

SC/26/2  
GC/31/2

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ



CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER

# RAPPORT BIENNAL

1988-1989

POUR LA PÉRIODE 1<sup>er</sup> JUILLET 1987-30 JUIN 1989

Centre international de recherche sur le cancer

Lyon (France)

1989

ISBN 92 832 2089 7

Imprimé en Suisse

© Centre international de recherche sur le cancer, 1989  
150 Cours Albert Thomas, 69372 Lyon, Cédex 08 (France)

Distribué pour le CIRC par le secrétariat  
de l'Organisation mondiale de la santé, Genève (Suisse)

## TABLE DES MATIÈRES

Introduction		ix
<b>I. Etudes sur l'étiologie et la prévention</b>		<b>1</b>
1. Etudes sur la distribution géographique, l'évolution et certains groupes particuliers		1
<i>a)</i> <i>Cancer Incidence in Five Continents, Volume V et VI</i>		1
<i>b)</i> <i>Patterns of Cancer in Five Continents</i>		2
<i>c)</i> Impact mondial du cancer		3
<i>d)</i> Personnes-années de vie perdues en raison du cancer		3
<i>e)</i> Cancer dans les pays en développement		6
<i>f)</i> Tendances chronologiques du cancer		7
<i>g)</i> Etudes sur les populations migrantes		7
<i>h)</i> Le cancer chez l'enfant		9
<i>i)</i> Etude nécropsique à long terme sur la mortalité par cancer à Trieste		11
2. Détermination des risques environnementaux et professionnels		12
<i>a)</i> Cancérogénicité des particules inhalables		12
<i>b)</i> Risque cancérogène des expositions professionnelles		14
<i>c)</i> Tabagisme et cancer		18
<i>d)</i> Deuxièmes cancers à la suite d'une chimiothérapie		19
<i>e)</i> Composés <i>N</i> -nitrosés: évaluation de l'exposition et cancérogénicité		23
<i>f)</i> L'altération de l'ADN comme indicateur de l'exposition à la chique de bétel et au tabac		34
<i>g)</i> Les aflatoxines: évaluation de l'exposition et cancérogénicité		37
<i>h)</i> Le rôle joué par l'exposition à l'ochratoxine A dans la néphropathie endémique des Balkans et le cancer de la vessie		43
<i>i)</i> Rayonnements		46
<i>j)</i> Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme		50
<i>k)</i> Journées d'études internationales sur l'utilité de la démarche expérimentale et épidémiologique pour l'estimation des risques de cancer imputables aux mélanges complexes		55
3. Etudes axées sur la localisation		56
<i>a)</i> Cancer du foie		56
<i>b)</i> Cancer de l'œsophage		59
<i>c)</i> Cancers du larynx et du pharynx		62
<i>d)</i> Cancer de l'estomac		63
<i>e)</i> Cancer du côlon		67
<i>f)</i> Cancer du col utérin		67
<i>g)</i> Cancer du sein		72

h)	Cancer de la vessie . . . . .	74
i)	Mélanome malin . . . . .	77
j)	Cancer de la thyroïde . . . . .	78
k)	Réseaux pour les études cas-témoins (Programme SEARCH) . . . . .	78
4.	Nutrition et cancer . . . . .	86
a)	Programme d'études prospectives sur l'alimentation et le cancer en Europe . . . . .	87
b)	Cancer du gros intestin en Europe du Sud . . . . .	89
c)	Etude cas-témoins sur l'alimentation et le cancer de l'estomac dans quatre régions d'Espagne . . . . .	90
d)	Cancer du sein et alimentation en Italie du Nord . . . . .	91
e)	Etudes cas-témoins en rapport avec l'alimentation à Singapour . . . . .	91
5.	Génétique et cancer . . . . .	92
a)	Etudes sur le syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X . . . . .	92
b)	Etudes sur la néoplasie endocrinienne multiple (MEN) . . . . .	94
c)	Cancer du sein . . . . .	95
d)	Anomalie constitutionnelle du gène <i>c-myc</i> . . . . .	96
6.	Les paramètres biochimiques et métaboliques comme indicateurs de la sensibilité individuelle au cancer . . . . .	96
a)	Paramètres métaboliques permettant de prévoir la sensibilité individuelle au cancer du poumon . . . . .	97
b)	Utilisation de sondes pharmacologiques pour évaluer le risque individuel de cancer . . . . .	98
c)	Utilisation de follicules pileux humains dans les études sur la cancérogenèse . . . . .	100
d)	Infection par le virus de l'hépatite B, facteur prédisposant à la cancérogenèse chimique . . . . .	101
e)	Activation de <i>N</i> -nitrosamines en mutagènes par l'intermédiaire du cytochrome P450 IIE1 . . . . .	102
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 . . . . .	104
7.	Etudes portant sur les interventions et le dépistage du cancer . . . . .	107
a)	Evaluation des programmes de prévention primaire . . . . .	107
b)	Evaluation des programmes de dépistage précoce . . . . .	112
<b>II.</b>	<b>Etudes sur les mécanismes de la cancérogenèse . . . . .</b>	<b>114</b>
1.	Rôle des virus et des anomalies cytogénétiques dans l'étiologie du cancer humain . . . . .	114
a)	Collecte de matériel biologique en rapport avec le virus d'Epstein-Barr et le lymphome de Burkitt . . . . .	114

b)	Etudes sur les lymphomes chez les sidatiques . . . . .	115
c)	Les gènes du virus EB impliqués dans l'immortalisation et la transformation cellulaire . . . . .	115
d)	Réponse immunologique au virus EB et aux cellules infectées par le virus EB . . . . .	118
e)	Epreuves de tumorigénicité du lymphome de Burkitt . . . . .	119
f)	Prévalence du virus du lymphome/leucémie à cellules T de type 1 (HTLV1) dans la population de la partie orientale de l'URSS . . . . .	120
2.	Rôle des oncogènes dans le développement des tumeurs chez l'homme et l'animal d'expérience . . . . .	120
a)	Cancérogenèse transplacentaire et induction de la mutation du H-ras chez la souris par le diméthyl-7,12 benz[a]anthracène (DMBA) . . . . .	121
b)	Activation des oncogènes dans des lignées de cellules épithéliales de foie de rat . . . . .	121
c)	Anomalies génétiques dans les tumeurs œsophagiennes humaines en rapport avec le rôle de l'environnement dans les mécanismes de l'activation des oncogènes . . . . .	123
3.	Lésions et réparation de l'ADN dans des cellules humaines et des cellules de rongeurs . . . . .	126
a)	Récupération de l'O <sup>6</sup> -alkylguanine-DNA-alkyltransférase (AT) après lésion de l'ADN par des agents alkylants dans des cellules de rats et de hamsters <i>in vivo et in vitro</i> . . . . .	126
b)	Modulation par l'alcool des taux d'enzymes de réparation de l'ADN . . . . .	127
c)	Mesure de l'activité de l'O <sup>6</sup> -alkylguanine-DNA-alkyltransférase (AT) au moyen d'oligonucléotides . . . . .	128
d)	Réparation des bases alkylées dans les tissus humains . . . . .	128
e)	Corrélation entre les adduits d'alkylation de l'ADN présents dans les lymphocytes périphériques et dans les organes internes . . . . .	129
f)	Mise au point d'une méthode de dosage de la méthyl-7-désoxyguanosine (7-MedG) dans l'ADN de cellules humaines . . . . .	130
g)	Localisation immunocytochimique des adduits de l'ADN . . . . .	131
h)	Application des titrages immunologiques à la recherche des bases méthylées dans les cellules humaines . . . . .	131
4.	Mécanismes et systèmes de mesure de la promotion tumorale . . . . .	134
a)	Régulation de l'expression des oncogènes cellulaires au cours de la différenciation des cellules de l'érythroleucémie de Friend et son inhibition par des promoteurs tumoraux . . . . .	134
b)	Régulation de l'expression de la $\beta$ -globine dans les cellules de l'érythroleucémie de Friend et sa modulation par TPA . . . . .	135
c)	Recherche des facteurs de croissance qui modulent la transformation cellulaire . . . . .	135

d)	Possibilité d'utiliser le blocage de la communication intercellulaire comme épreuve rapide de dépistage de l'activité de promotion tumorale des substances chimiques présentes dans l'environnement . . . . .	137
e)	Protéines cibles de la protéine-kinase dans la cancérogenèse cutanée chez la souris . . . . .	138
5.	Le rôle de la communication intercellulaire dans la cancérogenèse . . . . .	139
a)	Réduction à spécificité tissulaire de l'ARNm dans les canaux de jonction en présence de phénobarbital agissant comme promoteur des tumeurs hépatiques . . . . .	139
b)	Taux d'ARNm au niveau des canaux de jonction dans des tumeurs hépatiques chez le rat . . . . .	140
c)	Analyse des protéines des canaux de jonction et de l'ARNm correspondant dans des tumeurs hépatiques humaines . . . . .	140
d)	Communication intercellulaire homologue et hétérologue par les canaux de jonction et expression de phénotypes transformés dans des lignées de cellules épithéliales de foie de rat . . . . .	141
e)	Rôle de la communication intercellulaire par les canaux de jonction au cours des différentes étapes de la cancérogenèse au niveau cutané . . . . .	141
f)	Caractérisation de la communication intercellulaire par les canaux de jonction dans des cellules hépatiques et mésothéliales humaines transformées ou non transformées . . . . .	143
g)	Rôle de la communication intercellulaire sélective dans l'expression de la transformation des phénotypes sous l'influence des oncogènes . . . . .	144
6.	Mutagenèse et cancérogenèse <i>in vitro</i> . . . . .	145
a)	Évaluation simultanée, sur des cellules BALB/c 3T3, de la cytotoxicité, de la mutagénicité et de la transformation cellulaire sous l'influence de substances présentes dans l'environnement . . . . .	145
b)	Mise au point d'un système de culture épidermique de follicules pileux humains pour l'étude des mutations et de la transformation <i>in vitro</i> . . . . .	146
c)	Facilitation de la transformation des cellules BALB/c 3T3 par l'acide okadaïque, un agent tumoro-promoteur n'appartenant pas au type TPA . . . . .	146
d)	Mise au point d'une épreuve de mesure de la fréquence des mutations spontanées ou induites du gène <i>H-ras</i> au moyen de la réaction en chaîne catalysée par la polymérase . . . . .	147
e)	Marqueurs cellulaires et biochimiques de la transformation néoplasique de cellules épithéliales en culture . . . . .	147
f)	Rôle de la prolifération cellulaire différenciée dans l'apparition des carcinomes hépatocellulaires spontanés chez les rats LEC . . . . .	148
7.	Cancérogenèse périnatale . . . . .	149
a)	Effets de cancérogènes sur plusieurs générations après exposition des mâles . . . . .	149
b)	Colloque international sur la cancérogenèse périnatale et la cancérogenèse multigénération . . . . .	150

<b>III. Collecte des données et méthodes de recherche</b> . . . . .	<b>151</b>
1. Appui aux registres du cancer . . . . .	151
a) Conseils et appui aux registres . . . . .	151
b) Association internationale des registres du cancer . . . . .	154
c) Logiciels destinés aux registres du cancer . . . . .	154
d) Enquête sur les registres du cancer dans la Communauté économique européenne . . . . .	155
e) Enregistrement et épidémiologie du cancer dans les pays latins . . . . .	155
f) <i>Cancer Registration: Principles and Methods</i> . . . . .	156
g) Le secret professionnel dans les registres du cancer . . . . .	156
h) Manuel de formation destiné au personnel des registres du cancer des pays en développement . . . . .	156
2. Diffusion de l'information . . . . .	157
a) Répertoire des recherches en cours en épidémiologie du cancer . . . . .	157
b) Révision de la classification internationale des maladies . . . . .	158
c) Cartographie du cancer . . . . .	159
d) Enquête du CIRC sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité . . . . .	160
3. Méthodes statistiques . . . . .	161
a) Mise au point de méthodes statistiques . . . . .	161
b) Application des méthodes statistiques à la recherche sur le cancer . . . . .	162
4. Méthodes de détection des cancérogènes . . . . .	164
a) Réseau international d'épreuves de cancérogénicité . . . . .	164
b) Mise au point de méthodes pour la surveillance biologique de l'exposition au chlorure de vinyle . . . . .	165
c) Mise au point et utilisation d'agents microencapsulés pour le piégeage des cancérogènes dans les voies digestives . . . . .	167
d) Recherche et dosage des cancérogènes dans l'environnement . . . . .	171
5. Destruction des déchets cancérogènes . . . . .	174
a) Destruction de certains agents alkylants . . . . .	174
b) Destruction de certaines mycotoxines et de certains composés polyhétérocycliques . . . . .	175
c) Sécurité dans la manipulation des substances génotoxiques . . . . .	176
<b>IV. Appui technique</b> . . . . .	<b>177</b>
1. Service de calcul et soutien biostatistique . . . . .	177

2.	Soutien bibliographique . . . . .	178
<i>a)</i>	Services de bibliothèque . . . . .	178
<i>b)</i>	Services bibliographiques informatisés . . . . .	178
3.	Services communs de laboratoire . . . . .	179
<b>V.</b>	<b>Enseignement et formation . . . . .</b>	<b>180</b>
1.	Bourses de formation à la recherche . . . . .	180
2.	Cours de formation . . . . .	181
3.	Publications . . . . .	187
Annexe 1.	Etats participants et représentants à la vingt-neuvième et à la trentième session du Conseil de Direction du CIRC . . . . .	192
Annexe 2.	Membres du Conseil scientifique du CIRC à ses vingt-quatrième et vingt-cin- quième sessions . . . . .	197
Annexe 3.	Personnel du CIRC . . . . .	200
Annexe 4.	Spécialistes scientifiques extérieurs, boursiers et stagiaires présents au CIRC	208
Annexe 5.	Accords de recherche conclus par le CIRC avec diverses institutions et en cours d'exécution . . . . .	214
Annexe 6.	Réunions et journées d'études organisées par le CIRC . . . . .	226
Annexe 7.	Scientifiques et personnalités venus en visite au CIRC . . . . .	230
Annexe 8.	Rapports internes . . . . .	236
Annexe 9.	Travaux publiés par le personnel et les boursiers du CIRC . . . . .	237



## INTRODUCTION

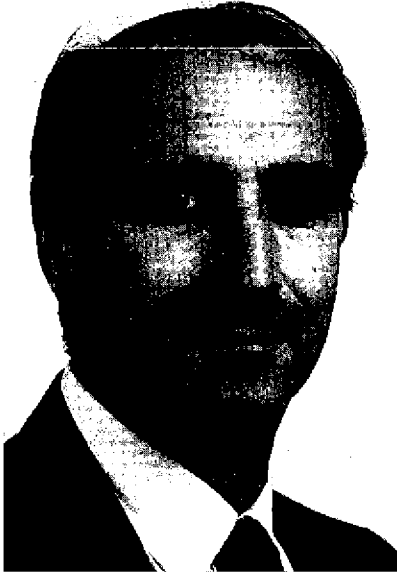
Depuis toujours, les activités du Centre sont axées sur l'étiologie du cancer et sur la recherche, la collecte et la diffusion d'informations utiles pour la prévention du cancer chez l'homme.

C'est par consensus que les fondateurs du Centre ont choisi cette orientation (GC/1/R6), qui a été confirmée ensuite par plusieurs Conseils de direction (GC/4/R6, GC/12/R1, GC/12/5). Lors de la création du Centre, il est clairement apparu que l'on souhaitait voir celui-ci se doter d'une structure scientifique et s'engager dans des activités de recherche. Il a donc été convenu que pour aborder le problème du cancer, il fallait essentiellement diriger les recherches vers les causes du cancer (en vue d'appliquer les résultats obtenus à la prévention du cancer) et vers l'évaluation de l'efficacité des actions de prévention. Ces recherches devaient avoir pour cadre non seulement le Centre lui-même, mais aussi le monde extérieur — où il était appelé à jouer un rôle de coordinateur et de catalyseur à l'échelon international, en conformité avec les orientations du Siège de l'OMS à Genève en matière de santé publique.

Près d'un quart de siècle après la création du Centre, beaucoup d'espoirs sont devenus réalité; mais si l'on s'accorde dans l'ensemble à reconnaître que les efforts doivent se concentrer sur l'étiologie et la prévention, les avis divergent quant aux rôles respectifs de la recherche en laboratoire et des études épidémiologiques. L'une des raisons en est que la recherche en laboratoire nécessite souvent d'entreprendre des projets à long terme dont les applications pratiques n'apparaissent pas immédiatement. Cependant, depuis des années, le Centre s'efforce d'intégrer de plus en plus complètement travaux de laboratoire et recherches épidémiologiques dans la quête qu'il mène pour en savoir plus sur l'origine du cancer chez l'homme. Dès le départ, quelques-uns de ses projets les plus importants ont permis de tirer un parti remarquable de cette étroite collaboration: c'est le cas par exemple des études séro-épidémiologiques sur le lymphome de Burkitt, du projet sur l'étiologie du cancer de l'œsophage en Iran et, plus récemment, des études sur le rôle joué par les composés *N*-nitrosés endogènes et exogènes dans la formation de certaines tumeurs chez l'homme, sur le rôle de l'infection par le virus de l'hépatite B et des aflatoxines dans l'étiologie du cancer du foie, sur les deuxièmes tumeurs primitives dues à des médicaments cytostatiques, ainsi que de certains projets sur la nutrition et le cancer et des travaux sur la génétique et le cancer.

C'est ainsi que le Centre a beaucoup contribué, et dans une large mesure ouvert la voie, à un nouveau type d'épidémiologie, désormais souvent appelé épidémiologie métabolique ou moléculaire. Il est bien évident que cela n'aurait pas été possible si épidémiologistes et chercheurs de laboratoire n'avaient pas travaillé sous le même toit. De même, si des scientifiques spécialisés dans différents domaines de la recherche n'avaient pas cohabité et collaboré, le Centre n'aurait pas pu entreprendre et mener à bien le programme sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme qui a donné naissance à la série réputée des monographies, fruit d'une collaboration authentiquement internationale et pluridisciplinaire.

Ces deux dernières années, entre juillet 1987 et juin 1989, le Centre a accueilli un nombre grandissant de spécialistes extérieurs et de boursiers, ainsi que d'éminents chercheurs en congé sabbatique, qui ont activement participé à ses programmes. La formation de jeunes chercheurs qui feront bénéficier leur institut d'origine de l'expérience acquise au cours de leur séjour à Lyon, et le développement et le renforcement de réseaux internationaux d'institutions qui, dans chaque pays, collaborent avec le Centre, sont des aspects importants de l'activité du CIRC, qui lui permettent de s'acquitter d'une partie de ses obligations statutaires. En outre, le Centre s'assure ainsi un rayon-



Professeur L. Chieco-Bianchi

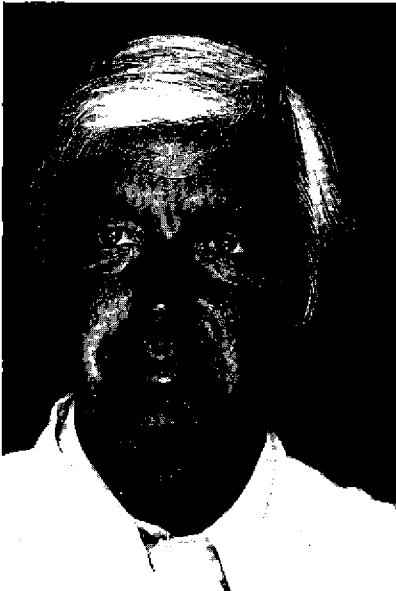


Professeur O. H. Iversen



Professeur U. Pettersson

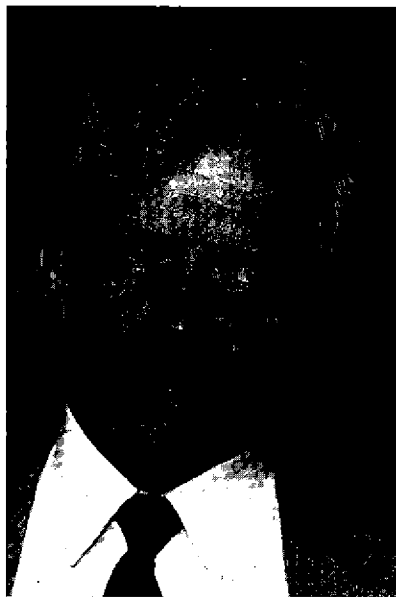
Fig. 1a. Nouveaux membres du Conseil scientifique, 1988-91



Professeur E. J. Saksela



D' P. G. Smith

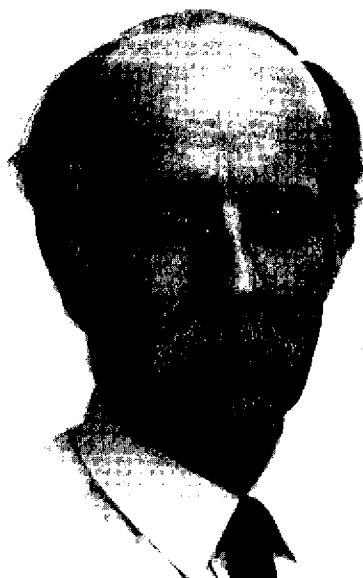


Professeur H. zur Hausen

Fig. 1a. (Suite)



Professeur J. Klustersky



Professeur A. J. McMichael



Dr S. Takayama

Fig. 1b. Nouveaux membres du Conseil scientifique, 1989-1992

nement considérable au sein de la communauté scientifique internationale, en dépit d'une taille relativement modeste et de locaux exigus. Le personnel du Centre est jusqu'à présent parvenu à faire bon accueil aux spécialistes de plus en plus nombreux qui lui rendent visite, tant du point de vue du nombre d'heures de travail fournies que de l'utilisation des locaux; mais le manque d'espace devient de plus en plus gênant. Le bâtiment Sasakawa récemment édifié grâce à une généreuse donation de la Fondation japonaise de la construction navale est constamment utilisé pour des réunions, journées d'études et conférences; sa construction a permis de transformer quelques locaux du bâtiment principal en bureaux, dont le besoin se faisait cruellement sentir. Sans perdre de vue les limites imposées par le budget approuvé, il faut absolument envisager un agrandissement éventuel des installations du Centre; cela lui permettrait de mieux s'acquitter de sa tâche de pivot d'activités au plan international et de faire bénéficier ses laboratoires de locaux moins exigus et par conséquent plus sûrs, à un moment où l'on attend de ceux-ci qu'ils jouent un rôle clé dans le développement des études épidémiologiques.

Au cours de la période biennale qui vient de s'achever, divers programmes ont été mis en œuvre avec succès et de nouveaux projets ont été lancés. On trouvera ci-après un exposé succinct de quelques-uns des résultats obtenus, cependant que des descriptions plus détaillées sont présentées dans les chapitres pertinents du présent rapport.

### *Epidémiologie descriptive*

Au cours du premier semestre de 1989, on a commencé à préparer le sixième volume de *Cancer Incidence in Five Continents*, qui devrait comporter des données provenant d'une trentaine de nouveaux centres et notamment de registres d'Afrique et d'Union soviétique. Les données du volume V ont été utilisées pour présenter sous forme graphique les écarts et les structures de l'incidence du cancer à l'échelle internationale. Il en a résulté un ouvrage, *Patterns of Cancer in Five Continents*, qui récapitule les fourchettes de taux pour chaque localisation chez différentes populations, ainsi que les diverses structures de l'incidence par âge pour certaines localisations.

Les informations tirées de *Cancer Incidence in Five Continents* et de diverses autres sources ont permis de faire une estimation de l'impact mondial du cancer ainsi que des prévisions sur les changements susceptibles de se produire dans la survenue des cancers au cours de la décennie à venir. Dans le même temps, une étude a été faite pour mesurer l'impact du cancer sur la santé publique: il en ressort que le cancer vient au premier rang en tant que cause d'années de vie perdues avant l'âge de 70 ans chez les femmes dans la plupart des pays considérés, cependant qu'il vient plus souvent en seconde position pour les hommes, après les maladies cardio-vasculaires.

On s'est particulièrement attaché à encourager l'enregistrement du cancer et l'analyse et l'interprétation des données obtenues dans divers pays en développement; en outre, une nouvelle série d'études sur les populations migrantes a été mise sur pied. Ces études apportent de précieux renseignements pour la formulation d'hypothèses sur l'importance relative des facteurs environnementaux et sur l'étape de la cancérogenèse où ils agiraient. Dans le passé, les études sur les migrants avaient essentiellement porté sur des Japonais émigrés aux Etats-Unis et des Britanniques émigrés en Australie ou en Afrique du Sud. Dans le cadre des travaux récemment entrepris, les analyses concernent la survenue des cancers chez des Juifs émigrés en Israël et des migrants ayant quitté différents pays européens pour se rendre en Australie et en Amérique du Sud.

Une analyse détaillée des différences géographiques et ethniques observées pour certains cancers de l'enfant est également en cours; elle se fonde sur une compilation de données récemment

publiée sur l'incidence du cancer chez l'enfant dans plus de 50 pays. Parallèlement, un projet intéressant 17 pays européens a été entrepris en collaboration, dans le but de suivre l'évolution géographique et temporelle de l'incidence de la leucémie de l'enfant en Europe de 1980 au milieu des années 90. Ces travaux permettront de savoir si tels changements intervenus pourraient être liés aux expositions consécutives à l'accident survenu à Tchernobyl en 1986.

Un colloque international organisé conjointement par le CIRC et l'Institut d'anatomopathologie de l'Université de Trieste, qui s'est tenu à Trieste en juin 1989, a fait ressortir l'intérêt que présentent, pour les épidémiologistes, les résultats des autopsies.

### *Cancers professionnels*

Le Centre s'intéresse toujours de très près à la détermination des risques professionnels. Parmi les études en cours, on peut citer une étude de cohorte sur les travailleurs exposés à la silice ainsi que deux études de cohorte internationales sur le chlorure de vinyle et sur les travailleurs exposés au styrène. Par ailleurs, dans le cadre d'une étude de cohorte multicentres, des chercheurs analysent les risques de cancer chez les soudeurs (répartis en : soudeurs travaillant sur des chantiers navals; soudeurs travaillant l'acier doux; soudeurs travaillant l'acier inoxydable; soudeurs travaillant surtout l'acier inoxydable). Les données dont on dispose mettent en évidence une surmortalité par cancer du poumon dans tous ces sous-groupes.

L'étude internationale sur les risques de cancer chez les travailleurs des laboratoires de recherche en biologie a commencé par une étude rétrospective de cohorte. On examine aussi la faisabilité d'un suivi à long terme de cohortes identifiables, qui serait financé en partie par le programme «L'Europe contre le cancer» de la CEE. Le risque de cancer qui pourrait découler d'une exposition chronique à de faibles doses de rayonnements ionisants chez des travailleurs de l'industrie nucléaire fait l'objet d'une analyse dans le cadre d'une étude menée en collaboration avec des spécialistes de 11 pays. On a mis à profit le fait que les personnes exposées aux herbicides et contaminants phénoxyacides font l'objet d'un enregistrement continu pour entreprendre une étude multicentres de suivi d'une cohorte, en collaboration avec le National Institute for Environmental Health Sciences des Etats-Unis d'Amérique; dix pays y participent.

### *Deuxièmes cancers à la suite d'une chimiothérapie*

L'étude des risques de cancer encourus à la suite d'une chimiothérapie apparaît de plus en plus utile, tant parce qu'il est nécessaire d'améliorer les conditions de survie de certains cancéreux traités aux médicaments cytostatiques que parce qu'il devrait être possible de réduire les effets nocifs à long terme des traitements tout en améliorant leur efficacité. D'emblée, cette étude a permis d'établir que c'est la chimiothérapie, et non la radiothérapie, qui est le principal agent leucémogène. Un risque de leucémie multiplié par 14 a été observé lorsqu'un traitement de type MOPP, administré pour une maladie de Hodgkin, avait été poursuivi au delà de six cycles. Grâce à une collaboration active entre épidémiologistes, cliniciens et chercheurs de laboratoire, il devrait être possible d'identifier le type spécifique et l'ampleur des lésions de l'ADN induites par les agents alkylants responsables de l'effet chimiothérapeutique d'une part et des effets nocifs à long terme d'autre part. On effectue également des recherches sur d'éventuelles altérations des cellules germinales qui pourraient être imputables aux composés utilisés dans les traitements anticancéreux, altérations qui pourraient avoir des effets nocifs sur la descendance des sujets traités.

*Nutrition et cancer*

Quoique l'importance des facteurs alimentaires dans la genèse et le développement des tumeurs chez l'homme soit reconnue, il est difficile de mettre sur pied des études d'intervention de grande ampleur, car on sait peu de choses sur les facteurs intervenant effectivement dans la formation/progression ou l'inhibition de la croissance des néoplasmes. Les études actuellement en préparation en Suède et dans six autres pays européens, sous l'égide du programme «L'Europe contre le cancer» sont par conséquent du plus haut intérêt, en ce sens qu'elles devraient permettre de mettre en évidence le rôle de différents constituants alimentaires dont les effets défavorables ou protecteurs sont apparus, souvent de manière contradictoire, dans de multiples études cas-témoins. Une telle entreprise sera possible grâce à un travail intégré de longue haleine associant épidémiologistes et chercheurs de laboratoire. Deux nouveaux pays, le Royaume-Uni et le Danemark, se sont récemment joints à l'œuvre commune, si bien que dorénavant, neuf pays européens en sont parties prenantes et que plus d'un demi-million d'individus sont concernés par l'étude. Un aspect important de ces travaux est le stockage d'échantillons biologiques qui permettront peut-être de recueillir des renseignements précis sur des ingestions et expositions spécifiques, ainsi que d'établir éventuellement des liens avec la survenue et peut-être la prévention de maladies liées à l'alimentation autres que le cancer. Cette étude permettra aussi de suivre l'évolution des habitudes alimentaires et d'identifier et de mesurer d'éventuels changements se produisant au fil du temps.

Parallèlement à la planification et à la préparation de ces études de suivi à long terme, deux études cas-témoins ont été réalisées dans le sud de l'Europe; elles n'ont fait ressortir aucune association entre la consommation d'alcool et les tumeurs du côlon; mais une corrélation positive entre une forte consommation de viande et le risque de cancer du côlon et une corrélation positive entre une forte consommation de produits laitiers et le cancer du rectum sont apparues — de même qu'un effet protecteur, pour ces deux types de cancer, d'une consommation importante de cruciféracées. Une autre étude cas-témoins a été menée à Singapour, où d'importants changements se sont produits dans le mode de vie dans la période récente: elle a aussi confirmé l'effet protecteur des cruciféracées et le risque accru découlant d'une forte consommation de viande.

*Tabagisme*

Quoique la responsabilité du tabagisme dans la survenue de cancers du poumon ait été établie de manière incontestable, on observe toujours une inquiétante progression du tabagisme, notamment chez les jeunes, chez les femmes et dans les pays en développement. Le Centre a lancé une vaste enquête sur les éventuels effets cancérigènes du tabagisme passif, portant sur des populations de 18 régions différentes d'Europe, d'Asie et d'Amérique du Nord. Un énorme travail de prévention primaire des cancers liés au tabac reste à faire, au moyen d'actions d'éducation et d'intervention efficaces; le Centre collabore étroitement avec le Siège de l'OMS et le Bureau régional de l'Europe à la mise en œuvre de projets tendant à développer et à superviser ce type d'activité.

*Le programme SEARCH (Surveillance de l'environnement dans ses aspects relatifs au cancer chez l'homme)*

Ce programme, réalisé en collaboration à l'échelle internationale, a été créé pour étudier des cancers qui ne peuvent être examinés de manière satisfaisante par un seul et unique centre, et pour

faire en sorte que des protocoles de recherche identiques soient appliqués simultanément à des situations diverses et à des populations dissemblables, ce qui permettra d'obtenir des résultats fiables et concordants, apportant des éléments convaincants concernant les hypothèses étiologiques pertinentes.

La première étude SEARCH, relative aux cancers du pancréas, de la vésicule biliaire et des voies biliaires, a été récemment achevée. Partout, le rôle du tabagisme dans l'augmentation du risque de cancer du pancréas a été mis en évidence. Parallèlement, on a observé, de manière assez surprenante mais constante, une corrélation négative entre le risque de cancer du pancréas et l'asthme, l'eczéma ou le rhume des foins. L'analyse des données sur le cancer de la vésicule biliaire et des voies biliaires est bien avancée.

Quatre autres études en sont à différents stades: elles portent sur les tumeurs de l'encéphale chez l'enfant, les tumeurs de l'encéphale chez l'adulte, les cancers du sein et du côlon et enfin, la leucémie et les affections hématologiques malignes apparentées chez l'enfant. Les résultats des trois premières devraient être connus en 1990, 1991 et 1992 respectivement. Quant à l'étude sur la leucémie et les affections hématologiques malignes apparentées chez l'enfant, elle en est encore au stade de la mise en place; le protocole, qui a été approuvé, sera mis en œuvre avec le concours de l'Organisation européenne de recherche et de traitement du cancer.

#### *Facteurs de risque de cancer du col utérin*

Cette étude, dont le but est d'identifier et d'évaluer le rôle éventuel de divers facteurs de risque de cancer du col, a pour cadre la Colombie, où l'incidence du cancer du col est très élevée, et l'Espagne, où elle est faible. Le recrutement des cas est terminé et tous les prélèvements cytologiques et coupes histologiques font l'objet d'un contrôle soigneux pour vérifier l'exactitude du diagnostic. En même temps, on y recherche la présence du virus du papillome humain (HPV) au moyen d'une trousse dot blot du commerce. Par hybridation-transfert de l'ADN, on effectue un deuxième contrôle de tous les échantillons positifs pour le HPV, ainsi que d'une certaine proportion des échantillons négatifs. Une évaluation préliminaire des données obtenues concernant les comportements sexuels féminin et masculin et leur rôle dans le risque de cancer du col suggère que la prévalence des facteurs de risque connus est plus élevée en Colombie qu'en Espagne et que le rôle du partenaire masculin est peut-être moins important que l'on ne pensait.

Une banque de tissus cancéreux du col utérin et de sérums prélevés sur des malades atteintes de cancer du col a été créée au CIRC dans le cadre de l'étude biologique internationale sur le cancer du col utérin, réalisée en collaboration avec le Professeur Julian Peto. On recueille actuellement des échantillons et des questionnaires dans 20 pays.

#### *Les composés N-nitrosés et le cancer chez l'homme*

Ce projet tend à évaluer le rôle joué par les composés N-nitrosés (NOC) en tant qu'agents altérant l'ADN dans la genèse du cancer chez l'homme — qu'ils agissent seuls ou en conjonction avec d'autres facteurs. L'exposition aux NOC peut se produire soit par exposition à des composés déjà formés, soit par formation endogène de NOC due à la nitrosation des précurseurs aminés dans l'estomac ou en d'autres endroits de l'organisme où la nitrosation s'effectue par l'intermédiaire de macrophages activés ou de bactéries. Le premier test permettant de faire une estimation quantitative de la nitrosation endogène chez l'homme a été mis au point au CIRC; il est utilisé pour des enquêtes épidémiologiques. La responsabilité éventuelle des NOC dans le développement de



cancers de l'estomac, de l'œsophage, de la vessie et du foie est à l'étude, l'objectif étant double: mieux comprendre les mécanismes en cause d'une part, et trouver des moyens de prévenir la progression du processus malin de l'autre. La dixième Rencontre internationale sur les composés *N*-nitrosés, qui se tiendra à Lyon en septembre 1989, mettra l'accent sur la nécessité d'adopter une démarche pluridisciplinaire pour élucider le rôle des NOC dans la survenue de cancers en différentes localisations chez l'homme.

*Les Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme*

Entre juillet 1987 et juin 1989, quatre monographies ont été publiées (volumes 43, 44, 45, 46) ainsi que les suppléments N<sup>os</sup> 6 et 7; trois autres volumes sont sous presse, ou leur rédaction en est à la phase finale (volumes 47, 48, 49). Les risques que présente pour l'homme l'exposition aux fibres minérales artificielles et au radon sont évalués dans le volume 43: il a été conclu que l'on dispose de preuves suffisantes que le radon et ses produits de filiation sont cancérogènes pour l'homme; pour la laine de verre, la laine de roche et la laine de laitier, l'évaluation globale est qu'elles sont peut-être cancérogènes pour l'homme (groupe 2B), puisque des études épidémiologiques ont apporté des preuves limitées ou insuffisantes de cancérogénicité et que les études à long terme sur l'animal ont fourni des preuves suffisantes ou limitées. L'évaluation globale des boissons alcoolisées est présentée dans le volume 44: sur la base d'études épidémiologiques établissant qu'il existe une relation de cause à effet entre les tumeurs de la cavité buccale, du pharynx, du larynx et de l'œsophage et la consommation de boissons alcoolisées, il a été conclu que ces dernières sont cancérogènes pour l'homme. Les risques que pourraient présenter les expositions professionnelles dans le raffinage du pétrole, ainsi que l'exposition au pétrole brut et aux principaux combustibles pétroliers, sont évalués dans le volume 45. L'essence, le diesel marin et les fiouls résiduels lourds ont été classés dans le groupe 2B (agents peut-être cancérogènes pour l'homme). Le volume 46 présente une évaluation des risques cancérogènes imputables aux gaz d'échappement des moteurs et à 15 nitroarènes. Les gaz d'échappement des moteurs diesel ont été classés dans le groupe 2A (agents probablement cancérogènes pour l'homme) cependant que les gaz d'échappement des moteurs à essence et 6 nitroarènes ont été classés dans le groupe 2B (peut-être cancérogènes pour l'homme).

Le volume 47 présente une évaluation de la cancérogénicité de certains solvants organiques, monomères de résine et pigments ainsi que des risques professionnels imputables à la fabrication de peintures et à la peinture. L'exposition professionnelle due à la fabrication de peintures n'a pu être classée quant à sa cancérogénicité pour l'homme (groupe 3), mais l'exposition professionnelle des peintres a été considérée comme cancérogène pour l'homme et classée dans le groupe 1. Le volume 48 est consacré à certains ignifuges et produits chimiques utilisés dans l'industrie textile. La fabrication de textiles a été considérée comme peut-être cancérogène (groupe 2B). Les paraffines chlorées, le bleu dispersé 1, l'acide chlорendique et l'acide nitrilotriacétique ont aussi été rattachés au groupe 2B, cependant que la *para*-chloro-*ortho*-toluidine et ses sels d'acides forts ont été classés dans le groupe 2A. Le chrome, le nickel et la soudure ont été évalués en juin 1989. Les composés du chrome[VI] et du nickel ont été considérés comme cancérogènes pour l'homme (groupe 1), et l'on a estimé que le nickel métal et l'exposition professionnelle aux vapeurs de soudure étaient peut-être cancérogènes pour l'homme (groupe 2B).

Au cours de la même période, deux groupes spéciaux d'experts ont aussi été convoqués. Le premier, qui s'est réuni en novembre 1988, était appelé à conseiller le Centre sur la façon d'aborder

le problème délicat de l'évaluation des mélanges et des groupes de produits chimiques. Les principes directeurs énoncés par ce groupe ont été appliqués pour la première fois pour les évaluations présentées dans le volume 49. Un second groupe de travail s'est réuni en avril 1989 afin de fixer des priorités pour le choix des évaluations qui feront l'objet de futures monographies du CIRC. Une liste d'agents à évaluer en priorité et d'agents non prioritaires a été établie.

### *La recherche dans le domaine de la prévention du cancer*

L'initiative la plus importante qui ait été prise en la matière a été l'étude d'intervention contre l'hépatite en Gambie, dont la phase d'exécution a commencé il y a quatre ans. Cette étude, entièrement financée par le Gouvernement italien et réalisée en collaboration avec le Gouvernement gambien et la MRC Unit à Fajara, a pour but d'évaluer l'efficacité de la vaccination contre l'hépatite B pour la prévention des affections chroniques du foie et du carcinome hépatocellulaire, tout en aidant le Gouvernement gambien à mener à bien un important programme de vaccination. La couverture vaccinale obtenue en Gambie est probablement la plus complète d'Afrique. Cette excellente couverture concerne tous les antigènes fournis dans le cadre du Programme élargi de vaccination, qui a vu son potentiel considérablement accru grâce à l'appui fourni au titre de l'étude d'intervention contre l'hépatite.

Au début de 1990, la vaccination contre l'hépatite B sera étendue à tous les nouveau-nés en Gambie. Les résultats obtenus à ce jour indiquent que 94% des enfants ayant reçu au moins trois doses de vaccin antihépatite B ont eu une réponse immunitaire qui, dans 98% des cas, était supérieure au niveau de protection recommandé.

Un certain nombre d'études auxiliaires ont été entreprises; celles qui concernent l'épidémiologie du virus de l'hépatite delta, les facteurs de risque de maladies hépatiques chroniques, la transmission du virus HB, les causes d'une non-réponse au vaccin antihépatite B et l'évaluation du rôle des aflatoxines dans l'étiologie du cancer primitif du foie sont bien avancées. En particulier, les méthodes de mesure de l'exposition à l'aflatoxine ont été améliorées, si bien qu'il est désormais possible de rendre compte d'expositions qui se sont produites dans un passé récent en dosant les adduits aflatoxine-albumine; ces techniques peuvent être utilisées dans le cadre d'études épidémiologiques. Le rôle éventuel de l'aflatoxine dans la genèse du cancer du foie fait l'objet de recherches concomitantes à Singapour et en Thaïlande.

