cancérigènes, 8, 159
Dépistage,
cancer colorectal, 7, 138
cancer du col utérin, 7, 138
cancer du nasopharynx, 7, 139
cancer du sein, 7, 68, 138
cancer de la thyroïde, 86
évaluation, 68
Dépression médullaire, 29
Désoxycytidine, 102
Désoxyguanine, 102
Désoxythymidine, 102
Diabète, 71, 74
Diacylglycérol, 117-118
Dibenz[a,h]anthracène, 47
Dibenzofurane, 155
Dibromure d'éthylène, 47
Dichlorométhane, 42
Dichloro-1,2-propane, 43
Dichloro-1,3-propène, 42
Diéthylstilboestrol, 46
Différenciation cellulaire, 115-116, 119-120
Dihydrodiol, 37
Diméthanesulfonate de butane diol-1,4 (Myleran), 46
Diméthyl-4,5' angélicine, 42
Diméthyl-7,12 benz[a]anthracène (DMBA), 8, 106, 121, 123
Diméthylcarbamoyl, chlorure, 47
Diméthyl-1,2 hydrazine, 144
Dioxine, 4, 22, 155
production, 22
substances contaminées, 22
utilisation, 22
Distribution géographique, cancer (voir cartographie)
Données
base de, 9, 23, 160
collecte, 8, 125-159
évaluation à partir des registres, 8
traitement, 21
- E**
Eau de boisson, 75
Echange de chromatides soeurs, 94
Effet génétique 44
tests, 5, 44
ELISA, 81-82, 102, 140
Encéphale, tumeurs
chez l'adulte, 6, 74, 75-76
chez l'enfant, 6, 74, 75
Endomètre, cancer de l', 67

- Enfant
 cancer, 3, 71-72, 128
 maladies, 5
- Enquête du CIRC sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité, 157
- Enquête endoscopique, 57, 79
- Enzyme (voir aussi *différentes enzymes*)
 activité, 35, 93-94, 98
 du métabolisme pulmonaire, 94
 métabolisant les cancérogènes, 96
 de restriction, 115
- Epichlorohydrine, 47
- Epidémiologie
 analytique, 1, 163, 184
 Centre d'échanges d'informations sur les recherches en cours, 131
 collecte des données, 125-159
 cours, 163, 166-169
 descriptive, 1, 3, 13, 134, 137, 185
 formation, 9, 65, 162-169
 moléculaire et métabolique, 1, 140
 mutationnelle, 8, 134
- Epidémiologie analytique, unité, 163, 184
- Epidémiologie descriptive, unité, 13, 185
- Epoxyde hydrolase, 93, 98
- Epreuve
 biologique, 32, 95
 de cancérogénicité, 38-41, 105-106, 115
 à court-terme, 8, 45, 122, 140, 156
 ELISA, 81-82, 102, 141-142
 immunologique, 5, 81, 101-102, 140
 à long-terme, 8, 33, 134, 140, 156, 157
 de mutagénicité, 64, 69, 116, 148, 156
 radioimmunologique, 101-102
 tumorigénicité lymphome de Burkitt, 91
- Epstein-Barr (voir *Virus*)
- Erionite (voir également *minéraux à base de silice*), 5, 20, 43, 46
- Erreurs de classification des facteurs de risque, 137
- Escherichia coli*, 34, 35, 64, 101
- Ester de phorbol, 117
 facteur inhibiteur de liaison (PEBIF), 121
- Estomac
 cancer, 1, 3, 10, 12, 17, 30, 60-61
 — composés *N*-nitrosés, 31-32, 37
 lésions précancéreuses, 1, 30-31, 61, 153
- Ethane, 40
- 1,*N*⁶-Ethénodéoxyadénosine, 142-143
- N*⁴,3-Ethénodéoxycytidine, 143
- N*²,3-Ethénoguanine, 143
- Ethoxy-7 coumarine *O*-déséthylase, 93
- Ethylène, oxyde d', 47
- N*-Ethyl-*N*-nitroso-urée (ENU), 47, 94-95, 123, 149
- Etude cas-témoins
 affections chroniques du foie, 55
 alimentation et cancer, 63-64, 79-81
 analyses statistiques, 137
 cancer du côlon, 73
 cancer du col utérin, 6, 64-66
 cancer de l'estomac, 30
 cancer du foie, 55, 95
 cancer du gros intestin, 78-79
 cancer de larynx, 81-83
 cancer de l'oesophage, 57-60
 cancer du pharynx, 63-64
 cancer du sein, 6, 67-68
 cancer de la vessie, 68-69
 chimiothérapie, tumeurs induites par, 4, 26-29
 chez les chercheurs des laboratoires en biologie, 23-24
 fibres minérales artificielles, 18-20
 migrants, 15-16
 polypes adénomateux du gros intestin, 79
 programme SEARCH, 73
 réseau, 73
 des tumeurs de l'encéphale, 74-76
- Etude cytogénétique, 92
- Etude de cohorte
 analyse, 134
 dioxine, 22-23
 exposition
 — aux substances contaminées par la dioxine, 22-23
 — au chlorure de vinyle monomère, 21
 — à l'isocyanate de méthyle, 13
 — au styrène, 22
 — aux vapeurs de soudure, 20-21
 fibres minérales artificielles, 18-20
 lésions gastriques et cancers de l'estomac, 60
 nutritons et cancer, 6
 publication, 134
 virus de l'hépatite B et cancer du foie, 50-51, 55
- Etude d'intervention, 131
 hépatite, 51-55
 lésions précancéreuses de l'oesophage, 55-57
- Evolution, 12, 15, 18
- Expression génique, 116
- F
- Facteur de croissance épidermique, 116
- Facteur environnemental, 15, 64