L'enregistrement du cancer couvre maintenant l'ensemble du territoire gambien et certaines données sur l'incidence du cancer en toutes localisations et du cancer du foie sont déjà disponibles. On escompte que le registre continuera de servir de dispositif de surveillance à long terme et permettra de contrôler l'efficacité des mesures d'intervention, ainsi que de dégager les priorités en matière de prévention primaire ou secondaire à mesure qu'elles se feront jour.

Le Centre a continué à apporter son assistance pour l'évaluation des programmes de dépistage précoce, par exemple en Chine et aux Philippines pour le cancer du col utérin, en Tchécoslovaquie pour le cancer du poumon et au Venezuela pour le cancer de l'estomac. Parallèlement à cette activité et en collaboration avec l'UICC, le Centre a examiné les résultats de plusieurs études d'intervention dans le but d'en évaluer l'efficacité du point de vue de la diminution des risques de cancer. Ces travaux vont faire l'objet d'une publication, *Evaluating Effectiveness of Primary Prevention of Cancer* (Publication scientifique du CIRC N° 103).

Un essai de chimioprévention de diverses lésions précancéreuses de l'estomac par administration de certaines vitamines est à l'étude; il vise une population à haut risque du Venezuela.

*Génétique et cancer*

Il est établi depuis longtemps que les risques de cancer sont liés à des variations de l'exposition à des facteurs environnementaux, mais aussi à des variations individuelles de la réceptivité à l'action cancérigène de divers agents; or ce n'est que tout récemment qu'il est devenu possible d'entreprendre des études sur la nature et l'ampleur des différences génétiques individuelles. En utilisant des marqueurs moléculaires tels que gènes clonés et marqueurs du polymorphisme de l'ADN, on devrait maintenant pouvoir identifier les facteurs génétiques qui contribuent au développement du cancer. Les travaux du CIRC dans ce domaine en expansion rapide et où la concurrence est vive se sont centrés au départ sur deux syndromes assez rares, le syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X (XLP) et la néoplasie endocrinienne multiple de type IIa (MEN IIA). Dans le cadre du projet concernant le XLP, on a montré que le locus du XLP se trouve dans la région chromosomique Xq25-q26; des investigations complémentaires sont en cours afin de le situer avec plus de précision. Dans le cadre du projet relatif à la MEN IIA, on a identifié 80 familles affectées. Le gène prédisposant à la MEN IIA a été repéré au niveau d'un locus du chromosome 10. Quoique le risque de cancer puisse être établi avec une exactitude optimale lorsque les méthodes endocriniennes classiques sont associées à la méthode génétique, les résultats obtenus à ce jour donnent à penser qu'il devrait être possible de prédire l'état de porteur par analyse RFLP dans le cas de membres de familles affectées par la MEN ne présentant aucun symptôme, de telle sorte qu'un dépistage génétique pourrait s'avérer utile pour identifier les sujets à risque. On continue de rechercher des familles chez qui les cancers du sein et de l'ovaire sont fréquents, et l'on a constitué des lignées cellulaires lymphoblastoïdes à partir de prélèvements effectués chez dix de ces familles, afin de disposer d'une source d'ADN pour des études de liaison génétique.

On étudie aussi les variations de la prédisposition individuelle au cancer en analysant et en mesurant l'aptitude des sujets à métaboliser les cancérigènes. Des résultats préliminaires tirés de l'analyse de prélèvements de poumons humains suggèrent que la capacité d'induction des enzymes pulmonaires qui sont sous la dépendance du locus Ah chez les fumeurs est peut-être à rapprocher du risque de cancer. L'utilisation de sondes pharmacologiques (warfarine, débrisoquine et anti-pyrine) permettra peut-être aussi de faire des recherches non invasives sur les structures des isozymes du cytochrome P450, ce qui apporterait de précieux renseignements sur l'aptitude individuelle à métaboliser les cancérigènes.

*Mécanismes de la cancérogenèse*

Des recherches de laboratoire réalisées en partie sur place, très souvent en collaboration avec des institutions nationales et chaque fois que possible en conjonction avec des études épidémiologiques, visent à mettre en évidence le rôle des virus et des anomalies cytogénétiques dans l'étiologie du cancer chez l'homme, le rôle de l'altération de l'expression des gènes, des lésions génétiques et des processus de réparation de l'ADN ainsi que celui de la communication cellulaire dans la progression du processus malin.

Le Centre continue de recueillir et de cultiver un grand nombre de lignées cellulaires et de sérums utilisés pour étudier des tumeurs liées au virus d'Epstein-Barr (virus EB) et plus spécifiquement le lymphome de Burkitt, le carcinome du nasopharynx et la néoplasie à cellules B. Des études sont en cours pour identifier les gènes du virus EB impliqués dans l'immortalisation cellulaire et comprendre le rôle joué par la présence du génome du virus EB dans les cellules épithéliales du carcinome du nasopharynx. La pathogénie des lymphomes survenant chez des

malades atteints du SIDA fait l'objet d'investigations, en vue notamment d'étudier la relation pouvant exister dans certains cas entre l'infection par le virus EB et l'immunodéficience induite par le VIH.

Une étude sur la prévalence du virus de la leucémie humaine à cellules T (HTLV-1) réalisée dans la partie extrême-orientale de l'Union soviétique a permis d'établir que 2,0% environ de la population considérée était séropositive pour l'infection par le HTLV-1. Dans la même région, il semble qu'il existe certains types viraux comparables mais non identiques au HTLV-1.

On effectue des recherches sur l'utilité du dosage des adduits de l'ADN dans des tissus humains en tant que marqueurs de l'exposition, et l'on étudie leur intérêt du point de vue biologique. Au laboratoire, il a été établi que les concentrations d'adduits de l'ADN, après une exposition unique ou des expositions répétées à la *N*-nitrosodiméthylamine, sont semblables dans le foie et dans les lymphocytes circulants. Si cela est également vrai dans le cas d'expositions chroniques à des quantités beaucoup plus faibles de ce cancérigène, cela ouvrirait d'intéressantes perspectives en ce qui concerne les études sur l'homme.

Des études en cours visent à rechercher si la structure de l'activation des oncogènes peut être liée à des expositions à des cancérigènes environnementaux pouvant différer d'une région du monde à l'autre; des résultats préliminaires montrent qu'il existe une amplification importante du gène *K-ras* dans certaines tumeurs de l'œsophage. Parallèlement, on continue de tenter d'isoler des séquences transformantes dans des cellules tumorales de l'œsophage. Les recherches effectuées sur l'activation des oncogènes à la suite d'une exposition prénatale à un cancérigène chimique donnent à penser que la même mutation pourrait être impliquée dans le développement de tumeurs produites par un cancérigène chimique dans plusieurs organes cibles (mais pas nécessairement dans tous). C'est ainsi que chez des souris, une mutation spécifique du *H-ras* a été observée au niveau de cellules tumorales du foie et de la peau mais non du poumon, après exposition prénatale au diméthylbenzanthracène.

Le rôle que pourrait éventuellement jouer dans la promotion tumorale l'inhibition de la communication intercellulaire au niveau des canaux de jonction fait l'objet d'investigations visant d'une part à élucider les mécanismes sous-jacents et d'autre part à mettre au point un test de dépistage rapide pour déceler les produits chimiques présents dans l'environnement qui auraient une activité de promotion tumorale. Les premiers résultats obtenus sur des cellules humaines donnent à penser qu'il existe une corrélation entre la diminution de la communication intercellulaire et la transformation maligne. On dispose désormais de sondes moléculaires qui permettent d'étudier l'expression des gènes et de localiser les canaux de jonction chez l'animal de laboratoire et dans des échantillons de tissus humains.

### *Méthodologie statistique*

Outre qu'elle apporte son appui à de nombreux projets expérimentaux et épidémiologiques du Centre et y participe activement, l'Unité de recherche biostatistique et d'informatique s'emploie à favoriser le développement et la diffusion des connaissances dans le domaine de la statistique, qui est un outil indispensable à la recherche cancérologique. Entre autres travaux particulièrement intéressants, on peut citer les recherches sur les erreurs de mesure en épidémiologie et sur les problèmes méthodologiques qui se posent pour quantifier correctement les risques de cancer. D'importants aspects de la mesure du risque sont actuellement analysés dans le cadre des recherches sur les deuxièmes cancers survenant à la suite d'un traitement aux cytostatiques, et des

méthodes ont été proposées pour tenir compte des facteurs temporels. Une autre activité importante est la mise au point de méthodes de mesure de la survie relative susceptibles d'être utilisées par les registres du cancer pour étudier la survie des cancéreux.

*Bourses d'études, stages et publications*

Au cours de la période biennale 1988-89, ce sont 28 bourses au total qui ont été attribuées à de jeunes chercheurs, sélectionnés parmi 92 candidats remplissant les conditions requises; huit de ces bourses concernaient l'épidémiologie et la biostatistique, sept la biologie cellulaire et la cytogénétique, cinq sont allées à des spécialistes souhaitant faire des recherches en cancérogenèse virale, quatre avaient trait à la biologie moléculaire et quatre à la cancérogenèse chimique. Huit de ces 28 bourses ont financé des stages effectués au Centre même.

Au cours de la période biennale, dix cours de formation ont été organisés, dont six en épidémiologie (au Paraguay, en Espagne, en URSS, en Italie et en Colombie); un autre concernait le rôle des virus dans le cancer chez l'homme (Lyon), et un autre encore, relatif à la biologie moléculaire, était destiné à des épidémiologistes du cancer (Norvège); un autre cours a traité des méthodes statistiques à utiliser pour la conception et l'analyse des expérimentations à long terme sur l'animal (Lyon) et le dernier a été consacré à la détection des risques pour la santé encourus par des populations humaines exposées à des mutagènes et cancérogènes chimiques (Mexique).

Outre les volumes de la série des monographies cités plus haut, 13 volumes ont paru en 1988-89 dans la série des publications scientifiques du CIRC, et quatre autres en tant que rapports techniques du CIRC. Le Comité consultatif des publications continue d'exercer un contrôle critique sur les publications envisagées, pour s'assurer qu'elles ont leur place dans ce programme eu égard à leur qualité scientifique.

Le budget ordinaire du Centre pour la période biennale 1988-89 s'est élevé à 25 200 000 dollars des Etats-Unis.

Au 30 juin 1989, le personnel du CIRC comptait 56 scientifiques, 53 techniciens et 71 cadres administratifs et secrétaires.

Le Directeur  
D<sup>r</sup> Lorenzo Tomatis

# 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, Volumes V et VI* (D<sup>r</sup> C. S. Muir, D<sup>r</sup> D. M. Parkin, Mme S. Whelan, M. M. Smans et M. J. Ferlay; avec le concours des chercheurs ci-après : D<sup>r</sup> J. A. H. Waterhouse et Mme J. Powell, Birmingham and West Midlands Regional Cancer Registry, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> T. M. Mack, University of Southern California, Los Angeles, CA, Etats-Unis d'Amérique; Professeur Y. T. Gao, Institut du cancer de Shanghai, République populaire de Chine)

Le volume V de *Cancer Incidence in Five Continents*, publié en 1987, regroupait les données relatives à la morbidité par cancer communiquées par 105 registres couvrant 137 populations dans 36 pays. De même que chacun des volumes antérieurs de la série, cette édition contient des données relatives à un plus grand nombre de pays et de populations que la précédente — bien que pour la première fois, il n'ait malheureusement pas été possible d'obtenir de données adéquates pour l'Afrique. Dans le cas de certaines parties du monde, l'on dispose désormais de données sur l'incidence du cancer portant sur plus de 20 ans.

La préparation du sixième volume, qui portera sur les années 1982–87, a commencé au cours du premier semestre de 1989. De même que les éditions précédentes, le prochain volume intéressera évidemment une plus forte proportion de la population mondiale que cela n'a pu être le cas jusqu'à présent. Une trentaine de nouveaux collaborateurs potentiels, notamment des registres d'Afrique et d'URSS, ont été invités à communiquer des données. Le volume V comportant près d'un millier de pages, la première réunion du Comité de rédaction a notamment été consacrée à la recherche de moyens de gagner de la place. Il est probable que lorsqu'on disposera de données émanant de tous les registres d'un pays, ou de données couvrant une proportion suffisante de la population d'un pays, le volume VI ne présentera les taux par âge que pour les données globales. Des tableaux récapitulatifs présenteront les taux bruts pour tous les âges, les taux cumulés pour les âges 0–64 ans et 0–74 ans, les taux comparatifs mondiaux et les fréquences relatives pour chaque population d'un même pays. Les données complètes seraient accessibles sur support informatique.

Il a aussi été convenu de ne plus présenter de données ventilées en fonction de leur provenance urbaine ou rurale, en raison de la non-comparabilité internationale des définitions et parce que le dépouillement de ces données pose des problèmes et prend beaucoup de temps.

Les registres qui ont apporté une contribution au volume V ont été invités à communiquer leurs données sous forme de listes anonymes de cas et non plus sous forme de tableaux comme précédemment (par localisation, par sexe et par groupes d'âges quinquennaux). Seule une minorité de contributeurs a mis à profit cette possibilité, mais compte tenu des progrès rapides de l'informatique dans le monde entier, l'on escompte que la majeure partie des données seront à l'avenir présentées sous forme de listes de cas sur bandes ou disquettes.

Il a été demandé que les données soient communiquées avant la fin de mars 1990; elles seront dépouillées pendant toute l'année 1990 et le premier semestre de 1991, l'objectif étant d'envoyer le volume VI à l'impression en septembre 1991.

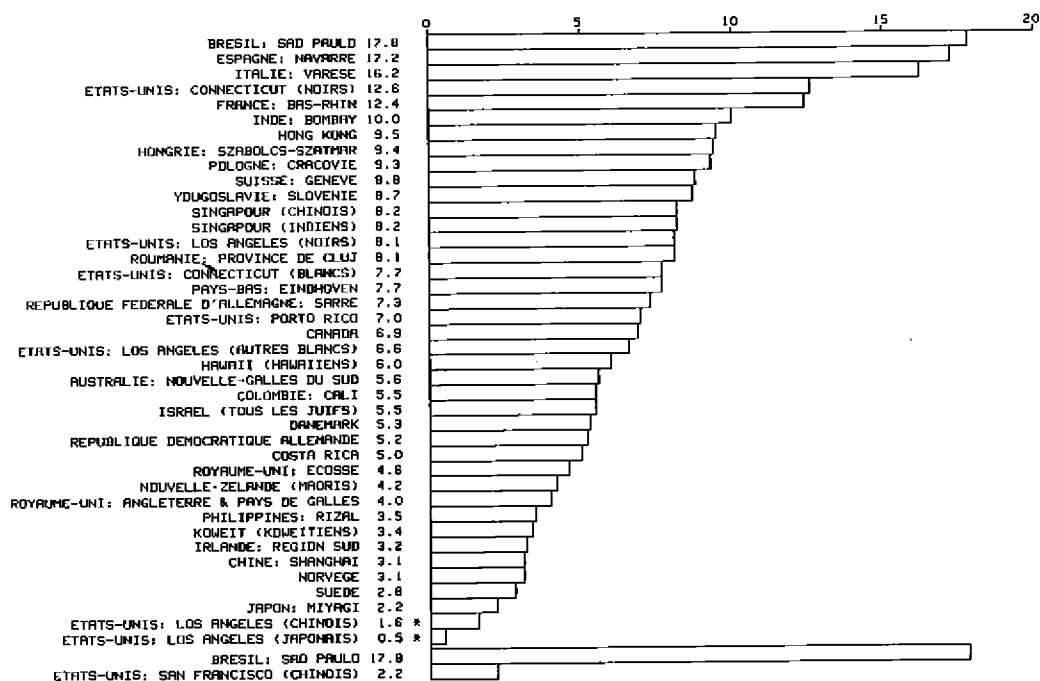
b) *Patterns of Cancer in Five Continents* (Mme S. Whelan, D<sup>r</sup> D. M. Parkin et M. E. Ma-suyer)

La série *Cancer Incidence in Five Continents* présente sous une forme homogène des données sur l'incidence du cancer dans chaque région du monde où il est possible d'obtenir des chiffres fiables.

En 1988, on a commencé à préparer un ouvrage présentant sous forme graphique les données tirées du volume V (voir section I.1.a). Cette nouvelle présentation permettra d'apprécier plus facilement l'étendue et la structure de l'incidence au plan international, et fera ressortir les variations significatives pour chaque localisation du cancer.

Des histogrammes présentant les taux comparatifs mondiaux font ressortir l'étendue de l'incidence chez 40 populations géographiquement représentatives, par localisation cancéreuse et par sexe; on y a adjoint des barres correspondant aux taux les plus élevés et les plus faibles relevés pour chaque localisation dans toutes les populations prises en considération dans le volume V (voir fig. 1). On a représenté au moyen de diagrammes à secteurs la part relative des dix localisations cancéreuses les plus fréquentes dans chacune des 137 populations étudiées (voir fig. 2), et une série de graphiques portant sur 24 populations fait apparaître les différentes structures d'incidence par âge pour 47 localisations cancéreuses.

*Patterns of Cancer in Five Continents* paraîtra au début de 1990.



\* TAUX ETABLIS A PARTIR DE MOINS DE 10 CAS

Fig. 1. Cancer du larynx – sexe masculin: taux mondiaux d'incidence corrigés de l'âge

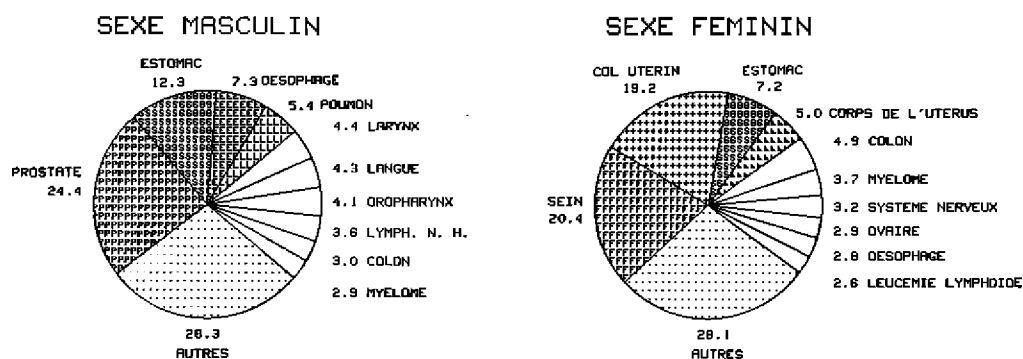


Fig. 2. Parts relatives des 10 premières localisations cancéreuses en Martinique

**c) Impact mondial du cancer** (D<sup>r</sup> D. M. Parkin et D<sup>r</sup> C. S. Muir; avec le concours du D<sup>r</sup> E. Läärä, Université d'Oulu, Finlande)

A partir des données figurant dans le volume V de *Cancer Incidence in Five Continents* et de diverses autres sources, on a fait une estimation du nombre de nouveaux cas de cancer pour 16 localisations différentes dans 24 régions du monde.<sup>1</sup> En 1980, on a évalué à 6,35 millions le nombre de nouveaux cas de cancer, ceux-ci étant assez également répartis entre pays développés et pays en développement, quoique la distribution par localisation y soit très dissemblable (voir fig. 3). Le cancer de l'estomac est resté le cancer le plus fréquent en 1980, mais comme les taux d'incidence de ce cancer sont en régression et ceux du cancer du poumon en progression, il est probable que ce dernier sera devenu le cancer le plus fréquent dans le monde à la fin de 1981.

On se propose d'utiliser les données relatives à l'évolution récente de la morbidité et de la mortalité imputables à un certain nombre de cancers courants pour déterminer les tendances probables de la survenue de cancers jusqu'en l'an 2000 et au-delà. On utilisera à cet effet les conclusions de l'étude sur l'évolution de l'incidence et de la mortalité (voir section I.1 f). La plupart de ces données proviennent des pays développés. Dans les pays en développement, les projections concernant l'impact probable du cancer doivent se fonder sur des postulats quant à la forme probable des courbes d'incidence par âge, sur des projections démographiques par âge et par sexe et sur les données existantes concernant les tendances transversales actuelles de l'incidence et de la mortalité.

**d) Personnes-années de vie perdues en raison du cancer** (D<sup>r</sup> M. Khat, D<sup>r</sup> D. M. Parkin et M. A. Bieber)

Les «années de vie perdues» constituent désormais un indicateur largement utilisé de l'impact des maladies sur la santé publique, car il donne un poids plus important aux décès intervenus dans le jeune âge qu'à ceux survenus chez des populations plus âgées.

On a effectué une analyse des données sur la mortalité recueillies dans 34 pays et — chaque fois que possible — à trois époques différentes: vers 1960, 1970 et 1980. On a calculé les taux de

<sup>1</sup> Parkin, D. M., Läärä, E. & Muir, C. S. (1988) *Int. J. Cancer*, 41, 184-197.



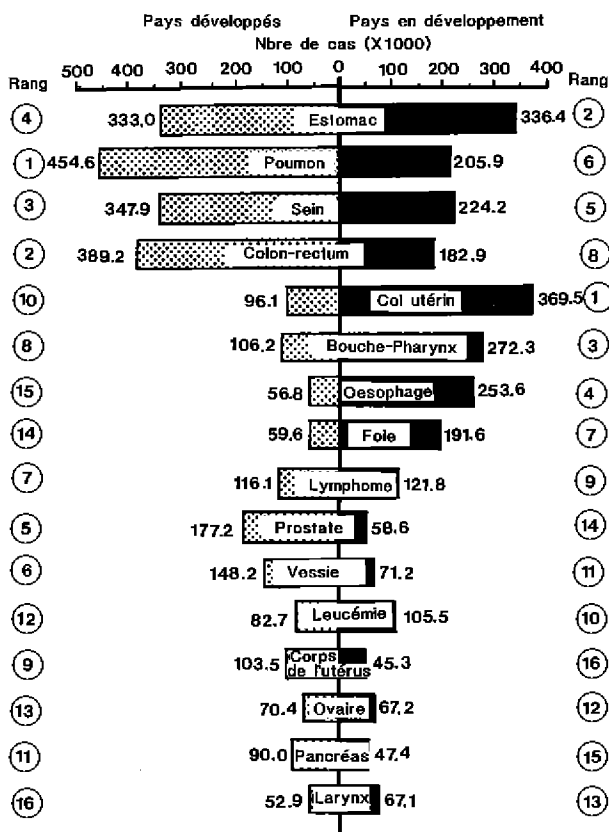


Fig. 3. Nombre de nouveaux cas, et leur fréquence, dans les régions du monde développées et en développement (pour les deux sexes confondus)

décès bruts et les taux corrigés de l'âge ainsi que les années de vie perdues en raison des principales causes de décès d'une part et en raison du cancer dans ses principales localisations d'autre part. En rapprochant ces deux indicateurs de mortalité, on peut mettre en évidence la contribution du cancer, et de tel ou tel cancer, dans le nombre de personnes-années de vie perdues dans différents pays, et faire ressortir les tendances chronologiques de ce paramètre. Les résultats seront publiés en 1990.

Au tableau I, on compare le cancer à cinq autres grandes catégories de causes de décès — maladies infectieuses et parasitaires, affections cérébrovasculaires, maladies circulatoires et respiratoires et blessures et intoxications — du point de vue du nombre de décès et des personnes-années de vie perdues avant l'âge de 70 ans, dans neuf pays situés dans différentes régions du monde. En général, le cancer est une cause de décès moins importante chez les hommes de moins de 70 ans que chez les femmes. Chez les femmes, il est la principale cause de décès dans huit de ces neuf pays. Chez les hommes, ce sont en général les maladies circulatoires qui sont les principales causes de décès.

Tableau 1. Nombre de décès et personnes-années de vie perdues chez des sujets âgés de moins de 70 ans pour cinq grands groupes de causes (les chiffres sont des pourcentages du total)

	Cancer	Maladies infectieuses/ parasitaires	Affections cardio-vasculaires	Maladies circulatoires	Maladies respiratoires	Blessures/ Intoxications	Autres/ non connues
<b>DÉCÈS</b>							
<i>Sexe masculin</i>							
Australie	24	1	6	<b>35</b>	5	16	13
Chili	13	7	5	10	8	<b>23</b>	34
Espagne	<b>24</b>	3	8	22	8	13	22
Etats-Unis	22	1	4	<b>34</b>	5	19	15
Hong Kong	<b>31</b>	4	10	13	13	12	17
Hongrie	21	2	10	<b>29</b>	6	16	16
Japon	<b>29</b>	2	15	15	4	17	18
Koweït	8	9	3	<b>21</b>	8	22	29
Suède	23	1	5	<b>40</b>	4	15	12
<i>Sexe féminin</i>							
Australie	<b>32</b>	1	9	25	5	11	17
Chili	<b>20</b>	6	7	11	8	9	39
Espagne	<b>29</b>	3	11	20	6	7	24
Etats-Unis	<b>32</b>	1	6	26	5	11	19
Hong Kong	<b>30</b>	3	12	14	10	10	21
Hongrie	<b>27</b>	1	13	26	4	9	20
Japon	<b>35</b>	2	16	14	4	10	19
Koweït	10	<b>14</b>	3	<b>14</b>	10	11	<b>38</b>
Suède	<b>40</b>	1	7	22	4	10	16
<b>PERSONNES-ANNÉES DE VIE PERDUES</b>							
<i>Sexe masculin</i>							
Australie	16	1	3	20	4	<b>32</b>	24
Chili	7	9	2	5	10	<b>28</b>	39
Espagne	16	5	4	14	7	<b>21</b>	<b>33</b>
Etats-Unis	13	1	2	19	4	<b>35</b>	27
Hong Kong	<b>23</b>	4	5	7	11	21	29
Hongrie	15	1	6	20	6	<b>24</b>	28
Japon	21	2	10	11	4	<b>28</b>	24
Koweït	5	13	2	11	10	<b>22</b>	37
Suède	17	1	4	24	3	<b>29</b>	22
<i>Sexe féminin</i>							
Australie	<b>24</b>	1	5	12	4	20	34
Chili	10	10	3	5	12	<b>13</b>	47
Espagne	<b>21</b>	6	5	11	7	11	39
Etats-Unis	<b>22</b>	2	4	14	4	20	<b>34</b>
Hong Kong	<b>21</b>	4	6	8	10	16	<b>35</b>
Hongrie	<b>21</b>	1	7	15	5	13	38
Japon	<b>28</b>	2	9	9	5	17	30
Koweït	5	<b>19</b>	1	8	13	11	43
Suède	<b>33</b>	2	5	11	4	19	26

Ces données concernent les décès intervenus en 1980. Les chiffres en caractères gras correspondent à la principale cause de décès dans chaque pays.

Le cancer revêt moins d'importance en tant que cause de personnes-années de vie perdues. Sa contribution en pourcentage au total des personnes-années perdues est moindre dans tous les pays et pour les deux sexes, et les affections frappant les jeunes (maladies infectieuses, blessures et intoxications) jouent un rôle plus déterminant.

Si l'on compare les trois périodes examinées, le pourcentage de décès et d'années de vie perdues imputables au cancer va en augmentant, et cette progression est indépendante du vieillissement démographique intervenu au cours de ces deux décennies.

#### e) Cancer dans les pays en développement

Plusieurs études spéciales menées à terme en 1988/89 présentent une analyse de données provenant de registres du cancer revêtant un intérêt particulier.

##### i) *Costa Rica* (D<sup>r</sup> D. M. Parkin; avec le concours du D<sup>r</sup> R. Sierra et du D<sup>r</sup> G. Muñoz Leiva, Université du Costa Rica)

Une monographie<sup>2</sup>, puis un résumé de celle-ci<sup>3</sup>, ont été publiés; on y analyse en détail les données tirées du registre national du cancer pour les années 1979–1983, ainsi que les données relatives à la mortalité pour 1973–1982. L'évolution chronologique de la mortalité et les variations géographiques de l'incidence y sont présentées. L'incidence extraordinairement élevée du cancer de l'estomac, notamment dans le centre du pays, a incité à entreprendre des études sur les facteurs étiologiques (voir section I.3.d.iv).

##### ii) *Mali* (D<sup>r</sup> D. M. Parkin; avec le concours du Professeur S. Bayo, Institut national de recherche en santé publique, Bamako)

Les données recueillies par le registre du cancer à Bamako (Mali) au cours de ses deux premières années d'existence ont été publiées en offset<sup>4</sup>. Des améliorations apportées à la méthodologie ont permis d'élargir sensiblement la couverture au cours de la période considérée; quant aux résultats obtenus en 1988, ils donnent à penser que le taux de couverture a encore augmenté. On a observé une incidence très élevée du cancer du foie et les taux sont également importants pour les cancers de l'estomac et du col utérin.

##### iii) *Philippines* (D<sup>r</sup> D. M. Parkin; avec le concours du D<sup>r</sup> A. V. Laudico, Université des Philippines, Manille, et du D<sup>r</sup> D. Esteban, Centre médical de Rizal, Manille)

Les données recueillies pendant une période de trois ans (1980–82) par deux registres du cancer couvrant la ville de Manille et la province avoisinante de Rizal (6,3 millions d'habitants au total) ont été regroupées et analysées. Les résultats complets ont été publiés dans une monographie<sup>5</sup>. On a relevé, entre autres observations intéressantes, des taux relativement élevés de cancer du poumon chez les hommes et de cancer du sein (dont l'incidence est la plus élevée d'Asie si l'on excepte Israël) et de la thyroïde chez les femmes.

<sup>2</sup> Sierra, R., Parkin, D. M., Barrantes, R., Bieber, C. A., Muñoz Leiva, G. & Muñoz Calero, N. (1988) *Cancer in Costa Rica* (CIRC, rapport technique N° 1), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer.

<sup>3</sup> Sierra, R., Parkin, D. M. & Muñoz Leiva, G. (1989) *Cancer Res.*, **49**, 717–724.

<sup>4</sup> Bayo, S. & Parkin, D. M. (1988) *Le Cancer au Mali 1986–1987*. Lyon, Centre international de recherche sur le cancer.

<sup>5</sup> Laudico, A. V., Esteban, D. & Parkin, D. M. (1989) *Cancer in the Philippines* (CIRC, rapport technique N° 5), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer.

**f) Tendances chronologiques du cancer** (D<sup>r</sup> M. P. Coleman, M. P. Damielki, Mlle H. Renard et D<sup>r</sup> J. Estève; avec le concours du Professeur E. Schifflers, Université de Namur, Belgique)

Une étude de l'évolution de l'incidence et de la mortalité, portant sur 28 cancers importants, est en cours; elle fait appel à des données couvrant une période de 25 ans provenant de plus d'une trentaine de registres et pays dans le monde entier. Les données sur l'incidence sont tirées des cinq volumes publiés à ce jour de *Cancer Incidence in Five Continents*, et les données sur la mortalité proviennent des fichiers de données sur la mortalité de l'OMS. Afin d'éviter que des artefacts n'interviennent dans l'analyse du fait de l'utilisation de données de population non régulières, on a mis au point de nouvelles méthodes statistiques en vue d'appliquer aux données sur l'incidence les modèles concernant l'âge, la période et les cohortes, et élaboré des logiciels statistiques et graphiques. L'analyse des données relatives au mélanome malin a commencé; elle sera rapidement suivie d'une étude des tendances du cancer du col utérin et du cancer du poumon.

Pour l'essentiel, ces analyses seront achevées dans le courant de 1989. Les résultats en seront reproduits dans une monographie, sous forme de graphiques et de tableaux présentant les tendances par période de survenue ou de décès et par période de naissance, les données correspondant à chaque grande région étant fournies séparément, avec les résultats obtenus par sexe et par grand groupe d'âge.

**g) Études sur les populations migrantes**

L'étude des populations migrantes est particulièrement intéressante, car elle permet d'estimer la part relative des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux dans l'étiologie du cancer.

Dans ces études, le risque de cancer chez les migrants est comparé à celui de personnes présentant les mêmes antécédents génétiques (habitant la région d'origine des migrants) ou à celui de personnes vivant dans le pays d'accueil et partageant avec eux le même environnement extérieur. L'objectif de ces études est de déterminer dans quelle mesure le risque de cancer devient différent de celui du pays d'origine pour se rapprocher de celui du pays d'accueil, et de déterminer la rapidité avec laquelle ces changements interviennent. Les résultats ainsi obtenus permettent de formuler des hypothèses sur l'importance relative des facteurs environnementaux dans l'étiologie et sur l'étape de la cancérogenèse où, vraisemblablement, ils agissent.

i) *L'incidence du cancer chez les Juifs ayant émigré en Israël* (D<sup>r</sup> D. M. Parkin, M. A. Bieber, D<sup>r</sup> M. Khat et D<sup>r</sup> J. Kaldor; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> R. Steinitz et D<sup>r</sup> L. Katz, Centre israélien d'enregistrement du cancer et des maladies apparentées, Jérusalem; D<sup>r</sup> J. Young, National Cancer Institute, Bethesda, MD, États-Unis d'Amérique)

Cette étude regroupe les données recueillies par le registre israélien du cancer sur une période de 21 ans (1961-81). L'analyse porte sur 120 000 cas, si bien qu'il s'agit de la plus vaste étude sur l'incidence du cancer chez les migrants jamais publiée<sup>6</sup>. On y compare l'incidence de différents cancers chez les Juifs nés en Israël, chez les immigrants provenant de différents pays et chez les populations restées dans leur pays d'origine. Certains aspects méthodologiques de cette analyse

<sup>6</sup> Steinitz, R., Parkin, D. M., Young, J.-L., Bieber, C. A. & Katz, L. (1989) *Cancer Incidence in Jewish Migrants to Israel, 1961-1981* (CIRC, Publication scientifique N° 98), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer.

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

Lieu de naissance	Période du diagnostic (corrigé en fonction de la durée du séjour)			
	1961-66	1967-71	1972-76	1977-81
Israël	1,0	1,15	1,40	1,25
Asie	1,0	0,95	1,56	0,85
Afrique	1,0	1,95	2,76	2,46
Europe	1,0	1,54	1,87	1,71

	Durée du séjour en Israël (années) (par rapport aux personnes nées en Israël; corrigé en fonction de la période du diagnostic)			
	0-9	10-19	20-29	30+
Asie	0,13	0,11	0,21	0,27
Afrique	0,14	0,06	0,06	0,19
Europe	0,32	0,36	0,39	0,60

seront publiés séparément<sup>7</sup>; il s'agit de techniques de modélisation log-linéaires permettant d'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. Il ressort du tableau 2 que dans le cas du mélanome malin, il y a eu une augmentation de l'incidence en fonction de la période du diagnostic chez les personnes nées en Europe et en Afrique (tout particulièrement entre la première période — 1961-66 — et la période la plus récente). En outre, les risques augmentent en même temps que la durée du séjour en Israël chez les migrants originaires d'Europe et d'Asie, mais le faible risque encouru par les Juifs nés en Afrique est resté inchangé.

- ii) *Incidence du cancer chez les immigrants de la deuxième génération en Israël* (D<sup>r</sup> D. M. Parkin et D<sup>r</sup> M. Khlai; avec le concours du D<sup>r</sup> L. Katz et du D<sup>r</sup> J. Iscovich, Centre israélien d'enregistrement du cancer et des maladies apparentées, Jérusalem)

L'étude du cancer chez les migrants en Israël va être élargie de manière à mettre en évidence une éventuelle relation entre l'incidence du cancer chez les personnes nées en Israël et le lieu de naissance de leurs parents. Il s'agit de rechercher les variations du risque intervenues entre la première génération (migrants nés dans le pays d'origine) et la deuxième génération (née dans le pays d'accueil). Le registre démographique israélien consigne le lieu de naissance des parents depuis 1948. Pour tous les cas de cancer enregistrés entre 1961 et 1986 intéressant des sujets nés en Israël et âgés de 0 à 29 ans, on effectue une recherche auprès du registre démographique afin de connaître le lieu de naissance des parents. Cette étude portera essentiellement sur les cancers dont le taux d'incidence est important dans les groupes les plus jeunes et pour lesquels on a observé des différences notables d'incidence selon le pays de naissance (cancer du rhinopharynx, sarcome d'Ewing, lymphome, leucémie lymphoïde par exemple).

<sup>7</sup> Kaldor, J., Khlai, M. & Parkin, D. M. (1989) *Int. J. Epidemiol.* (sous presse).

iii) *La mortalité par cancer chez les immigrants en Australie* (D<sup>r</sup> D. M. Parkin, D<sup>r</sup> J. Kaldor et D<sup>r</sup> M. Khlat)

En Australie, les certificats de décès conignent non seulement le pays de naissance, mais aussi la date d'immigration en Australie. Les recensements de population de 1961, 1971 et 1981 apportent quelques renseignements sur le nombre d'immigrants par période de résidence. L'enregistrement des décès couvrant désormais une longue période (1964-85), il va être possible d'élargir considérablement les analyses effectuées antérieurement<sup>8</sup> sur les risques de cancer chez différentes populations migrantes par rapport à la durée de leur séjour en Australie (ou par rapport à l'âge au moment de l'immigration). L'analyse a commencé en 1989.

iv) *Le cancer chez des populations migrantes originaires d'Italie* (D<sup>r</sup> D. M. Parkin, D<sup>r</sup> J. Kaldor et D<sup>r</sup> M. Khlat; avec le concours du D<sup>r</sup> E. Buiatti et du D<sup>r</sup> M. Geddes, registre toscan du cancer, Florence, Italie)

On se propose d'enquêter sur les taux d'incidence et/ou de mortalité dans des populations nées en Italie mais résidant dans d'autres pays. L'objectif de cette étude est de comparer ces populations migrantes sous le rapport des taux de cancer dans les principales localisations a) entre elles, b) aux populations nées dans le pays d'accueil, c) aux populations restées en Italie. Chaque fois que l'on disposera de données sur la date de la migration, on étudiera l'effet de la durée du séjour dans le pays d'accueil. Les données sur l'incidence concerneront les Etats-Unis (Connecticut, New York, San Francisco), l'Australie (Nouvelle-Galles du Sud), l'Angleterre et le Pays de Galles et la Suisse (Genève). On dispose de données sur la mortalité pour l'Australie, le Canada, le Brésil (São Paulo), l'Uruguay, l'Argentine, la France et la Grande-Bretagne.

L'analyse des données a commencé en 1989, et les collaborateurs se réuniront en février 1990 pour présenter et comparer leurs résultats.

v) *Le cancer chez les Européens ayant émigré en Amérique du Sud* (D<sup>r</sup> D. M. Parkin, D<sup>r</sup> J. Kaldor et D<sup>r</sup> M. Khlat; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> E. Matos, Université de Buenos Aires; D<sup>r</sup> A. P. Mirra, registre du cancer de São Paulo, Brésil; D<sup>r</sup> H. Pracilio, Université nationale de La Plata, Argentine; D<sup>r</sup> E. de Stefani, Institut d'oncologie, Montevideo)

Dans plusieurs pays d'Amérique du Sud, le pays de naissance est consigné sur les certificats de décès et dans certains d'entre eux, les taux de mortalité par cancer sont suffisamment fiables pour que l'on puisse faire des estimations chiffrées en fonction du lieu de naissance. On dispose de renseignements émanant de trois pays: Argentine (données nationales et province de Buenos Aires), Brésil (São Paulo) et Uruguay. Les populations migrantes y sont en majorité d'origine européenne (Espagne, Portugal, Italie). Il est possible de comparer la mortalité par cancer chez celles-ci avec celle des populations de souche et des populations restées dans le pays d'origine. L'analyse des données sera terminée en 1989 et les résultats seront publiés en 1990.

## h) Le cancer chez l'enfant

i) *L'incidence internationale du cancer chez l'enfant* (D<sup>r</sup> D. M. Parkin et M. A. Bieber; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> G. Draper et M. C. Stiller, Childhood

<sup>8</sup> Armstrong, B. K., Woodings, T. L., Stenhouse, N. S. & McCall, M. G. (1983) *Mortality from Cancer in Migrants to Australia — 1962 to 1971*, Nedlands, University of Western Australia.

Cancer Research Group, Université d'Oxford, Royaume-Uni; Professeur B. Terracini, Université de Turin, Italie; D<sup>r</sup> J. Young, National Cancer Institute, Bethesda, MD, États-Unis d'Amérique)

Ce vaste projet collectif a été mené à terme en 1987, et les résultats en ont été publiés en 1988<sup>9,10</sup>. Les informations recueillies, à savoir des données sur l'incidence du cancer chez l'enfant émanant de registres du cancer sis dans plus de 50 pays, couvrent généralement la décennie 1970-79, quoiqu'il y ait eu plusieurs centres aient fourni des données plus récentes. Dans le cas de la plupart

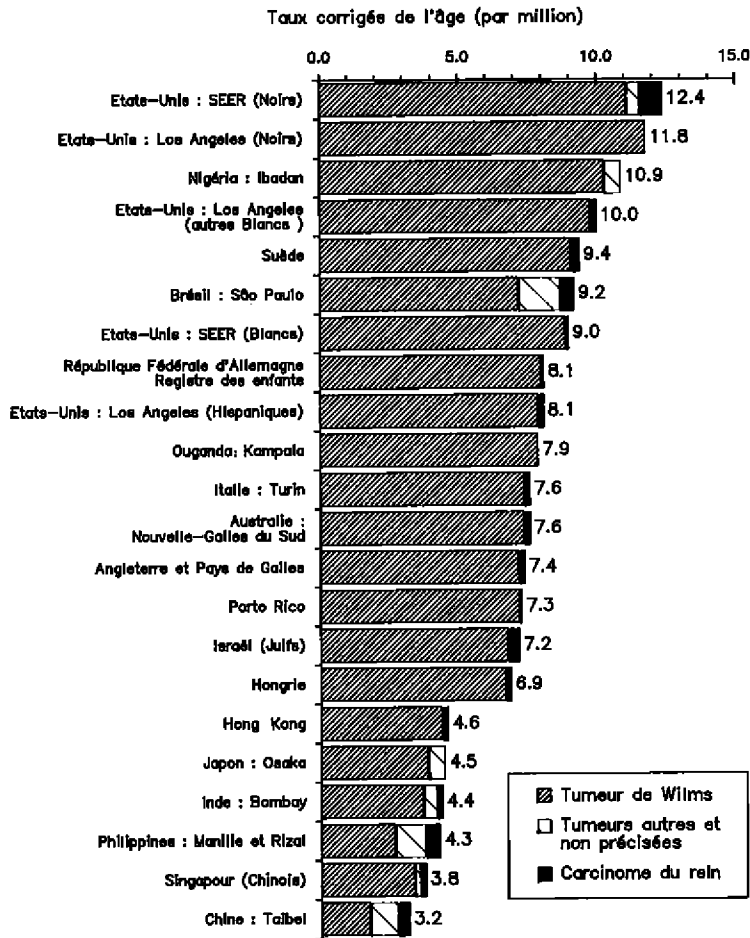


Fig. 4. Tumeurs malignes du rein chez les enfants (des deux sexes) : taux d'incidence corrigés de l'âge (par millions de cas)

<sup>9</sup> Parkin, D. M., Stiller, C. A., Draper, G. J., Bieber, C. A., Terracini, B. & Young, J. L., eds (1988) *International Incidence of Childhood Cancer* (CIRC, Publication scientifique N° 87), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer.

<sup>10</sup> Parkin, D. M., Stiller, C. A., Draper, G. J. & Bieber, C. A. (1988) *Int. J. Cancer*, 42, 511-520.

de ces centres, les taux d'incidence (par million d'enfants) ont pu être calculés; toutefois, pour 17 d'entre eux (situés en Afrique et en Asie essentiellement), la population à risque n'a pas été définie et l'on n'a pu calculer que la fréquence relative des différents types de tumeurs. Les tumeurs sont réparties en 12 grands groupes et 40 sous-groupes, en fonction de leur histologie essentiellement et sur la base du système de classification, au préalable remanié, du registre des tumeurs de l'enfant de Manchester (Royaume-Uni)<sup>11</sup>.

Outre une présentation détaillée des données émanant de chaque centre, l'ouvrage comporte un commentaire sur les résultats obtenus, ainsi que des références aux travaux précédemment publiés. Une série de tableaux récapitulatifs permet de comparer les taux corrigés de l'âge communiqués par les différents centres participants pour chacun des principaux cancers de l'enfant.

Afin de donner une idée de la fourchette des taux d'incidence observés, la figure 4 présente les taux corrigés de l'âge de l'incidence des tumeurs malignes du rein communiqués par 22 des registres participants. Il s'agit dans la majorité des cas de néphroblastomes (tumeurs de Wilms); les taux d'incidence observés chez certaines populations noires et ceux relevés par divers registres d'Asie orientale accusent une différence d'un facteur de un à trois au moins. L'hypothèse ancienne selon laquelle la tumeur de Wilms peut être considérée comme une «tumeur invariante» de l'enfance<sup>12</sup> — c'est-à-dire présentant une incidence relativement constante dans le monde entier — est manifestement erronée.

- ii) *Quelques cancers de l'enfant* (D<sup>r</sup> D. M. Parkin et Mme J. Nectoux; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> G. Draper et M. C. Stiller, Childhood Cancer Research Group, Université d'Oxford, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> J. W. Coebergh, Université Erasme, Rotterdam, Pays-Bas; D<sup>r</sup> J. M. Birch, Christie Hospital et Holt Radium Institute, Manchester, Royaume-Uni)

A partir de l'importante série de données recueillies pour l'étude sur l'incidence internationale du cancer de l'enfant, on procède actuellement à des analyses plus détaillées des différences géographiques et ethniques observées pour tels ou tels cancers. Une étude des lymphomes de l'enfant a été menée à bien et l'on travaille actuellement sur les leucémies et les tumeurs osseuses de l'enfant.

- i) *Étude nécropsique à long terme sur la mortalité par cancer à Trieste* (D<sup>r</sup> E. Riboli, D<sup>r</sup> A. J. Sasco et D<sup>r</sup> R. Saracci; avec le concours du D<sup>r</sup> G. Stanta, du D<sup>r</sup> M. Delendi et du Professeur L. Giarelli, Institut d'anatomie pathologique, Université de Trieste, Italie)

Depuis la fin des années 60, l'Institut d'anatomie pathologique, sous la direction du Professeur L. Giarelli, pratique de plus en plus d'autopsies de malades décédés dans les hôpitaux de la région. La proportion des sujets 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 dispose du diagnostic fondé sur les observations cliniques portées sur le certificat de décès et du diagnostic nécropsique.

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 à la suite d'examen

<sup>11</sup> Birch, J. M. & Marsden, H. B. (1987) *Int. J. Cancer*, **40**, 620-624.

<sup>12</sup> Innis, M. D. (1972) *Med. J. Austral.*, **1**, 18-20.



cliniques et/ou au vu des résultats de l'autopsie. L'analyse des données s'attache particulièrement à la détermination des taux de concordance et aux différents types d'erreurs en cas de désaccord entre les deux diagnostics. Des rapports préliminaires concernant certaines observations sur le cancer de l'estomac en phase précoce et sur le cancer du sein ont été publiés.

La prévalence à l'autopsie du cancer invasif de l'estomac était de 22 pour mille chez les hommes et de 16,7 pour mille chez les femmes âgés de 30 ans et plus. La prévalence du cancer de l'estomac à un stade précoce était dix fois inférieure à celle du cancer invasif.

La prévalence du cancer du sein à l'autopsie était de 118 pour mille femmes âgées de 35 ans et plus, se répartissant en: cancers du sein déjà diagnostiqués (87 pour mille); cancers du sein constatés fortuitement à l'autopsie après avoir été entièrement méconnus (14 pour mille); cancers du sein ayant fait l'objet d'un diagnostic erroné de nodule mammaire (17 pour mille).

Une analyse de grande ampleur portant sur plus de 30 000 autopsies est 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.

Une comparaison des diagnostics cliniques (tels qu'ils sont consignés sur les certificats de décès) et des diagnostics à l'autopsie montre que pour certaines localisations cancéreuses (par exemple les cancers du sein et du larynx), la plupart des cas — sinon tous — où le cancer a été la principale cause du décès ont été correctement diagnostiqués du vivant du malade. Mais pour plusieurs autres localisations cancéreuses (cancers du foie, de la vésicule biliaire et du pancréas par exemple), la proportion des erreurs de diagnostic est très élevée. Un rapport préliminaire a été publié sur des observations spécifiques concernant les tumeurs latentes du côlon et du rectum décelées pour la première fois à l'autopsie<sup>13</sup>. La prévalence globale à l'autopsie de cancers du côlon méconnus était de 8,46 pour mille chez les hommes âgés de 40 ans et plus et de 10,74 pour mille chez les femmes. Des résultats plus exhaustifs ont été présentés lors d'un colloque sur le rôle de l'autopsie en épidémiologie, dans la recherche médicale et en pratique clinique, qui s'est tenu à Trieste en juin 1989. Ce colloque a été organisé conjointement par le CIRC et l'Institut d'anatomie pathologique de l'Université de Trieste.

## 2. DÉTERMINATION DES RISQUES ENVIRONNEMENTAUX ET PROFESSIONNELS

### a) Cancérogénicité des particules inhalables (D<sup>r</sup> L. Simonato, D<sup>r</sup> R. Saracci, Mme R. Winkelmann et M. G. Ferro)

#### i) *Mésothéliome en Turquie centrale* (avec le concours du D<sup>r</sup> Y. I. Baris, Université Hacettepe, Ankara, et du D<sup>r</sup> P. Sébastien, Centre d'études et recherches de Charbonnages de France, Verneuil-en-Halatte, France)

Les résultats d'une nouvelle analyse de la relation dose-réponse entre l'exposition aux fibres d'érionite et l'incidence des mésothéliomes et des cancers bronchiques dans les villages affectés ont été présentés lors d'une réunion qui s'est tenue à Lyon en septembre 1987. La mortalité plus élevée

<sup>13</sup> Delenti, M., Gardiman, D., Riboli, E. & Sasco, A. J. (1989) *Lancet* (sous presse).

Tableau 3. Taux de mortalité spécifiques pour l'âge (pour 100 000 personnes-années) par mésothéliome pleural et cancer du poumon, à Karain et Sarihidir (en fonction de l'exposition cumulée pour les deux sexes confondus)<sup>a</sup>

Exposition cumulée (fibres, année/ml)	Mortalité par mésothéliome pleural		Mortalité par cancer du poumon		Mortalité par l'un et l'autre	
	Taux	Nombre de décès	Taux	Nombre de décès	Taux	Nombre de décès
≤ 0,2	336	1	336	1	671	2
≤ 0,3	773	6	0	0	773	6
≤ 0,4	905	6	151	1	1056	7
> 0,4	705	4	881	5	1587	9
Total	738	17	304	7	1041	24

<sup>a</sup> On suppose que la première exposition a eu lieu à la naissance.

par mésothéliome pleural et cancer du poumon observée chez les habitants des villages de Karain et Sarihidir est étroitement corrélée à la dose cumulative de fibres, ainsi qu'il ressort du tableau 3. Les équations de régression sont les suivantes:

- Pour le mésothéliome pleural:  $\text{taux}/10^5 = -245,3 + 1241 \text{ fibres, année/ml}$ .
- Pour les deux localisations confondues:  $\text{taux}/10^5 = 38,6 + 3029 \text{ fibres, année/ml}$ .

Outre ces recherches étiologiques, le lancement d'un programme d'intervention et de surveillance en faveur de la population exposée est actuellement à l'étude.

- ii) *Exposition à la silice et cancer du poumon* (avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> W. H. Mehnert, D<sup>r</sup> W. Staneczek et D<sup>r</sup> M. Mohner, registre national du cancer de l'Institut central de recherche sur le cancer, Berlin-Est; D<sup>r</sup> G. Konetzke et D<sup>r</sup> B. Beck, Institut central de médecine du travail de la République démocratique allemande; D<sup>r</sup> W. Muller et D<sup>r</sup> W. Ahlendorf, Direction de la médecine du travail, Gera, République démocratique allemande)

Les résultats de l'étude de cohorte sur des ouvriers de la poterie au Royaume-Uni et l'analyse de la mortalité réalisée à partir d'une étude sur des ouvriers travaillant dans des carrières d'ardoise en République démocratique allemande sont désormais disponibles et seront reproduits dans une publication scientifique du CIRC qui paraîtra prochainement, en même temps que des travaux antérieurs effectués par d'autres membres du groupe de travail sur l'exposition à la silice et le cancer du poumon. Un aspect intéressant de ce projet de portée internationale est qu'il a permis, comme on le voit au tableau 4, de regrouper plusieurs études sur des travailleurs exposés à la silice dans des industries se caractérisant par une contamination faible, voire nulle, par d'autres cancérogènes pulmonaires notoires.

- iii) *Mortalité par cancer chez les travailleurs des mines d'or* (avec le concours du D<sup>r</sup> B. Javelaud, Société des mines et produits chimiques de Salsigne, France, et du D<sup>r</sup> J. J. Moulin, Institut national de recherche et de sécurité, Vandœuvre-lès-Nancy, France)

Tableau 4. Etudes sur des travailleurs exposés à la silice dans des industries peu contaminées ou non contaminées par des cancérogènes pulmonaires notoires

Population étudiée	Risque relatif global	Temps écoulé depuis la première exposition	Durée de l'exposition	Dose estimative
Ouvriers du granit (Koskela <i>et al.</i> )	1,56*	+	n.d.	n.d.
Ouvriers des carrières d'ardoise (Mehnert, 1989)	1,1 1,8 silicotiques 0,9 non silicotiques	+ + +	+	-
Ouvriers de la céramique (Lagorio <i>et al.</i> )	2,0* 3,9* silicotiques 1,4 non silicotiques	n.d.	±	n.d.
Ouvriers de la poterie (Thomas <i>et al.</i> )	1,2* 1,8* appareils sanitaires	-	-	+
Ouvriers de la poterie (Winter <i>et al.</i> )	1,3*	n.d.	n.d.	±

\* : statistiquement significatif au niveau de 0,05

+ : association positive; - : association négative

± : association incertaine; n.d. : non disponible

Source: Simonato, L. & Saracci, R. (1989) In: Simonato, L., Fletcher, A. C., Saracci, R. & Thomas, T., eds. *Occupational Exposure to Silica and Cancer Risk* (CIRC, Publication scientifique N° 97), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer (sous presse).

Une cohorte de quelque 2000 travailleurs ayant été, à un moment ou à un autre depuis 1955, employés pendant trois mois au moins à la mine d'or et à l'usine de la Société des mines et produits chimiques de Salsigne (France), a été constituée au cours de l'année 1988. La collecte des données sur la mortalité est achevée et l'analyse sera menée à bien avant la fin de 1989.

#### b) Risque cancérogène des expositions professionnelles

- i) *Exposition au chlorure de vinyle monomère* (D<sup>r</sup> L. Simonato, D<sup>r</sup> R. Saracci, D<sup>r</sup> K. A. L'Abbé, M. G. Ferro et Mme R. Winkelmann; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> A. Andersen, registre norvégien du cancer, Oslo; D<sup>r</sup> S. Belli et D<sup>r</sup> R. Pirastù, Institut national de la santé, Rome; D<sup>r</sup> G. Engholm, Bygghälsan, Danderyd, Suède; D<sup>r</sup> L. Hagmar, hôpital universitaire de Lund, Suède; D<sup>r</sup> I. Lundberg, hôpital Karolinska de Stockholm; Professeur S. Langard, hôpital central Telemark, Porsgrunn, Norvège; D<sup>r</sup> N. Tenkhoff, Leitender Werksarzt der Hüls AG, Marl, République fédérale d'Allemagne; D<sup>r</sup> P. Thomas, Employment Medical Advisory Service, Bootle, Royaume-Uni)

La mise en commun des études européennes sur les ouvriers affectés à la production du chlorure de vinyle est presque achevée. Des collaborateurs en France, en Espagne et en République fédérale d'Allemagne ont dû en fin de compte renoncer à participer en raison de difficultés d'organisation. La population étudiée, soit maintenant au total 14 000 personnes environ, fera l'objet d'une analyse à la fin de 1989. Une estimation approximative des niveaux d'exposition passés a été faite: on l'utilise actuellement pour rechercher les relations exposition-réponse.

- ii) *Exposition au styrène* (D<sup>r</sup> L. Simonato, D<sup>r</sup> R. Saracci, D<sup>r</sup> M. Kogevinas et Mme R. Winkelmann; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> A. Andersen, registre norvégien du cancer, Oslo; D<sup>r</sup> A. Astrup-Jensen, Institut danois de technologie, Taastrup, Danemark; D<sup>r</sup> M. Biocca, Institut de santé publique, Rome; D<sup>r</sup> R. Frentzel-Beyme, Institut d'épidémiologie et de biométrie, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne; D<sup>r</sup> K. Kurppa, Institut de médecine du travail, Helsinki; D<sup>r</sup> I. Lundberg, hôpital Karolinska, Stockholm; D<sup>r</sup> E. Lynge, registre danois du cancer, Copenhague; D<sup>r</sup> B. Pannett, MRC Environmental Epidemiology Unit, hôpital général de Southampton, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> P. Thomas, Employment Medical Advisory Service, Bootle, Royaume-Uni)

Un groupe de travail a été créé, permettant à des chercheurs de sept pays européens de collaborer à la collecte et à l'évaluation des données disponibles sur l'exposition au styrène, principalement dans le cadre de la fabrication du complexe verre-résine. Il faudrait que l'étude épidémiologique porte sur une population globale de 20 000 ouvriers environ. L'étude de faisabilité a été menée à bonne fin et lors de sa deuxième réunion (30-31 mars 1989, Lyon), le groupe de travail a évalué les données sur l'exposition et examiné le protocole de l'étude. On disposera de données sur la mortalité pour toutes les cohortes, mais les renseignements concernant l'incidence ne pourront être recueillis que dans certains pays seulement. La collecte des données devrait être achevée à la fin de 1990.

- iii) *Risque de cancer chez les soudeurs* (D<sup>r</sup> L. Simonato, Mme R. Winkelmann, M. G. Ferro et D<sup>r</sup> R. Saracci; avec le concours de l'OMS/EURO, de la Commission des communautés européennes et des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> A. Andersen, registre norvégien du cancer, Oslo; D<sup>r</sup> K. Anderson et D<sup>r</sup> J. Peto, Institute of Cancer Research, Sutton, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> N. Becker et D<sup>r</sup> J. Claude, Institut d'épidémiologie et de biométrie, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne; D<sup>r</sup> A. C. Fletcher et D<sup>r</sup> C. Gray, Université de Birmingham, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> M. Gérin, Montréal, Canada; D<sup>r</sup> K. Kurppa, Institut de médecine du travail, Helsinki; D<sup>r</sup> S. Langard, hôpital central Telemark, Porsgrunn, Norvège; D<sup>r</sup> F. Merlo, Institut national de recherche sur le cancer, Gênes, Italie; D<sup>r</sup> J.-J. Moulin et M. P. Wild, Institut national de recherche et de sécurité, Vandœuvre-lès-Nancy, France; D<sup>r</sup> M. L. Newhouse, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres; D<sup>r</sup> B. Sjögren, Conseil national de l'hygiène et de la sécurité du travail, Solna, Suède; D<sup>r</sup> K. Stages-Hansen, hôpital universitaire d'Odense, Danemark)

Le CIRC a assuré la coordination d'une étude de cohorte multicentres qui a permis de mettre à jour et de regrouper les informations disponibles sur la mortalité et l'incidence du cancer chez les soudeurs. La population étudiée comptait 11 092 ouvriers travaillant comme soudeurs dans 135 sociétés sises dans huit pays européens; au cours de la période de suivi, 1093 décès ont été

Tableau 5. Mortalité par cancer du poumon chez des soudeurs, en fonction du nombre d'années écoulées depuis la première exposition. Les données sont présentées sous forme de rapports comparatifs de mortalité (SMR); les intervalles de confiance (95 %) sont présentés entre parenthèses.

Sous-groupe	Années écoulées depuis la première exposition				Total
	0-9	10-19	20-29	30+	
Soudeurs employés sur des chantiers navals	508 (165-1185)	141 (52-306)	161 (94-257)	63 (27-123)	126 (88-174)
Soudeurs ayant travaillé sur de l'acier doux	135 (37-345)	162 (81-290)	186 (93-333)	207 (113-348)	178 (127-243)
Soudeurs ayant à un moment ou à un autre travaillé sur de l'acier inoxydable	104 (34-243)	107 (55-186)	132 (70-226)	194 (89-369)	128 (91-175)
Soudeurs ayant surtout travaillé sur de l'acier inoxydable	64 (8-232)	88 (29-206)	126 (51-260)	312 (115-679)	123 (75-190)

enregistrés. La mortalité par toutes causes pour l'ensemble de la cohorte a été faible (SMR = 93). Une augmentation de la mortalité a été observée pour l'ensemble des néoplasmes (obs. = 303, SMR = 113, IC 95%: 100-126); elle s'explique essentiellement par le risque accru de cancer du poumon (obs. = 116, SMR = 134, IC 95%: 110-160). Compte tenu des caractéristiques différentes des milieux de travail considérés, quatre sous-groupes ont été identifiés: soudeurs ayant travaillé sur des chantiers navals, soudeurs ayant travaillé sur de l'acier doux, soudeurs ayant à un moment ou à un autre travaillé sur de l'acier inoxydable, et enfin, soudeurs ayant essentiellement travaillé sur de l'acier inoxydable. La mortalité par cancer du poumon était élevée pour tous les sous-groupes (voir tableau 5) et dans le cas des trois derniers, la mortalité augmentait en même temps que la durée écoulée depuis la première exposition. Aucune association n'a été constatée avec d'autres paramètres d'exposition, et des analyses effectuées en fonction des doses cumulées d'exposition aux vapeurs totales, au chrome total, au chrome[VI] et au nickel n'ont pas réussi à démontrer que ces expositions avaient un effet sur la mortalité par cancer du poumon.

- iv) *Registre international des personnes exposées aux herbicides et contaminants phénoxyacides* (D<sup>r</sup> R. Saracci, D<sup>r</sup> M. Kogevinas, D<sup>r</sup> K. A. L'Abbé et Mme R. Winkelmann; avec le concours du National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) et des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> H. Becher, registre allemand du cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne; D<sup>r</sup> P. Bertazzi, Clinica del Lavoro Luigi Devoto, Université de Milan, Italie; D<sup>r</sup> H. B. Bueno de Mesquita, Institut national de santé publique et de protection de l'environnement, Bilthoven, Pays-Bas; D<sup>r</sup> D. Coggon, MRC Environmental Epidemiology Unit, Southampton, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> M. Fingerhut, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH, Etats-Unis d'Amérique; Mme L. M. Green, Ontario Hydro, Toronto, Canada; D<sup>r</sup> T. Kauppinen, Institut de médecine du travail, Helsinki; D<sup>r</sup> M. Littorin, Université de Lund, Suède; D<sup>r</sup> E. Lynge, registre danois du

cancer, Copenhague; D<sup>r</sup> J. D. Mathews, Menzies School of Health Research, Casuarina, Australie; D<sup>r</sup> M. Neuberger, Institut d'hygiène du milieu, Vienne; D<sup>r</sup> N. Pearce, faculté de médecine de Wellington, Nouvelle-Zélande; M. P. Thomas, Health and Safety Executive, Bootle, Royaume-Uni)

L'objectif global de ce projet, réalisé conjointement par le CIRC et le NIEHS, est de mettre en place et d'assurer le fonctionnement d'un registre international des personnes exposées aux herbicides et contaminants phénoxyacides, et notamment aux dibenzo-*p*-dioxines chlorées. Ce registre est un outil de base pour la surveillance d'éventuels effets à long terme sur la santé, les cancers en particulier. Les expositions professionnelles retiennent particulièrement l'attention, et les catégories de sujets visées sont les ouvriers ayant travaillé dans le passé ou travaillant actuellement dans des usines réalisant la synthèse du 2,4-D et du 2,4,5-T et d'herbicides apparentés, ainsi que les utilisateurs de ces herbicides (par exemple les personnes employées à la pulvérisation le long des voies ferrées, dans l'agriculture et la sylviculture). A l'heure actuelle, dix pays au total participent au projet. Un protocole commun est appliqué pour l'acquisition des données sur l'exposition et le suivi, et une analyse préliminaire est en cours. Le registre, créé en 1984, compte actuellement 19 000 sujets environ.

v) *Etude internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs des laboratoires de recherche en biologie* (D<sup>r</sup> A. J. Sasco, D<sup>r</sup> C. S. Muir et D<sup>r</sup> R. Saracci)

La survenue d'une série de cancers rares à l'Institut Pasteur à Paris a donné lieu, en mai 1986, à la création d'une commission d'enquête présidée par le Professeur Jean Bernard; le Centre international de recherche sur le cancer a été invité à participer aux travaux de cette commission. Très vite, il est apparu qu'une éventuelle relation entre travail de laboratoire et survenue de cancers spécifiques serait difficile à établir avec certitude, et impossible à réfuter, si l'étude portait sur un seul centre de recherche. Il a donc été demandé au CIRC d'envisager la possibilité de réaliser une étude internationale en collaboration dans un certain nombre de centres de recherche dans le monde entier.

Lors d'une réunion préliminaire tenue au CIRC en février 1987, on a réfléchi à l'intérêt que présenterait une telle étude. Au préalable, une analyse de la littérature<sup>14</sup> consacrée aux risques que présente pour la santé le travail de laboratoire avait montré qu'il existe très peu d'études sur les risques de cancer encourus par les personnes travaillant dans les laboratoires de recherche, à l'exception des chimistes, pour qui le risque de leucémie et de lymphome est accru. Un programme en trois étapes a été arrêté, comme suit:

- une étude rétrospective de cohorte (qui doit commencer en 1990)
- une étude prospective de cohorte, avec réévaluation périodique de l'exposition et des effets (qui doit commencer en 1991 et se poursuivre jusqu'en 2016)
- des études cas-témoins internes à la cohorte

L'objectif de l'étude proposée est de vérifier s'il existe effectivement une surmortalité et/ou une surincidence de cancers chez les personnes qui travaillent dans des laboratoires de recherche biologique, soit en général, soit pour des localisations particulières, en s'attachant notamment à l'histologie des tumeurs et à l'âge de survenue. On s'intéressera tout particulièrement aux domaines nouveaux de la recherche, tels que la biologie moléculaire et le génie génétique. On n'en négligera pas pour autant d'examiner d'autres agents (cancérogènes chimiques, agents mutagènes, rayon-

<sup>14</sup> Sasco, A. J. (1989) *Médecine/sciences* 5, 489-498.

nements) qui peuvent se rencontrer au laboratoire et dont les effets sur la santé humaine (dans les conditions du travail en laboratoire) n'ont pas encore été parfaitement appréciés.

Un financement ayant été obtenu au titre du programme «l'Europe contre le cancer» de la CEE, une étude de faisabilité est en cours depuis septembre 1988. Ses buts sont les suivants:

- 1) mieux définir les expositions passées et présentes dans le contexte des laboratoires;
- 2) identifier des cohortes potentielles dans chaque pays participant et trouver le meilleur moyen d'assurer le suivi des sujets qui en feront partie;
- 3) choisir les méthodes les plus appropriées pour évaluer l'incidence et/ou la mortalité par cancer.

Le protocole de l'étude de faisabilité a été discuté lors d'une réunion qui s'est tenue au CIRC en janvier 1989. Quinze participants extérieurs, représentant 11 pays (République fédérale d'Allemagne, Australie, Canada, Etats-Unis d'Amérique, Finlande, France, Irlande, Italie, Suède, Suisse, Royaume-Uni) étaient présents. Les Pays-Bas et le Danemark ont aussi fait connaître leur intention de collaborer à l'étude.

Les conclusions de l'étude de faisabilité seront disponibles à la fin de 1989, si bien que l'étude rétrospective de cohorte pourra être lancée en 1990.

### c) Tabagisme et cancer

Le rôle joué par le tabagisme dans la survenue du cancer du poumon est désormais parfaitement établi, mais beaucoup reste à faire pour mieux cerner l'importance de la fumée de tabac présente dans l'environnement (tabagisme passif), pour trouver comment amener les fumeurs à changer leurs habitudes (voir ci-après, et section I.7.a.ii), pour déterminer le rôle joué par le tabac dans d'autres cancers (voir sections I.3.h.i et I.3.k.i), pour évaluer les prédispositions individuelles (voir section I.6) et pour identifier les mécanismes par lesquels le tabac pourrait exercer ses effets (voir sections I.3.c.i et II.3.h).

- i) *Le tabagisme passif et les cancers des voies respiratoires* (D<sup>r</sup> E. Riboli et D<sup>r</sup> R. Saracci; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> C. Gonzales, hôpital Sant Jaume I Santa Magdalena, Mataro, Barcelone, Espagne; D<sup>r</sup> G. Pershagen, Institut national de médecine environnementale, Stockholm; D<sup>r</sup> N. Segnan, Département d'épidémiologie, Université de Turin, Italie; D<sup>r</sup> F. Levi, Institut de médecine sociale et préventive, Lausanne, Suisse; Professeur G. R. Howe, Unité d'épidémiologie, Institut national du cancer du Canada, Toronto, Canada; D<sup>r</sup> Y. T. Gao, Institut du cancer de Shanghai, République populaire de Chine; Professeur D. Trichopoulos, Département d'hygiène et d'épidémiologie, Université d'Athènes; Professeur C. Vutuc, Institut de médecine sociale, Université de Vienne; D<sup>r</sup> S. Benhamou, INSERM (U 287), Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; D<sup>r</sup> L. Le Marchand, Cancer Center of Hawaii, Honolulu, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> W. Ahrens, Institut brémois de recherche en médecine préventive et sociale, Brême, République fédérale d'Allemagne; Mme M. Blettner, Department of Community Health, Université de Liverpool, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> L. Simonato, Centre de cancérogenèse environnementale, Université de Padoue, Italie; D<sup>r</sup> R. Mak, faculté de médecine, Gand, Belgique; D<sup>r</sup> S. C. Darby, Imperial Cancer Research Fund, Radcliffe Infirmary, Oxford, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> W. Zatonski, Institut d'oncologie Curie-Sklodowska,

Varsovie; D<sup>r</sup> F. E. van Leeuwen, Institut du cancer des Pays-Bas, Amsterdam, Pays-Bas; D<sup>r</sup> S. K. Jindal, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, Inde)

Une enquête méthodologique sur l'exposition (telle que décrite par les intéressés eux-mêmes) à la fumée de tabac présente dans l'environnement (FTE) et sur les indicateurs biologiques de l'exposition a été menée à bien en 1987<sup>15</sup>. Les résultats obtenus montrent que les non-fumeurs savent rendre compte de manière assez exacte d'expositions récentes à la FTE. La proportion de sujets se disant non-fumeurs ayant probablement fumé dans les quelques jours précédant l'entretien était très faible (3% environ) d'après les résultats de dosages de la cotinine dans l'urine.

Cette enquête a apporté de précieux renseignements d'ordre méthodologique à partir desquels il sera possible de planifier une vaste étude collective sur le cancer du poumon chez les non-fumeurs. Des chercheurs intéressés par ce projet se sont réunis à trois reprises. Un questionnaire unique sur l'exposition à la FTE a été adopté, ainsi qu'un protocole de base commun. Tous les centres participants étudieront des sujets n'ayant jamais fumé. Quelques-uns d'entre eux prendront aussi des fumeurs en considération.

Dans le cadre de ces recherches, il sera également tenu compte des facteurs de risque potentiels ci-après: profession, consommation de carotène et de vitamine A, rayonnement ambiant et pollution de l'air. Le tableau 6 rend compte de certaines caractéristiques des études entreprises dans les centres participants. Les travaux ont commencé en 1988-89 en Espagne, au Royaume-Uni (Cornouailles et Devon), en République fédérale d'Allemagne et en Grèce. Dans les autres centres, les entretiens avec les cas et les témoins devraient débiter vers la fin de 1989.

- ii) *Tabagisme et alcoolisme chez les adolescents français* (D<sup>r</sup> A. J. Sasco et Mme D. Pobel; avec le concours de Mme M. Jambon, Association de lutte étudiante contre le cancer, Lyon, France)

Dans le cadre d'une étude en cours, on effectue des recherches sur le tabagisme chez des élèves âgés de 11 à 18 ans. En 1985, 2600 jeunes de 11 à 15 ans fréquentant 16 collèges représentatifs de Lyon et de sa région ont répondu à un questionnaire détaillé sur leurs habitudes tabagiques, les raisons pour lesquelles ils fument et leur attitude vis-à-vis de l'éducation pour la santé. L'analyse des données a montré une forte prévalence de fumeurs, augmentant régulièrement avec l'âge. Une enquête analogue a été faite au début de 1988 dans le but d'étudier l'évolution du tabagisme chez les adolescents français. Certaines de ces écoles ont alors été réparties en deux groupes comparables qui ont fait l'objet d'une campagne d'éducation pour la santé en fonction d'un calendrier précis, de manière à évaluer l'efficacité de l'intervention. Les résultats définitifs devraient être connus en 1990.

En 1988-1989, une autre enquête a été réalisée chez des élèves plus âgés (15 à 18 ans) dans cinq lycées représentatifs de la région lyonnaise; elle était axée non seulement sur le tabagisme, mais aussi sur la consommation de boissons alcoolisées et de drogues illicites. Les données seront analysées à la fin de 1989.

- d) *Deuxième cancers à la suite d'une chimiothérapie* (D<sup>r</sup> J. Kaldor et Mme A. Arslan; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> P. Band, Cancer Control Agency of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; D<sup>r</sup> J. Bell, Thames Cancer Registry, Sutton, Royaume-

<sup>15</sup> Saracci, R. & Riboli, E. (1989) *Mutat. Res.*, 222, 117-127.



Tableau 6. Synopsis des études réalisées dans le cadre du projet international du CIRC sur le cancer du poumon chez les non-fumeurs

Lieu	Année de démarrage	Durée (années)	Sujets d'étude (H = hommes, F = femmes)		Nombre de cas attendu chez les non-fumeurs		Type de témoins	Critères d'appariement <sup>a</sup>	Nombre de témoins par cas
			Fumeurs	Non-fumeurs <sup>b</sup>	Par an	Au total			
Barcelone Espagne	1989	2	F	H+F	70	140	Population, hôpital	Zone	2
Stockholm Suède	1989	3	-	H+F	30	90	Population	Zone	3
Turin Italie	1989	2	H+F	H+F	70	140	Population (hôpital)	Zone	2
Lausanne Suisse	1989	3	-	H+F	30	90	Hôpital, population	Hôpital	2
Canada	1990	5	-	H+F	50	250	Population	Zone	2
Shanghai Chine	1989	2	-	H+F	250	500	Population	Zone	1
Athènes Grèce	1989	2	F	H+F	50	100	Hôpital, visiteurs à l'hôpital	Pas d'appariement	2
Vienne Autriche	1989	2	-	F	50	100	Hôpital (population)		2
Paris France	1989	2	F	H+F	40	80	Hôpital	Zone	2
Hawaii Etats-Unis	1989	3	-	H+F	100	300	Population	Groupe ethnique	2
Brême RF d'Allemagne	1988	2	H+F	H+F	40-50	80-100	Population		1
Padoue Italie	1989	3	H+F	H+F	130	390	Population		2
Gand Belgique	1988	3	H+F	H+F	30	90	Hôpital, visiteurs à l'hôpital		2-4
Varsovie Pologne	1990	3	-	H+F	45	135	Population		2
Pays-Bas	1990	3	-	H+F	100	300	Population	Zone	2
Chandigarh Inde	1990	2	H+F	H+F	60	120	Visiteurs à hôpital	Religion, âge, sexe	2

<sup>a</sup> Les cas et les témoins seront appariés quant à l'âge et au sexe dans tous les centres, sauf en Grèce

<sup>b</sup> Les fumeurs occasionnels sont comptabilisés avec les non-fumeurs

Uni; Mme V. Blair, Northeastern Cancer Registry, Manchester, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> R. Cartwright, Yorkshire Regional Cancer Organisation, Leeds, Royaume-Uni; Professeur N. W. Choi, Manitoba Cancer Treatment and Research Foundation, Winnipeg, Manitoba, Canada; D<sup>r</sup> E. A. Clarke, Ontario Cancer Treatment and Research Foundation, Toronto, Ontario, Canada; D<sup>r</sup> J. Cuzick, Imperial Cancer Research Fund, Londres; D<sup>r</sup> N. E. Day, Medical Research Council, Cambridge, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> M. Fiorentino, hôpital civil de Padoue, Italie; D<sup>r</sup> P. Fraser, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres; D<sup>r</sup> M. Hakama et D<sup>r</sup> S. Karjalainen, registre finlandais du cancer, Helsinki; D<sup>r</sup> M. Henry-Amar, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; D<sup>r</sup> M. Koch, registre du cancer, Edmonton, Alberta, Canada; D<sup>r</sup> F. Langmark, registre norvégien du cancer, Oslo; D<sup>r</sup> W. H. Mehnert, registre national du cancer, Berlin-Johannisthal; D<sup>r</sup> F. Neal, Weston Park Hospital, Sheffield, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> F. Petterson, hôpital Karolinska, Stockholm; D<sup>r</sup> R. Pfeiffer, clinique universitaire, Essen, République fédérale d'Allemagne; D<sup>r</sup> V. Pompe-Kirn, registre du cancer de Slovénie, Ljubljana, Yougoslavie; D<sup>r</sup> P. Prior, registre du cancer de Birmingham, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> C. Sebban et D<sup>r</sup> D. Assouline, hôpital Edouard Herriot, Lyon, France; D<sup>r</sup> M. Stovall et D<sup>r</sup> S. Smith, Université du Texas, Houston, TX, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> H. H. Storm, registre danois du cancer, Copenhague; D<sup>r</sup> F. van Leeuwen, Institut néerlandais du cancer, Amsterdam)

i) *Etudes cas-témoins sur les deuxièmes cancers*

La collecte des données pour les études cas-témoins collectives internationales sur les deuxièmes cancers après chimiothérapie cytostatique s'est achevée dans le courant de 1988 et les analyses statistiques ont commencé. Dans le cadre de deux études sur la leucémie faisant suite à un cancer de l'ovaire d'une part et à une maladie de Hodgkin d'autre part<sup>16</sup>, on a identifié plus de 270 malades atteints de leucémie, ainsi que trois témoins appariés par cas, et on a cherché à mettre en évidence le rôle joué par le traitement du premier cancer dans l'étiologie de la leucémie. Ces études ont clairement établi que c'est la chimiothérapie, et non la radiothérapie, qui joue un rôle prépondérant en tant qu'agent leucémogène (voir tableau 7).

Dans le cadre de l'étude sur la leucémie faisant suite à une maladie de Hodgkin, on a constaté

Tableau 7. Risque relatif de leucémie aiguë ou non lymphocytaire par catégorie de traitement du premier cancer (nombre de cas entre parenthèses)

Premier cancer	Traitement			
	Chirurgie uniquement	Radiothérapie, pas de chimiothérapie	Chimiothérapie, pas de radiothérapie	Radiothérapie et chimiothérapie
Maladie de Hodgkin	—	1,0 (11)	9,0* (30)	7,7* (108)
Cancer de l'ovaire	1,0 (6)	1,6 (15)	12,0* (41)	9,8* (39)

\*  $P < 0,001$  par comparaison avec la catégorie de référence

<sup>16</sup> Kaldor, J. M., Day, N. E., *et al.* (soumis pour publication).

Tableau 8. Risque relatif<sup>a</sup> que présentent certains médicaments leucémogènes utilisés pour le traitement du cancer de l'ovaire, par catégories de dose totale (nombres de cas entre parenthèses)

Médicament	Groupe ayant reçu une dose faible <sup>b</sup>	Groupe ayant reçu une dose forte <sup>b</sup>
Chlorambucil	14* (2)	23** (5)
Cyclophosphamide	2,2 (4)	4,1 (8)
Melphalan	12* (9)	2,3** (17)
Thio-TEPA	8,3* (4)	9,7** (5)
Tréosulphan	3,6 (1)	33** (7)

<sup>a</sup> Par rapport à l'absence de chimiothérapie

<sup>b</sup> Définie par rapport à la dose médiane administrée aux témoins

\*  $p < 0,05$  (test bilatéral)

\*\*  $p < 0,01$  (test bilatéral)

qu'une polychimiothérapie de type MOPP (comprenant de la procarbazine et de la moutarde à l'azote mais aucun autre agent alkylant) était associée à un risque multiplié par 5 jusqu'à 6 cycles de traitement, et multiplié par 14 au-delà de 6 cycles. Contrairement à ce qui était ressorti de certaines études antérieures, aucune synergie importante entre radiothérapie et chimiothérapie n'est apparue. Toutefois, parmi les patients traités par chimiothérapie, ceux ayant reçu entre 10 et 20 Gy au niveau de la moelle osseuse avaient un risque de leucémie à peu près trois fois plus élevé que les malades ayant reçu soit moins de 10 Gy, soit plus de 20 Gy. Cette étude a également établi que la splénectomie multipliait par deux le risque de leucémie, et que le risque persistait jusqu'à huit années après la dernière chimiothérapie.

La survenue d'une leucémie après cancer de l'ovaire a été nettement associée à cinq agents alkylants différents administrés seuls pour traiter la tumeur ovarienne. Parmi ces agents, le melphalan, le cyclophosphamide, le tréosulphan et le chlorambucil avaient déjà été identifiés comme leucémogènes pour l'homme dans de précédentes études. Quant au cinquième, le thio-TEPA, il n'avait pas encore été établi qu'il pouvait induire la leucémie chez l'homme. Une augmentation du risque de leucémie a également été associée à l'administration simultanée d'adriamycine et de cisplatine. Pour ces cinq médicaments, dont chacun a été identifié comme leucémogène, un gradient de risque apparaissait nettement entre deux catégories de doses totales, définies par rapport à la dose médiane chez des témoins (voir tableau 8).

Les analyses statistiques portant sur les études cas-témoins sur le cancer du poumon après maladie de Hodgkin et sur le cancer de la vessie après cancer de l'ovaire se poursuivent. Des analyses complémentaires concernant les études sur la leucémie sont également en cours: elles ont pour but d'évaluer la valeur prédictive de la toxicité pour la moelle osseuse utilisée comme indicateur du risque ultérieur de leucémie, et d'étudier les aspects temporels du risque de leucémie.