- Facteur génésique, 67, 76
 Facteur de 'risque génétique', 85
 Famille à cas multiples, 86-87
 Fibres minérales (*voir* Amiante, Fibres minérales artificielles, Erionite), en suspension dans l'air, 18
 Fibres minérales artificielles, 45-48
 dangers à long terme, 4, 45-48
 évaluation des risques, 4, 45-48
 monographie, 5, 45-47
 production, 18-20, 45
 utilisation, 20, 45
 Fibres de verre, produits (*voir* Fibres minérales artificielles)
 Foie, 7, 95-96
 angiosarcome, 22
 cancer, 1, 5, 12, 13, 36, 48-52, 64, 197
 — aflatoxines, 5, 48-51
 — composés *N*-nitrosés, 5, 31, 36, 100
 — facteurs de risque, 5
 — virus de l'hépatite B, 5, 48-52
 cirrhose, 36, 51, 95
 Fonderies, 46
 Formaldéhyde, 47
 Formation à la Recherche (*voir* Bourses)
 Fougère, 42
 Fumée de tabac dans l'environnement (FTE), 25
 Furocoumarines, 42
 monographie, 5, 42
- G**
- Gastrectomie, 30
 Gastrique, cancer (*voir* Estomac)
 suc, 30, 35
 Gastrite atrophique chronique, 30, 35, 60-61
 Gastroscope, 30, 61
 Gaz moutarde, 46
 Génétique et cancer, 6-7, 15, 64, 75, 84-88, 105
 affections récessives, 7, 85
 Glucide, 80
 Glutathion S-transférase, 93, 96
 Glycosylamine, 149
 Goudrons de houille, 46
 Graisses, 74
 alimentaires et cancer, 6, 62, 76, 97, 146
 polyinsaturées, 62, 76, 98-99
 saturées, 62, 76, 80
 Gros intestin
 cancer, 18, 73, 78-80
 Guvacine, 33
 Guvacoline, 33
- H**
- Hématite, extraction souterraine, 48
 Hépatectomie partielle, 95
 Hépatite B (*voir* Virus)
 Hépatocellulaire, cancer (*voir* Foie)
 Herbicides, 1, 22
 Herbicides phénoxyacides, 43
 registre des personnes exposées, 1, 22
 Herpès virus, 91
 Hormone, 96
 cancer du foie, 5, 51
 cancer du sein, 6, 67-68
 Huile minérale, 46
 Huile de schiste, 46
 Hybridation, test, 66
 Hydroxyanisole butylé, 42
 Hydroxy-8 désoxyguanosine, 33
 Hydroxy-4 ochratoxine A (4S), 40
 Hydroxyphénanthrènes, 37
 Hypopharynx, cancer, 6, 62
- I**
- Immunosérum, 141-141
 Incidence, cancer
 atlas, 8, 132-134
 taux, 10, 12, 13-18
 Industrie
 risque de cancer, 20-23
 Iodure de méthyle, 43
 Isocyanate de méthyle, 13
- K**
- Klebsiella pneumoniae*, 34
- L**
- Lait maternel, 81
 Larynx, cancer, 1, 6, 19, 61-63, 72-73
 Lécithine, 76
 Légume, consommation
 et cancer, 76, 79
 et niveaux en nitrates, 31, 64
 Lésion précancéreuse,
 estomac, 1, 30, 61, 153
 oesophage, 55-57
 Leucémie, 12, 26-30
 après traitement de la maladie de Hodgkin, 4, 26-29
 après traitement du cancer de l'ovaire, 4, 26-30
 virus Type I cellule T humaine (HTLV 1), 92
 Lignée cellulaire, 6