- ii) *Etudes des altérations de l'ADN après chimiothérapie* (voir aussi la section 3.i.i) (D<sup>r</sup> J. Kaldor et D<sup>r</sup> C. Wild; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> A. M. Fichtinger-Schepman, laboratoire de biologie médicale TNO, Rijswijk, Pays-Bas; D<sup>r</sup> R. Somers et D<sup>r</sup> F. E. van Leeuwen, Institut néerlandais du cancer, Amsterdam, Pays-Bas; D<sup>r</sup> A. Hagenbeek et D<sup>r</sup> G. Stoter, Centre anticancéreux Daniel den Hoed,

Rotterdam, Pays-Bas; D<sup>r</sup> D. Bron, Institut Jules Bordet, Bruxelles; D<sup>r</sup> P. Carde, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; D<sup>r</sup> G. ten Bokkel Huinink, hôpital Antoni Van Leeuwenhoek, Amsterdam, Pays-Bas; D<sup>r</sup> W. Jones, Cookridge Hospital, Leeds, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> S. Kaye, Gartnavel General Hospital, Glasgow, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> D. Sleijfer, Groningen, Pays-Bas)

La réaction des agents chimiothérapeutiques alkylants avec l'ADN cellulaire est probablement le processus qui, pour l'essentiel, est à l'origine de leurs effets cytotoxiques et cancérigènes. Des techniques biochimiques et cytogénétiques récemment mises au point permettent d'évaluer directement les altérations de l'ADN *in vivo* dans des lymphocytes périphériques et dans d'autres tissus et d'étudier le lien entre lésions de l'ADN et effets à long terme de la chimiothérapie. Des études ont été entreprises en collaboration avec l'Organisation européenne de recherche et de traitement du cancer (groupes lymphomes et affections génito-urinaires) en vue d'étudier les bases méthylées chez des sujets atteints de maladie de Hodgkin d'une part, et les adduits du cisplatine chez des sujets atteints d'un cancer du testicule d'autre part, ainsi que d'évaluer la mesure dans laquelle il est possible de prévoir l'efficacité clinique de la chimiothérapie par dosage des adduits.

- iii) *Effets génétiques sur la descendance de sujets atteints d'un cancer* (D<sup>r</sup> J. Kaldor; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> J. J. Mulvihill, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> G. J. Draper, Université d'Oxford, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> S. J. Durako, Westat Inc., Rockville, MD, Etats-Unis d'Amérique)

La radiothérapie et la chimiothérapie utilisant des agents mutagènes ont, dans la période récente, permis de traiter avec succès des sujets jeunes atteints de cancer; dès lors, on est fondé à se demander si les cellules germinales ne risquent pas de s'en trouver altérées et si des effets nocifs ne sont pas susceptibles de se manifester dans la descendance des survivants. Les réponses à ces questions sont d'un intérêt majeur pour le conseil aux malades, mais aussi pour l'évaluation de la sensibilité humaine à la mutagenèse des cellules germinales. Pour aborder correctement le problème, il convient d'étudier un grand nombre de sujets, et la coopération internationale est le seul moyen d'y parvenir. Le protocole d'une étude en collaboration a été élaboré, et une réunion de participants éventuels s'est tenue à Lyon en mai 1989. On est maintenant en train de mettre définitivement au point le protocole, et de rechercher un financement pour cette étude.

- e) **Composés N-nitrosés: évaluation de l'exposition et cancérogénicité** (D<sup>r</sup> H. Ohshima, D<sup>r</sup> B. Pignatelli, D<sup>r</sup> S. Calmels, D<sup>r</sup> C. Malaveille, D<sup>r</sup> M. Friesen, D<sup>r</sup> D. Shuker, Mme V. Prévost, Mme I. Brouet, Mlle F. El-Ghissassi, D<sup>r</sup> C.-S. Chen, Mme A. Hautefeuille, M. P. Thuillier, D<sup>r</sup> D. M. Parkin, D<sup>r</sup> M. Khlal, D<sup>r</sup> N. Muñoz, Mlle S. Teuchmann, M. G. Bouvier, Mme S. Poirier, D<sup>r</sup> H. Bartsch; avec le concours des institutions extérieures mentionnées ci-après) (travaux bénéficiant d'une subvention des NIH: IR01 - CA47591)

L'objectif de ce projet est d'évaluer le rôle joué par les agents altérant l'ADN dans l'étiologie des cancers humains, en les rapprochant d'autres facteurs tels que: régime alimentaire, mode de vie, flore bactérienne, lésions précancéreuses et états inflammatoires. On s'attachera plus particulièrement:

- 1) à la mise au point, à l'utilisation et à l'évaluation de biomarqueurs associés à l'exposition à des cancérogènes dans des organes spécifiques; ces marqueurs seraient utilisés dans des études épidémiologiques et d'intervention et serviraient à la mise au point de méthodes de détection précoce chez des sujets très exposés;
- 2) à l'identification d'agents encore inconnus altérant l'ADN ou de leurs précurseurs;
- 3) à la compréhension des facteurs influant sur la formation endogène de cancérogènes, dans le cas notamment des infections bactériennes et parasitaires de l'estomac, de la vessie ou du foie.

On continue d'axer essentiellement les efforts sur l'identification du rôle des composés *N*-nitrosés (NOC), mais l'on tient compte aussi de la responsabilité éventuelle d'autres agents étiologiques, notamment ceux qui provoquent une dégradation oxydative.

Il a été établi que les NOC induisent des tumeurs chez 40 espèces animales et dans la plupart des organes, mais l'on ne dispose pas vraiment de preuves que ces composés sont cancérogènes pour l'homme. Celui-ci est exposé à ces cancérogènes tant par ingestion ou inhalation de composés déjà formés que par nitrosation des précurseurs aminés dans l'organisme (essentiellement dans l'estomac). En outre, les macrophages activés peuvent synthétiser des nitrites, des nitrates et des agents nitrosants, et plusieurs souches bactériennes réalisant la synthèse enzymatique des nitrosamines à partir de précurseurs à pH neutre ont été isolées dans des infections humaines. Cette nitrosation par les macrophages ou les bactéries peut se produire en des localisations éloignées de l'estomac, occasionnant peut-être une exposition aux NOC au lieu de l'infection ou de l'inflammation.

On soupçonne depuis plusieurs années que la formation endogène de NOC à partir de précurseurs ingérés est de loin la plus importante source d'exposition à ces composés pour l'ensemble de la population. Cette exposition a été associée à un risque accru de cancer de l'estomac, de l'œsophage et de la vessie, mais on manque de données épidémiologiques probantes. Cette lacune s'explique en partie par l'absence de méthodes fiables d'estimation de l'importance de la formation des NOC *in vivo*. De plus, les réactions de nitrosation *in vivo* sont influencées par de multiples facteurs. Grâce à une technique simple et sensible mise au point au CIRC, l'épreuve de la *N*-nitrosoproline (NPRO), on a pu faire la première estimation quantitative de la nitrosation endogène chez l'homme en partant du principe que certains acides aminés nitrosés tels que la NPRO sont excrétés presque intégralement et intacts dans l'urine. L'épreuve à la NPRO a permis d'étudier pour la première fois la pharmacocinétique et les facteurs affectant la nitrosation *in vivo* chez des sujets humains et chez l'animal. En outre, on est en train de mettre au point des techniques immunologiques pour quantifier les alkyl-3 adénines dans l'urine et surveiller l'exposition de sujets humains aux composés nitrosés alkylants présents dans l'environnement et dans les traitements anticancéreux.

Dans le but de mettre en évidence le rôle éventuel des NOC dans la survenue de cancers chez l'homme en des localisations spécifiques, on met actuellement sur pied les projets ci-après: i) mesure des taux de nitrosation endogène chez des sujets sains, afin de recueillir des données sur les variations géographiques et individuelles; ii) étude des facteurs alimentaires et des facteurs d'hôte affectant la nitrosation et notamment, élucidation du mécanisme moléculaire par lequel les bactéries interviennent dans ce processus; iii) comparaison de l'exposition aux NOC de sujets présentant des lésions précancéreuses de l'estomac et de sujets ne présentant pas de telles lésions; iv) comparaison de l'exposition aux NOC de sujets asymptomatiques vivant dans des zones à risque élevé et faible de cancer de l'œsophage et de l'estomac et de sujets exposés à des degrés

variables aux précurseurs de ces composés (consommateurs de tabac par exemple). Les données sur l'exposition aux NOC sont ensuite examinées à la lumière d'observations épidémiologiques et cliniques.

- i) *Dixième rencontre internationale sur les composés N-nitrosés, la fumée de tabac et les mycotoxines* (D<sup>r</sup> I. K. O'Neill et D<sup>r</sup> H. Bartsch; avec le concours du D<sup>r</sup> J.-S. Chen et du D<sup>r</sup> S. H. Lu, Académie chinoise de médecine préventive, et l'appui du National Cancer Institute et du National Institute of Environmental Health Sciences des Etats-Unis d'Amérique et du Programme international sur la sécurité chimique)

Cette dixième rencontre devait avoir lieu en juillet 1989 à Beijing (République populaire de Chine). Il était prévu d'examiner les substances susmentionnées par rapport aux principales localisations cancéreuses dans une optique pluridisciplinaire, des séances étant consacrées à l'exposition, aux mécanismes biologiques et aux mesures préventives; un groupe de travail devait réfléchir aux méthodes de surveillance biologique qui permettraient d'évaluer l'exposition récente. En raison de troubles internes survenus en République populaire de Chine, il a été décidé que la rencontre aurait lieu à Lyon à l'automne 1989. Il en sera rendu compte dans une publication scientifique du CIRC.

- ii) *Composés N-nitrosés, génotoxines et leurs précurseurs dans le suc gastrique de sujets présentant des lésions précancéreuses de l'estomac et de sujets indemnes* (avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> R. Lambert, D<sup>r</sup> B. Moulinier et D<sup>r</sup> J. Forichon, hôpital Edouard Herriot, Lyon, France; D<sup>r</sup> P. Correa, Louisiana State University Medical Center, Nouvelle-Orléans, LA, Etats-Unis d'Amérique)

On cherche à déterminer la relation entre les concentrations de NOC totaux, l'activité génotoxique (avant et après nitrosation), l'importance de la colonisation bactérienne dans le suc gastrique et la gravité ou l'absence de lésions précancéreuses de l'estomac (gastrite interstitielle diffuse, gastrite atrophique chronique, dysplasie).

On a recherché les NOC totaux présents dans le suc gastrique au moyen d'une méthode sélective faisant appel à la dénitrosation chimique et à la détection par chimioluminescence de NO grâce à l'analyseur d'énergie thermique<sup>17</sup>. Les taux moyens étaient analogues chez les différents groupes de malades, mais plus élevés dans les sucs acides que dans les sucs de pH >4,5; ces derniers présentaient une flore gastrique peu abondante. La nitrosation *in vitro* du suc gastrique en milieu acide augmentait la concentration de NOC totaux jusqu'à plusieurs milliers de fois, la teneur maximum étant de 1330 µmol/l. La quantité de précurseurs nitrosables présents dans le suc gastrique pourrait être fonction du pH.

La génotoxicité du suc gastrique, mesurée au moyen d'une variante du SOS<sup>18</sup>, n'a été mise en évidence que dans 20% des échantillons analysés et elle n'était pas liée à leur pH. Après nitrosation en milieu acide, tous les échantillons ont révélé une activité génotoxique, le pouvoir inducteur de la réparation SOS (SOSIP) étant augmenté de 4 à 7 fois par rapport aux échantillons non nitrosés. Aucune association n'a été observée entre le SOSIP moyen et la gravité des lésions précancéreuses. Le SOSIP moyen des sucs gastriques neutres ou basiques était légèrement plus élevé que celui des échantillons acides. En supposant que l'activité génotoxique mesurée est imputable aux NOC, le

<sup>17</sup> Pignatelli, B., Richard, I., Bourgade, M.-C. & Bartsch, H. (1987) *Analyst*, **112**, 945-949.

<sup>18</sup> Malaveille, C., Vineis, P., Estève, J., Ohshima, H., Brun, G., Hautefeuille, A., Gallet, P., Ronco, G., Terracini, B. & Bartsch, H. (1989) *Carcinogenesis*, **10**, 577-586.

SOSIP exprimé par nmol de NOC a été comparé au SOSIP de NOC cancérogènes. Pour tous les sucs nitrosés, les valeurs étaient plus élevées que celle de la *N*-nitroso-*N*-méthylurée et, pour 32% de ces échantillons, elles étaient comparables à celle de la *N*-méthyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine, ou plus élevées. Ces derniers échantillons étaient tous acides (pH 1,5 à 3,5), bien qu'un pH basique favorise la présence de concentrations plus élevées de NOC et de génotoxines. Ces résultats suggèrent l'existence d'une relation quantitative et qualitative entre le pH du suc gastrique et la teneur en précurseurs des NOC génotoxiques. Ceci explique peut-être que l'on ait constaté une absence de corrélation entre la concentration de NOC et l'activité génotoxique dans le suc gastrique.

Afin d'étudier la nature des substrats nitrosables dans le suc gastrique, ainsi que les facteurs favorisant la formation de leurs dérivés *N*-nitrosés, nous avons procédé à la nitrosation *in vitro* de sucs gastriques acides, neutres et basiques.

Après une heure de nitrosation, les nitrosamines volatiles ont été extraites au moyen de dichlorométhane et analysées par chromatographie en phase gazeuse. Après acidification de la phase aqueuse, les acides aminés *N*-nitrosés ont été extraits au moyen d'un mélange de méthanol et de dichlorométhane (1 : 9 v/v); ces composés ont été analysés par chromatographie en phase gazeuse après méthylation. D'autres NOC ont été extraits de la phase aqueuse acide au moyen d'acétate d'éthyle. Les concentrations de NOC totaux présents dans les échantillons ont été mesurées dans le mélange réactif, dans tous les extraits de solvants organiques et dans la phase aqueuse subsistant après extraction des solvants organiques<sup>19</sup>. Environ 40 à 50% des NOC totaux n'ont pu être extraits par les solvants organiques. L'analyse détaillée des résultats fait ressortir une prépondérance, dans les sucs gastriques nitrosés, de NOC inconnus, non volatiles et présentant des polarités différentes. Ces résultats suggèrent que seul le pH détermine la nature et la concentration des précurseurs des NOC et des génotoxines présents dans le suc gastrique. Des travaux sont en cours afin de compléter cette étude et de mettre en évidence la structure de certaines de ces substances. On a aussi recueilli des échantillons de suc gastrique de sujets vivant dans une région de Colombie où le risque de cancer de l'estomac est élevé, et ils font l'objet des mêmes investigations.

### iii) *Catalyse de la nitrosation par des bactéries dans l'estomac de rat*

Un certain nombre de troubles des voies digestives s'accompagnent d'une achlorhydrie gastrique qui donne lieu à une colonisation bactérienne de l'estomac. Certains des micro-organismes isolés dans l'estomac achlorhydrique présentent une activité de la nitrate-réductase et une activité nitrosante, et la formation accrue de NOC dans l'estomac a fait l'objet de multiples études, eu égard notamment au risque accru de cancer de l'estomac que présentent certains groupes de sujets hypochlorhydriques; mais la relation de cause à effet n'a pas été établie.

Dans notre étude, les effets de la colonisation bactérienne de l'estomac sur la nitrosation endogène ont été examinés chez des rats traités à l'oméprazole, un benzimidazole substitué qui appartient à une nouvelle catégorie d'agents anti-sécrétoires inhibant sélectivement la H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase (pompe à protons) de la muqueuse gastrique. On a traité des rats Sprague-Dawley mâles âgés de six semaines à l'oméprazole (4 mg/rat) dans le but de réduire suffisamment les sécrétions gastriques pour permettre la survie intragastrique d'une suspension bactérienne (*E. coli* A10 et/ou *Pseudomonas aeruginosa* D3375: souches présentant une bonne propension à la nitrosation). De

<sup>19</sup> Pignatelli, B., Chen, C.-S., Thuillier, R. & Bartsch, H. (1990) In: O'Neill, I. K., Chen, J., Lu, S. H. & Bartsch, H. *Relevance to Human Cancer of N-Nitroso Compounds, Tobacco Smoke and Mycotoxins* (CIRC, Publication scientifique N°105) (sous presse).

l'acide thiazolidine-carboxylique-4 (TCA) (20  $\mu$ mol) a été administré par gavage avec ou sans nitrite (20  $\mu$ mol) ou nitrate (20  $\mu$ mol – 1,6 mmol) en présence ou en l'absence de bactéries. On a mesuré la nitrosation endogène en recherchant la concentration urinaire d'acide *N*-nitrosothiazolidine-carboxylique-4 (NTCA). Lorsque les rats avaient reçu à la fois du TCA et du nitrate, une formation endogène plus importante de NTCA ( $p < 0,005$ ) était observée chez ceux qui avaient reçu une suspension d'*E. coli* A10. Lorsque du nitrite (20  $\mu$ mol) avait été administré en même temps que le TCA, on n'observait aucune différence significative de la nitrosation endogène entre les témoins et les rats traités à l'oméprazole en présence ou en l'absence de bactéries: la nitrosation chimique due au TCA semblait masquer totalement la nitrosation bactérienne dans l'estomac achlorhydrique de rat.

Des expériences analogues ont été menées avec de la morpholine, afin d'étudier la formation endogène de *N*-nitrosomorpholine (NMOR) et de son métabolite, la *N*-nitrosohydroxyéthylglycine (NHEG), dans l'urine. La concentration de NMOR d'origine endogène, évaluée en mesurant la quantité de NHEG excrétée dans l'urine, était augmentée ( $p < 0,05$ ) chez les rats traités à l'oméprazole auxquels on avait administré de la morpholine (20  $\mu$ mol) et du nitrite (20  $\mu$ mol) associés à des bactéries. Une excrétion plus importante ( $p < 0,05$ ) de NMOR non modifié a également été observée dans l'urine. Chez les rats ayant reçu de la morpholine (20  $\mu$ mol) et du nitrate (1,6 mmol), des concentrations plus élevées de NMOR non modifié ( $p < 0,01$ ) ont été excrétées dans l'urine des sujets gavés à l'oméprazole et aux bactéries. Ce modèle a donc permis d'établir que les bactéries réduisaient efficacement le nitrate en nitrite et catalysaient la nitrosation de la morpholine avec du nitrate/nitrite, d'où formation accrue de NOC dans l'estomac achlorhydrique. Le métabolisme de la NMOR était différent chez les rats présentant une achlorhydrie induite; il reste à déterminer si cela est généralement vrai pour d'autres NOC.

#### iv) *Etudes biochimiques sur l'enzyme de nitrosation bactérienne*

Il a été établi que l'activité nitrosante d'*E. coli* est directement liée à la présence d'un gène de structure *nar* G, H, I intact codant pour la nitrate-réductase. Après délétion de ce gène chez *E. coli* MC 4100, la souche LCB330 obtenue n'avait aucune activité nitrosante; cette activité a été rétablie avec l'activité de la nitrate-réductase après insertion d'un plasmide porteur du gène *nar* Z (qui code pour une nitrate-réductase cryptique) dans la souche ayant fait l'objet de la délétion. Chez des bactéries dénitrifiantes telles que *Pseudomonas aeruginosa*, l'analyse de différents mutants génétiques n'a pas apporté d'indice probant qu'un lien existe entre l'activité nitrosante et l'activité des nitrate/nitrite-réductases. Toutefois, des expériences sont en cours en vue d'isoler l'enzyme nitrosante chez *Pseudomonas* et *Neisseria*, qui ont fait la preuve de leur activité nitrosante au niveau du surnageant après sonication. Une purification plus poussée de l'enzyme est en cours, dans le but de mettre au point des épreuves rapides d'immuno-criblage.

#### v) *La génotoxicité des aliments fumés et leur rôle éventuel dans la formation et la progression des tumeurs (avec le concours des D<sup>rs</sup> T. Matsushima, C. Furihata, N. Ito, M. Tatematsu et M. Hirose, faculté de médecine de l'Université de Nagoya, Japon)*

Des études épidémiologiques ont montré qu'il existe une association entre la consommation de produits à base de poisson et de viande fumés et un risque accru de cancer de l'estomac. On a donc étudié la réaction de ces aliments fumés avec le nitrite dans un contexte acide, et l'on a établi qu'elle donnait naissance à des substances fortement génotoxiques agissant directement; celles-ci



ont été mises en évidence par chromotest SOS<sup>20</sup>. Une activité génotoxique analogue a été observée dans des échantillons nitrosés de condensats de fumée de bois. Des composés phénoliques simples, tels que le phénol, le méthoxy-3 catéchol, le catéchol et la vanilline ont été identifiés comme les précurseurs de ces substances génotoxiques. Ces composés phénoliques présentaient également une génotoxicité d'action directe après nitrosation. Les principales substances génotoxiques formées après nitrosation du phénol ont été isolées et identifiées: il s'agit d'ions hydroxy-4 et -2 phényldiazonium. On a constaté que la nitrosation de différents condensats de fumée de bois donnait lieu à la formation du même type de composés diazoïques, ce qui explique en partie la génotoxicité des aliments fumés nitrosés.

Afin d'évaluer l'aptitude du condensat aqueux de fumée de bois à agir comme un cancérigène des glandes gastriques, on a mesuré l'induction de l'ornithine décarboxylase, la synthèse répllicative et non programmée de l'ADN et les cassures d'ADN simple brin dans la muqueuse du pylore d'estomacs de rats après administration par voie orale de condensats de fumée de hickory avec ou sans nitrite<sup>21</sup>. Les résultats obtenus montrent que ce concentré contient une (des) substance(s) ayant potentiellement une activité d'initiation et/ou de promotion tumorale, et que la réaction avec le nitrite donne lieu à la formation d'une (de) nouvelle(s) substance(s) qui pourrai(en)t agir comme déclencheur tumoral dans les glandes gastriques de rat. Des expériences sur la cancérogénicité à moyen et à long terme du condensat de fumée de hickory sont en préparation.

vi) *Cancer de l'estomac au Costa Rica* (avec le concours du Dr R. Sierra, Institut de recherche sur la santé, Université du Costa Rica, San José, Costa Rica)

Le cancer de l'estomac est la première cause de décès par cancer au Costa Rica. Afin de déterminer si la nitrosation endogène survenant au début de la vie joue un rôle décisif dans l'étiologie de ce cancer, des échantillons d'urines de 12 heures (après dosage de la proline et vitamine C ou de la proline seule) ont été prélevés sur une cinquantaine d'enfants (âgés de 8 à 14 ans) vivant dans une zone à risque élevé et dans une zone à risque faible de cancer de l'estomac (taux d'incidence 61,3 et 18,7 pour 100 000 respectivement). La concentration de *N*-nitrosoproline (NPRO, fourchette de valeurs médianes: 0,28-0,84 µg/12 h) ou la quantité totale d'acides aminés nitrosés (0,75-1,75 µg/12 h dans ces échantillons) étaient très inférieures aux niveaux observés dans des échantillons d'urine d'adultes recueillis au Japon, en Chine ou en Pologne. Or la concentration de NPRO après ingestion de proline était nettement plus élevée chez les enfants vivant dans la zone à haut risque que chez ceux habitant la zone à faible risque ( $p < 0,04$ ), mais elle était considérablement réduite ( $p < 0,05$ ) si de l'acide ascorbique était ingéré en même temps que la proline. Les taux de nitrates urinaires étaient également inférieurs à ceux relevés dans des échantillons d'urine d'adultes analysés dans le cadre d'autres études. Les concentrations de NPRO mesurées le jour de l'ingestion de proline étaient toutefois bien corrélées avec les taux de nitrate ( $\alpha = 0,580$ ,  $p < 0,001$ ). D'après ces résultats, les enfants vivant dans une zone à haut risque du Costa Rica présentent un potentiel plus élevé de nitrosation endogène.

On a étudié la prévalence de l'infection à *Campylobacter pylori* chez ces enfants (voir section I.3.d.iv).

Des haricots de consommation très courante au Costa Rica ont été également recueillis et analysés afin d'y mesurer les nitrates, les NOC totaux et les mutagènes avant et après nitrosation *in*

<sup>20</sup> Ohshima, H., Friesen, M., Malaveille, C., Brouet, I., Hautefeuille, A. & Bartsch, H. (1989) *Food Chem. Tox.*, 27, 193-203.

<sup>21</sup> Ohshima, H., Furihata, C., Matsushima, T. & Bartsch, H. (1989) *Food Chem. Tox.* (sous presse).

*vitro*. La quantité de NOC totaux et de génotoxines décelée par chromotest SOS était sensiblement accrue après nitrosation chimique dans un milieu acide simulant celui de l'estomac humain.

- vii) *Cancer de l'estomac en Pologne* (avec le concours du D<sup>r</sup> W. Zatonski, Département de lutte contre le cancer et d'épidémiologie du cancer, Institut d'oncologie Curie-Sklodowska, Varsovie)

Pour faire suite à une étude de faisabilité réalisée dans une zone rurale à haut risque et dans une zone urbaine à faible risque de cancer de l'estomac en Pologne<sup>22</sup> et à une étude sur des enfants au Costa Rica (voir ci-dessus), on procède actuellement à la collecte d'urines de 12 heures et d'échantillons de sang prélevés le matin à jeun sur 70 sujets sains des deux sexes (35 étant âgés de 8 à 13 ans et 35 âgés de 30 à 60 ans) vivant dans des zones à risque élevé et faible de cancer de l'estomac. On analysera les échantillons d'urine (après ingestion ou non de 500 mg de proline) afin d'y rechercher les acides aminés nitrosés, les nitrates et la méthyl-3 adénine, qui servent d'indicateurs d'exposition à la nitrosation endogène. Les échantillons de sang serviront à la recherche sérologique d'anticorps dirigés contre *C. pylori* et à l'analyse des isozymes pepsinogènes et des états pro-oxydants.

- viii) *Cancer du foie en Thaïlande* (avec le concours du D<sup>r</sup> P. Srivatanakul, Institut national du cancer, Bangkok, du D<sup>r</sup> W. Thamavit, Université Mahidol, Bangkok, et des D<sup>rs</sup> M. Moore et N. Ito, faculté de médecine de l'Université de Nagoya, Japon)

Le cholangiocarcinome, qui est l'un des cancers les plus fréquents au Nord-Est de la Thaïlande, a été associé à une infestation par la douve du foie *Opisthorchis viverrini* (voir section I.3.a.iv). Une centaine d'habitants de cinq zones où l'incidence du cholangiocarcinome et du carcinome hépatocellulaire est très différente ont absorbé 500 mg de proline et 200 mg d'acide ascorbique, ou 500 mg de proline seule, après quoi leur urine matinale a été recueillie et analysée en vue d'y mesurer les acides aminés nitrosés, les nitrates et la créatinine. Des échantillons de sang prélevés sur les mêmes sujets ont été analysés en vue d'y rechercher les signes sérologiques de l'infection au virus de l'hépatite B et de l'infestation à *O. viverrini*. L'incidence du cholangiocarcinome ou du carcinome hépatocellulaire n'était corrélée ni avec la quantité de NPRO ou d'autres acides aminés nitrosés, ni avec le potentiel de nitrosation endogène (différence de concentrations de NPRO correspondant à une dose de proline seule et à une dose de proline + vitamine C), ni avec le taux de nitrate. Toutefois, dans les zones à haut risque (Ubon et Korat), les sujets présentant un test positif pour les anticorps dirigés contre *O. viverrini* (titre  $\geq 1:40$ ) excrétaient des quantités nettement supérieures ( $p < 0,01$ ) de NPRO ( $12,3 \pm 18,7 \mu\text{g}/12 \text{ h}$ ) après ingestion de proline que les sujets dont le test était négatif (titre  $< 1:40$ ) ( $3,5 \pm 3,2 \mu\text{g}/12 \text{ h}$ ). Après ingestion de vitamine C, les taux de NPRO étaient sensiblement réduits puisqu'ils descendaient à  $2,4 \pm 2,0 \mu\text{g}/12 \text{ h}$ , ce qui évoque une inhibition de la nitrosation endogène de la proline. Ainsi, le potentiel de nitrosation endogène était nettement plus élevé chez les sujets présentant un test positif à l'anticorps dirigé contre *O. viverrini*. En revanche, on n'a observé aucune différence significative de la nitrosation endogène entre les sujets présentant un test négatif et ceux présentant un test positif à l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg).

Afin d'étudier le(s) mécanisme(s) qui est (sont) à l'origine de la nitrosation accrue observée chez les malades porteurs de la douve du foie, on a entrepris des études sur un modèle de hamsters

<sup>22</sup> Zatonski, W., Ohshima, H., Prewozniak, K., Drosik, K., Mierzwinska, J., Krygier, M., Chmielarczyk, W. & Bartsch, H. (1989) *Int. J. Cancer* (sous presse).

dorés de Syrie infectés à *O. viverrini*. L'analyse d'échantillons d'urine recueillie après administration d'une dose orale d'acide thiazolidine-carboxylique-4 ou d'aminopyrine avec ou sans nitrite sont en cours: on y recherche l'acide *N*-nitrosothiazolidine-carboxylique-4 et la méthyl-3 adénine, qui servent de marqueurs de la nitrosation endogène. En outre, des foies de hamsters témoins et de hamsters infectés ayant reçu de la *N*-nitrosodiméthylamine font l'objet d'examen immunohistochimiques visant à déceler la présence de méthyl-*O*<sup>6</sup> et de méthyl-7 désoxyguanosine (avec le concours du D<sup>r</sup> C. Wild, CIRC).

- ix) *Cancer du foie en Gambie* (avec le concours du D<sup>r</sup> A. J. Hall, Medical Research Council, Fajara, Gambie)

Dans le cadre d'une étude auxiliaire rattachée à l'étude d'intervention contre l'hépatite en Gambie (voir section I.7.a.i), on recueille actuellement des échantillons d'urine en Gambie auprès: a) de porteurs de l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) présentant une hépatite active, b) de porteurs du HBsAg ne présentant pas d'hépatite active, c) de témoins, selon un protocole analogue à celui décrit pour l'étude menée en Pologne (voir section vii ci-dessus). On y recherchera, comme marqueurs de l'exposition, le nitrate, les acides aminés *N*-nitrosés et la méthyl-3 adénine; l'objectif est de vérifier l'hypothèse selon laquelle les macrophages activés, qui synthétiseraient des agents nitrosants, pourraient jouer un rôle important dans la nitrosation endogène dans le cas d'affections inflammatoires telles que l'hépatite.

- x) *Etiologie du cancer du nasopharynx* (avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> G. de-Thé et D<sup>r</sup> A. Hubert, faculté de médecine A. Carrel, Lyon, France; D<sup>r</sup> Y. M. Shao et Professeur Y. Zeng, Institut de virologie, Académie chinoise de médecine préventive, Beijing; D<sup>r</sup> A. Polack et D<sup>r</sup> G. W. Bornkamm, Institut de virologie, Fribourg, République fédérale d'Allemagne)

Le cancer du rhinopharynx a été associé au virus d'Epstein-Barr (virus EB) et à des facteurs environnementaux et génétiques. Des études cas-témoins ont permis d'établir que des habitudes alimentaires traditionnelles, telles que la consommation de poisson salé et séché à la cantonaise, pouvaient être un facteur de risque de carcinome du nasopharynx. Afin de vérifier la valeur de ces hypothèses, on a analysé des aliments en conserve recueillis dans des zones où le risque de cancer du nasopharynx est élevé (Chine du Sud, Tunisie et Groenland). On a tout d'abord recherché les nitrosamines volatiles dans ces aliments de consommation courante<sup>23</sup>. Des extraits aqueux de certains poissons salés et séchés à la cantonaise recueillis en Chine, de *gaddid* (mouton séché conservé dans l'huile) et de *harissa* (mélange épicé) tunisiens avaient une activité inductrice du virus EB dans une lignée de cellules de Raji présentant une infection latente<sup>24</sup>. Seize autres aliments conservés à la manière traditionnelle ont fait l'objet d'épreuves de mutagenicité avant et après nitrosation *in vitro*. Treize de ces 16 échantillons alimentaires ont révélé une faible activité génotoxique directe par chromotest SOS dans l'un au moins des extraits aqueux, n-hexaniques ou éthylacétiques, mais un échantillon seulement, en provenance du Groenland, s'est révélé faiblement mutagène dans l'épreuve sur salmonelles. Dans le cas de la plupart des extraits aqueux, la nitrosation par voie chimique augmentait la génotoxicité décelée par chromotest SOS ainsi que les concentrations de nitrosamines volatiles (*N*-nitrosodiméthylamine (NDMA), *N*-nitrosopipéridine

<sup>23</sup> Poirier, S., Ohshima, H., de-Thé, G., Hubert, A., Bourgade, M.-C. & Bartsch, H. (1987) *Int. J. Cancer*, **39**, 293-296.

<sup>24</sup> Shao, Y. M., Poirier, S., Ohshima, H., Malaveille, C., Zeng, Y., de-Thé, G. & Bartsch, H. (1988) *Carcinogenesis*, **9**, 1455-1457.

(NPIP) et *N*-nitrosopyrrolidine (NPYR)). Les plus fortes concentrations (allant de 1190 µg/kg pour la NDMA à 3840 µg/kg pour la NPYR) ont été trouvées, respectivement, dans du poisson salé et séché dur en provenance de Chine et dans du mélange épice (*harissa*) de Tunisie. La teneur accrue en nitrosamines volatiles était bien corrélée avec l'augmentation de la mutagénicité, mais l'existence de ces nitrosamines et d'une activité génotoxique n'était pas corrélée avec une activité inductrice du virus EB. Ces résultats donnent à penser que différentes classes de substances influent sur le pouvoir mutagène et l'activité inductrice du virus EB. Ainsi ces substances, qu'elles soient présentes dans des aliments ou formées de manière endogène par nitrosation, pourraient être des facteurs étiologiques associés au développement du cancer du nasopharynx.<sup>25</sup>

En vue d'évaluer le rôle de la nitrosation endogène dans le développement du cancer du nasopharynx, des échantillons d'urine ont été recueillis au début de 1989 chez des populations vivant dans des zones de Chine du Sud à risque élevé et faible de cancer du nasopharynx. Les échantillons s'étant malencontreusement détériorés au cours du transport vers Lyon, on projette actuellement de refaire une collecte d'échantillons.

On cherche maintenant à mettre en évidence<sup>26</sup> l'activité inductrice du virus EB en utilisant, comme nouveau marqueur de l'activation, l'induction du promoteur «DR» du virus EB, qui est un promoteur précoce du virus assurant la régulation du gène bactérien chloramphénicol-acétyl-transférase (CAT) dans un plasmide autorépliquatif de cellules de Raji. L'avantage de cette méthode est que l'épreuve CAT est beaucoup plus précise que la recherche de l'induction de l'antigène précoce du virus par une technique immuno-enzymatique; elle offre en effet un seuil de détection beaucoup plus bas et des résultats plus faciles à reproduire. Les résultats préliminaires montrent qu'il existe une bonne corrélation entre les données obtenues à partir de ces deux méthodes. On s'efforce actuellement d'isoler et de caractériser, au moyen de cette nouvelle technique, la substance inductrice du virus EB présente dans le *harissa*, qui est apparu comme ayant l'activité inductrice du virus EB la plus importante.

- xi) *Cancer de l'œsophage en Chine* (avec le concours des D<sup>rs</sup> J. Wahrendorf et J. Claude, Institut d'épidémiologie et de biométrie, Centre allemand de recherche sur le cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne)

Dans le cadre d'une étude cas-témoins sur l'étiologie des lésions précancéreuses de l'œsophage, des échantillons d'urine ont été recueillis dans une région de Chine où le risque de cancer de l'œsophage est élevé; on y a recherché la présence de nitrate, d'acides aminés nitrosés et de méthyl-3 adénine (3-MeAde) (voir ci-après). Une modeste corrélation est apparue entre la teneur en NPRO et en 3-MeAde, donnant à penser que la présence de 3-MeAde s'explique par la formation de NOC endogènes méthylyants. L'analyse finale des données est en cours.

- xii) *Les bases puriques alkylées urinaires en tant que marqueurs de l'exposition humaine aux cancérrogènes* (avec le concours du D<sup>r</sup> P. Farmer, MRC Toxicology Unit, Carshalton, Royaume-Uni; travaux bénéficiant d'une subvention des NIH: CA 4847 73)

Dans le cas de beaucoup de cancérrogènes alkylants, les principaux produits de réaction avec l'ADN sont deux adduits instables, l'alkyl-7 désoxyguanosine et l'alkyl-3 désoxyadénosine. Ces

<sup>25</sup> Bouvier, G., Poirier, S., Shao, Y. M., Malaveille, C., Ohshima, H., Polack, A., Bornkamm, G. W., Zeng, Y., de-Thé, G. & Bartsch, H. (1990) In: O'Neill, I. K., Chen, J., Lu, S. H. & Bartsch, H., eds, *Relevance to Human Cancer of N-Nitroso Compounds, Tobacco Smoke and Mycotoxins* (CIRC, Publication scientifique N° 105) (sous presse).

<sup>26</sup> Bouvier, G., Polack, A., Traub, B., Bornkamm, G. W., Ohshima, H., Bartsch, H. & de-Thé, G. (1989) In: *Epstein-Barr Virus and Human Disease*, Humana Press, Clifton, NJ, Etats-Unis d'Amérique (sous presse).

adduits se décomposent soit spontanément, soit sous l'action de glycosylases, donnant lieu à la formation des purines alkylées correspondantes, généralement excrétées intactes dans l'urine<sup>27</sup>. On s'est servi de ce phénomène pour mettre au point une technique absolument non invasive permettant de mesurer l'exposition de l'homme aux cancérogènes alkylants.

Il a été proposé d'utiliser le titrage de la méthyl-3 adénine (3-MeAde) urinaire pour surveiller l'exposition aux cancérogènes méthylants<sup>28</sup> tels que les composés *N*-méthylés-*N*-nitrosés<sup>29</sup>. On a obtenu des anticorps dirigés contre la 3-MeAde, mais en raison de réactions croisées de différents composés, leur dosage direct dans l'urine par technique ELISA n'a pas été possible<sup>30</sup>. On dispose toutefois d'une méthode fiable et rapide de dosage de la 3-MeAde urinaire, à savoir la chromatographie par immunoaffinité (l'anticorps étant fixé sur un gel servant de support), qui permet d'extraire la 3-MeAde avant dosage par chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse<sup>31</sup> ou par technique ELISA faisant appel à un anticorps monoclonal (MAb) dirigé contre la 3-MeAde (technique mise au point en collaboration avec le Professeur S. R. Tannenbaum, MIT, Cambridge, MA, Etats-Unis d'Amérique).

On pense à présent que la 3-MeAde urinaire serait en grande partie d'origine alimentaire, et des concentrations de 3-MeAde urinaire extrêmement variables ont été trouvées dans différents groupes de population. On n'a observé qu'une faible corrélation entre la présence de 3-MeAde et des variables telles que le tabagisme. Il y a peu de chances que des homologues supérieurs de la 3-MeAde soient présents en quantité significative dans les aliments: c'est pourquoi on envisage actuellement la possibilité de rechercher d'autres alkyl-3 adénines par un procédé analogue. On a récemment obtenu un anticorps monoclonal dirigé contre l'éthyl-3 adénine qui a l'intéressante propriété de pouvoir reconnaître une large gamme d'alkyl-3 adénines (travaux réalisés avec le concours du Professeur M. Rajewsky et du Dr G. Eberlé, Institut de biologie cellulaire, Université d'Essen, République fédérale d'Allemagne). On envisage la possibilité de rendre les colonnes d'immunoaffinité capables, grâce à cet anticorps, d'extraire toute une série d'alkyl-3 adénines d'échantillons d'urine pour les analyser par chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse.

La surveillance de la méthylation par détection de la méthyl-7 guanine (7-MeGua) urinaire est rendue difficile par la présence de quantités importantes de 7-MeGua dérivées de l'ARN. Toutefois, l'immunsérum dirigé contre la 7-MeGua récemment mis au point s'est avéré utile pour déceler les adduits méthylés de l'ADN<sup>32</sup>. De plus, de même que dans le cas des alkyl-3 adénines, il semble peu probable que des homologues supérieurs de la 7-MeGua soient naturellement présents dans l'urine, et l'on met actuellement au point des méthodes de détection des alkyl-7 guanines urinaires (il s'agit par exemple d'adduits du cyclophosphamide).

xiii) *Mise au point de méthodes de surveillance biologique de l'exposition à des oxydes d'azote et à des agents de nitrosation endogène produits par des macrophages activés*

<sup>27</sup> Shuker, D. E. G. (1989) *Arch. Toxicol.* (sous presse).

<sup>28</sup> Shuker, D. E. G., Bailey, E., Parry, A., Lamb, J. & Farmer, P. B. (1987) *Carcinogenesis*, **8**, 959-962.

<sup>29</sup> Shuker, D. E. G. (1989) *Cancer Surveys* (sous presse).

<sup>30</sup> Shuker, D. E. G. & Farmer, P. B. (1988) In: Bartsch, H., Hemminki, K. & O'Neill, I. K., eds, *Methods for Detecting DNA Damaging Agents in Humans: Applications in Cancer Epidemiology and Prevention* (CIRC, Publication scientifique N° 89), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, p. 92-96.

<sup>31</sup> Friesen, M. D., Shuker, D. E. G., Garren, L. & Prévost, V. (1989) Proceedings of the 37th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, East Lansing, MI, American Society for Mass Spectrometry, p. 82-83.

<sup>32</sup> Shuker, D. E. G. (1988) In: Bartsch, H., Hemminki, K. & O'Neill, I. K., *Methods for Detecting DNA Damaging Agents in Humans: Applications in Cancer Epidemiology and Prevention* (CIRC, Publication scientifique N° 89), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, p. 296-300.

On est en train de mettre au point des méthodes sensibles de surveillance biologique de l'exposition aux oxydes d'azote et aux agents nitrosants endogènes en recherchant, comme marqueurs d'exposition, la nitrotyrosine (NTYR) présente dans le sérum et les protéines tissulaires ainsi que les bases d'ADN désaminées (telles que la xanthine et l'hypoxanthine) présentes dans les tissus. Dans le cadre de plusieurs études *in vitro* et *in vivo* en cours, on recherche la NTYR et ses métabolites urinaires par chromatographie en phase gazeuse et analyse thermique. Ces techniques ont permis d'établir que: a) la NTYR se forme beaucoup plus rapidement ( $\sim 50$  fois plus vite) que la nitrosoprolinone *in vitro*; b) la NTYR se forme dans les protéines sanguines placées en incubation *in vitro* avec du nitrite de sodium ou du tétranitrométhane, qui est un agent nitrant et un cancérigène pulmonaire notoire chez le rat et la souris; c) la NTYR est formée de manière dose-dépendante dans les protéines plasmatiques et dans l'hémoglobine de rat après injection intrapéritonéale de doses diverses de tétranitrométhane. On a identifié les principaux métabolites urinaires de la NTYR administrée à des rats par voie orale: il s'agit de l'acide nitro-3 hydroxy-4 phénylacétique (NHPA) et de l'acide nitro-3 hydroxy-4 phényllactique. Des rats à qui une dose orale de NTYR (100  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ) avait été administrée ont excrété respectivement 44% et 5% environ de ces métabolites. On a analysé 11 échantillons d'urine humaine par chromatographie en phase gazeuse/analyse thermique après extraction de l'acétate d'éthyle et purification par chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP): des concentrations de NHPA allant de 0 à 7,9  $\mu\text{g}/24 \text{ h}$  (moyenne  $\pm$  SD, 2,8  $\pm$  2,3) y ont été décelées. On compare actuellement les taux de NTYR présents dans les protéines plasmatiques et l'hémoglobine, ainsi que dans les métabolites urinaires, de fumeurs et de non-fumeurs.

Enfin, on a obtenu un immunosérum de lapin dirigé contre des protéines contenant de la NTYR; on l'utilise actuellement pour la détection immunocytochimique de ces protéines dans des poumons d'animaux exposés aux oxydes d'azote ou dans des tissus inflammatoires.

xiv) *Détermination sélective des composés N-nitrosés totaux en tant que groupe dans des échantillons d'urine humaine contenant des nitrates*

La méthode sélective mise au point au CIRC pour rechercher les composés N-nitrosés (NOC) totaux en tant que groupe<sup>33</sup> a été adaptée de manière à permettre l'analyse d'échantillons d'urine humaine. Le nitrate est d'abord éliminé de l'urine par une technique d'échange d'anions n'entraînant pas de perte significative des différents NOC de référence préalablement ajoutés ni de NOC urinaires non identifiés. On recherche ensuite les NOC totaux en injectant l'échantillon d'urine (teneur en nitrate  $< 1 \text{ mmol/l}$ ) ou l'éluat d'échange d'anions traité à l'acide sulfamique dans de l'acétate d'éthyle chauffé à reflux contenant soit de l'acide acétique, soit du bromure d'hydrogène. Un détecteur sensible de NO (analyseur d'énergie thermique) donne une estimation de la quantité de tous les composés thermo- et acéto-labiles présents dans la solution traitée à l'acide acétique, cependant que les NOC ne sont décomposés que dans la solution traitée au bromure d'hydrogène, si bien qu'on évalue leur concentration en calculant la différence entre les deux valeurs.

Sept NOC types (notamment deux acides aminés N-nitrosés), ajoutés à des concentrations allant de 2,9 à 5,4  $\mu\text{mol/l}$  à des échantillons d'urine humaine additionnés de nitrate (5–6  $\text{mmol/l}$ ), ont été retrouvés de manière satisfaisante (73–99%) après chromatographie par échange d'anions. Après avoir été analysés afin de mesurer les NOC totaux, dix échantillons d'urine contenant  $< 1 \text{ mmol/l}$  de nitrate ont été additionnés de nitrate (jusqu'à 6  $\text{mmol/l}$ ). Les quantités de NOC

<sup>33</sup> Pignatelli, B., Richard, I., Bourgade, M.-C. & Bartsch, H. (1987) *Analyst*, **112**, 945–949.

urinaires totaux retrouvées (fourchette 0,20 à 2,63  $\mu\text{mol/l}$ ) après chromatographie par échange d'anions étaient supérieures à 75% pour la plupart des échantillons.

Après stockage à  $-20^{\circ}\text{C}$  ayant duré jusqu'à deux mois, aucune nitrosation artéfactuelle n'a été constatée dans des échantillons d'urine traités avec NaOH ou acide sulfamique ( $n = 12$ ) additionnés de nitrite (500  $\mu\text{mol/l}$ ), de diméthyl-2,6 morpholine (500  $\mu\text{mol/l}$ ), ou des deux. La stabilité des NOC urinaires en fonction du temps écoulé et des conditions de stockage s'est avérée très bonne dans les échantillons ainsi traités. Les pertes de NOC urinaires, comparables après traitement au NaOH et à l'acide sulfamique, étaient de 5 à 10% après un mois et  $< 30\%$  après trois mois. La stabilisation des échantillons d'urine par NaOH est intéressante car le nitrate et le nitrite sont stables dans ces conditions et peuvent être dosés. La chromatographie par échange d'anions n'est pas nécessaire pour les échantillons d'urine contenant  $< 1 \text{ mmol/l}$  de nitrate.

On a recherché les NOC totaux et les acides aminés *N*-nitrosés dans 15 échantillons d'urine recueillis chez des volontaires ayant absorbé de la proline. Alors que ces sujets avaient reçu 500 mg de proline (avec de la vitamine C dans un cas), la *N*-nitrosoproline ne représentait en général que moins de 10% des NOC totaux, et jamais plus de 15%. Quatre acides aminés *N*-nitrosés (la *N*-nitrososarcosine, l'acide *N*-nitrosothiazolidine-carboxylique-4, l'acide *N*-nitroso-méthyl-2 thiazolidine-carboxylique-4 et la *N*-nitrosoproline) représentaient 5 à 27% des NOC totaux. La structure de la plupart des NOC urinaires n'était pas connue.

L'analyse des NOC totaux dans l'urine humaine par cette méthode sélective<sup>34</sup> est un nouveau moyen d'évaluer l'exposition humaine aux NOC présents dans l'alimentation ou l'environnement ou formés de manière endogène. Associée à des techniques de séparation, cette méthode devrait permettre d'identifier des NOC excrétés non connus.

- f) **L'altération de l'ADN comme indicateur de l'exposition à la chique de bétel et au tabac** (D<sup>r</sup> G. Maru, D<sup>r</sup> M. Friesen, D<sup>r</sup> U. Nair, D<sup>r</sup> C. Malaveille, D<sup>r</sup> A. Barbin, D<sup>r</sup> H. Ohshima, D<sup>r</sup> J. Kaldor, Mlle I. Richard et D<sup>r</sup> H. Bartsch; avec le concours du D<sup>r</sup> S. V. Bhide, Cancer Research Institute, Tata Memorial Centre, Bombay, Inde; travaux bénéficiant d'une subvention des NIH: UO CA43176-01)

L'objectif de ces travaux est de mettre au point, de valider et d'appliquer des méthodes de mesure de l'altération de l'ADN, considérée comme un indicateur biologique de l'exposition des chiqueurs de bétel et de bétel et tabac à des agents cancérigènes. Quatre axes de recherche ont été retenus:

- a) modifications de l'ADN *in vitro* par des constituants de la chique de bétel ou de tabac;
- b) détection des altérations de l'ADN et des effets toxiques sur des cellules épithéliales buccales humaines en culture;
- c) détection des altérations de l'ADN dans des tissus de rongeurs traités avec des constituants de la chique de bétel ou de tabac;
- d) détermination de l'altération de l'ADN dans des cellules épithéliales buccales exfoliées et dans des échantillons biopsiques de la muqueuse buccale de sujets humains.
  - i) *Modification de l'ADN par des nitrosamines spécifiques de la noix d'arec in vitro* (D<sup>r</sup> G. Maru et D<sup>r</sup> C. Malaveille)

<sup>34</sup> Pignatelli, B., Chen, C.-S., Thuillier, P. & Bartsch, H. (1989) *Analyst* (sous presse).

Les recherches, effectuées sur systèmes bactériens (épreuve sur salmonelles et chromotest SOS), ont porté sur le *N*-nitrosométhylamino-3 propionaldéhyde (MNPA) et sur le *N*-nitrosométhylamino-3 propionitrile (MNPN): il s'agissait d'en étudier le mode d'action en présence ou en l'absence d'un système d'activation métabolique.

Le MNPA a induit des mutations chez *S. typhimurium* TA100. La fréquence maximale des révertants a été accrue après inclusion de S9 de foie de rat, ce qui donne à penser que le MNPA n'est pas seulement un mutagène d'action directe, mais qu'il peut aussi se transformer en des métabolites plus puissants. En revanche, le MNPN n'était mutagène qu'en présence de S9 de foie de rat.

Des études comparatives de mutagénicité (fondées sur le rendement maximal de mutants) portant sur la *N*-nitrosodiméthylamine et la *N*-nitrosopropylamine suggèrent que la mutagénicité du MNPA et du MNPN en présence de S9 est peut-être due pour la plus grande part à une (des) base(s) méthylée(s) dans le premier cas et à une (des) base(s) cyanoéthylée(s) dans le second. Il a été signalé que ces deux types d'adduits sont présents dans l'ADN de foie de rats traités au MNPN. Le MNPA comme le MNPN sont également inducteurs de la réparation SOS en présence ou en l'absence de S9 de foie de rat.

ii) *Détection et identification des adduits ADN-cancérogènes par postmarquage au <sup>32</sup>P*  
(D<sup>r</sup> G. Maru et D<sup>r</sup> M. Castegnaro)

De l'ADN de foie et de poumon de rats traités au (nitrosométhylamino)-4 (pyridyl-3)-1-butanone-1 (NNK) (une nitrosamine spécifique du tabac) a été analysé par postmarquage au <sup>32</sup>P après hydrolyse partielle ou complète de l'ADN. Cette méthode comporte les étapes suivantes: extraction des adduits, marquage, purification par chromatographie en couche mince en phase réverse C-18, transfert *in situ* sur cellulose-PEI et séparation par chromatographie en couche mince (échange d'ions) bi-dimensionnelle. L'analyse a mis en évidence un point radioactif au niveau de l'ADN provenant d'animaux traités au NNK. Un point beaucoup plus ténu a souvent été observé au niveau de l'ADN provenant d'animaux témoins, exactement au même endroit que pour l'ADN traité ou dans une zone proche.

Afin de s'assurer que le point ainsi repéré est spécifique de l'exposition, on a fait incuber de l'ADN de thymus de veau avec du [5-<sup>3</sup>H]-NNK en présence de S9 de foie ou de microsomes provenant de rats traités à l'Aroclor. On a décelé de la radioactivité sur l'ADN recueilli. Etant donné que le marquage du NNK au tritium est lié au cycle pyridyle, la totalité de la radioactivité doit être due à un adduit volumineux spécifique du tabac et non à une simple base méthylée telle que la O<sup>6</sup>-MedG.

iii) *Méthodes de détermination de la dégradation oxydative de l'ADN* (D<sup>r</sup> M. Friesen, D<sup>r</sup> G. Maru, D<sup>r</sup> U. Nair, Mlle I. Richard et Mme L. Garren; avec le concours du D<sup>r</sup> R. MacLennan, Queensland Institute of Medical Research, Herston, Brisbane, Australie)

Un procédé sensible de détection électrochimique avec CLHP a été mis au point pour doser l'hydroxy-8 déoxyguanosine (8-OH-dG) dans l'ADN; sa limite de détection est d'environ 1 µmol de 8-OH-dG par mole de dG. Malheureusement, il existe un niveau de base à peu près dix fois supérieur à cette limite, qui est peut-être lié à l'oxydation se produisant lors de l'extraction et de l'hydrolyse. On s'emploie actuellement à abaisser ce niveau. A ce jour, l'administration d'extraits de chicou de bétel ou de noix d'arec à des rats et des hamsters n'a pas à elle seule donné lieu à des



augmentations mesurables des concentrations de 8-OH-dG au dessus de ce niveau de base, dans de l'ADN extrait de foie, de rein ou de bajoue.

La chique de bétel consommée en Papouasie-Nouvelle-Guinée diffère de celle que l'on trouve dans le reste de l'Asie du Sud-Est en ce sens que la noix d'arec est chiquée à maturité, sans avoir été traitée et sans tabac, accompagnée de quantités assez importantes de pâte de chaux. Trente-cinq échantillons de chaux préparée à partir de corail, de coquillages ou de pierre calcaire ont été recueillis en Papouasie-Nouvelle-Guinée et analysés en vue d'y déceler la formation d'espèces réactives de l'oxygène telles qu'anions superoxydes et peroxydes d'hydrogène, ainsi que de 8-OH-dG, dans de l'ADN *in vitro*. Une corrélation significative a été observée entre le pH, qui dépend de la teneur en  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  des échantillons de chaux, et la formation d'espèces réactives de l'oxygène d'une part et de 8-OH-dG d'autre part. Des études antérieures ont établi que la formation d'espèces réactives de l'oxygène est favorisée, en présence de noix d'arec, par un pH supérieur à 10.

- iv) *Méthodes de détermination des micronoyaux dans des cellules épithéliales buccales humaines obtenues par exfoliation* (D<sup>r</sup> U. Nair et D<sup>r</sup> G. Maru; avec le concours du D<sup>r</sup> G. Obe, Université d'Essen, République fédérale d'Allemagne, du D<sup>r</sup> S. V. Bhide et du D<sup>r</sup> J. Nair, Cancer Research Institute, Tata Memorial Centre, Bombay, Inde)

On s'est servi de la fréquence des micronoyaux pour mesurer les altérations dues à des cancérogènes dans des cellules exfoliées de la muqueuse buccale de sujets humains répartis en quatre groupes: chiqueurs de bétel et tabac, chiqueurs de bétel uniquement, chiqueurs de tabac et enfin, sujets ne chiquant pas et ne fumant pas. Quarante-deux échantillons de cellules épithéliales buccales exfoliées recueillis en Inde ont été examinés en vue d'y déceler la fréquence des micronoyaux; une autre série de 65 échantillons est en cours d'analyse. Les résultats préliminaires donnent à penser que la fréquence des micronoyaux serait plus élevée chez les chiqueurs que chez les non-chiqueurs.

- v) *Les effets d'un extrait de noix d'arec et de composés spécifiques de la noix d'arec sur des cultures de cellules épithéliales buccales et de fibroblastes humains* (avec le concours du D<sup>r</sup> R. C. Grafström et du D<sup>r</sup> K. Sundquist, Institut Karolinska, Stockholm)

Les effets d'un extrait aqueux de noix d'arec et de plusieurs composés spécifiques de la noix d'arec ont été étudiés sur des cultures de cellules épithéliales et de fibroblastes humains<sup>35</sup>. L'extrait a provoqué une diminution de la capacité de formation de colonies et de la vitesse de croissance des clones de cellules épithéliales, qui ont été ramenées à moins de 50% à la concentration de 10 µg/ml. Une exposition à des concentrations plus fortes a également entraîné une baisse dose-dépendante de la teneur en thiols et la formation de coupures monocaténares au niveau de l'ADN. Sur les huit composés tirés de la noix d'arec qui ont été étudiés, c'est le nitrosométhylamino-3 propionaldéhyde (MNPA) qui a montré la plus forte propension à produire ces effets dans les cellules.

- vi) *Coloration immunohistochimique pour la détection des adduits ADN-cancérogènes* (D<sup>r</sup> U. Nair et Mlle I. Richard)

Au moyen d'anticorps polyclonaux dirigés contre la O<sup>6</sup>-MeG et la 7-MeG, on a mis au point (avec le concours du D<sup>r</sup> C. Wild) des procédés de coloration sur des coupes tissulaires de foies

<sup>35</sup> Sundquist, K., Liu, Y., Nair, J., Bartsch, H., Arvidson, K. & Grafström, R. C. (1989) *Cancer Res.* (sous presse).

congelés, prélevés sur des rats traités à la NDMA. On est en train d'étudier les modifications intervenues afin de déceler les purines alkylées présentes dans les coupes de tissu placées dans la paraffine.

- vii) *Les anticorps dirigés contre les épitopes modifiés par le MNPA chez des souris exposées à un alcaloïde de la noix d'arec, l'arécoline* (D<sup>r</sup> G. Maru, D<sup>r</sup> A. Barbin et D<sup>r</sup> U. Nair)

Nos études antérieures ayant établi que le MNPA est une nitrosamine spécifique de la noix d'arec d'action directe et puissante, nous avons modifié de l'albumine sérique humaine *in vitro* à l'aide de MNPA. A partir d'albumine modifiée et non modifiée, on recherche actuellement s'il existe une production d'anticorps dans du sérum de souris exposées à l'arécoline et au nitrite de sodium, au moyen d'une technique immuno-enzymatique (ELISA).

On a recueilli des échantillons de sérum sur des souris Swiss traitées par injection intrapéritonéale (1 mg d'hydrobromure d'arécoline + 1 mg de nitrite de sodium par jour et par souris à raison de sept jours par semaine pendant 43 jours) et sur des souris témoins. Avec ces échantillons, on est en train d'optimiser la technique ELISA.

- viii) *Méthodes de détermination des altérations de l'ADN dues à l'alkylation* (D<sup>r</sup> M. Friesen, D<sup>r</sup> D. E. G. Shuker et D<sup>r</sup> G. Maru)

On a mis au point une méthode rapide, utilisant la détection par immunoaffinité et la chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse (voir section I.2.e.xii), pour doser la 3-MeAde présente dans l'urine afin d'évaluer l'exposition aux agents méthylants. On se sert actuellement de cette méthode pour mesurer la 3-MeAde dans de l'urine de rats traités aux nitrosamines spécifiques du tabac et de la noix d'arec. Une fois la méthode validée, on disposera peut-être ainsi d'un indicateur de l'exposition des sujets humains aux agents méthylants présents dans la chique de bétel et le tabac.

- g) **Les aflatoxines: évaluation de l'exposition et cancérogénicité** (D<sup>r</sup> C. P. Wild, Mlle B. Chapot, Mme Y. Z. Jiang, D<sup>r</sup> R. Montesano et D<sup>r</sup> F. X. Bosch)

Le fait que l'on ne dispose d'aucune méthode pour mesurer l'exposition individuelle a entravé les recherches sur le rôle des aflatoxines dans l'étiologie du cancer du foie. De telles méthodes permettraient d'étudier l'interaction des aflatoxines et du virus de l'hépatite B (virus HB) dans le développement du carcinome hépatocellulaire primitif (voir section I.3.a), ainsi que de surveiller l'exposition dans le cadre de l'étude d'intervention contre l'hépatite en Gambie.

Afin de compléter les études épidémiologiques en cours dans différents pays, on procède actuellement à des expériences sur différents aspects de la cancérogénicité des aflatoxines et sur leur interaction avec les virus hépatotropes à ADN et avec d'autres facteurs environnementaux.

- i) *Progrès méthodologiques* (avec le concours du D<sup>r</sup> G. Sabbioni, Institut de toxicologie, Université de Würzburg, République fédérale d'Allemagne)

Des méthodes d'analyse sensibles et spécifiques, utilisables dans le cadre de vastes études épidémiologiques, ont été mises au point pour rechercher la présence d'aflatoxine (AF) liée à

l'albumine et de métabolites de l'aflatoxine dans l'urine<sup>36</sup>. Pour analyser l'urine, on extrait les aflatoxines par chromatographie d'affinité sur colonne garnie d'anticorps puis on effectue le titrage par la technique ELISA. Pour analyser l'albumine, on peut doser l'aflatoxine par une méthode immunologique, soit directement sur la molécule intacte, soit sur un échantillon d'albumine hydrolysée. En outre, sur un échantillon hydrolysé, la présence spécifique de l'adduit aflatoxine B<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub>)-lysine peut être décelée par CLHP avec détection par fluorescence. La comparaison de ces méthodes sur des échantillons d'origine animale amène à conclure que c'est en associant la méthode par hydrolyse à l'épreuve immunologique avec confirmation par CLHP-fluorescence que l'on obtient les résultats les meilleurs. Ces procédés ne nécessitent que de très petites quantités: 50 µl de sérum ou de plasma et moins d'1 ml d'urine.

- ii) *Thaïlande* (avec le concours du D<sup>r</sup> D. M. Parkin et du D<sup>r</sup> M. Khat, CIRC, et du D<sup>r</sup> S. Petcharin, Institut national du cancer, Bangkok)

Des échantillons d'urine et de sérum ont été recueillis auprès de 50 à 100 donneurs sains dans chacune des cinq régions de la Thaïlande, pour réaliser une étude de corrélation géographique visant à mettre en évidence le rôle de différents facteurs environnementaux dans l'étiologie du cancer du foie<sup>37</sup>. C'est dans le nord-est que les échantillons d'urine se sont révélés le plus souvent positifs pour l'aflatoxine (Ubon: 23% de positifs), ainsi qu'à Bangkok (23%); les taux étaient moyens dans le nord (Chiangmai, 14%) cependant que les taux les plus bas étaient relevés dans les régions méridionale (Songkla: 10%) et centrale (Korat: 7%). Partout, les résultats positifs étaient moins fréquents pour les sérums (dosage direct de l'albumine des échantillons) qu'avec l'urine, mais la fréquence relative d'une région à l'autre était la même pour les deux types d'échantillons. La teneur de l'urine en aflatoxine allait de 0,06 à 4,78 ng d'équivalent AFB<sub>1</sub> par ml d'urine, cependant que les concentrations trouvées avec l'albumine sérique pouvaient atteindre 376 ng d'équivalent AF par gramme d'albumine. Les taux d'AF relevés dans les échantillons d'urine et de sérums positifs ne différaient pas d'une région à l'autre.

- iii) *Gambie* (avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> A. J. Hall, CIRC, Fajara, Gambie; D<sup>r</sup> H. Whittle, Medical Research Council, Faraja, Gambie; M. G. Hudson, Dunn Nutrition Unit, Medical Research Council, Cambridge, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> J. D. Groopman, Boston University School of Public Health, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> G. N. Wogan, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, Etats-Unis d'Amérique)

Une étude a été réalisée en octobre 1988 à Keneba (Gambie), dans le but de rechercher une corrélation entre la teneur des aliments consommés en aflatoxine et les différents marqueurs de l'exposition à l'aflatoxine dans l'urine, l'albumine sérique et le lait maternel. On a apparié vingt sujets — les uns présentant une infection chronique au virus HB et les autres non. Des échantillons de nourriture ont été recueillis pendant huit jours, des échantillons d'urine du quatrième au huitième jour, et un échantillon de sang le premier et le huitième jour. Du lait a également été recueilli auprès de cinq femmes allaitantes du quatrième au huitième jour.

Les concentrations urinaires d'aflatoxine ont fortement varié chez tous les sujets au cours de la période de quatre jours considérée (d'un facteur de plus de 60 dans l'un des cas). L'excrétion

<sup>36</sup> Wild, C. P., Jiang, Y. Z., Sabbioni, G. & Montesano, R. (1989) *Cancer Res.* (sous presse).

<sup>37</sup> Wild, C. P., Jiang, Y. Z., Montesano, R., Parkin, M., Khat, M. & Srivatanakul, P. (1989) *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **30**, 317.

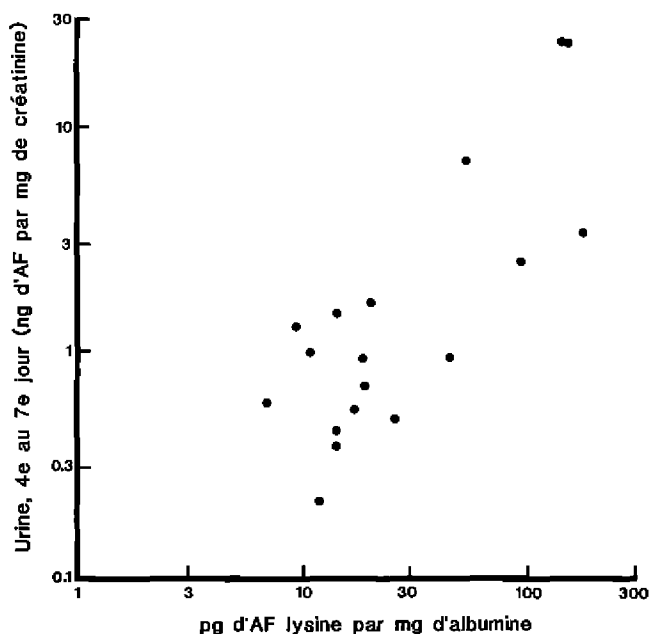


Fig. 5. Corrélation entre l'excrétion urinaire totale, sur 4 jours, de l'aflatoxine et des adduits aflatoxine-albumine sérique chez l'homme

urinaire traduit donc uniquement l'exposition du jour précédent. En revanche, lorsque l'on a comparé l'excrétion totale d'aflatoxine sur l'ensemble des quatre jours aux concentrations d'adduits aflatoxine-albumine mesurées le huitième jour, une corrélation hautement significative est apparue (voir fig. 5) (coefficient de corrélation: 0,73 pour 18 sujets). Les résultats obtenus avec l'albumine offrent donc une image d'ensemble de l'exposition sur une plus longue période. Les premières analyses indiquent que la teneur des aliments en aflatoxine est bien corrélée avec ces marqueurs biologiques de l'exposition.

Ces résultats montrent que le dosage des adduits aflatoxine B-albumine constitue un indicateur sensible et spécifique de l'exposition à l'aflatoxine, facilement utilisable dans les études sur le terrain.

- iv) *Kenya* (avec le concours du D<sup>r</sup> D. Forman, Imperial Cancer Research Fund, Oxford, Royaume-Uni, et du D<sup>r</sup> G. W. Lachlan, Presbyterian Church Hospital, Chogoria, Kenya)

Dans la région de Chogoria (Kenya), on a signalé une incidence exceptionnellement élevée de gastrite chronique chez les jeunes, les sujets atteints présentant des accès de douleurs épigastriques. Ces troubles, courants dans certaines zones rurales de l'intérieur du pays, semblaient rares dans les régions côtières. On supposait qu'une forte consommation de maïs pouvait jouer un rôle étiologique, et on soupçonnait la présence d'une mycotoxine. On a donc analysé l'albumine sérique et l'urine de trois groupes d'une vingtaine de personnes, constitués comme suit: *a*) malades de la région de Chogoria (présentant des accès de douleurs épigastriques); *b*) volontaires de Chogoria; *c*) volontaires habitant la région côtière (voir fig. 6). On a constaté une bonne concordance des résultats obtenus à partir de l'albumine et à partir de l'urine. Les niveaux d'exposition trouvés les

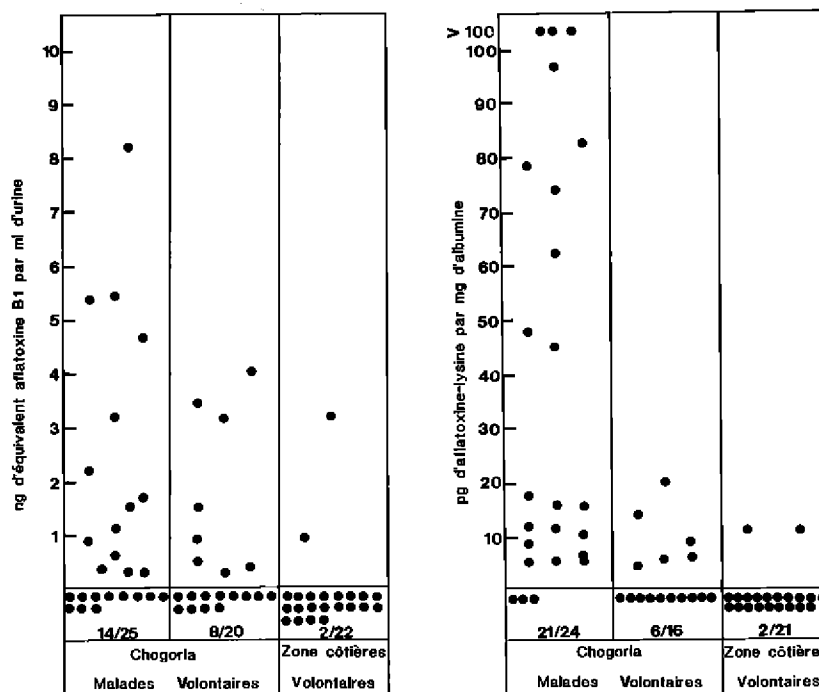


Fig. 6. Concentrations d'aflatoxine dans des sérums prélevés au Kenya dans le cadre d'une étude sur la gastrite atrophique chronique

dernières semaines ou les derniers mois chez les sujets de Chogoria étaient plus élevés que ceux observés sur les sujets vivant dans la zone côtière; ils étaient également plus élevés chez les malades de Chogoria que chez les volontaires de Chogoria. On cherche actuellement à mettre en évidence le rapport existant entre une exposition accrue aux aflatoxines ou à d'autres mycotoxines et l'étiologie de la maladie.

On compare actuellement les caractéristiques des métabolites urinaires de l'aflatoxine chez des porteurs chroniques du virus HB et chez des non-porteurs, afin de déterminer s'il existe chez ces sujets des différences dans le métabolisme de l'AFB<sub>1</sub>.

- v) *Etudes de laboratoire sur d'éventuelles modifications de l'excrétion de l'aflatoxine qui seraient imputables à des facteurs environnementaux* (avec le concours du D<sup>r</sup> G. E. Neal, Medical Research Council Laboratories, Carshalton, Royaume-Uni, et du D<sup>r</sup> K. Makarananda, Université Mahidol, faculté des sciences, Bangkok)

Dans le but de valider les observations recueillies lors d'enquêtes effectuées sur le terrain, on a recours à des modèles animaux; on étudie les effets de la dose d'aflatoxine et de la présence de la douve du foie sur l'excrétion urinaire des marqueurs de l'exposition à l'aflatoxine que l'on recherche actuellement dans des échantillons humains<sup>38</sup>.

<sup>38</sup> Makarananda, K., Wild, C. P. & Neal, G. E. (1989) In: O'Neill, I. K., Chen, J., Lu, S. H. & Bartsch, H. eds, *Relevance to Human Cancer of N-Nitroso Compounds, Tobacco Smoke and Mycotoxins* (CIRC, Publication scientifique N° 105), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer (sous presse).

L'intérêt de ces travaux réside dans le fait que les anticorps utilisés quantifient globalement les métabolites de l'aflatoxine présents dans l'urine, mais que chaque métabolite a une affinité différente pour l'anticorps. Ainsi, si la structure des métabolites est modifiée par tel ou tel facteur (douve du foie ou virus HB par exemple), on risque d'obtenir des taux différents d'aflatoxine dans l'urine pour un même degré d'exposition alimentaire.

Chez des rats, pour des doses de [ $^{14}\text{C}$ ]AFB<sub>1</sub> variant d'un facteur de 1 à 400 (3 à 1200 µg/kg), on n'a observé aucune différence dans la structure des métabolites urinaires excrétés. Il semble donc que le niveau d'exposition ne devrait pas en lui-même modifier la structure de l'excrétion chez l'homme.

En revanche, des hamsters infestés par *Opisthorchis viverrini* ont excrété davantage de métabolites polaires de l'aflatoxine que des hamsters non infestés. On est en train de rechercher si des changements analogues peuvent être observés dans des échantillons d'urine prélevés en Thaïlande sur des sujets infestés ou non par cette douve du foie.

- vi) *Etudes comparatives sur les effets de l'aflatoxine M<sub>1</sub> (AFM<sub>1</sub>) et de l'aflatoxine B<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub>) chez les rats nouveau-nés* (avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> T. Shirai, D<sup>r</sup> J. R. P. Cabral, Mme M. P. Cros et Mme D. Galendo, CIRC; D<sup>r</sup> G. E. Neal, Medical Research Council Laboratories, Carshalton, Royaume-Uni)

Ces travaux ont pour but d'évaluer la cancérogénicité des aflatoxines chez le rat nouveau-né et plus particulièrement: a) de comparer les effets de l'AFM<sub>1</sub> selon qu'elle est apportée par le lait maternel au cours de la lactation ou qu'elle est administrée par injection intrapéritonéale unique; b) de comparer les effets de l'AFB<sub>1</sub> et de l'AFM<sub>1</sub> administrées à des rats âgés d'une semaine par injection intrapéritonéale unique. Tous les rats ont été sacrifiés à l'âge de 120 semaines, et l'on est en train de déterminer la fréquence des tumeurs et le nombre de foyers hépatiques dans les différents groupes. En outre, on connaît les concentrations relatives d'adduits AFM<sub>1</sub> et AFB<sub>1</sub>-ADN trouvées dans le foie après administration des doses uniques de ces agents, et on pourra les comparer à la réponse néoplasique.

- vii) *Rôle de l'aflatoxine B<sub>1</sub> et de l'infection par le virus de l'hépatite B du canard dans l'induction des tumeurs hépatiques* (D<sup>r</sup> J. R. P. Cabral, D<sup>r</sup> T. Shirai, D<sup>r</sup> V. S. Turusov, D<sup>r</sup> C. P. Wild, D<sup>r</sup> R. Montesano et D<sup>r</sup> L. Tomatis; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> C. Trépo et D<sup>r</sup> L. 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; D<sup>r</sup> Mehrotra, King George's Medical College, Lucknow, Inde)

Les recherches sur deux grands facteurs de risque de survenue d'un carcinome hépatocellulaire, à savoir l'infection persistante par le virus de l'hépatite et l'exposition aux aflatoxines alimentaires, ont pâti de l'absence d'un système expérimental. Pour pallier cette lacune, nous avons étudié, à partir d'un modèle de canard de Pékin, les effets de l'infection congénitale par le virus HB du canard et de l'exposition à l'aflatoxine B<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub>) sur le déclenchement et la progression du cancer du foie. On a administré à des canards infectés ou non par le virus HB des doses (0,08 mg/kg ou 0,02 mg/kg) d'AFB<sub>1</sub>; ces doses ont été injectées par voie intrapéritonéale à raison d'une fois par semaine à partir du troisième mois après éclosion jusqu'au moment où ils ont été sacrifiés (2,3 années plus tard). Deux groupes témoins de canards non traités à l'AFB<sub>1</sub> (dont un était infecté au virus HB) ont été suivis pendant la même période. Chaque groupe expérimental se composait de 13 à 16 canards. Une plus forte mortalité a été observée chez les canards infectés par

Tableau 9. Fréquence des tumeurs hépatiques chez des canards infectés ou non par le virus de l'hépatite B du canard et traités à l'aflatoxine B<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub>)

Groupes	Traitement <sup>a</sup>		Nbre de canards		Nbre de canards présentant des tumeurs hépatiques	Nbre et types de tumeurs
	AFB <sub>1</sub> <sup>b</sup>	Virus	Au départ	Effectif		
1	0,08	-	13	10	3	3 carcinomes hépatocellulaires 1 adénome
2	0,02	-	13	10	2	1 carcinome hépatocellulaire 1 adénome
3	0,08	+	15	6	3	3 carcinomes hépatocellulaires <sup>c</sup>
4	0,02	+	15	13	0	-
5	-	+	16	15	0	-
6	-	-	15	12	0	-

<sup>a</sup> Des canards de Pékin (*Anas domestica*) ont été infectés naturellement à la naissance par le virus HB du canard (souche française) et ont reçu de l'AFB<sub>1</sub> par voie intrapéritonéale une fois par semaine à partir de l'âge de trois mois, pendant une période allant jusqu'à 27 mois.

<sup>b</sup> mg/kg. Dose totale/année: 4,15 et 1,05 mg.

<sup>c</sup> Dont un cancer multiple du foie.

le virus et traités à l'AFB<sub>1</sub> que chez les canards non infectés traités à l'AFB<sub>1</sub> et chez les autres canards témoins (voir tableau 9). Au sein des groupes de canards non infectés ayant reçu des doses élevées ou faibles d'AFB<sub>1</sub>, des tumeurs hépatiques se sont développées, respectivement, chez 3/10 et 2/10 des canards; chez les six canards infectés ayant reçu une forte dose d'AFB<sub>1</sub>, on a relevé 3 tumeurs hépatiques mais aucune chez ceux ayant reçu une faible dose. Aucune tumeur du foie n'a été observée dans les deux groupes témoins. Chez les canards infectés par le virus HB et traités à l'AFB<sub>1</sub>, on a observé des changements de nature inflammatoire autour de la veine porte, des foyers de fibroses et de nécroses plus prononcés que dans les autres groupes. Tous les canards porteurs du virus ont manifesté une virémie persistante pendant toute la période d'observation. On a souvent constaté une augmentation du titre d'ADN viral dans le foie et le sérum des animaux traités à l'AFB<sub>1</sub> par rapport aux témoins infectés. On n'a pas observé d'intégration de l'ADN du virus de l'hépatite B dans le génome de l'hôte, quoiqu'on ait trouvé, dans un carcinome hépatocellulaire survenu chez un canard traité à l'AFB<sub>1</sub>, de multiples copies d'ADN viral. On a également étudié le métabolisme de l'AFB<sub>1</sub> dans des foies de canards infectés et non infectés. Les recherches sur le rôle de l'infection par le virus HB et de l'AFB<sub>1</sub> dans ce système expérimental devraient aider à mieux comprendre l'étiopathogénie des tumeurs hépatiques<sup>39</sup>.

Des études apparentées, visant à élucider les modalités de l'interaction entre ces deux facteurs de risque, ont été entreprises avec le concours du D<sup>r</sup> C. R. Wolf (Imperial Cancer Research Fund, Edimbourg, Royaume-Uni): on cherche à mettre en évidence les effets de l'infection par le virus HB sur le métabolisme de l'AFB<sub>1</sub> dans le foie de canards de Pékin et chez l'homme, ainsi qu'à caractériser l'enzyme P450 responsable du métabolisme de l'AFB<sub>1</sub>. En outre, on examine sur un

<sup>39</sup> Cova, L., Wild, C. P., Mehrotra, R., Turusov, V., Shirai, T., Lambert, V., Jacquet, C., Tomatis, L., Trépo, C. & Montesano, R. (1989) (soumis pour publication).

modèle de marmotte les effets du virus HB sur le métabolisme de différents cancérogènes (voir section I.6.d). Ces études présentent un grand intérêt pour les enquêtes épidémiologiques sur le cancer du foie menées en Thaïlande (voir sections ii ci-dessus et I.3.a.iv), en Gambie (section iii) et à Singapour (section I.3.a.i).

#### h) Le rôle joué par l'exposition à l'ochratoxine A dans la néphropathie endémique des Balkans et le cancer de la vessie

L'objectif de ce projet est de confirmer le rôle étiologique de l'ochratoxine A (OA) et d'autres mycotoxines dans la néphropathie endémique observée dans les Balkans et les cancers des voies urinaires qui lui sont associés. On a également entrepris des études chez l'animal et sur des tissus ou liquides biologiques humains, afin de mieux comprendre les mécanismes de l'activité néphrotoxique et cancérogène de ces mycotoxines.

Un facteur de prédisposition génétique à cette (ces) maladie(s) a été associé au polymorphisme oxydatif de la débrisoquine, tant chez les sujets humains étudiés que dans des modèles de rongeurs.

- i) *Exposition à l'OA présente dans l'environnement et effets cytogénétiques* (D<sup>r</sup> M. Castegnaro, M. J.-C. Béréziat, D<sup>r</sup> V. Maru et D<sup>r</sup> H. Bartsch; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> I. N. Chernozemsky, D<sup>r</sup> G. Manolov, D<sup>r</sup> L. Parvanova, D<sup>r</sup> T. Petkova-Bocharova, D<sup>r</sup> I. Nikolov et D<sup>r</sup> D. Todorov, Institut d'oncologie, Sofia)

Afin de confirmer le rôle étiologique de l'OA dans la néphropathie endémique des Balkans, on a continué de recueillir des échantillons de nourriture pour y rechercher l'OA; de très fortes concentrations de cette substance ont été décelées dans des échantillons collectés à la fin du printemps 1986, qui provenaient de la récolte faite en 1985 dans la zone d'endémie. Les résultats obtenus confirment les observations antérieures en ce sens que les céréales et les haricots consommés par les familles affectées par ces maladies étaient davantage contaminés que ceux consommés par les ménages indemnes, aussi bien dans la zone d'endémie que dans les régions témoins. Une étude pilote a été entreprise pour détecter la présence de citrinine, un autre agent néphrotoxique qui accentue le potentiel cancérogène de l'OA<sup>40</sup>. D'après les premières données obtenues, il semble

Tableau 10. Contamination par la citrinine des aliments consommés par des familles dont les membres sont ou ne sont pas atteints de néphropathie endémique des Balkans

Familles	Haricots					Maïs				
	Nombre d'échantillons	Nombre de positifs	%	Teneur en citrinine (µg/kg)		Nombre d'échantillons	Nombre de positifs	%	Teneur en citrinine (µg/kg)	
				Fourchette	Moyenne <sup>a</sup>				Fourchette	Moyenne <sup>a</sup>
Affectées	58	20	34,5	20-1000	67,0	58	21	36,2	50-1500	122
Indemnes	34	3	8,8	100-120	9,7	34	5	14,7	100-300	29

<sup>a</sup> Valeurs moyennes pour tous les échantillons testés

<sup>40</sup> Kanisawa, M. (1984) In: Kurata, H. & Ueno, Y., *Toxigenic Fungi — Their Toxins and Health Hazard* (Developments in Food Science, Vol. 7), Amsterdam, Elsevier; Tokyo, Kodansha, p. 245-254.