- lymphoblastoïde, 7, 86, 91
- lymphome de Burkitt, 7, 88, 91, 92
- lymphoïde, 7, 88
- Lindane, 122
- Lipide
 - alimentaire et cancer, 6 (*voir aussi* Graisses)
 - peroxydation, 40, 97-99
- Lymphome (*voir aussi* Lymphome de Burkitt, Maladie de Hodgkin, Lymphome non hodgkinien), 7, 10, 12, 85, 128
- Lymphome de Burkitt (BL), 88-92
 - anomalies chromosomiques, 7
 - cellules, 7, 88-92
- Lymphome non hodgkinien, 4, 27

- M
- Magenta, 46
- Maladie de Hodgkin, 88
 - deuxième cancers après traitement, 4, 27-28
- Marqueur
 - biologique, 25, 34, 55, 78
 - génétique, 85
 - moléculaire, 85
 - risque cancérigène, 7
 - transformation cellulaire, 89
 - virus de l'hépatite B, 49, 51
- Matè
 - cancer de la vessie, 69
 - cancer de l'oesophage, 57-60
- Mécanismes de la Cancérogenèse, unité, 186
- Médicaments, 75
 - anti-inflammatoires non stéroïdiens, 41
 - métabolisme, 39, 93
 - pouvoir cancérigène, 28
- Mélanome malin, 16, 72
- Melphalan, 46, 158
- Mésothéliome pleural, 19, 20, 128
- Méthodologie statistique, 8, 134-139
 - analyse de régression logistique, 137
 - études épidémiologiques, 160
 - mise au point, 136-137
 - modèle log-linéaire, 15
 - registres du cancer, 127
- Méthotrexate, 158
- Méthoxy-5 psoralène, 42, 47
- Méthyl-5 angélicine, 42
- Méthyl-3 cholanthrène, 96, 110, 118
- Méthyl 7 déoxyguanosine, 102, 140
- Méthyl-N⁷ déoxyguanosine, 7, 101
- Méthyl-O⁶ déoxyguanosine, 7, 101
- Méthylène-4,4' bis(chloro-2 aniline) 47
- Méthyl-N⁷ guanine, 102
- N-Méthyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine, 36, 47
- Méthyl-3 nitrosaminopropionaldéhyde, 33
- Méthyl-3 nitrosaminopropionitrile, 32
- N-Méthyl-N-nitroso-urée, 47, 101, 103, 123, 144
- Méthyl-O⁴ thymidine, 7, 101, 102
- Migrant, études de populations, 15-18
- Meubles et ébénisterie, fabrication
 - cancérogénicité, 48
- Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques*, 5, 41-48
- Mono-oxygénase, activité, 96-97, 99
- MOPP, chimiothérapie combinée, 48
- Morbidité
 - taux, 12
 - taux de mortalité, 16
- Morphine
 - pyrolysats, 37
- Morpholine, 34, 35
- Mortalité, taux, 12, 15, 16, 129-133
- Moutarde à l'azote, 47
- Moutarde à soufre, 46
- Mutagenicité,
 - et cancérogénicité, 110-117
 - cellules en culture, 110-117
 - des composés N-nitrosés, 36, 64, 69
 - épreuves, 64, 69, 115, 148, 156
 - résidus de dégradation, 158
 - des faeces, 146
- Mutation
 - ponctuelle, 105
 - somatique, 7, 92
- Mycotoxine, 40, 148, 150
- Myérome multiple, 12
- Myélosuppression (*voir* Répression médullaire)