Tableau 11. Excrétion urinaire de l'ochratoxine A (OA) chez des sujets atteints de néphropathie endémique (NE) ou de tumeurs des voies urinaires (TVU) et chez des sujets sains

Groupe	Nombre d'échantillons	Nombre de positifs	%	Teneur en OA (fourchette-ng/l)
Sujets atteints de NE/TVU	36	14	38,9	5-604
Suspicion de NE	25	9	36	5-32
Membres de la famille de sujets atteints de NE	25	12	48	5-33
Sujets sains issus de familles indemnes vivant dans des villages endémiques	32	11	44	5-43
Sujets sains de villages épargnés dans une zone endémique	31	4	12,9	17-41
Sujets sains de villages situés dans une zone non endémique	3	0	-	-

que davantage d'échantillons positifs pour la citrinine proviennent des aliments de base (maïs et haricots) consommés par les familles affectées par la néphropathie que par les familles en bonne santé, et qu'on y a relevé une plus forte concentration de ce composé (voir tableau 10).

On a continué à recueillir des échantillons de sang auprès de sujets souffrant de néphropathie et de témoins et à rechercher l'OA dans ces échantillons, ce qui a permis de confirmer les résultats antérieurs<sup>41</sup>. La technique d'analyse de l'OA et de son métabolite 4-hydroxy (4-OHOA) dans l'urine humaine a été améliorée, et la limite de détection a été abaissée à 10 ng d'OA et à 20 ng de 4-OHOA. On a recherché l'OA et la 4-OHOA dans des échantillons d'urine provenant de la zone endémique et de zones témoins. On a plus souvent décelé de l'OA, et à des concentrations supérieures, chez les sujets appartenant à des familles affectées que chez les sujets vivant dans les zones témoins (voir tableau 11). On n'a pas trouvé de 4-OHOA dans les échantillons.

Afin d'étudier les mécanismes de la cancérogenèse induite par l'OA, on a analysé de l'ADN de rein de rats traités à l'OA, pour y rechercher des adduits de l'ADN par la technique de postmarquage au <sup>32</sup>P de Randerath *et al.*<sup>42</sup>. Même en recourant aux techniques d'intensification de Gupta<sup>43</sup> et Reddy et Randerath<sup>44</sup>, on n'a décelé aucun adduit, ce qui a confirmé les résultats négatifs d'études *in vitro* réalisées pour tester la formation de liaisons covalentes de l'ADN avec la [<sup>3</sup>H]-OA.

Trente-six échantillons tumoraux (rein, voies urinaires) ont été prélevés sur des malades opérés atteints de néphropathie. On recherchera les adduits dans de l'ADN extrait de ces échantillons au moyen des mêmes techniques de postmarquage. Des lymphocytes périphériques provenant de 16 malades atteints de néphropathie ont fait l'objet d'une analyse cytogénétique. Aucun de ces sujets ne présentait un caryotype entièrement normal dans 100% des cellules. Des aberrations chromosomiques numériques et structurales ont été constatées chez 14 d'entre eux, avec des points de cassure bien définis, cependant que les deux autres sujets ne présentaient que des

<sup>41</sup> CIRC, *Rapport biennal* 1986/1987, p. 40.

<sup>42</sup> Randerath, K., Reddy, M. V. & Gupta, R. C. (1981) *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 78, 6126-6129.

<sup>43</sup> Gupta, R. C. (1985) *Cancer Res.*, 45, 5656-5662.

<sup>44</sup> Reddy, M. V. & Randerath, K. (1986) *Carcinogenesis*, 7, 1543-1551.

aberrations numériques. Étaient essentiellement concernés les chromosomes 1, 2, 3, 4 et X. Dans des lymphocytes périphériques humains, en présence ou en l'absence d'un système d'activation métabolique des microsomes de reins de rat, on a constaté que l'OA induisait sur les chromosomes X des aberrations analogues à celles observées sur des lymphocytes de malades atteints de néphropathie endémique des Balkans<sup>45</sup>.

Chez des malades atteints de néphropathie et des enfants de familles affectées, la fréquence des échanges spontanés de chromatides sœurs n'était pas plus élevée que chez les témoins. Toutefois, après traitement *in vitro* à la mitomycine C, la fréquence des échanges de chromatides sœurs n'a doublé que dans les lymphocytes des malades d'une part, et des enfants cliniquement sains appartenant à des familles affectées d'autre part. Les résultats préliminaires d'une analyse des échanges de chromatides sœurs au niveau des lymphocytes traités par l'OA et en présence de S9 semblent indiquer que l'OA augmente la fréquence de ces échanges. Des travaux sont en cours pour confirmer ces résultats en utilisant l'OA sans et après activation métabolique.

Des cellules exfoliées des voies urinaires ont été recueillies dans de l'urine de malades et de témoins. Des lames ont été préparées en vue d'y rechercher des micronoyaux.

- ii) *Métabolisme des drogues chez des souches de rats ayant le phénotype métaboliseur lent ou métaboliseur rapide de la débrisoquine et de l'ochratoxine A* (D<sup>r</sup> M. Castegnaro, D<sup>r</sup> E. Hietanen, D<sup>r</sup> C. Malaveille, M. J.-C. Béréziat et Mme A.-M. Camus)

On a proposé d'utiliser l'hydroxylation *in vivo* de la débrisoquine en position 4 pour mesurer la capacité individuelle des êtres humains à provoquer la métabolisation oxydative d'une drogue et les classer en métaboliseurs lents (ML) ou métaboliseurs rapides (MR). Le risque des ML concernant certains types de cancer d'origine environnementale semble moindre que celui des MR, y compris pour la néphropathie endémique des Balkans et les cancers des voies urinaires.

Chez les rats DA et Lewis, les souches ML et MR diffèrent également quant à leur capacité de métaboliser l'ochratoxine A *in vitro*<sup>46</sup> et *in vivo*<sup>47</sup>. Étant donné que, *in vitro*, l'activité 4-hydroxylase hépatique et rénale de l'ochratoxine A était beaucoup plus faible chez les rats DA que chez les rats Lewis<sup>48</sup>, 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. Le rapport des concentrations du composé initial et de son métabolite 4-hydroxy excrété dans l'urine 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 rats DA ont une activité 4-hydroxylase deux à quatre fois plus faible que celle des rats Lewis.

Au moyen d'anticorps (fournis par le D<sup>r</sup> H. V. Gelboin, National Cancer Institute, Bethesda, États-Unis d'Amérique) dirigés contre divers isozymes du cytochrome P450 chez plusieurs souches de souris, nous procédons à la caractérisation des isozymes du cytochrome P450 qui catalyse l'hydroxylation de l'OA, ceci afin de mettre en évidence une association éventuelle avec les gènes qui conditionnent l'hydroxylation de la débrisoquine et les formes méthylcholanthrène-inductibles du cytochrome P450.

<sup>45</sup> Manolova, Y., Manolova, G., Parvanova, L., Petkova-Bocharova, T., Castegnaro, M. & Chernozemsky, I. N. (soumis pour publication).

<sup>46</sup> Hietanen, E., Malaveille, C., Camus, A.-M., Béréziat, J.-C., Brun, G., Castegnaro, M., Michelon, J., Idle, J. R. & Bartsch, H. (1986) *Drug Metab. Disp.*, **14**, 118-126.

<sup>47</sup> Castegnaro, M., Bartsch, H., Béréziat, J.-C., Arvela, P., Michelon, J. & Broussolle, L. (1989) *Xenobiotica*, **19**, 225-230.

<sup>48</sup> Hietanen, E., Bartsch, H., Castegnaro, M., Malaveille, C., Michelon, J. & Broussolle, L. (1985) *J. Pharmacol. Clin.*, **4**, 71-78.

- iii) *Mécanisme de la toxicité et de la cancérogénicité induites par l'ochratoxine* (D<sup>r</sup> A. D. Rahimtula, Université de Terre-Neuve, Saint-Jean, Canada; M. J.-C. Béréziat, Mme V. Bussacchini-Griot et D<sup>r</sup> H. Bartsch)

On ignore par quel mécanisme s'exercent la toxicité et la cancérogénicité de l'ochratoxine A (OA), mais il pourrait être lié à un stress oxydatif, car la formation d'une liaison covalente à l'ADN n'a pas été démontrée. L'incubation de l'OA en présence de microsomes hépatiques de rat et de NADPH entraîne une forte augmentation de la peroxydation des lipides<sup>49, 50</sup> et la formation d'une proportion importante de liaisons covalentes avec les protéines des microsomes. De même, la peroxydation des lipides dans des microsomes rénaux, qui dépend de la NADPH, est stimulée par l'OA. Ce processus nécessite la présence de traces de fer mais il semble que le cytochrome P450 et les espèces réactives de l'oxygène n'y jouent aucun rôle. L'aptitude de plusieurs ochratoxines (OA, OB, OC, Oα et O-méthyl-C) à stimuler la peroxydation des lipides est corrélée à leur toxicité chez le poulet.

Par ailleurs, l'administration d'OA a entraîné une nette augmentation du taux d'exhalation d'éthane chez des rats Lewis mais non chez des rats DA. Ces résultats donnent à penser que la peroxydation des lipides joue peut-être un rôle dans la toxicité de l'OA, tandis que le métabolisme dû au cytochrome P450 pourrait modifier le phénomène. La fixation du calcium dépendant de l'ATP a été diminuée de 42 à 45% dans des microsomes hépatiques provenant de rats intoxiqués à l'OA. En présence de NADPH, l'addition de 2,5 à 100 µM d'OA provoque une inhibition de la fixation du calcium de l'ordre de 28 à 94% dans des microsomes hépatiques de rats non traités, cette inhibition est fonction de la concentration<sup>51</sup>.

L'ensemble de ces résultats suggère que l'OA perturbe l'homéostasie du calcium microsomique par une altération de la membrane du réticulum endoplasmique, probablement liée à une augmentation de la peroxydation des lipides.

#### i) Rayonnements

- i) *Champs électromagnétiques de très basse fréquence* (D<sup>r</sup> M. P. Coleman, D<sup>r</sup> E. Cardis, D<sup>r</sup> P. Boyle et D<sup>r</sup> R. Saracci)

Une réunion internationale s'est tenue en mai 1988, pour faire le point des connaissances actuelles sur les rapports entre l'exposition à des champs électromagnétiques de très basse fréquence et le risque de cancer chez l'homme, ainsi que pour élaborer des protocoles d'études épidémiologiques mieux adaptés, particulièrement en matière d'évaluation de l'exposition. Les responsables de douze importantes études actuellement en préparation ou en cours y ont participé, et l'on s'est mis d'accord sur le choix des paramètres d'exposition et sur des méthodes de recueil et de classement des données qui devraient permettre d'assurer ultérieurement une bonne comparabilité des résultats. Les conclusions de cette réunion seront publiées<sup>52</sup>.

L'exposition aux champs électromagnétiques de très basse fréquence sera incluse dans l'étude SEARCH sur la leucémie chez l'enfant (voir section I.3.k.v), et des membres du personnel du CIRC

<sup>49</sup> Rahimtula, A. D., Béréziat, J.-C., Bussacchini-Griot, V. & Bartsch, H. (1988) *Biochem. Pharmacol.*, **37**, 4469-4477.

<sup>50</sup> Rahimtula, A. D., Castegnarò, M., Béréziat, J.-C., Bussacchini-Griot, V., Broussolle, L., Michelon, J. & Bartsch, H. (1989) In: Bach, P. H. & Lock, E. A., eds, *Nephrotoxicity: Extrapolation from in vitro to in vivo, and Animals to Man*, Londres, Plenum Press, p. 617-622.

<sup>51</sup> Khan, S., Martin, M., Bartsch, H. & Rahimtula, A. D. (1989) *Biochem. Pharmacol.*, **38**, 67-72.

<sup>52</sup> Coleman, M. & Cardis, E., pour le groupe de travail (1989) *Bioelectromagnetics* (sous presse).

ont participé à une réunion de travail organisée par l'Electric Power Research Institute (Etats-Unis d'Amérique) à Baltimore en février 1989: un protocole unique d'évaluation de l'exposition aux champs électromagnétiques de très basse fréquence y a été mis au point pour les trois grandes études cas-témoins sur la leucémie chez l'enfant en préparation (SEARCH; NCI/Childhood Cancer Study Group (Etats-Unis d'Amérique); étude entreprise à l'échelle nationale au Canada).

- ii) *Etude de l'incidence de la leucémie chez l'enfant en Europe* (D<sup>r</sup> J. Kaldor et D<sup>r</sup> D. M. Parkin; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> J. Michaelis, clinique universitaire Johannes Gutenberg, Mayence, République fédérale d'Allemagne; D<sup>r</sup> W. H. Mehnert, registre national du cancer, Berlin-Johannisthal, République démocratique allemande; D<sup>r</sup> H. H. Storm, registre danois du cancer, Copenhague; D<sup>r</sup> S. Karjalainen, registre finlandais du cancer, Helsinki; D<sup>r</sup> T. Gunnarson, registre suédois du cancer, Stockholm; M. L. Raymond, registre genevois des tumeurs, Genève, Suisse; D<sup>r</sup> A. van der Does-van den Berg, La Haye; D<sup>r</sup> G. J. Draper, Université d'Oxford, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> J.-M. Lutz, registre du cancer du département de l'Isère, Meylan, France; D<sup>r</sup> B. Terracini, Université de Turin, Italie; D<sup>r</sup> J. Keleti, Ecole de médecine Semmelweis, Budapest; D<sup>r</sup> V. Pompe-Kirn, registre du cancer de Slovénie, Ljubljana, Yougoslavie; D<sup>r</sup> I. Plesko, registre du cancer de Slovaquie, Bratislava, Tchécoslovaquie; D<sup>r</sup> R. Schulte-Hermann, Université de Vienne; D<sup>r</sup> F. Langmark, registre norvégien du cancer, Oslo; D<sup>r</sup> W. Zatonski, registre polonais du cancer, Varsovie)

Ce projet, mené en collaboration, a été lancé en 1988 à la suite d'une série de consultations organisées par le Bureau régional de l'Europe de l'OMS; y participent des représentants de registres du cancer de 17 pays européens. Son but est de suivre les tendances géographiques et chronologiques de l'incidence de la leucémie chez l'enfant en Europe de 1980 au milieu des années 90 et de rechercher si tels changements éventuels peuvent être associés à l'exposition aux matières radioactives dégagées lors de l'accident de Tchernobyl en avril 1986.

Les registres du cancer communiquent les données sur les cas de leucémie chez l'enfant et sur les populations à risque de façon que les taux d'incidence, par type cellulaire, puissent être calculés à l'échelle des différentes régions de chaque pays. Le travail se fait également en collaboration avec le Comité scientifique des Nations Unies pour l'étude des effets des rayonnements ionisants, qui communiquera une estimation des doses totales de rayonnement dans l'organisme imputables à l'accident de Tchernobyl chez les enfants de moins de 15 ans. On dispose déjà d'estimations pour de vastes zones géographiques. Le cas échéant, et notamment dans le cas des régions les plus exposées, on procédera à d'autres évaluations portant sur des secteurs plus restreints.

La première réunion des collaborateurs s'est tenue en mars 1988 et après diffusion de différents projets, un protocole définitif a été approuvé (CIRC, rapport interne 89/002). La collecte des données recueillies par les registres a commencé au printemps de 1989 et une analyse préliminaire de l'incidence (pour la période 1980-86) sera menée à bien dans le courant de l'année.

- iii) *Expositions chroniques à de faibles doses de rayonnements ionisants* (D<sup>r</sup> J. Estève, D<sup>r</sup> E. Cardis, D<sup>r</sup> J. Kaldor et D<sup>r</sup> R. Saracci; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> E. Gilbert et D<sup>r</sup> J. Fix, Battelle, Pacific Northwest Laboratories, Richland, WA, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> G. Howe, Unité d'épidémiologie de l'Institut national du cancer canadien, Université de Toronto, Ontario, Canada; D<sup>r</sup> V. Beral,

D<sup>r</sup> L. Carpenter, D<sup>r</sup> A. Douglas et D<sup>r</sup> P. Smith, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres; M. L. Salmon, United Kingdom Atomic Energy Authority, Harwell, Didcot, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> G. Cowper, Deep River, Ontario, Canada; D<sup>r</sup> S. Fry, Centre for Epidemiological Research, Oak Ridge Associated Universities, Oak Ridge, TN, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> G.L. Voelz et D<sup>r</sup> L. Wiggs, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM, Etats-Unis d'Amérique)

Les estimations actuelles, en ce qui concerne les risque liés aux rayonnements, se fondent essentiellement sur des études consacrées aux personnes ayant survécu à l'explosion de bombes atomiques et aux sujets irradiés pour des raisons médicales — c'est-à-dire à des personnes exposées pendant de brèves périodes à de fortes doses de rayonnements ionisants. Ces études n'apportent donc pas d'informations directes sur les effets pour l'homme d'une exposition de longue durée à de faibles doses de rayonnements. Une évaluation plus directe de ces effets est apportée par les études relatives aux risques de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire, beaucoup d'entre eux ayant été exposés de manière continue à des doses de rayonnements ionisants supérieures aux niveaux naturels pendant plusieurs décennies, cette exposition étant étroitement contrôlée au moyen de dosimètres.

Une réunion s'est tenue au CIRC en juin 1988, afin de faire le point sur les études épidémiologiques consacrées aux travailleurs de l'industrie nucléaire ces dix dernières années et de voir s'il y a lieu de poursuivre les travaux sur les données existantes et d'effectuer de nouvelles enquêtes sur d'autres cohortes de travailleurs, pour évaluer avec précision le risque de cancer (s'il existe) associé à une exposition professionnelle à de faibles doses de rayonnements ionisants<sup>53</sup>.

Plusieurs chercheurs avaient envoyé des données globales avant la réunion, si bien qu'il a été possible d'effectuer des analyses préliminaires à partir des renseignements ainsi mis en commun concernant les risques de cancer pour différentes localisations anatomiques, en tenant compte des niveaux d'exposition et du temps écoulé depuis la première exposition. Les résultats en ont été présentés à la réunion. Les données en provenance de Hanford (qui a fait l'objet de l'étude la plus vaste) et de Sellafield (qui a fait l'objet de l'étude comportant le plus grand nombre de sujets exposés à plus de 50 mSv) ont beaucoup influé sur les résultats des analyses préliminaires. On a constaté un accroissement du risque de myélomes multiples en fonction des doses, notamment lorsque l'exposition s'est prolongée pendant une dizaine et une quinzaine d'années. Aucun accroissement significatif de la mortalité globale par cancer ou de la mortalité par leucémie n'a été observée en fonction des doses reçues.

Faisant suite à cette réunion, les études ci-après sont en préparation:

#### *Analyses regroupant les données tirées des études existantes*

Un protocole a été mis au point (CIRC, rapport interne 89/005) avec le concours des chercheurs ayant effectué les premières études sur la mortalité par cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire, en vue d'en analyser globalement les résultats. Ce protocole tient compte de divers problèmes méthodologiques, touchant notamment le choix de la population à étudier (les procédures de surveillance étant différentes d'une installation à l'autre) et la comparabilité des estimations de doses reçues (voir ci-après).

<sup>53</sup> Cardis, E. (1988) *Report on Meeting on Cancer Risk among Nuclear Industry Workers, Lyon, June 9-10, 1988* (CIRC, rapport technique interne 88/001).

Sous réserve de l'approbation des autorités compétentes, les données seront communiquées au CIRC au début de 1990. Les analyses seront essentiellement axées sur l'étude des effets des rayonnements et sur le calcul des risques estimatifs, aux fins de comparaison avec les estimations des risques actuellement proposées par les organismes de réglementation; elles devraient prendre un an environ.

En même temps, une étude descriptive des techniques de dosimétrie est en cours; son but est d'uniformiser l'évaluation de l'exposition aux rayonnements d'une installation à l'autre, en se fondant sur un questionnaire détaillé auquel chaque établissement participant est appelé à répondre. On s'attachera particulièrement à résoudre les problèmes de conversion en unités communes et de traitement des valeurs manquantes ou des valeurs seuil.

#### *Possibilité d'entreprendre de nouvelles études sur les travailleurs de l'industrie nucléaire*

Le tableau 12 présente une évaluation préliminaire succincte des niveaux d'exposition et de la taille de diverses populations de travailleurs de l'industrie nucléaire non encore étudiées. Onze pays ont accepté de participer à la première phase (enquête de faisabilité) d'une étude consacrée à ces travailleurs. Au cours de cette phase, on s'assurera de la quantité, du type et de la qualité des informations disponibles, et on réfléchira à la nécessité de recueillir des données complémentaires et à la possibilité d'assurer le suivi des travailleurs en question du point de vue de l'incidence du cancer ou de la mortalité par cancer. On s'attachera aussi tout particulièrement aux différences apparues au fil du temps dans les modalités de surveillance des rayonnements et les réglementations relatives à la notification, à l'accès aux informations sur les facteurs de confusion possibles et au choix des populations à étudier (travailleurs suivis, travailleurs sous contrat, etc.).

Tableau 12. Caractéristiques de différentes cohortes de travailleurs de l'industrie nucléaire non encore étudiées du point de vue de l'incidence du cancer

	Personnes-années	Dose collective (personnes-SV)	Année de démarrage de l'activité industrielle
Allemagne, République fédérale	200 000	700 <sup>a</sup>	1965
Canada	<10 000	<100	1962
Espagne	6 500 <sup>a</sup>	<sup>b</sup>	1968
Etats-Unis d'Amérique	1-2 000 000	5 900 <sup>a</sup>	1960
Finlande	≤25 000	25	1977
France	600 000 <sup>a</sup>	1 000	1947
Italie	18 600	50	1963
Japon	250 000 <sup>c</sup>	500 <sup>c</sup>	1966
Royaume-Uni	200 000 <sup>a</sup>	375	1960
Suède	<sup>b</sup>	25	1972
Suisse	<sup>b</sup>	<sup>b</sup>	1969

<sup>a</sup> Y compris les travailleurs sous contrat

<sup>b</sup> Données non disponibles actuellement

<sup>c</sup> Depuis 1982

- j) **Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme** (D<sup>r</sup> A. Aitio, D<sup>r</sup> T. Kauppinen, Mme C. Partensky, Mme I. Peterschmitt, D<sup>r</sup> L. Shuker, D<sup>r</sup> A. Tossavainen et M. J. Wilbourn. Ont contribué à ce programme les membres ci-après d'autres unités: D<sup>r</sup> E. Cardis, D<sup>r</sup> M. Coleman, D<sup>r</sup> J. Estève, D<sup>r</sup> J. Kaldor, D<sup>r</sup> M. Khat, D<sup>r</sup> M. Kogevinas, D<sup>r</sup> K. L'Abbé, D<sup>r</sup> C. S. Muir, D<sup>r</sup> E. Riboli, D<sup>r</sup> R. Saracci et D<sup>r</sup> L. Simonato pour l'épidémiologie et les aspects statistiques de l'analyse des données; D<sup>r</sup> H. Bartsch, D<sup>r</sup> J. R. P. Cabral, D<sup>r</sup> R. Montesano, D<sup>r</sup> V. Turusov et D<sup>r</sup> H. Yamasaki pour la pathologie expérimentale, la toxicologie et la mutagenèse; D<sup>r</sup> M. Friesen, D<sup>r</sup> I. K. O'Neill et D<sup>r</sup> D. Shuker pour les techniques d'analyse chimique)

Entre juillet 1987 et juin 1989, les volumes 42 à 49 et les suppléments 6 et 7 des *Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme* ont été publiés ou préparés. Il a été rendu compte des réunions consacrées au volume 42 et aux suppléments 6 et 7 dans le rapport biennal 1986/87 (p. 43 à 45).

#### *Volume 43*

Un groupe de travail du CIRC s'est réuni en juin 1987 afin d'examiner les données relatives à l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme de l'exposition aux fibres minérales artificielles et au radon. L'évaluation de leur action cancérogène pour l'homme et pour l'animal, ainsi que la classification globale de ces agents en fonction de leur cancérogénicité pour l'homme, sont récapitulées au tableau 13.

#### *Volume 44*

En octobre 1987, un groupe de travail du CIRC a examiné les données concernant l'évaluation des risques de cancérogénicité que présente pour l'homme la consommation d'alcool. Ce groupe de travail a estimé que l'on dispose de *preuves insuffisantes* de la cancérogénicité de l'éthanol et des boissons alcoolisées pour l'animal de laboratoire et qu'il existe des *preuves suffisantes* de la cancérogénicité des boissons alcoolisées pour l'homme. La survenue de tumeurs malignes de la cavité

Tableau 13. Cancérogénicité des fibres minérales artificielles ainsi que du radon et de ses produits de filiation

Agent	Preuves de cancérogénicité		Evaluation globale <sup>a</sup>
	Chez l'homme	Chez l'animal	
Laine de verre	Insuffisantes	Suffisantes	2B
Laine de roche } Laine de laitier }	Limitées	Limitées	2B
		Insuffisantes	2B
Fibres de verre	Insuffisantes	Insuffisantes	3
Fibres de céramique	Aucune donnée	Suffisantes	2B
Radon et ses produits de filiation	Suffisantes	Suffisantes	1

<sup>a</sup> Groupe 1: agent cancérogène pour l'homme; groupe 2A: agent probablement cancérogène pour l'homme; groupe 2B: agent peut-être cancérogène pour l'homme; groupe 3: agent ne pouvant être classé du point de vue de sa cancérogénicité pour l'homme; groupe 4: agent probablement non cancérogène pour l'homme.

Tableau 14. Cancérogénicité du pétrole brut et des combustibles pétroliers

Agent	Preuves de cancérogénicité		Évaluation globale <sup>a</sup>
	Chez l'homme	Chez l'animal	
Pétrole brut	Insuffisantes	Limitées	3
Essence <sup>b</sup>	Insuffisantes		2B
Essence sans plomb		Limitées	
Carburéacteur	Insuffisantes	Insuffisantes	3
Carburants diesel			
Distillats (légers) de carburants diesel			3
Carburants diesel marins <sup>b</sup>	Insuffisantes	Limitées	2B
Fioul	Insuffisantes		
Distillats (légers) de fioul			3
– Fioul N° 2		Limitées	
Fioul résiduel (lourd)		Suffisantes	2B

<sup>a</sup> Se reporter à la note figurant au bas du tableau 13

<sup>b</sup> D'autres données pertinentes évoquées dans les monographies ont également servi à l'évaluation globale

buccale, du pharynx, du larynx, de l'œsophage et du foie a été considérée comme liée de façon causale à la consommation de boissons alcoolisées. Globalement, il a été considéré que les boissons alcoolisées sont cancérogènes pour l'homme (groupe 1).

#### Volume 45

En mars 1988, un groupe de travail du CIRC s'est penché sur les données concernant l'évaluation des risques de cancérogénicité que présentent pour l'homme les expositions professionnelles liées au raffinage du pétrole, ainsi que le pétrole brut et les principaux combustibles pétroliers. L'évaluation du groupe de travail a été la suivante: il existe des *preuves limitées* que le travail dans les raffineries de pétrole comporte un risque cancérogène. Ces preuves limitées concernent les cancers cutanés et la leucémie. On dispose de *preuves suffisantes* de la cancérogénicité pour l'animal de laboratoire des produits légers et lourds obtenus par distillation sous vide, des distillats légers et lourds obtenus par craquage catalytique et des résidus de craquage dérivés du raffinage du pétrole brut. On dispose de *preuves limitées* de la cancérogénicité pour l'animal de laboratoire du naphta léger obtenu par première distillation, du kérosène obtenu par première distillation, du kérosène hydrotraité et du naphta léger obtenu par craquage catalytique. Globalement, il a été conclu que les expositions professionnelles auxquelles donne lieu le raffinage du pétrole sont probablement cancérogènes pour l'homme (groupe 2A). Le tableau 14 récapitule les évaluations faites par le groupe de travail en ce qui concerne le pétrole brut et les combustibles pétroliers.

#### Volume 46

En juin 1988, un groupe de travail du CIRC a examiné les données concernant l'évaluation des risques de cancérogénicité que présentent pour l'homme les gaz d'échappement ainsi que



Tableau 15. Cancérogénicité des gaz d'échappement et de certains nitroarènes

Agent	Preuves de cancérogénicité		Evaluation globale <sup>a</sup>
	Chez l'homme	Chez l'animal	
Gaz d'échappement des moteurs diesel	Limitées		2A
Gaz d'échappement complets des moteurs diesel		Suffisantes	
Gaz d'échappement des moteurs diesel en phase gazeuse (après élimination des particules)		Insuffisantes	
Extraits de particules des gaz d'échappement des moteurs diesel		Suffisantes	
Gaz d'échappement des moteurs à essence	Insuffisantes		2B
Gaz d'échappement complets des moteurs à essence		Insuffisantes	
Condensats/extraits de gaz d'échappement de moteurs à essence		Suffisantes	
Gaz d'échappement des moteurs (sans spécifier s'il s'agit de moteurs diesel ou de moteurs à essence)	Limitées		
Dinitro-3,7 fluoranthène	Aucune donnée	Limitées	3
Dinitro-3,9 fluoranthène	Aucune donnée	Limitées	3
Dinitro-1,3 pyrène	Aucune donnée	Limitées	3
Dinitro-1,6 pyrène	Aucune donnée	Suffisantes	2B
Dinitro-1,8 pyrène	Aucune donnée	Suffisantes	2B
Nitro-7 benz[ <i>a</i> ]anthracène	Aucune donnée	Limitées	3
Nitro-6 benz[ <i>a</i> ]pyrène	Aucune donnée	Limitées	3
Nitro-6 chrysène	Aucune donnée	Suffisantes	2B
Nitro-2 fluorène	Aucune donnée	Suffisantes	2B
Nitro-1 naphthalène	Aucune donnée	Insuffisantes	3
Nitro-2 naphthalène	Aucune donnée	Insuffisantes	3
Nitro-3 pérylène	Aucune donnée	Insuffisantes	3
Nitro-1 pyrène	Aucune donnée	Suffisantes	2B
Nitro-2 pyrène	Aucune donnée	Insuffisantes	3
Nitro-4 pyrène	Aucune donnée	Suffisantes	2B

<sup>a</sup> Se reporter à la note figurant au bas du tableau 13

15 nitroarènes qui, pour la plupart, ont été décelés dans les gaz d'échappement. Les monographies correspondantes paraîtront en tant que volume 46 de la série des monographies. Le tableau 15 récapitule les évaluations faites par le groupe de travail en ce qui concerne les gaz d'échappement et certains nitroarènes.

*Volume 47*

En octobre 1988, un groupe de travail du CIRC s'est réuni pour évaluer divers solvants organiques, monomères de résine et composés apparentés, certains pigments et certaines expositions professionnelles liées à la fabrication de peintures et à la peinture. Le groupe de travail a estimé que les données disponibles apportaient des *preuves suffisantes* de cancérogénicité pour l'animal de laboratoire dans le cas de l'éther phénylglycidyle et du trioxyde d'antimoine (groupe 2B, agents peut-être cancérogènes pour l'homme), ainsi que des *preuves limitées* dans le cas de l'époxy-1,2 butane, du bis(époxy-2,3 cyclopentyl)éther, du diglycidyl éther, du bisphénol A, du trisulfure d'antimoine et du dioxyde de titane (groupe 3, agents ne pouvant être classés du point de vue de leur cancérogénicité pour l'homme). Pour le diméthylformamide, on disposait de *preuves limitées* de cancérogénicité pour l'homme (groupe 2B). Les solvants pétroliers, le toluène, le xylène, le phénol, la cyclohexanone et la morpholine n'ont pu être classés du point de vue de leur cancérogénicité pour l'homme (groupe 3). L'exposition professionnelle des peintres a été considérée comme cancérogène pour l'homme (groupe 1) mais l'exposition professionnelle occasionnée par la fabrication de peintures n'a pu être classée du point de vue de sa cancérogénicité pour l'homme (groupe 3).

*Volume 48*

En février 1989, un groupe de travail du CIRC s'est réuni pour évaluer certains ignifuges et produits chimiques utilisés dans l'industrie textile et certaines expositions de l'industrie textile. Le résultat de ces évaluations est récapitulé au tableau 16.

*Volume 49*

Un groupe de travail du CIRC s'est réuni en juin 1989 pour étudier le chrome, le nickel et la soudure. Le groupe de travail a conclu que les composés du chrome[VI] sont cancérogènes pour l'homme (groupe 1) et que le chrome métal et les composés du chrome[III] ne peuvent être classés du point de vue de leur cancérogénicité pour l'homme (groupe 3). S'agissant du nickel métal et des composés du nickel, le groupe de travail a conclu que les composés du nickel sont cancérogènes pour l'homme (groupe 1) et que le nickel métal est peut-être cancérogène pour l'homme (groupe 2B). Une monographie sur les expositions professionnelles auxquelles donne lieu la soudure a également été rédigée, et il a été conclu que les vapeurs de soudure sont peut-être cancérogènes pour l'homme (groupe 2B).

*Réunions spéciales*

Au départ, le programme des monographies du CIRC concernait l'évaluation de produits chimiques simples, et le schéma des évaluations a été élaboré puis affiné dans cette optique. Dernièrement, des mélanges complexes tels que goudrons de houille, biphényles polychlorés, associations de médicaments et expositions industrielles ont fait l'objet d'évaluations. Plus récemment encore, la cancérogénicité de certains modes de vie et habitudes culturelles complexes, tels que le tabagisme et la consommation d'alcool, ont été étudiés. En novembre 1988, une réunion spéciale a été chargée de formuler des lignes directrices pour l'évaluation des mélanges et des groupes de produits chimiques. Les délibérations de ce groupe de travail ont été publiées (rapport

Tableau 16. Cancérogénicité de certains ignifuges et produits chimiques utilisés dans l'industrie textile, et de diverses expositions se présentant dans l'industrie textile

Agent	Preuves de cancérogénicité		Evaluation globale <sup>a</sup>
	Chez l'homme	Chez l'animal	
<i>Agents et groupes d'agents</i>			
Acide chlorendique	Aucune donnée	Suffisantes	2B
Oxyde de décabromodiphényle	Aucune donnée	Limitées	3
Phosphite acide de diméthyle	Aucune donnée	Limitées	3
Sels de tétrakis (hydroxyméthyl) phosphonium	Aucune donnée	Insuffisantes	3
Phosphate de tris(chloro-2 éthyle)	Aucune donnée	Insuffisantes	3
<i>para</i> -Chloro- <i>ortho</i> -toluidine et ses sel d'acides forts			2A
<i>para</i> -Chloro- <i>ortho</i> -toluidine	Limitées		
Chlorhydrate de <i>para</i> -chloro- <i>ortho</i> -toluidine		Suffisantes	
Bleu dispersé 1	Aucune donnée	Suffisantes	2B
Jaune dispersé 3	Aucune donnée	Limitées	3
Jaune Vat 4	Aucune donnée	Limitées	3
Nitro-5 <i>ortho</i> -toluidine	Aucune donnée	Limitées	3
Acide nitrilotriacétique et ses sels	Aucune donnée		2B
Acide nitrilotriacétique et ses sels sodiques		Suffisantes	
<i>Mélanges</i>			
Paraffines chlorées	Aucune donnée		
Paraffines chlorées dont la longueur moyenne de la chaîne carbonée est de C <sub>12</sub> et le taux moyen de chloration de l'ordre de 60 %			2B
– Un produit commercialisé à base de paraffine chlorée dont la longueur moyenne de la chaîne carbonée est de C <sub>12</sub> et le taux moyen de chloration de 60 %		Suffisantes	
Un produit commercialisé à base de paraffine chlorée dont la longueur moyenne de la chaîne carbonée est de C <sub>23</sub> et le taux moyen de chloration de 43 %		Limitées	
<i>Circonstances d'exposition</i>			
Fabrication de textiles		Limitées	2B

<sup>a</sup> Se reporter à la note figurant au bas du tableau 13

Tableau 17. Priorités retenues pour l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme

Classe d'agents	Hautement prioritaires	Moins prioritaires	Retirés	Test recommandé
Produits chimiques	54	40	9	21
Pesticides	20	10	4	4
Médicaments	11	14	5	2
Fibres et particules	—	1	1	4
Expositions professionnelles et industries	4	2	5	1
Agents physiques	2	—	1	—
Substances naturellement présentes dans l'environnement	4	3	3	—
Additifs alimentaires	11	8	1	—
Modes de vie et facteurs environnementaux	2	1	2	—

technique du CIRC N° 88/002). Le groupe de travail a notamment fait une série de recommandations concernant la méthodologie, et il a en outre préconisé d'apporter certaines modifications au préambule des *monographies du CIRC*.

Des groupes de travail spéciaux ont été convoqués en 1979 et 1984 afin de fixer des priorités pour les agents à évaluer dans la série des monographies. Parmi les 110 agents considérés comme hautement prioritaires par les participants à la réunion de 1984, 84 auront été évalués à la fin de 1989. Les méthodes de choix des priorités se sont beaucoup améliorées, et l'on est maintenant mieux informé sur les utilisations et les expositions. Un autre groupe de travail spécial s'est donc réuni en avril 1989 afin de fixer des priorités pour les évaluations à inclure dans les futures monographies du CIRC. Ses conclusions ont été publiés dans le rapport interne du CIRC N° 89/004. On trouvera au tableau 17 une liste des agents retenus, classés en fonction de leur utilisation et de leur rang de priorité. Ce groupe de travail a en outre évoqué les points ci-après: modèles de substances cancérogènes et non cancérogènes, facteurs alimentaires et agents biologiques tels que les virus et les parasites.

#### k) Journées d'études internationales sur l'utilité de la démarche expérimentale et épidémiologique pour l'estimation des risques de cancer imputables aux mélanges complexes

La mesure de l'exposition humaine à des mélanges complexes et l'estimation du risque qu'elle présente posent l'une et l'autre de délicats problèmes scientifiques. Pour mieux cerner la toxicité des mélanges complexes et par suite évaluer les risques de manière plus précise et plus fiable, des recherches expérimentales approfondies s'imposent, ainsi que la mise au point de stratégies d'évaluation des risques. Des journées d'études internationales ont eu lieu à Espoo (Finlande) du 14 au 16 mai 1989; elles étaient organisées conjointement par l'Institut finlandais de médecine du travail, le Centre international de recherche sur le cancer et le National Institute of Environmental Health Sciences des Etats-Unis. On y a évoqué différents axes de recherche susceptibles d'apporter les informations les plus pertinentes et les plus directement utilisables.

Parmi les méthodes qui devraient permettre d'améliorer l'estimation du risque, on peut citer le recours plus systématique à l'épidémiologie (notamment l'épidémiologie moléculaire), la sur-

veillance sanitaire et le contrôle biologique (données obtenues *in vivo* sur des sujets humains exposés), ainsi que les études toxicologiques *in vivo* complétées par des expérimentations *in vitro* et l'utilisation de notions de chimie.

Le compte rendu des travaux de ces journées d'étude paraîtra dans la série des publications scientifiques du CIRC.

### 3. ÉTUDES AXÉES SUR LA LOCALISATION

#### a) Cancer du foie

Les projets relatifs au cancer du foie ont trait, pour l'essentiel, au rôle des aflatoxines et du virus de l'hépatite B dans le carcinome hépatocellulaire, notamment dans les pays tropicaux. Plusieurs études concernant spécifiquement les aflatoxines en tant que facteurs de risque sont décrites à la section I.2.g. S'agissant du cholangiocarcinome, l'infestation par le parasite *Opisthorchis viverrini* semble intervenir, peut-être en association avec une augmentation de la nitrosation endogène (voir section I.2.e.vi et section iv ci-après). Les présomptions qui pèsent sur le virus de l'hépatite B sont suffisamment fortes pour que l'on ait mis sur pied l'étude d'intervention contre l'hépatite en Gambie, destinée à mettre en évidence l'efficacité éventuelle du programme de vaccination contre l'hépatite dans la prévention du cancer du foie (voir section I.7.a.i).

- i) *Etudes de cohorte sur le virus de l'hépatite B, l'aflatoxine et d'autres facteurs de risque* (D<sup>r</sup> N. Muñoz, D<sup>r</sup> F. X. Bosch et D<sup>r</sup> J. Estève; avec le concours des chercheurs ci-après: Professeur H. P. Lee, D<sup>r</sup> N. P. Fong et D<sup>r</sup> J. Lee, Département de médecine sociale et de santé publique, Université de Singapour; D<sup>r</sup> P. Srivatanakul et D<sup>r</sup> P. Punthumchiuda, Institut national du cancer, Bangkok)

A Singapour, 15 782 Chinois de sexe masculin âgés de 35 à 65 ans ont été admis dans la cohorte jusqu'en mars 1987; 1273 d'entre eux (8%) se sont révélés porteurs du HBsAg (tableau 18). On a identifié 25 cas de carcinome hépatocellulaire par recoupement avec les données du registre du cancer jusqu'en décembre 1988. Une étude cas-témoins sera effectuée à l'intérieur de la cohorte lorsque 30 cas de carcinome y auront été identifiés: on comparera la teneur en adduits de l'aflatoxine liée à l'albumine dans le sérum recueilli au moment de l'admission dans la cohorte avec la survenue de carcinomes hépatocellulaires.

Tableau 18. Etude de cohorte sur les porteurs du HBsAg à Singapour

Origine des membres de la cohorte	Nombre d'échantillons de sérum recueillis	Echantillons de sérum HBsAg-positifs	
		Nombre	%
Hôpitaux	11 220	1 087	9,7
Banques de sang	3 580	93	2,6
Autres	982	93	9,5
Totaux	15 782	1 273	8,1

A Bangkok, 984 porteurs du HBsAg de sexe masculin âgés de plus de 30 ans ont été sélectionnés auprès de la banque du sang et du service des consultations externes de l'Institut national du cancer entre juillet 1987 et mai 1989. Chacun d'entre eux a répondu à un questionnaire sur les facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire, fourni des échantillons de sang et d'urine et subi un examen physique et échographique destiné à déceler des signes d'atteintes hépatiques. Les sujets chez qui un dysfonctionnement du foie a été décelé par échographie, épreuve à l' $\alpha$ -fœtoprotéine ou test de la fonction hépatique sont réexaminés chaque mois ou tous les deux, trois ou six mois, et ceux qui ne présentent aucune anomalie hépatique sont vus une fois par an. Des échantillons de sang et d'urine sont à nouveau prélevés à chaque examen de contrôle. Jusqu'en mai 1989, on a décelé des hépatites chroniques et d'autres anomalies hépatiques chez 249 sujets (25,3%); un carcinome a été diagnostiqué chez six d'entre eux. L'admission de sujets dans cette cohorte se poursuivra jusqu'à ce que l'on ait réuni 2000 porteurs du HBsAg.

- ii) *Etude d'une cohorte de donneurs de sang HBsAg-positifs en Catalogne* (D<sup>r</sup> F. X. Bosch, D<sup>r</sup> N. Muñoz et Mme S. Teuchmann; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> M. C. Rodriguez, D<sup>r</sup> M. Casas et D<sup>r</sup> A. Plasencia, service sanitaire municipal, Barcelone, Espagne; D<sup>r</sup> J. M. Hernandez, banque du sang de la Residencia Vall d'Hebro, Barcelone, Espagne; D<sup>r</sup> M. Gallen, hôpital del Mar, Barcelone, Espagne)

Dans le cadre de ce projet, la première analyse a été réalisée en 1987. Au total, jusqu'en 1985, on a identifié et retrouvé 2486 donneurs de sang HBsAg-positifs. Dix-neuf décès ont été enregistrés (18 hommes et une femme), alors que le nombre de décès attendus compte tenu de la mortalité globale était de 29. La mortalité chez les hommes par type de cancer, et le nombre attendu de cas par causes spécifiques, sont récapitulés au tableau 19.

Le nombre de cas observés pour les principales localisations du cancer a été proche du nombre prévu, sauf pour le cancer du côlon, pour lequel on a observé une surmortalité inattendue. On n'a relevé aucun décès par cancer du foie, mais le nombre attendu n'était que de 0,5. On a maintenant l'intention de relier cette cohorte au prochain recensement (qui aura lieu en 1990) et à l'enregistrement des décès, afin de procéder à une nouvelle estimation du risque de cancer chez les porteurs du HBsAg.

Tableau 19. Mortalité par type de cancer chez les hommes en Catalogne, et nombre attendu de cas par différentes causes

Cause de décès	CIM-9	Nbre de cas observés	Taux/10 <sup>5</sup>	Nbre de cas attendus	Rapport cas O/A	Valeur de P
Cancer du poumon	1620-1629	4	45,6	2,1	1,9	0,2
Cancer du côlon	1530-1539	3	34,2	0,3	10,9	0,003
Cancer de l'estomac	1510-1519	1	11,4	0,7	1,4	0,5
Accident cérébro-vasculaire	4360-4369	2	22,8	0,8	2,5	0,2
Cirrhose du foie	5710-5719	1	11,4	1,8	0,5	0,8
Cancer du foie	1550-1559	0	0,0	0,5	0,0	1,0

- iii) *Etudes descriptives du carcinome hépatocellulaire axées sur l'étiologie* (D<sup>r</sup> N. Muñoz, et D<sup>r</sup> A. Chalkias; avec le concours du D<sup>r</sup> D. Trichopoulos, Département d'hygiène et d'épidémiologie, faculté de médecine, Athènes; projet bénéficiant d'une subvention de la CEE N° ST2-403)

Afin de comprendre pourquoi le carcinome hépatocellulaire prédomine chez l'homme, on a entrepris une analyse du rapport hommes/femmes chez différentes populations. Une corrélation positive a été observée entre le rapport hommes/femmes et le taux d'incidence de ce carcinome corrigé en fonction de l'âge. La prédominance masculine était plus nette chez les populations à haut risque que chez les populations à risque faible dans le groupe d'âge de 30 à 60 ans. On a étudié l'importance relative du rôle joué par le virus HB, l'aflatoxine, le tabagisme et la consommation d'alcool dans le risque accru de carcinome hépatocellulaire chez les hommes. On n'a observé aucune corrélation statistiquement significative entre le rapport hommes/femmes pour les malades atteints de carcinome hépatocellulaire d'une part, et le même rapport pour les consommateurs d'alcool, les fumeurs de cigarettes et les porteurs du HBsAg d'autre part, ce qui indiquerait que d'autres facteurs, hormonaux par exemple, expliquent en partie la prédominance masculine de ce carcinome.

- iv) *Etiologie du cancer du foie en Thaïlande* (D<sup>r</sup> D. M. Parkin, D<sup>r</sup> M. Khat, D<sup>r</sup> H. Bartsch, D<sup>r</sup> H. Ohshima, D<sup>r</sup> R. Montesano et D<sup>r</sup> C. Wild; avec le concours du D<sup>r</sup> 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, notamment pour le cholangiocarcinome, qui représente 40% environ des cas enregistrés<sup>54</sup>. Dans cinq régions du pays présentant d'importantes variations du risque de carcinome hépatocellulaire et de cholangiocarcinome, on a étudié la prévalence des facteurs de risque sur un échantillon de la population adulte saine (marqueurs de l'infection par le virus HB et par *Opisthorchis viverrini*, dosage de l'aflatoxine et des *N*-nitrosamines urinaires). Le risque de cholangiocarcinome est nettement corrélé à la prévalence de l'infection à *O. viverrini* et dans les zones de forte incidence, la formation endogène de nitrosamines semble accrue chez les sujets infectés (voir section I.2.e.viii). Les variations géographiques de l'incidence du carcinome hépatocellulaire sont beaucoup plus faibles et n'apparaissent pas liées de manière manifeste aux marqueurs de l'infection au virus HB, ni aux taux d'aflatoxine dans l'urine.

Une étude cas-témoins sur les facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire et de cholangiocarcinome a également été réalisée au nord-est de la Thaïlande. Cent sujets atteints de carcinome hépatocellulaire primitif et 100 sujets atteints de cholangiocarcinome ont été sélectionnés dans deux hôpitaux situés au nord-est de la Thaïlande et à Bangkok, et des témoins appariés quant à l'âge et au sexe ont été choisis parmi les malades des mêmes hôpitaux. Les cas et les témoins ont été interrogés sur leurs habitudes alimentaires et leurs antécédents en matière de tabagisme, de consommation d'alcool et d'utilisation de contraceptifs, et des échantillons ont été recueillis en vue de déceler la présence de marqueurs de l'infection par le virus HB et par *O. viverrini*. On est en train de doser l'aflatoxine liée à l'albumine dans des échantillons de sang prélevé sur les sujets et sur les témoins (voir section I.2.g.ii). Les résultats préliminaires confirment qu'à l'infection chronique par le virus HB correspond un risque élevé de carcinome hépatocellulaire, et que les signes sérologiques d'infection par *O. viverrini* sont nettement associés au cholangiocarcinome.

L'analyse de ces deux études sera achevée en 1989.

<sup>54</sup> Srivatanakul, P., Sontipong, S., Chotiwan, P. & Parkin, D. M. (1988) *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 3, 413-420.

Tableau 20. Facteurs de risque d'œsophagite chronique chez des jeunes adultes de sexe masculin au Huixian (Chine)

Variables	Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %) <sup>a</sup>
Consommation de boissons très chaudes	5,8 (1,6–20,4)
Cigarettes/jour: 1–15	1,6 (0,7–3,6)
> 15	2,6 (0,7–6,3)
Faire partie d'un ménage affecté	1,9 (0,9–3,8)
Utilisation fréquente de l'huile de coton	1,9 (0,9–3,8)
Bois utilisé comme combustible au début des années 70	1,8 (0,8–4,2)
Fruits frais $\geq$ 1 fois/semaine	0,5 (0,2–1,1)

<sup>a</sup> Régression logistique multiple au moyen d'un modèle comportant toutes les variables intéressantes

## b) Cancer de l'œsophage

- i) *Lésions précancéreuses de l'œsophage en Chine* (D<sup>r</sup> N. Muñoz; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> J. Wahrendorf et D<sup>r</sup> J. Claude, Centre allemand de recherche sur le cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne; D<sup>r</sup> Qui Song-Liang et D<sup>r</sup> Yang Guan-Rei, Institut des sciences médicales du Henan, Zhengzhou, Henan, République populaire de Chine; Professeur M. Crespi, Institut Regina Elena, Rome; D<sup>r</sup> R. Raedsch, Université de Heidelberg, République fédérale d'Allemagne; D<sup>r</sup> D. Thurnham, MRC Dunn Nutrition Unit, Cambridge, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> P. Correa, Louisiana State University Medical Center, Nouvelle-Orléans, LA, Etats-Unis d'Amérique)

Une enquête épidémiologique/endoscopique visant à déterminer la prévalence et les facteurs de risque de lésions précancéreuses de l'œsophage chez les jeunes au Huixian (Province du Henan) a été réalisée en mai 1988. Au total, 887 sujets âgés de 15 à 25 ans ont été identifiés dans des ménages affectés (c'est-à-dire où un ou plusieurs cas de cancer de l'œsophage ont été diagnostiqués depuis 1981) et dans des ménages témoins: 545 de ces sujets (62%) ont accepté de participer à l'étude et 538 ont subi une endoscopie haute. On a constaté que le risque d'œsophagite chronique était deux fois plus élevé chez les jeunes adultes faisant partie de ménages affectés que chez ceux appartenant aux ménages témoins, et que ce risque accru concernait surtout les hommes. Le principal facteur de risque d'œsophagite chronique était la consommation de boissons très chaudes. Les autres facteurs de risque étaient notamment une faible consommation de légumes, de fruits frais et de protéines animales, le tabagisme, l'utilisation d'huile de coton pour la cuisine et du bois comme combustible (voir tableau 20). On attend les résultats des épreuves de recherche des micronoyaux et des dosages de vitamines dans le sang.

- ii) *Etudes cas-témoins sur le cancer de l'œsophage chez des populations à haut risque d'Amérique latine* (D<sup>r</sup> N. Muñoz, D<sup>r</sup> J. Estève et Mme S. Teuchmann; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> C. Victora, Université fédérale de Pelotas, Brésil; D<sup>r</sup> E. de Stefani, Institut d'oncologie, Montevideo; D<sup>r</sup> R. Castelletto, Université nationale, La Plata, Argentine; D<sup>r</sup> J. Iscovich, hôpital San Martin, La Plata, Argentine; D<sup>r</sup> P. A. Rolón, registre du cancer, Université nationale, Asunción)



Tableau 21. Risque relatif (RR) de cancer œsophagien imputable à la consommation simultanée d'alcool et de tabac<sup>a</sup>

Alcool (ml par jour)	Nombre de cigarettes par jour				RR total pour l'alcool
	0-7	8-14	15-24	25+	
0-49	1 (7)	2,0 (12)	3,3 (16)	4,5 (19)	1 (54)
50-149	2,7 (7)	2,4 (5)	6,1 (17)	6,5 (21)	1,6 (50)
150-249	3,9 (3)	8,2 (4)	21,4 (17)	15,1 (22)	4,1 (46)
250-349	10,4 (1)	16,1 (2)	13,5 (7)	30,0 (6)	5,1 (16)
350+	22,7 (3)	18,1 (5)	22,5 (5)	22,6 (20)	6,7 (33)
RR total pour la cigarette	1 (21)	1,8 (28)	2,9 (62)	3,1 (88)	(199)

<sup>a</sup> Les risques relatifs sont corrigés de l'âge et de la région; l'écart par rapport au modèle final est de 667,32 et l'écart par rapport au modèle multiplicatif est de 673,7. La différence, soit 6,4, est un peu plus faible que ce qui était attendu. (Chiffres effectifs entre parenthèses)

En Amérique latine, les taux les plus élevés de cancer de l'œsophage s'observent dans une région comprenant le sud du Brésil, l'Uruguay et le nord-est de l'Argentine. Ces populations à haut risque offrent une occasion unique d'évaluer le rôle des lésions thermiques dans l'étiologie du cancer de l'œsophage, car une proportion très forte (environ 80%) de cette population a l'habitude de boire du *maté*, infusion très chaude à base d'*Ilex paraguayensis*; de plus, 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 connus, comme l'alcool et le tabac, des études cas-témoins ont été menées dans ces pays. L'étude brésilienne a montré que ce sont l'alcool et le tabac qui sont les principaux facteurs de risque de ce cancer, et qu'il existe une faible association avec la consommation de *maté*. Par ailleurs, une série d'examen endoscopiques réalisée au Brésil a montré que chez les buveurs de *maté*, les cas d'œsophagite chronique étaient deux fois plus fréquents que chez les non-buveurs (après correction pour tenir compte des effets de l'alcool et du tabac). L'étude cas-témoins menée à bien en Uruguay a fait ressortir une nette association avec l'alcool et le tabac, mais aussi avec la consommation de *maté*. Pour l'essentiel, les résultats de cette étude sont récapitulés aux tableaux 21, 22 et 23.

D'après le tableau 21, les effets de l'alcool et du tabac semblent se conjuguer. Le risque encouru par les fumeurs de tabac brun était à peu près trois fois plus élevé que celui encouru par les fumeurs de tabac blond. Le tableau 22 montre que la consommation fréquente de fruits et de légumes a de toute évidence un effet protecteur, mais il n'existe de relation dose-réponse que dans le cas des fruits. Quant au tableau 23, il fait apparaître une étroite association avec la consommation de *maté*, et un rapport direct avec la quantité de *maté* bue quotidiennement et l'ancienneté de cette habitude<sup>55</sup>. En Argentine, 131 malades et 262 témoins ont été interrogés, et l'analyse des

<sup>55</sup> De Stefani, E., Muñoz, N., Estève, J. *et al.* (1989) *Cancer Res.* (sous presse).

Tableau 22. Risque relatif de cancer œsophagien imputable à la consommation de certains aliments<sup>a</sup>

Aliments	Fréquence actuelle de consommation				Tendance (X)
	< une fois/ semaine	1-3 fois/ semaine	> 3 fois/ semaine	Quotidienne	
Viande	1	0,30 (0,1-0,8)	0,38 (0,2-1,0)	0,61 (0,2-1,5)	2,11
Graisses	1	1,03 (0,7-1,6)	2,07 (1,2-3,5)	1,44 (1,0-2,2)	2,27
Légumes	1	0,49 (0,3-0,7)	0,48 (0,3-0,8)	0,56 (0,3-1,0)	-2,45
Grillades	1	0,86 (0,6-1,2)	1,04 (0,6-1,9)	2,66 (1,3-5,5)	1,73
Fruits	1	0,60 (0,4-0,9)	0,48 (0,3-0,8)	0,33 (0,2-0,5)	-4,58

<sup>a</sup> Les intervalles de confiance à 95% sont indiqués entre parenthèses

données vient de commencer. Pour finir, on procédera à une analyse globale des trois études cas-témoins réalisées au Brésil, en Uruguay et en Argentine.

Pour parachever ces travaux, des études de validation ont commencé en mai 1988 à Pelotas (Brésil) et à Montevideo (Uruguay); elles visent à déterminer l'exactitude et la précision des données recueillies (telles qu'elles sont perçues et telles qu'elles sont fournies) sur la température à laquelle est bu le *maté*. Les buveurs habituels de *maté* ont été interrogés sur leur consommation récente de tabac et de boissons et notamment sur la façon dont ils (elles) ont coutume de boire le *maté*. Ensuite, la température à laquelle le *maté* est effectivement consommé est enregistrée à l'aide d'un thermomètre de haute précision. L'analyse statistique des données obtenues est en cours.

Tableau 23. Risque de cancer œsophagien imputable à la consommation de *maté*

Consommation quotidienne (litres/jour)	Risque relatif	Intervalle de confiance	Nbre de cas
0	1	-	5
0,01-0,49	2,52	0,8-8,4	11
0,50-1,49	3,60	1,3-9,9	133
1,50-2,49	6,07	2,1-17,3	78
2,50 +	12,21	3,8-39,6	34
Durée (en années)			
0-14	1	-	7
15-29	3,67	1,1-11,8	11
30-44	4,44	1,7-11,4	58
45-59	2,65	1,1-6,5	101
60 +	6,40	2,6-16,4	84

Deux mécanismes différents pourraient expliquer que la consommation de *maté* accroît le risque de cancer œsophagien. La première hypothèse est que les feuilles contiendraient des substances cancérigènes ou favorisantes. Mais les épreuves effectuées en laboratoire au CIRC n'ont révélé aucune activité mutagène ou de promotion tumorale. La seconde hypothèse est que les lésions thermiques dues à la consommation de *maté* chaud augmenteraient la vulnérabilité de l'œsophage aux cancérigènes; elle est étayée par les résultats des examens endoscopiques effectués sur des buveurs et des non buveurs de *maté* au Brésil dans le cadre de l'enquête précitée, ainsi que par les conclusions de l'étude sur les lésions précancéreuses de l'œsophage chez de jeunes adultes en Chine (dont il est question à la section i).

On cherche actuellement à confirmer directement cette hypothèse au Paraguay, où l'on consomme beaucoup de *maté*, mais le plus souvent froid. Une étude cas-témoins, faisant appel à un protocole et à un questionnaire analogues à ceux utilisés au Brésil, en Uruguay et en Argentine, a été commencée au Paraguay en janvier 1988. En mai 1989, un total de 62 malades et de 186 témoins avaient été interrogés. Il est prévu que cette étude comportera au total 100 malades et 300 témoins.

### c) Cancers du larynx et du pharynx

- i) *Etude cas-témoins menée dans le sud-ouest de l'Europe* (D<sup>r</sup> J. Estève, D<sup>r</sup> E. Riboli et D<sup>r</sup> A. J. Tuyns; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> A. Zubiri, registre du cancer de Saragosse, Espagne; D<sup>r</sup> A. del Moral et D<sup>r</sup> N. Ascunce, Département de la santé de la Navarre, Pampelune, Espagne; D<sup>r</sup> B. Terracini, Institut d'anatomopathologie, Turin, Italie; D<sup>r</sup> F. Berrino, Institut national du cancer, Milan, Italie; M. L. Raymond, registre genevois des tumeurs, Genève, Suisse; D<sup>r</sup> W. Lehmann, hôpital universitaire de Genève, Suisse; D<sup>r</sup> H. Sancho-Garnier et D<sup>r</sup> E. Benhamou, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France)

Une étude cas-témoins multinationale menée à l'échelle des populations en France, en Italie, en Espagne et en Suisse et portant sur le cancer du larynx et de l'hypopharynx a permis d'étudier avec précision les risques de cancer en différentes sous-localisations du larynx et de l'hypopharynx imputables au tabagisme et à la consommation d'alcool<sup>56</sup>. Les informations sur la consommation d'alcool ont été recueillies au moyen d'un questionnaire détaillé sur l'alimentation, qui a également permis d'évaluer l'effet protecteur du  $\beta$ -carotène, de la vitamine C, de la vitamine E et d'une consommation d'acides gras polyinsaturés très supérieure à celle des acides gras saturés. Pour ces quatre facteurs, on a nettement observé une relation dose-réponse en ce qui concerne le risque de cancer du larynx et de l'hypopharynx; l'association la plus marquée concernait la consommation de vitamine C présente dans les fruits et les légumes pour le cancer de l'hypopharynx/épilarynx, le risque relatif étant de 2,03 (1,53–2,70) pour les sujets qui en consomment moins de 40 mg par rapport aux autres, après correction pour la consommation d'alcool et de tabac<sup>57</sup>.

Dans le cadre de cette étude, on a également fait un bilan complet du passé professionnel de chaque malade et de chaque témoin: leur dossier a été soumis à un groupe de spécialistes de l'hygiène du travail et d'épidémiologistes qui ignoraient la situation des sujets par rapport à la maladie et dont la mission était d'évaluer l'exposition à l'amiante, aux hydrocarbures aromatiques

<sup>56</sup> Tuyns, A.J. *et al.* (1988) *Int. J. Cancer*, **41**, 483–491.

<sup>57</sup> Estève, J., Péquignot, G., Riboli, E. *et al.* (1989) (soumis pour publication).

polycycliques, à l'arsenic et aux poussières; ce faisant, ils ont tenu compte du type d'industrie en cause et des époques où la profession a été exercée. L'estimation de l'exposition ayant été menée à bien, l'analyse du risque est en cours.

- ii) *Variations géographiques du cancer du larynx* (Mme J. Nectoux et D<sup>r</sup> D. M. Parkin; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> S. Wilson, Birmingham and West Midlands Regional Cancer Registry, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> M. Cotter, Cancer Registry of Wales, Cardiff, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> A. P. Mirra, registre du cancer de São Paulo, Brésil; D<sup>r</sup> D. J. Jussawalla, registre du cancer de Bombay, Inde; Professeur S. Schraub, registre du cancer du Doubs, Besançon, France; D<sup>r</sup> P. Schaffer, registre du cancer du Bas-Rhin, Strasbourg, France; D<sup>r</sup> R. Gurevicius, Institut lituanien de recherche sur le cancer, Vilnius, URSS; Professeur J. Gaillard, hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France)

Les données recueillies pour *Cancer Incidence in Five Continents* (voir section I.1.a) témoignent d'intéressantes différences géographiques dans la distribution par sous-localisation des cancers du larynx et de l'hypopharynx. On a constaté une corrélation géographique entre les taux d'incidence des cancers de la glotte, de l'étage sus-glottique et du sinus piriforme, l'incidence d'autres cancers liés au tabac et à l'alcool et les données sur la consommation par habitant de tabac et d'alcool: il en ressort que c'est la consommation d'alcool qui expliquerait le mieux la structure de l'incidence. On a entrepris des travaux d'épidémiologie descriptive plus poussés sur ces cancers; sept registres du cancer où des taux différents sont apparus pour les principales sous-localisations des cancers du larynx et de l'hypopharynx participent à cette étude. Dans chacun d'entre eux, des oto-rhino-laryngologistes recherchent actuellement la localisation d'origine pour chacun des cas enregistrés.

#### d) Cancer de l'estomac

Les facteurs alimentaires interviennent pour beaucoup dans l'étiologie du cancer de l'estomac, et une nouvelle étude de ces facteurs est en cours en Espagne (voir section I.4.c). Les composés *N*-nitrosés, qu'ils soient contenus dans les aliments ingérés ou formés de manière endogène dans l'estomac, semblent jouer un rôle important à cet égard (voir section I.2.e). Les bactéries présentes dans l'estomac ont aussi un effet sur la cancérogenèse et l'on sait que certaines agissent sur la nitrosation, cependant que *Campylobacter pylori* est associé à des troubles gastriques qui pourraient constituer des lésions précancéreuses. On étudie actuellement le risque associé à ces lésions précancéreuses. Un autre facteur alimentaire fait aussi l'objet de recherches dans le cadre d'études étiologiques, à savoir le rôle protecteur éventuel de certains micronutriments.

- i) *Lésions précancéreuses de l'estomac au Huixian (Chine)* (D<sup>r</sup> N. Muñoz et Mme S. Teuchmann; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> Lu Jian-Bang, Institut du cancer du Henan, Zhengzhou, Henan, République populaire de Chine; Professeur M. Crespi et D<sup>r</sup> A. Grassi, Institut Regina Elena, Rome; D<sup>r</sup> D. Thurnham, MRC Dunn Nutrition Unit, Cambridge, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> P. Correa, Louisiana State University Medical Center, Nouvelle-Orléans, LA, Etats-Unis d'Amérique)

Au cours de l'étude d'intervention sur les lésions précancéreuses de l'œsophage au Huixian (voir section I.3.b.i), 248 des 566 sujets étudiés ont subi une gastroscopie et des biopsies gastriques.

Tableau 24. Association entre l'infection par *Campylobacter pylori* et différentes lésions gastriques au Huixian (Chine)

Diagnostic histologique	Nombre total		Présence de <i>C. pylori</i>		
	Nombre	%	Nombre	%	RR <sup>a</sup>
Muqueuse gastrique normale ou gastrite superficielle (groupe de référence)	24	10,5	3	12,5	—
Gastrite antrale diffuse	21	9,2	17	81,0	40,4
Gastrite atrophique chronique (GAC) (sans métaplasie intestinale (MI))	140	61,1	90	64,3	13,6
GAC + MI	32	14,0	19	59,4	9,4
GAC + MI + dysplasie	12	5,2	8	66,6	34,0
Total	229	100,0	137	59,8	15,2

<sup>a</sup> Risque relatif corrigé du sexe, de l'âge et du groupe traité

Les coupes histologiques ont été examinées de manière indépendante et en aveugle par trois anatomopathologistes. De même que dans le cas de l'œsophage, on n'a constaté aucune différence significative dans la prévalence des diverses lésions précancéreuses chez le groupe ayant reçu du rétinol, de la riboflavine et du zinc pendant un an et chez le groupe placebo. Toutefois, une analyse de régression logistique a révélé par la suite que des augmentations du taux de rétinol dans le sang intervenues entre l'enquête initiale et l'enquête finale étaient associées à une diminution de la prévalence de la gastrite atrophique chronique, et que des concentrations accrues de  $\beta$ -carotène dans le sang étaient à rapprocher d'une moindre prévalence des dysplasies gastriques.

Toutes les coupes histologiques provenant de biopsies gastriques ont été colorées par le procédé Warthin-Starry afin d'y rechercher *Campylobacter pylori* (bactérie associée à différents types de gastrite). Les résultats sont récapitulés au tableau 24. Une relation particulièrement manifeste est apparue entre *C. pylori* et la gastrite antrale diffuse et la dysplasie gastrique, mais on a aussi observé une association très nette avec la gastrite atrophique chronique et les métaplasies intestinales. Les biopsies révélant une métaplasie intestinale ont aussi été colorées afin d'identifier les différents types de mucines. Des sulfomucines ont été décelées dans 17% des métaplasies intestinales sans dysplasie et dans 50% des métaplasies avec dysplasie: le risque relatif est donc de 8,5 après correction pour le sexe, l'âge et le groupe traité.

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

Pour évaluer le risque de cancer de l'estomac associé à trois types de métaplasie intestinale définis par la présence ou l'absence de sialomucines et de sulfomucines, une étude de cohorte a été entreprise en Slovénie en septembre 1985. Plus de 10 000 biopsies de l'estomac effectuées entre 1967 et 1976 ont été examinées à la recherche d'une métaplasie intestinale. On a identifié 1684 malades dont une biopsie gastrique au moins révélait une métaplasie. L'analyse histologique de plus de 5000 lames provenant de 1876 malades a été menée à bien (les résultats préliminaires sont reproduits au tableau 25). La proportion de métaplasies intestinales de type III (20%) est plus

Tableau 25. Distribution des types de métaplasies intestinales (MI) dans des biopsies gastriques en Slovénie

Année du diagnostic	MI-0	MI-I	MI-II	MI-III	I ou II et III	Totaux
1967	38	16	3	4	4	65
1968	35	10	4	6	3	58
1969	27	15	6	3	4	55
1970	38	20	6	11	7	82
1971	27	33	16	25	15	116
1972	37	83	28	39	13	200
1973	27	108	35	39	23	232
1974	50	143	55	34	26	308
1975	65	119	57	42	23	306
1976	107	182	65	51	49	454
Totaux	451	729	275	254	167	1876
%	25	40	15	12	8	100
Cancers de l'estomac un an après biopsie avec MI	10	9	12	10	2	43
%	2,4	1,3	4,8	5,0	1,4	2,6
Nombre total de cancers de l'estomac	18	25	22	31	13	109
%	4,0	3,4	8,0	12,2	7,8	5,8

forte que dans d'autres populations européennes (10% environ). On a identifié les malades porteurs d'un cancer de l'estomac ou d'autres tumeurs malignes faisant partie de cette cohorte par recoupement avec le fichier du registre du cancer jusqu'en décembre 1984. Au total, 109 cas de cancer de l'estomac ont été identifiés, mais 66 d'entre eux l'ont été dans l'année qui a suivi le diagnostic de métaplasie intestinale et 43 seulement ont été diagnostiqués après un délai plus long. Une étude de cohorte de ces données est en cours.

- iii) *Etiologie et chimioprévention du cancer de l'estomac au Venezuela* (D<sup>r</sup> N. Muñoz et D<sup>r</sup> D. M. Parkin; avec le concours du D<sup>r</sup> W. E. Oliver et du D<sup>r</sup> N. Alvarez, Centre de lutte contre le cancer, San Cristobal, Venezuela, ainsi que du D<sup>r</sup> P. Correa, Louisiana State University Medical Center, Nouvelle-Orléans, LA, Etats-Unis d'Amérique)

Des taux élevés de mortalité par cancer de l'estomac (comparables à ceux observés en Colombie et au Costa Rica) ont été signalés dans les Etats andins du Venezuela. Une étude cas-témoins destinée à identifier les principaux facteurs de risque est en préparation, parallèlement à une enquête sur l'efficacité d'un programme de dépistage du cancer de l'estomac. L'étude portera

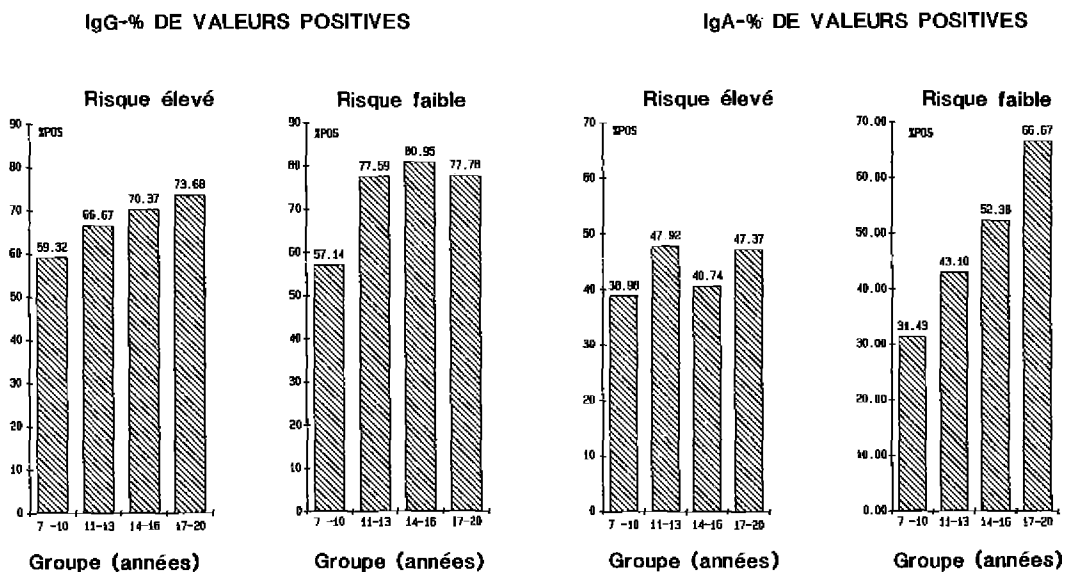


Fig. 7. Prévalence d'anticorps dirigés contre *Campylobacter pylori* chez des enfants et des adolescents au Costa Rica

sur 300 cas et deux groupes de 300 témoins (recrutés à l'hôpital et dans le voisinage) appariés en fonction du sexe et de l'âge. Un questionnaire sur les modes de vie et notamment les facteurs alimentaires permettra d'évaluer l'exposition aux facteurs de risque et l'on envisagera de mesurer certains marqueurs d'exposition présents dans le sérum (anticorps dirigés contre *C. pylori*), dans de l'ADN de lymphocytes (adduits des composés nitrosés) et dans l'urine (rapport NaCl/créatinine).

On prévoit également un essai de chimioprévention à partir de l'infrastructure mise en place pour le programme de dépistage (voir section I.7.b.ii). On procédera à un essai aléatoire en double aveugle pour déterminer si trois années de traitement à base de divers micronutriments ayant révélé certains effets protecteurs dans des études expérimentales et épidémiologiques (vitamine C,  $\beta$ -carotène, vitamine E) bloquent ou ralentissent l'évolution de la métaplasie intestinale vers la dysplasie (un second groupe recevant un placebo aux fins de comparaison). Au total, 800 sujets présentant une métaplasie intestinale seront étudiés.

- iv) *Etiologie du cancer de l'estomac au Costa Rica* (D<sup>r</sup> N. Muñoz et Mme S. Teuchmann; avec le concours du D<sup>r</sup> R. Sierra et du D<sup>r</sup> S. Hernandez, Institut de recherche médicale, Université du Costa Rica, et du D<sup>r</sup> A. S. Peña, Département de gastro-entérologie, hôpital universitaire de Leyde, Pays-Bas)

Au Costa Rica, l'incidence du cancer de l'estomac est l'une des plus élevées du monde, mais on sait peu de choses sur les facteurs de risque auxquels est exposée cette population. On effectue des recherches sur le rôle des composés *N*-nitrosés et d'autres mutagènes (voir section I.2.e.vi). En outre, une enquête sur la prévalence des anticorps dirigés contre *C. pylori* a été faite auprès de 276 jeunes volontaires de deux communautés où le risque de cancer de l'estomac est élevé (Turubares) et faible (Hojancha). On a recherché les anticorps IgG et IgA dirigés contre *C. pylori* au moyen d'une variante de la technique ELISA. Les résultats sont récapitulés à la figure 7. On a

observé que la prévalence des anticorps dirigés contre *C. pylori* augmentait avec l'âge, notamment dans la zone à faible risque et pour les anticorps IgA qui pourraient être des marqueurs d'une infection par *C. pylori* plus récente. Quoiqu'on n'ait constaté aucune différence significative dans la prévalence de ces deux anticorps d'une zone à l'autre, il faut noter leur prévalence très élevée, même dans le groupe d'âge le plus jeune (7 à 10 ans). La prévalence globale était de 71,7% chez ces deux populations, alors qu'elle est inférieure à 10% chez les enfants des pays développés.

- v) *Etude de corrélation européenne (EUROGAST)* (D<sup>r</sup> M. P. Coleman, D<sup>r</sup> C. P. Wild et D<sup>r</sup> R. Montesano; avec le concours du D<sup>r</sup> D. Forman, Imperial Cancer Research Fund, Oxford, Royaume-Uni)

Des membres du personnel du Centre participent à une étude financée par la CEE (EUROGAST – chercheur principal: D<sup>r</sup> D. Forman) destinée à établir la corrélation, à l'échelle de la population, entre différents marqueurs de la gastrite chronique d'une part, et l'incidence du cancer de l'estomac et la mortalité par ce cancer d'autre part. La gastrite atrophique chronique est considérée comme un trouble précurseur de la forme la plus fréquente de cancer de l'estomac, l'adénocarcinome de type «interstitiel». Quatorze centres situés dans six pays de la CEE, en Algérie, en Islande, en Pologne et en Yougoslavie participeront à ce projet, de telle sorte que le rapport entre les taux extrêmes d'incidence du cancer de l'estomac pris en considération sera de 2,6. Chaque centre fournira des échantillons de sang prélevés sur 200 sujets, à savoir 50 hommes et 50 femmes choisis de manière aléatoire dans deux groupes d'âge (25–34 ans et 55–64 ans) au sein de la population. On mesurera les concentrations sériques de trois marqueurs de la gastrite atrophique chronique (pepsinogène sérique I et II et anticorps dirigés contre *C. pylori*), ainsi que les adduits de l'ADN produits par les nitrosamines dans des cellules sanguines périphériques, et l'on rapprochera ces données des taux d'incidence et de mortalité par cancer de l'estomac et de plusieurs autres localisations importantes dans les mêmes pays ou régions.

e) **Cancer du côlon** (Mme J. Nectoux et D<sup>r</sup> D. M. Parkin)

Quoique les données sur l'incidence du cancer et la mortalité par cancer soient souvent présentées pour l'ensemble du gros intestin, il est raisonnable de penser que les cancers de différentes localisations du côlon et du rectum ont des étiologies distinctes.

On fait actuellement le point sur les variations géographiques de la distribution par sous-localisations du cancer du côlon à partir des données communiquées pour *Cancer Incidence in Five Continents*, et l'on enquête sur les tendances apparues au cours de trois périodes distinctes dans les mêmes régions, chez des populations se trouvant à différents stades d'acquisition des habitudes culturelles et alimentaires «occidentales».

f) **Cancer du col utérin**

- i) *Comportement sexuel masculin et virus du papillome humain dans des régions à risque élevé ou faible de cancer du col utérin* (D<sup>r</sup> N. Muñoz, D<sup>r</sup> F. X. Bosch, D<sup>r</sup> J. Kaldor, D<sup>r</sup> S. de Sanjosé, Mme N. Charnay, Mme D. Magnin et Mme S. Teuchmann; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> L. Tafur et D<sup>r</sup> N. Aristizabal, Département de médecine, Université de Valle, Cali, Colombie; D<sup>r</sup> P. Alonzo de Ruiz, hôpital général, Mexico; D<sup>r</sup> N. Ascunce, Institut de santé publique, Pampe-lune, Espagne; D<sup>r</sup> K. F. Gey, Hoffmann-La Roche, Bâle, Suisse; D<sup>r</sup> M. Gili, faculté



de médecine, Séville, Espagne; D<sup>r</sup> L. C. Gonzales, Bureau des affaires sociales, Salamanca, Espagne; D<sup>r</sup> I. Izarzugaza, Département de la santé et de la consommation, Vitoria, Espagne; D<sup>r</sup> I. Lind, Statens Seruminstitut, Copenhague; D<sup>r</sup> C. Martos, Département de la santé, Saragosse, Espagne; D<sup>r</sup> C. Navarro, Département de la santé, Murcie, Espagne; D<sup>r</sup> J. Orfila, laboratoire de bactériologie-immunologie générale, Amiens, France; D<sup>r</sup> M. Santamaria, hôpital provincial de la Navarre, Pampelune, Espagne; D<sup>r</sup> K. Shah et D<sup>r</sup> E. Guerrero, Université Johns Hopkins, Baltimore, MD, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> P. Viladiu, hôpital Santa Catarina, Gérone, Espagne; D<sup>r</sup> B. Wahren, laboratoire national de bactériologie, Stockholm)

Cette étude a pour but d'évaluer les facteurs de risque de cancer du col utérin dans deux pays présentant des taux d'incidence extrêmement différents (les taux d'incidence annuels corrigés de l'âge sont de 50 pour 100 000 à Cali (Colombie) et de moins de 5 pour 100 000 en Espagne). On examine le rôle du comportement sexuel féminin et masculin à partir des réponses à un questionnaire et de la mesure de différents marqueurs biologiques d'exposition à des maladies transmises par voie sexuelle. L'évaluation du rôle de divers types de virus du papillome humain (HPV) constitue un aspect important de cette étude.

En Espagne, l'enquête sur le terrain a été réalisée entre juin 1985 et juin 1986 (étude pilote à Gérone et à Saragosse), puis entre juin 1986 et décembre 1987 dans les neuf provinces (Gérone, Saragosse, Séville, Alava, Guipuzcoa, Biscaye, Navarre, Salamanca et Murcie). En Colombie, l'enquête a commencé en juin 1985 et la sélection des malades s'est poursuivie jusqu'en juin 1989. Le nombre total de sujets interrogés ainsi que le nombre d'échantillons recueillis sont consignés au tableau 26.

Une équipe de trois cytopathologistes (les D<sup>rs</sup> N. Aristizabal, P. Alonso de Ruiz et M. Santamaria) a commencé l'examen en aveugle des prélèvements cytologiques effectués sur les sujets (hommes et femmes) lors de leur recrutement pour l'étude, ainsi que des coupes histologiques à partir desquelles le premier diagnostic de cancer du col a été posé. Les signes morphologiques de la présence de différents agents infectieux transmis par voie sexuelle sont également notés. L'équipe réexaminera les cas qui ont donné lieu à des conclusions divergentes lors d'une réunion qui se tiendra à Lyon avant la fin de 1989. Un diagnostic unanime sera posé pour chaque sujet.

Des tests d'hybridation de l'ADN du HPV ont été effectués par le laboratoire du D<sup>r</sup> K. Shah, tous les échantillons cytologiques exfoliés étant examinés au moyen de la trousse dot blot VIR-

Tableau 26. Etude du comportement sexuel masculin et du virus du papillome humain par rapport au risque de cancer du col: nombre de sujets interrogés et de prélèvements effectués

	Nombre de sujets interrogés			Nombre de prélèvements		
	Cas [ <i>in situ</i> ; invasifs]	Témoins	Partenaires masculins	Sérums	Cytologie (échantillons congelés)	Biopsies (malades unique- ment)
Espagne	476 [250; 226]	480	636	1519	1358	179
Colombie	442 [265; 177]	432	437	1242	110	202
Total	918 [515; 403]	912	1073	2761	2468	381

PAP (Life Technology, Inc.), en utilisant des sondes dirigées contre le HPV de types 6, 11, 16, 18, 31, 33 et 35. Tous les échantillons positifs pour le HPV ainsi qu'une partie des échantillons négatifs font l'objet de nouvelles épreuves par hybridation-transfert de l'ADN dans des conditions de stringence différentes. Tous les filtres utilisés pour l'analyse Virapap seront testés à nouveau à l'aide de 10 à 12 autres sondes dirigées contre le HPV. On a déjà analysé 2290 prélèvements cytologiques au moyen de la trousse Virapap; près de 20% des échantillons prélevés sur les femmes sont positifs pour les types de HPV recherchés, alors que le taux n'est que de 2,3% pour les hommes.