- N
- NADPH, 40, 98, 99
- Naphtylamine-2, 46
- Nasopharynx, cancer (NPC), 63, 81, 88, 90, 139
- Nécropsies, 17-18
- Nécrose papillaire rénale,
- Néoplasie endocrinienne multiple type IIa, 86
- Néphropathie
 - (endémique) balkanique, 38, 39
- Nickel, 47
 - et tabac, 26
- Nicotine, 32
- Nitrate, 31, 34-36, 77
 - et consommation de légumes, 31
- Nitrite, 31, 32, 34-36, 77
- N-Nitrosamine (*voir aussi* Acide N-nitrosoaminé, Composé N-nitrosé et différentes N-nitrosamines), 96, 104
- formation bactérienne, 35

- programme de dosage, 151
- spécifique du bétel, 32, 34
- spécifique du tabac, 32, 34
- volatile, 34, 64, 153
- Nitrosation, 30, 36
 - bactérienne, 35
 - des constituants de la noix de bétel, 5, 32, 34
 - endogène, 144
 - inhibition, 31
 - intra-gastrique, 1, 30
- N-Nitrosoazétidine acide carboxylique-4, 36
- N-Nitrosobutylhydroxy-4 butylamine, 41
- N-Nitrosodiethanolamine, 100, 152
- N-Nitrosodéthylamine, 47, 97-99
- N-Nitrosodiméthylamine, 34, 47, 64, 99-102, 151
- N-Nitrosoguvacine, 33
- N-Nitrosoguvacoline, 33
- N-Nitrosométhylbenzylamine, 100
- N-Nitrosométhyl-2 thiazolidine acide carboxylique-4, 31, 36
- N-Nitrosomorpholine, 35
- N-Nitrosopipéridine, 64
- N-Nitrosoprolin (NPRO), 31, 34, 36, 144, 157
- test, 30, 36
- N-Nitrosopyrrolidine, 64, 151
- N-Nitrososarcosine, 36
- N-Nitrosotétrahydro-4H thiazin-1,3 acide carboxylique-4, 36
- N-Nitrosothiazolidine acide carboxylique-4, 31, 36
- N-Nitroso-urée, médicaments, 159
- Noix d'arec, 32
 - alcaloïde, 32, 34
 - cachou, 33
 - poudre, 32
 - nitrosamine spécifique (NSNA), 32, 34
 - tabac, 34
- Non-hodgkinien (voir Lymphome)
- Nucléoside (voir différents nucléosides)
 - ADN alkylé, 7
- Nutrition (voir aussi Alimentation, Aliments)
 - cancer, 77-84, 177-179
- O
- Ochratoxine A, 38-41, 148
- Oesophage
 - adduits alkylés, 7
 - cancer, 1, 7, 12, 15, 17, 31, 37, 57-60, 109, 130, 136, 142
 - lésions thermiques, 57
 - lésions précancéreuses, 55-57
 - muqueuse, 56-57
- Oesophagoscopie, 61
- Oestrogènes (voir Oestrogène libre)
 - non-stéroïdiens, 47
 - stéroïdiens, 47
 - thérapie de substitution, 47
- Oestrogène libre, hypothèse de l'
 - cancer du sein, 6, 67
- Oléoyl-1 acétyl-2 glycérol, 117
- Oncogène,
 - c-fos, 120
 - c-mos, 7, 109
 - c-myb, 119
 - c-myc, 7, 85, 87, 92, 115, 119
 - c-raf, 115
 - c-ras, 105, 106, 107, 115
 - erb-B, 116
- Opisthorchis viverrini, 55
- Opium, pyrolysats
 - et cancer de l'oesophage, 37
- Orale, cavité (voir Bouche)
- Ordinateur, 160
 - applications, 160
 - registre du cancer, 8, 13, 14, 126, 127
- Os
 - cancer, 28
 - toxicité médullaire, 28
- Ovaire
 - cancer, 12, 17, 67
 - deuxièmes cancers après traitement, 4, 27-29
- (Oxo-2 éthyl)-7 guanine, 142
- P
- Pancréas, cancer, 6, 74
- Papillotoxique, composé 41
- Parasites, 34, 55
 - et cancer du foie, 5
- Particules inhalables (voir aussi les différentes substances), 18-20
- Patuline, 42
- Peau, cancer, 17
 - non-mélanome, 18, 27
- Pentachloroéthane, 43
- Peroxyde de benzoyle, 122
- Peroxyde d'hydrogène, 33
- Personnel du Centre, 183-191
- Pesticide, 42
 - monographie, 5, 42
- Pharynx, cancer, 12
- Phénacétine, 47
- Phénobarbital, 96, 122
- Phénols, 37
- Phorbol didécanoate-12,13, 113, 118

- Poisson
 cancar de l'estomac, 37
 cancar du nasopharynx, 64
 fumé, 37, 148
 salé, 64
- Polybromobiphényle, 42
 Polyéthylèneimine, 143, 144
 Polymorphisme, 85, 109
 Polype, adénomateux, 79, 80, 134
 Potassium, 80
 bromata, 42
 Poumon, 70, 97
 cancar, 4, 7, 10, 12, 17, 53, 131
 — chaz las non-fumeurs, 4, 25-26
 — poussières de silice, 20
 — production de fibras minérales artificielles, 20
 — risque projeté, 4
 — silicosa, 20
 — tabagisma passif, 25
 — usaga du tabac, 93
- Prédisposition génétique, 1, 7, 85-87, 93, 109
 Procarbazine, chlorhydrate, 47
 Profession,
 revua du cancar, 24
 risque, 4, 16-22, 39, 136
 Programme de dépistage précoca (voir
 Dépistage)
 Programma international sur la Sécurité des
 Substances chimiques, 139
 Prolina, 31
 Promotion tumorale, 99, 105, 117-122
 biphasea, 105, 137
 mécanismes, 117-122
 Prooxydant, état, 99
 Propylène, oxyde, 47
 Prostate, cancar, 12, 17
 Protéine kinase C, 121
Proteus mirabilis, 34
Proteus morgani, 35
 Proto-oncogène (voir Oncogène)
Pseudomonas aeruginosa, 35
 Psoralène, 42
 Ptaquilosida, 42
 Publications, programme du Centre, 9, 169-173
 comité consultatif, 9, 169
- Q
- Quartz (voir Silica)
 Questionnaire, 51, 64, 68, 76, 93, 127, 157
 alimentaire, 51, 77
 consommation de maté, 58
- tabagisme passif, 25
 tabagisme et scolarité en France, 26
- R
- Radiothérapie (voir Rayonnements)
 Radon, 41, 46
 produits de dégradation, 5, 46
 monographie, 41,46
 et tabac, 26
- Rapports techniques internes, 214
 Rayonnements, 24, 42, 75, 123
 deuxième cancar, 28
 Rayons ultraviolets, 42, 97
 Rayons X, 123
 Recherche bibliographique, 9, 161
 Recherche biostatistique et Informatique,
 unité, 184
 Rectum, cancar, 3, 11, 17
*Recueils de méthodes d'analyse des
 cancérogènes de l'environnement*, 155
- Registre
 cancar, 8, 10-18, 49, 54, 61, 125-127, 195-197
 — confidentialité, 126
 — contrôle de la qualité, 13, 126
 — enfants, 126
 — histopathologique, 14
 — hospitalier, 14, 72, 127
 — ordinateurs, 8, 13, 127
 — dans las pays latins, 129
 — das populations, 10, 13, 16, 27, 68,
 71, 72, 134
 — soutien aux pays en développe-
 ment, 1, 3, 13, 125, 129
 personnes exposées aux herbicides
 phénoxyacides, 1
 personnes exposées à des substances
 contaminées par la dioxine, 4, 22
- Rain, cancar, 98
*Répertoire des recherches en cours en
 épidémiologie du cancar*, 8, 158
 Réseau international d'épreuves de
 cancérogénicité, 139
 Rétinol (voir Vitamine A)
 Rétrovirus, infection, 54, 69
 Réunions et conférences-ateliers, 206-208
 Rhinopharynx (voir Nasopharynx)
 Riboflavine, 56
 Risqua de cancérogénicité
 associé à l'alcool, 58, 62, 76
 associé à l'amiante, 20
 associé aux fibres minérales inhalables, 20
 associé à la consommation alimentaire, 135
 associé à l'infection urinaire, 34

- associé aux infections du système digestif, 60
- associé au tabac, 62, 63
- associé au tabagisme passif, 4, 26
- associé au traitement du cancer, 27-29
- associé aux vapeurs de soudure, 20
- associé au virus de l'hépatite B, 49, 55
- évaluation, 41-48
- facteurs, 6, 62, 135, 136
- marqueur, 7
- quantification, 137
- Rugulosine, 42
- S
- Salive, 30-32
- Salmonella typhimurium*, 37, 64, 148
- Sang
 - adduits alkylés de l'ADN, 7, 103, 157
 - antigène de surface de l'hépatite B, 50-52
 - niveaux du rétinol, 56, 78
 - ochratoxine A, 38
 - quantités de riboflavine, 56
- Schistosoma haematobium*, 34
- SEARCH (Surveillance des aspects de l'environnement liés au cancer humain), 6, 73
- Sein, cancer,
 - et alimentation, 97, 135
 - chez l'homme, 68
 - contraceptifs oraux, 74
 - dépistage, 8, 68, 138
 - étude nécropsique, 17
 - études cas-témoins, 74, 76, 81
 - génétique, 7, 85, 96
 - incidence, 10, 12, 17
 - profil hormonal, 6, 67
 - risque chimiothérapeutique, 29
- Sel, consommation, 31
- Sélénium, 78
- Sérum (voir Sang)
- Silice, 4, 20, 43
 - amorphe, 43
 - cristalline, 47
 - minéraux à base de silice, 43
 - altapuigite, 43
 - ériomite, 5, 20, 43, 46
 - sépiolite, 43
 - talc, 5, 43, 47
 - wollastonite, 43
 - monographie, 5, 43
- Silicose, 20
- Sodium, L-ascorbate, 122
- Soudure, 4, 20-21
- Spécialistes scientifiques extérieurs, 163, 192-194, 209-213
- Stéroïdes androgènes, 47
- Styrène, 4, 22
- Styrène, oxyde de, 47
- Suc gastrique, 30, 35
- Suie, 47
- Sulfate de diéthyle, 47
- Sulfate de diméthyle, 47
- Sulfure de tris(aziridine-1) phosphine (Thioepa), 47
- Superoxyde, anion, 33
- Surveillance des paramètres biologiques, 8, 142, 155
- Syndrome d'immunodéficience, 85
- Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), 89, 90
- Syndrome lymphoprolifératif lié à l'X, 85
- Système micro-informatique pour les registres du cancer (CANREG), 14, 127
- T
- Tabac,
 - et alcool, 6, 26, 57, 62, 79
 - blond, 58, 62, 69, 70
 - brun, 58, 62, 69, 70
 - cancer, 6, 7, 24-26, 57-60, 61-63, 69-71, 79, 93-94
 - chique de bétel, 5, 32-34
 - habitudes, 26, 51, 68
 - interactions, 26
 - nitrosamines spécifiques, 32, 34
 - produits non-fumés, 47
 - sensibilité individuelle, 7, 93
 - urine des fumeurs, 25
 - usage (voir aussi Tabagisme passif), 1, 24-26, 51, 69-71
- Tabagisme passif, 1, 4, 8, 24-26, 71, 155, 200-201
- Talc contenant des fibres asbestiformes, 5, 47
- Testicule, cancer, 27, 26
- Testostérone, 6 β -, 7 α - et 16 α -hydroxylase, 98
- Tétrachloro-2,3,7,8 dibenzo-*para* dioxine (TCDD), 22-23
- Tétrachloro-1,1,1,2 éthane, 43
- O-Tétradécanoyl-12phorbol acétate-13 (TPA), 105, 113, 119
- Thérapie cytostatique
 - et deuxième cancers, 4, 26-29
- Thio-éthers, 31, 69, 98
- Thyroïde, cancer, 86
- Tissu conjonctif, cancer, 12, 27
- α -Tocophérol (voir Vitamine E)

- Transformation cellulaire, 7, 44, 89, 149
 destruction sélective, 110, 112
 épreuve, 115
 inhibition, 111
 marqueurs, 89, 117
 mécanismes, 107, 113-115
- Transformant, facteur de croissance, 118
- Translocation (*voir* Chromosome, translocation)
- Travailleurs
 carrières d'ardoise, 20
 chlorure de vinyle, 21-22, 142
 construction, 20
 exposés aux silices, 20
 exposés au styrène, 22
 indemnisés pour silicose, 20
 industrie du Tergal, 136
 laboratoires de recherches biologiques,
 4, 23-24
 poterie, 20
 production de fibres minérales
 artificielles, 4, 18
 soudure, 4, 20-21
- Tréosulfan, 47
- Trichloro 1,1,1 bis(*p*-chlorophényl)-2,2
 éthane, 122
- Tris(dibromopropyl-2,3)phosphate, 47
- Tube digestif
 cancer, 53, 55-61, 134, 152, 197-199
 cancérigènes, 143-147
 métaplasie, 60
- Tumeur
 croissance, 7, 105-110
 initiation, 97, 105
 multiple, 125
 promotion, 99, 105, 117-122, 137
- U
- UDP-glucuronyltransférase, 93, 98
- Ultraviolets (UVA), 42, 97
- Urinaires, voies
 infection, 34, 35, 71
 tumeur, 38-39
- Urine
 aflatoxine B₁, quantités, 51, 83
 acides *N*-nitroso-aminés, 30-31, 36, 69
 cotinine, 25, 69
 épreuves de mutagénicité, 34, 69
 tumeurs, 25, 69
 infections, 34
 ochratoxine A, 38
 personnes exposées aux monomères du
 chlorure de vinyle, 21-22
 thiocyanate, 25
- Urothélium, cancer, 41
- V
- Vaccin
 BCG, 55
 HBV, 53-55
- Vaccination, 5, 53-55
- Vapeurs de soudure, 4, 20-21
- Vésicule biliaire, cancer, 8, 74
- Vessie
 cancer, 12, 34, 38, 69-71
 — après traitement du cancer de
 l'ovaire, 27, 28
 — après traitement du cancer du
 testicule, 28
 composés *N*-nitrosés, 34
 infections, 34
- Vinyle, bromure de, 47
- Vinyle, chlorure de, 4, 20, 46
 surveillance de l'exposition au, 142
- Virus (*voir différents virus*)
 et cancer, 88-92, 95, 131
- Virus de l'hépatite B
 aflatoxines, 5, 36, 48-51, 81, 84
 antigène de surface, 36, 49-53, 95
 canard, 84
 cancer du foie, 5, 36, 48-55
 causes immunologiques de non-
 réponse, 54
 contraceptifs, 55
 épidémiologie de l'infection, 54
 études immunitaires, 13, 53-55
 hormones, 51
 marqueurs, 49, 51
N-nitrosamines, 36, 51
 vaccination, 53-55
- Virus d'Epstein-Barr (EBV), 7, 64, 85, 88-91, 139
- Virus de la leucémie humaine à cellules T
 (HTLV1), 92
- Virus du papillome
 et cancer du col de l'utérus, 1, 6, 64-67
- Vitamine, 56, 57, 75
 A (rétinol), 56
 B₂ (*voir* Riboflavine), 56
 B₆, 80
 C (acide ascorbique), 31, 32, 79
 E (α -tocophérol), 78
- Voies biliaires, cancer, 6, 74
- Voies digestives (*voir* Tube digestif)
- Voies urinaires (*voir* Urinaires)

W

Wilms, tumeur de, 72

X

X, chromosome, 7, 85

X, rayons, 123

XLP, syndrome lymphoprolifératif lié à l'X,
85-86

Z

Zinc, 56