On étudie aussi l'exposition aux agents transmis par voie sexuelle au moyen d'épreuves sérologiques destinées à déceler la présence des types 1 et 2 du virus Herpès simplex, du HPV et du cytomegalovirus (D<sup>r</sup> B. Wahren, Stockholm) ainsi que de *Chlamydia* (D<sup>r</sup> J. Orfila, Amiens). Le D<sup>r</sup> I. Lind (Copenhague) recherche les anticorps dirigés contre la syphilis et la gonorrhée.

Le D<sup>r</sup> K. F. Gey (Bâle) mesure les teneurs en vitamines A, en  $\beta$ -carotène et en vitamine E.

En juin 1989, 2903 questionnaires avaient été reçus et dépouillés par le CIRC et des analyses préliminaires ont été effectuées.

En Espagne, environ 70% des femmes interrogées étaient mariées ou avaient un partenaire au moment de l'interrogatoire, alors que la proportion n'était que de 50% en Colombie. L'enquête menée sur le terrain en Colombie a donc été prolongée jusqu'en juin 1989, afin que l'on dispose d'un nombre suffisant de femmes monogames ayant actuellement un partenaire pour être en mesure d'évaluer le rôle joué par le partenaire masculin. La proportion de personnes mariées (pour les deux sexes confondus) est de 44% en Colombie et de 83% en Espagne, cependant que l'on compte 31% de concubins en Colombie et 4% en Espagne. Chez les femmes, la proportion de sujets monogames (ayant un seul partenaire sexuel dans leur vie) est de 51% en Colombie et de 80% en Espagne. Dans les deux pays, les témoins sont plus souvent monogames que les malades.

La proportion d'hommes ayant eu moins de cinq partenaires sexuelles est de 5% en Colombie et de 62% en Espagne. Dans ce dernier pays seulement, la proportion était plus élevée pour les témoins que pour les malades. L'âge moyen des femmes lors du premier rapport sexuel était de 18 ans en Colombie et de 22 ans en Espagne, et les malades semblent avoir commencé leur vie sexuelle plus tôt que les témoins dans les deux pays. En Colombie, 9% des femmes ont indiqué avoir pratiqué la prostitution de manière fréquente ou occasionnelle, contre 2% seulement en Espagne. Dans les deux pays, la proportion de femmes disant avoir pratiqué la prostitution était plus élevée parmi les malades que parmi les témoins. La proportion d'hommes ayant eu des relations sexuelles avec des prostituées une fois au moins était de 82% en Colombie et de 64% en Espagne. Dans ce dernier pays seulement, le taux était plus élevé pour les malades que pour les témoins (72% au lieu de 55%). Le taux de femmes fumant régulièrement était de 20% en Colombie et de 27% en Espagne et dans les deux pays, la proportion était plus élevée chez les malades que chez les témoins. Le taux de femmes non scolarisées était de 9% en Colombie et de 19% en Espagne, et il était plus élevé chez les malades que chez les témoins.

Ces résultats préliminaires donnent à penser que la prévalence des différents facteurs de risque de cancer du col utérin est plus forte en Colombie qu'en Espagne, et qu'elle est généralement plus élevée pour les malades que pour les témoins. Le rôle du partenaire masculin semble moins décisif que l'on ne pensait, notamment en Colombie. On procédera à une interprétation plus fine du questionnaire lorsque l'on disposera de tous les résultats des épreuves en laboratoire.

- ii) *Prévalence des facteurs de risque de cancer du col utérin chez des prostituées et des hommes jeunes en Espagne et en Colombie* (D<sup>r</sup> S. de Sanjosé, D<sup>r</sup> F. X. Bosch, D<sup>r</sup> N. Muñoz; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> L. Tafur et D<sup>r</sup> N. Arizabal, faculté de médecine, Université de Valle, Cali, Colombie; D<sup>r</sup> N. Ascunce, Institut de santé publique, Pampelune, Espagne; D<sup>r</sup> I. Izarzugaza, Département de la santé et de la consommation, Vitoria, Espagne; D<sup>r</sup> L. C. Gonzalez, Bureau des affaires sociales, Salamanque, Espagne; D<sup>r</sup> V. Palacio, Principado de Asturias, Oviedo, Espagne)

A la suite de l'étude cas-témoins sur le cancer du col menée en Espagne et en Colombie, des prélèvements seront effectués sur des prostituées et des hommes jeunes ayant une vie sexuelle active dans les deux pays, afin d'évaluer la prévalence d'agents infectieux considérés comme constituant d'éventuels facteurs de risque de cancer du col, et l'on recherchera, au moyen de questionnaires, des données supplémentaires sur l'exposition à d'éventuels facteurs de risque.

Le CIRC est en train de mettre au point un protocole et des questionnaires. La première réunion de collaborateurs s'est tenue en juin 1989 et l'enquête sur le terrain devrait commencer en 1990.

- iii) *Etude biologique internationale sur le cancer du col utérin* (D<sup>r</sup> F. X. Bosch, D<sup>r</sup> N. Muñoz, D<sup>r</sup> J. Kaldor, Mme N. Charnay; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> J. Peto, Institute of Cancer Research, Sutton, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> M. Agapitos, Université d'Athènes, Athènes-Ampélokipi; D<sup>r</sup> E. Alihonou, Université nationale du Bénin, Cotonou; Professeur S. Bayo, Institut national de recherche en santé publique, Bamako; D<sup>r</sup> J.-Y. Bobin, Centre Léon Bérard, Lyon, France; D<sup>r</sup> H. Chérif Mokhtar, Centre hospitalo-universitaire, Sétif, Algérie; D<sup>r</sup> D. Dargent, hôpital Edouard Herriot, Lyon, France; D<sup>r</sup> A. Daudt, Université fédérale de Pelotas, Brésil; D<sup>r</sup> M. M. Galasso, hôpital San Filippo Neri, Rome; D<sup>r</sup> P. Ghadirian et D<sup>r</sup> P. Gauthier, Hôtel-Dieu de Montréal, Canada; D<sup>r</sup> B. Guijon, Université du Manitoba, Winnipeg, Canada; D<sup>r</sup> M. Gurgel Carlos da Silva, registre du cancer de Ceara, Fortaleza-Ceara, Brésil; D<sup>r</sup> M. O. A. Malik, Université de Khartoum; D<sup>r</sup> B. Modan, Centre médical Chaim Sheba, Tel-Hashomer, Israël; D<sup>r</sup> Ll. M. Puig Tintoré, Hospital Clinic i Provincial, Barcelone, Espagne; D<sup>r</sup> J. L. Rios-Dalenz, registre du cancer de La Paz; D<sup>r</sup> A. R. Teyssie, Institut national de microbiologie, Buenos Aires; D<sup>r</sup> D. Raudrant, Hôtel-Dieu, Lyon, France; D<sup>r</sup> P. A. Rolón, registre national de la pathologie des tumeurs, Asunción; D<sup>r</sup> A. Schneider, clinique universitaire, Ulm, République fédérale d'Allemagne; D<sup>r</sup> R. Testa Paredes, Institut national d'oncologie, Panama; D<sup>r</sup> M. Torroella, Institut national du cancer, La Havane; D<sup>r</sup> A. Vila Tapia, hôpital régional, Ministère de la santé, Concepción, Chili; D<sup>r</sup> W. Zatonski, Centre du cancer M. Sklodowska-Curie, Varsovie)

Dans le cadre de l'étude biologique internationale sur le cancer du col utérin, on est en train de mettre en place au CIRC une banque de tissus cancéreux du col et de sérums prélevés sur des malades atteintes d'un cancer du col utérin, afin de pouvoir étudier les indicateurs de l'exposition à des facteurs de risque notoires ou soupçonnés. Des échantillons de cancer invasif du col seront recueillis dans une vingtaine de pays présentant des taux d'incidence du cancer du col très différents. Dans un premier temps, on aura recours à des méthodes d'hybridation de l'ADN/ARN afin de déterminer la prévalence de types spécifiques de HPV, toutes les épreuves étant effectuées dans

Tableau 27. Pays collaborant à l'étude biologique internationale sur le cancer du col utérin, et taux d'incidence corrigés de l'âge du cancer du col/100 000 femmes

Région	Pays	Incidence	Région	Pays	Incidence
Amérique du Nord	Canada	9-20	Europe	Royaume-Uni	9-16
Amérique Centrale	Cuba	17		France	12-16
	Panama	>35		Espagne	5-7
Amérique du Sud	Brésil	>35		Italie	9-10
	Colombie	>35		RF d'Allemagne	12-20
	Chili	>35		Grèce	10-20 <sup>a</sup>
	Bolivie	>35		Pologne	12-20
	Paraguay	>35	Moyen-Orient	Israël	3-5
Asie du Sud-Est	Argentine	10-28	Afrique	Mali	15
				Gambie	20-35 <sup>a</sup>
				Bénin	20-35 <sup>a</sup>
				Soudan	20
				Algérie	24

<sup>a</sup> Chiffres estimatifs.

un seul laboratoire de référence. Par ailleurs, un bref questionnaire permettra d'évaluer l'exposition des sujets à d'autres facteurs connus de risque de cancer du col. On envisage de recueillir des cellules exfoliées du col dans des échantillons appropriés prélevés sur des femmes saines dans quelques-uns des pays participants.

On trouvera au tableau 27 la liste des pays participant au projet, regroupés en fonction de leurs taux d'incidence du cancer du col et par grandes régions du monde. La collecte des données et des échantillons a commencé en 1989.

- iv) *Facteurs de risque de cancer du col utérin dans des zones rurales en Chine* (D<sup>r</sup> D. M. Parkin et D<sup>r</sup> J. Estève; avec le concours du D<sup>r</sup> Zhang Z. F. et du Professeur Yu S. Z., Ecole de santé publique, faculté de médecine de Shanghai, République populaire de Chine)

Des données recueillies dans le cadre d'un programme de dépistage du cancer du col couvrant l'ensemble de la population du district de Jing-An (Province de Jiangxi, Chine) ont servi à étudier l'importance de différents facteurs de risque dans cette population<sup>58</sup>. Sur une période de 12 ans, 109 cas d'épithélioma spino-cellulaire invasif ont été dépistés chez des femmes âgées de 35 à 85 ans, et l'on a sélectionné dans la même population cinq témoins par cas, appariées en fonction de l'âge et du lieu de résidence. Parmi les facteurs de risque importants observés dans cette population, on peut citer le nombre de partenaires sexuels de la femme et de son mari (ce qui confirme d'autres travaux), mais il est apparu, plus nettement que dans des études menées sur des populations occidentales, qu'une mauvaise hygiène génitale constituait un facteur de risque («odds ratio» égal à 4,8 pour l'absence de toilette génitale quotidienne par rapport à une toilette quotidienne, et égal à 0,3 pour l'utilisation de serviettes hygiéniques).

<sup>58</sup> Zhang, Z. F., Parkin, D. M., Yu, S. Z., Estève, J. & Yang, X. Z. (1989) *Int. J. Epidemiol.*, 43, 762-767.

v) *Journées d'étude sur le virus du papillome humain et le cancer du col utérin*

Une réunion pluridisciplinaire s'est tenue à Copenhague du 1<sup>er</sup> au 3 mars 1988 sous les auspices du CIRC et du registre danois du cancer, avec l'appui de l'Association danoise contre le cancer, pour faire le point des connaissances sur l'association entre cancer du col et virus du papillome humain et réfléchir aux moyens d'en apprendre davantage. Il est apparu que les indices épidémiologiques de l'existence d'une association restaient peu concluants et divers problèmes appelant un complément de réflexion ont été évoqués. A partir des documents de travail et des débats qui ont eu lieu, un rapport a été préparé sur cette réunion<sup>59</sup> ainsi qu'une publication scientifique du CIRC<sup>60</sup>.

g) **Cancer du sein**

Les hypothèses concernant l'étiologie du cancer du sein ont trait, pour l'essentiel, à des facteurs hormonaux et alimentaires. Outre les études évoquées dans la présente section, une importante étude multifactorielle est en cours dans le cadre du programme SEARCH (voir section I.3.k.iv); des études spécifiquement axées sur l'alimentation ont été menées à bien en Italie (voir section I.4.c) et en Argentine (voir section III.3.b.v). D'autre part, des recherches sont en cours sur les aspects génétiques du problème, avec le concours de familles présentant une fréquence inusitée de cancers du sein (voir section I.5.c).

- 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<sup>r</sup> A. J. Sasco, D<sup>r</sup> E. Riboli, D<sup>r</sup> R. Saracci; avec le concours du Professeur Meng Xuan Hu et du D<sup>r</sup> Liu Qing, Université Sun Yat Sen des sciences médicales, Guangzhou, République populaire de Chine, ainsi que du D<sup>r</sup> D. P. Rose et du D<sup>r</sup> N. J. Haley, American Health Foundation, Valhalla, NY, Etats-Unis d'Amérique)

Le but de cette étude est de cerner la relation qui pourrait exister entre les profils hormonaux et l'incidence du cancer du sein chez la femme. L'hypothèse d'une étiologie hormonale du cancer du sein offrirait une explication cohérente des données épidémiologiques qui témoignent d'un risque accru chez les femmes nullipares, les femmes chez lesquelles la première naissance est intervenue tardivement, celles qui présentent des cycles anovulatoires, qui ont eu des règles précoces ou une ménopause tardive — outre l'association observée entre le cancer du sein et les autres cancers hormono-dépendants tels que les cancers de l'ovaire, de l'endomètre et du côlon.

Cette étude, qui se présente sous la forme d'une enquête cas-témoins, permettra aussi de comparer entre elles des témoins appartenant à des groupes de population où l'incidence de la maladie est contrastée. Les groupes étudiés ont été sélectionnés dans la province de Guangdong (République populaire de Chine), dans la population d'origine chinoise de la ville de New York (Etats-Unis d'Amérique) et dans la population de type européen de cette même ville.

Les nouveaux cas (il s'agit toujours de femmes préménopausées) ont été choisis au sein de chacun de ces groupes de population. Les témoins ont été appariées aux cas en fonction de l'âge

<sup>59</sup> Armstrong, B., Jensen, O. M., Muñoz, N. & Bosch, F. X. (1988) *Lancet*, i, 756-758.

<sup>60</sup> Muñoz, N., Bosch, F. X. & Jensen, O. M., eds (1989) *Human Papillomavirus and Cervical Cancer* (CIRC, Publication scientifique N° 94), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer.

( $\pm 2$  ans). Ont été exclues les femmes sous contraceptifs ou traitement hormonal, sous réserpine ou tranquillisants, les femmes enceintes ou ayant eu une grossesse dans les douze mois précédents (qu'elle ait été menée à terme ou qu'elle ait 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 répondu à un questionnaire détaillé comportant les points suivants: identité, diagnostic détaillé, antécédents obstétricaux et gynécologiques, maladies antérieures, cas de cancer dans la famille, régime alimentaire et autres facteurs.

Des échantillons de salive et de sang ont été prélevés aux 20<sup>e</sup> et 24<sup>e</sup> jours du cycle menstruel; l'American Health Foundation de New York y mesurera la testostérone, l'œstradiol, la progestérone, la prolactine et l'hormone de croissance.

La sélection des cas et des témoins a commencé à Guangzhou à la fin de 1987. En raison de critères de choix très restrictifs, l'admission des sujets progresse lentement; elle sera achevée à la fin de 1989.

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

Eu égard à la rareté du cancer du sein chez l'homme et au caractère exploratoire de cette étude, qui vise à vérifier un certain nombre d'hypothèses relatives à l'étiologie de cette maladie, on a choisi d'en faire une étude cas-témoins internationale. Dans ce cadre, on cherchera à évaluer le rôle des facteurs suivants: reproduction, maladies antérieures et usage de médicaments, cas de cancer dans la famille, consommation de tabac et d'alcool, habitudes alimentaires, corpulence et fonction hépatique. L'appréciation 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 (France, Grèce, Italie, Pays-Bas, Tchécoslovaquie, Yougoslavie). Le but est de repérer quelque 200 nouveaux cas de cancer du sein sur une période de deux ans. Il y aura trois témoins par cas. Les cas et les témoins seront appariés selon l'âge (âge du cas  $\pm 2$  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.

Une réunion de collaborateurs s'est tenue au CIRC en mars 1989 afin d'étudier le protocole de l'étude. Une phase pilote aura lieu au cours de l'été 1989 et la sélection des sujets devrait commencer à la fin de la même année.

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

Il n'existe pas de registre du cancer couvrant toute la population du département du Rhône. Pour réaliser un travail d'épidémiologie descriptive sur le cancer du sein dans ce département, on a

procédé à une vaste enquête portant sur tous les établissements de soins, laboratoires anatomo-pathologiques et demandes de prise en charge par la Sécurité sociale. Elle a permis d'identifier 791 nouveaux cas chez les femmes et 10 nouveaux cas chez les hommes dans la population résidant dans le Rhône en 1985. Des analyses sont effectuées pour déterminer le taux d'incidence, la distribution par stades au moment du diagnostic, l'histologie, ainsi que certains facteurs de sélection du lieu et du mode de diagnostic.

Des résultats préliminaires montrent que l'incidence du cancer du sein est élevée (taux comparatif d'incidence = 80,29 cas/100 000 années-femmes) — plus élevée que dans d'autres départements français pour lesquels on dispose de données, mais analogue à l'incidence constatée à Genève.

La plupart des tumeurs ont été diagnostiquées à un stade relativement tardif; en 1985, 3% seulement des cancers ont été décelés par une mammographie de dépistage.

Un aspect intéressant de cette étude est qu'elle a permis de mettre en évidence la structure de la prise en charge des malades atteints de cancer du sein. Elle a établi que ceux-ci sont disséminés dans toute une gamme d'établissements de soins publics et privés.

#### **h) Cancer de la vessie**

- i) *Cancer de la vessie et facteurs multiples de risque en Espagne* (D<sup>r</sup> E. Riboli; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> C. Gonzalez, Unité d'épidémiologie et de biostatistique, hôpital Sant Jaume i Santa Magdalena, Mataro (Barcelone), Espagne; D<sup>r</sup> G. Lopez-Abente, Unité de médecine préventive, Centre Ramon y Cajal, Madrid; D<sup>r</sup> A. Escolar Pujolar, Service de santé publique, Cadix, Espagne; D<sup>r</sup> M. Errezola, Service de santé publique de l'Etat, Gouvernement basque, Vitoria, Espagne; D<sup>r</sup> A. Companys, Service municipal de santé, Barcelone, Espagne)

Une étude cas-témoins multicentres a été lancée en 1985 dans quatre régions (Barcelone, Cadix, Madrid et Pays basque), avec la participation de 13 hôpitaux. L'objectif était d'étudier l'association entre le risque de cancer de la vessie et plusieurs facteurs de risque potentiels: régime alimentaire, consommation de café, exposition professionnelle, tabagisme, tabagisme passif, antécédents de diabète et infections urinaires.

La collecte des données s'est achevée à la fin de 1986, 497 cas et 1114 témoins ayant été sélectionnés. Les témoins ont été appariés aux cas du point de vue du sexe, de l'âge et du lieu de résidence. La moitié de ces témoins étaient des malades ayant quitté les hôpitaux où les cas étaient traités et l'autre moitié des sujets sains vivant à proximité des cas. Les malades et les témoins ont tous été interrogés à leur domicile.

Les analyses statistiques sur les expositions professionnelles ont confirmé les conclusions d'une étude espagnole antérieure qui avait fait ressortir un risque accru de cancer de la vessie chez les travailleurs de l'industrie textile<sup>61</sup>. Les résultats préliminaires laissent à penser que le risque est quatre fois plus élevé pour les fumeurs, et qu'il est moindre pour les anciens fumeurs que pour les sujets qui continuent à fumer. Une analyse des antécédents d'infection urinaire milite en faveur de l'hypothèse selon laquelle des infections passées pourraient accroître le risque de cancer de la vessie. Une étude du rôle joué par l'alimentation est également en cours.

<sup>61</sup> Gonzalez, C. A., Lopez-Abente, G., Errezola, M., Escolar, A., Riboli, E., Izarzugaza, I. & Nebot, M. (1989) *Int. J. Epidemiol.* (sous presse).

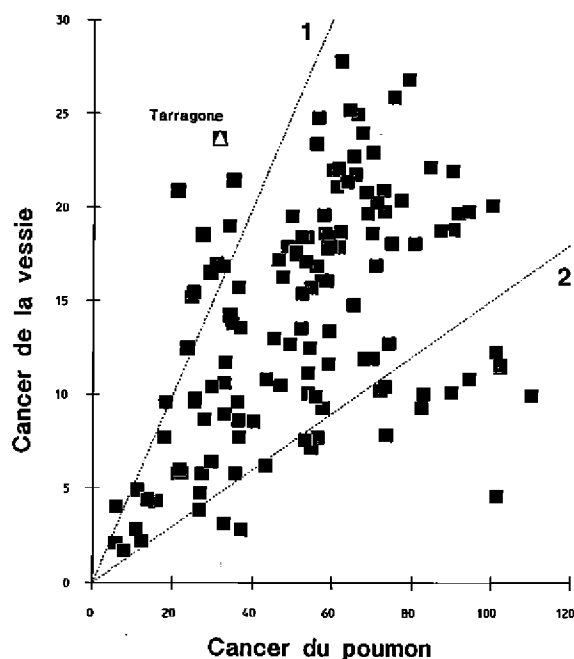


Fig. 8. Corrélation entre les taux d'incidence corrigés de l'âge des cancers du poumon et la vessie (131 registres du cancer)

Première ligne: Rapport incidence du cancer de la vessie/incidence du cancer du poumon = 0,5.

Deuxième ligne: Rapport incidence du cancer de la vessie/incidence du cancer du poumon = 0,15.

Source: Cancer Incidence in Five Continents, Vol. V.

- ii) *Cancer de la vessie à Tarragone (Espagne) et en Uruguay* (D<sup>r</sup> F. X. Bosch, D<sup>r</sup> E. Cardis, D<sup>r</sup> J. Estève, D<sup>r</sup> H. Bartsch et D<sup>r</sup> N. Muñoz; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> E. de Stefani, Institut d'oncologie, Montevideo; D<sup>r</sup> J. Borrás, D<sup>r</sup> A. Lafuerza et D<sup>r</sup> C. Galceran, Société espagnole de cancérologie, Tarragone, Espagne; D<sup>r</sup> V. Moreno, Université autonome de Barcelone, Espagne)

A plusieurs reprises, le registre du cancer de Tarragone a signalé que l'incidence du cancer de la vessie était très élevée chez les hommes (taux d'incidence corrigé de l'âge: 23,7 pour  $10^5$  en 1980-83). En revanche, l'incidence du cancer du poumon est relativement faible (taux d'incidence corrigé de l'âge: 30,5 pour  $10^5$  en 1980-83). Si l'on examine les données mondiales sur l'incidence du cancer, on s'aperçoit que dans le cas du registre de Tarragone, le rapport incidence du cancer de la vessie/incidence du cancer du poumon est exceptionnellement élevé (0,78) (voir figure 8).

Les données recueillies par un registre hospitalier à Montevideo (Uruguay) indiquent que là aussi, le cancer de la vessie est l'un des cancers les plus fréquents chez l'homme, mais le rapport cancer de la vessie/cancer du poumon n'y est que de 0,35.

Un protocole est en cours d'élaboration en vue de lancer une étude qui, dans un premier temps, sera réalisée en Uruguay et à Tarragone; elle concernera le rôle joué par les antécédents de tabagisme dans le cancer de la vessie; parallèlement, une étude sera peut-être menée sur le cancer du poumon. On analysera en détail les antécédents tabagiques, notamment la structure temporelle de l'exposition, les modifications intervenues dans les habitudes tabagiques et le type de tabac utilisé (brun ou blond), dans le but de mieux comprendre les mécanismes de la cancérogenèse



induite par le tabac au niveau de la vessie. Ce travail s'effectuera en collaboration avec des laboratoires, de telle sorte que les renseignements concernant les marqueurs biologiques de l'exposition aux composés du tabac et à d'autres substances puissent être pris en compte dans l'étude.

Une réunion aura lieu en 1990 pour passer en revue les données épidémiologiques disponibles sur le risque de cancer du poumon, de la cavité buccale, du pharynx et du larynx, de l'œsophage et de la vessie en fonction des différents types de tabac; y participeront notamment des spécialistes des marqueurs biologiques. Le protocole de l'étude sera définitivement arrêté au cours de cette réunion.

- iii) *Les adduits de l'ADN dans la vessie et l'excrétion de substances mutagènes dans l'urine de fumeurs* (D<sup>r</sup> C. Malaveille, D<sup>r</sup> M. Castegnaro, D<sup>r</sup> M. Friesen, D<sup>r</sup> M. Peluso, Mme L. Garren, Mme A. Hautefeuille et D<sup>r</sup> H. Bartsch; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> P. Vineis, Université de Turin, Italie; D<sup>r</sup> F. Kadlubar, National Center for Toxicological Research, Jefferson, AR, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> S. R. Tannenbaum, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> N. Caporaso, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique)

Des études épidémiologiques ont montré que le tabagisme à la cigarette est un facteur de risque de cancer de la vessie, ce risque étant 2,5 fois plus élevé chez les fumeurs de tabac brun que chez les fumeurs de tabac blond. Ce projet a permis d'établir que le pouvoir mutagène de l'urine de fumeurs de tabac brun était deux fois supérieur à celui de l'urine de fumeurs de tabac blond, pour des niveaux de nicotine équivalents<sup>62</sup>; on a également observé chez les premiers une concentration plus élevée d'adduits d' amino-4 biphenyle liée à l'hémoglobine<sup>63</sup>.

Des travaux antérieurs ont montré que les mutagènes excrétés dans l'urine de fumeurs de tabac brun et blond sont des molécules planes induisant spécifiquement des mutations par décalage du cadre de lecture chez la souche TA98 de *S. typhimurium*, dont on sait qu'elle est sensible aux amines aromatiques. Le pouvoir mutagène des extraits urinaires a été comparé après traitement avec ou sans nitrite de sodium en présence d'acide hypophosphoreux; ce procédé désamine les amines aromatiques qui se transforment en l'hydrocarbure d'origine. Après réaction d'une minute en présence de nitrite de sodium, le pouvoir mutagène (dépendant du S9) de l'extrait urinaire avait complètement disparu, ce qui montre bien que ce sont les amines aromatiques primaires qui sont mutagènes.

Dans le but de caractériser les mutagènes dérivés du tabac excrétés par les fumeurs de tabac brun, on s'est servi de techniques de postmarquage au <sup>32</sup>P pour examiner les adduits de l'ADN formés à partir d'ADN de thymus de veau mis en présence d'un système d'activation métabolique. La naphthyl-2 amine et l' amino-4 biphenyle sont des substances cancérigènes pour la vessie qui, pense-t-on, pourraient contribuer à l'action cancérigène de la fumée de tabac tant chez l'animal de laboratoire que chez l'homme. Toutefois, sur les autoradiogrammes, les adduits ne correspondaient pas à ceux formés par la *N*-hydroxy-amino-2-méthyl-3 imidazolo [4,5-*f*] quinoline, la *N*-hydroxy-naphthyl-2 amine ou le *N*-hydroxy-amino-4 biphenyle. La comparaison des autoradiogrammes a montré qu'aucune de ces amines de référence ne peut rendre compte de la structure des

<sup>62</sup> Malaveille, C., Vineis, P., Estève, J., Ohshima, H., Brun, G., Hautefeuille, A., Gallet, P., Ronco, G., Terracini, B. & Bartsch, H. (1989) *Carcinogenesis*, 10, 577-586.

<sup>63</sup> Bryant, M. S., Vineis, P., Skipper, P. C. & Tannenbaum, S. R. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85, 9788-9791.

adduits produits par les mutagènes urinaires; ces derniers pourraient cependant être dérivés de métabolites C-oxygénés d'une ou de plusieurs de ces amines aromatiques.

Pour faire suite à cette étude, on s'efforce actuellement d'isoler et de caractériser une ou plusieurs substance(s) mutagène(s) présente(s) dans l'urine de fumeurs de tabac brun. Dans le cadre d'une autre étude multicentres, on cherche à savoir si le phénotype d'acétylation des fumeurs de cigarettes influe sur la teneur de la vessie en adduits de l'ADN, sur la teneur en adduits de l'hémoglobine ou sur l'excrétion de mutagènes.

#### i) **Mélanome malin**

- i) *Critères de diagnostic* (D<sup>r</sup> C. S. Muir, Mme J. Nectoux, D<sup>r</sup> G. J. Macfarlane et M. P. Maisonneuve; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> H. Bharucha, Institute of Pathology, Queen's University, Belfast, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> J. Briggs, Frenchay Hospital, Bristol, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> R. A. Cooke, North Brisbane Hospital Board, Brisbane, Australie; D<sup>r</sup> A. G. Dempster, Department of Pathology, University of Otago, Dunedin, Nouvelle-Zélande; D<sup>r</sup> E. P. van der Esch, Institut néerlandais du cancer, Amsterdam, Pays-Bas; D<sup>r</sup> W. B. Essex, Alfred Hospital, Prahran, Victoria, Australie; D<sup>r</sup> P. A. Hofer, Institut d'anatomo-pathologie, Université d'Umeå, Suède; D<sup>r</sup> A. F. Hood, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> P. Ironside, Peter MacCallum Hospital, Melbourne, Australie; D<sup>r</sup> T. E. Larsen, Ulleval Sykehus, Oslo; D<sup>r</sup> J. H. Little, Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Australie; D<sup>r</sup> R. S. Pfau, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> R. Philipps, Department of Epidemiology and Community Medicine, Université de Bristol, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> K. M. Pozhariski, Institut de recherches oncologiques Petrov, Léninegrad, URSS; D<sup>r</sup> M. Prade, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; D<sup>r</sup> F. Rilke, Institut national pour l'étude et le traitement des tumeurs, Milan, Italie; D<sup>r</sup> K. Schafler, Queen Victoria Medical Centre, Melbourne, Australie)

Afin de déterminer si l'incidence accrue du mélanome malin pourrait s'expliquer au moins en partie par une modification des critères histologiques de la malignité, des anatomo-pathologistes de neuf pays ont réexaminé les diagnostics correspondant à 50 nævus pigmentaires (40 nævus jonctionnels et mixtes, 10 nævus intradermiques) et à 20 mélanomes malins, posés dans chaque centre autour de 1930, de 1955 et de 1980 — soit en tout 2667 cas. Au total, 2,8% des cas qualifiés à l'origine de bénins ou vraisemblablement bénins ont été reconsidérés comme malins ou vraisemblablement malins, cependant que 4,4% des cas qui avaient été diagnostiqués comme vraisemblablement malins ou malins ont été considérés comme bénins/vraisemblablement bénins. On a estimé que ces changements de catégorie, intervenant dans le cadre d'une étude s'attachant tout particulièrement aux nævus jonctionnels et mixtes, c'est-à-dire aux lésions les plus susceptibles de donner lieu à un changement d'opinion quant à la malignité, n'expliquaient probablement pas la progression régulière de l'incidence du mélanome malin, et qu'il convenait de rechercher d'autres explications, par exemple la fréquence accrue des lésions précurseurs.

- ii) *Facteurs étiologiques du mélanome plantaire au Paraguay* (D<sup>r</sup> D. M. Parkin et D<sup>r</sup> M. Khat; avec le concours du D<sup>r</sup> P. A. Rolón, Université nationale, Asunción, Paraguay)

Des données recueillies au Paraguay montrent que le mélanome de la plante du pied y est relativement fréquent (de même que dans les pays africains). Le Paraguay, où l'ensemble de la population (4 millions d'habitants environ) est bien desservi par les hôpitaux, se prête particulièrement bien à des recherches sur les facteurs étiologiques, jamais tentées à ce jour. Une étude cas-témoins a été lancée: elle est axée sur différents facteurs que l'on soupçonne de jouer un rôle non négligeable, tels que le port de chaussures, la présence de *nævus* plantaires, les traumatismes et les lésions thermiques; on recueille également des renseignements sur les facteurs de risque de mélanome cutané identifiés chez des populations européennes.

Après la phase pilote, l'étude proprement dite a commencé en décembre 1988. L'objectif est de rassembler 50 cas, ainsi que quatre témoins par cas, appariés en fonction de l'âge, du sexe et du lieu de résidence. L'étude devrait prendre fin en 1991.

- j) **Cancer de la thyroïde** (D<sup>r</sup> M. P. Coleman et M. A. Bieber; avec le concours du D<sup>r</sup> B. Pettersson et du D<sup>r</sup> H.-O. Adami, Université d'Uppsala, Suède, ainsi que du Professeur E. Schifflers, Université de Namur, Belgique)

Les données sur l'incidence du cancer de la thyroïde par type histologique et par sexe, recueillies en Suède entre 1958 et 1981, ont été réexaminées par le D<sup>r</sup> Pettersson, chercheur principal. Les tendances chronologiques sont étudiées en fonction de l'âge, de la période, de la modélisation de la cohorte et des variations géographiques de l'incidence liées à une carence en iode dans l'eau de distribution (avant que l'on ne commence, dans les années 60, à ajouter de l'iode dans l'eau du réseau). D'après les résultats préliminaires, il semble que pour les principaux types histologiques, les tendances n'ont pas été uniformes dans l'ensemble du pays et que l'évolution n'a pas été la même dans les régions carencées en iode et dans les autres; dans le cas de l'adénocarcinome papillaire, le fait de résider dans une région manquant d'iode semble avoir des effets différents sur les deux sexes. Une analyse plus poussée de l'interaction complexe du type histologique, du sexe et de la zone géographique devrait apporter quelques éclaircissements sur le rôle de la carence en iode dans l'étiologie du cancer de la thyroïde.

- k) **Réseaux pour les études cas-témoins (programme SEARCH)** (D<sup>r</sup> P. Boyle, D<sup>r</sup> R. Saracci)

Le programme SEARCH (Surveillance de l'environnement dans ses aspects relatifs au cancer chez l'homme) a pour principal objectif de susciter, de formuler et de vérifier, au moyen de méthodes épidémiologiques appliquées à l'échelle internationale, différentes hypothèses touchant les facteurs de risque de survenue de cancers, dans le but d'améliorer les perspectives de la prévention.

SEARCH, qui est un programme international de recherche en collaboration, offre un certain nombre d'avantages aux centres participants: assistance technique et transfert de technologie pour la mise au point des protocoles, la conduite des études, l'analyse des données et l'interprétation des résultats; possibilité pour les chercheurs d'avoir accès aux données d'autres centres pour évaluer leurs propres résultats; appui international au développement de l'épidémiologie, susceptible de favoriser la coopération et le financement à l'échelon local; possibilité offerte aux chercheurs

d'entreprendre et de mener à bien des études qu'ils ne pourraient pas réaliser isolément. En mettant l'accent sur la contribution des différents centres à ces études, le CIRC reconnaît leur importance tant du point de vue de la qualité des recherches menées sur place que du point de vue du CIRC lui-même.

Le programme SEARCH comporte des études sur des formes de cancer qui, en raison de leur relative rareté et de leurs sous-types histologiques complexes, ne sauraient être étudiées de manière satisfaisante par un seul et unique centre. Toutefois, la tâche la plus importante du réseau de collaboration SEARCH reste l'application de protocoles de recherche identiques à des populations dispersées et dissemblables, de manière que les résultats puissent être soumis, à une étape précoce de la formulation de l'hypothèse, à l'épreuve épidémiologique cruciale de la reproductibilité.

Le réseau SEARCH a également pour but de promouvoir l'épidémiologie du cancer dans des centres où, par exemple, des chercheurs qualifiés œuvrant isolément sont susceptibles de tirer profit de contacts avec des spécialistes travaillant dans le même domaine. Associer ces centres aux travaux menés par des groupes d'étude composés de scientifiques éminents équivaut à offrir une utile formation aux épidémiologistes. De par sa structure actuelle, le réseau SEARCH tend à favoriser la participation de centres sis dans les pays nantis; on envisage actuellement de mettre en place des mécanismes permettant d'intégrer au réseau des centres de pays en plein développement où certains aspects d'un passé de pauvreté jouent peut-être encore un rôle important du point de vue de l'incidence du cancer.

Le mode d'investigation prédominant est l'étude cas-témoins, mais d'autres formes de recherche épidémiologique ne sont pas exclues. Le CIRC, qui est appelé à jouer le rôle d'élément

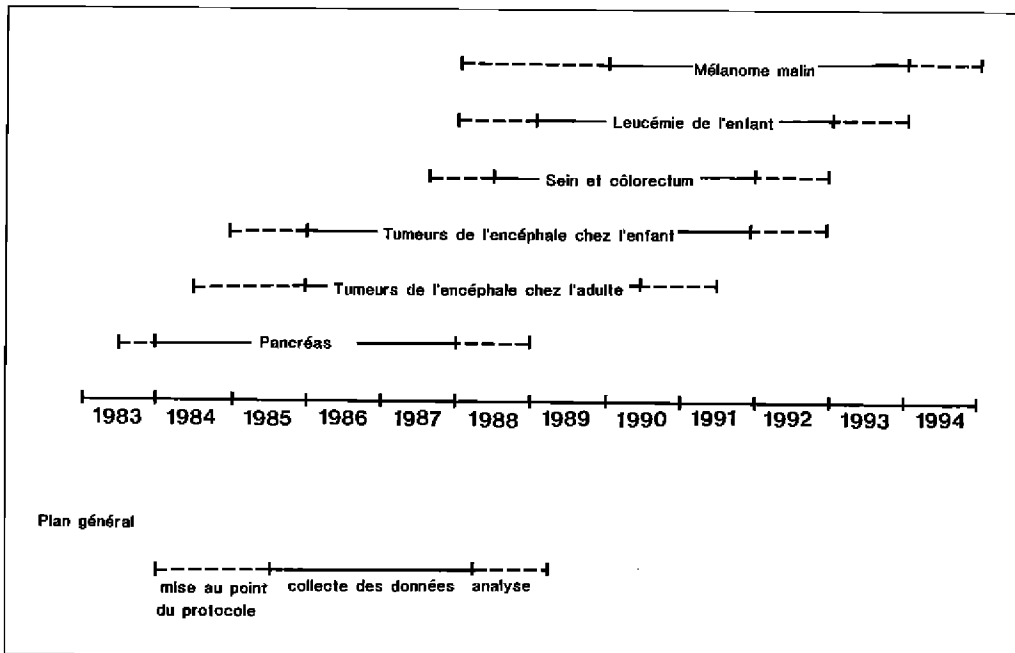


Fig. 9. Echancier des études réalisées dans le cadre du programme SEARCH

moteur, fournit le personnel et les ressources; il prend à sa charge les frais de voyage entre le CIRC et les différents centres, aux fins de consultation, d'examen des programmes, de transfert de technologie et de contrôle de la qualité. Chaque centre participant trouve lui-même un financement à l'échelon local ou national pour la conduite de la partie de l'étude dont il est responsable. Chaque projet SEARCH est géré par un groupe d'étude comptant parmi ses membres un représentant de chaque centre participant; ce groupe se réunit à Lyon à intervalles réguliers avec le personnel compétent du CIRC et des spécialistes extérieurs. La première réunion est une rencontre de prise de contact et de planification où épidémiologistes et chercheurs de laboratoire font le tour de la question à étudier, où des hypothèses sont émises, examinées et formulées et où les problèmes logistiques sont évoqués. Chaque centre s'engage à recueillir certains types de données communes, axées sur l'hypothèse considérée, qu'il transmettra à Lyon aux fins d'une analyse centralisée. Bien entendu, il est loisible à chaque centre de collecter toute autre information qui l'intéresse et, à la fin de l'étude, tous sont vivement encouragés à analyser leurs propres données tout en participant activement à l'analyse centrale.

Les travaux réalisés dans le cadre du programme SEARCH relèvent de deux catégories: les études en cours à différents stades (récapitulées à la fig. 9) et l'appui technique aux collaborateurs.

- i) *Cancers du pancréas, de la vésicule biliaire et des voies biliaires* (D<sup>r</sup> P. Boyle et D<sup>r</sup> R. Saracci; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> H. B. Bueno de Mesquita, Institut national de la santé publique, Bilthoven, Pays-Bas; Professeur N. W. Choi, Manitoba Cancer Treatment and Research Foundation, Winnipeg, Manitoba, Canada; D<sup>r</sup> P. Baghurst, Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization, Adélaïde, Australie; Professeur G. R. Howe, Unité d'épidémiologie, Institut national du cancer du Canada, Toronto, Ontario, Canada; D<sup>r</sup> P. Ghadirian, Institut du cancer de Montréal, Québec, Canada; D<sup>r</sup> W. Zatonski, Institut d'oncologie, Varsovie; le Professeur A. J. McMichael, le Professeur A. B. Miller et le D<sup>r</sup> A. M. Walker continuent à participer à ce groupe d'étude)

La première étude SEARCH a commencé en 1983 par une série d'enquêtes pilotes visant à déterminer s'il était possible d'obtenir des informations sur les facteurs liés au mode de vie intervenant dans l'étiologie des cancers du pancréas, de la vésicule biliaire et des voies biliaires. En décembre 1987, des résultats préliminaires ont été présentés aux collaborateurs, et la première analyse complète a fait l'objet d'un exposé succinct lors d'une réunion qui s'est tenue à Lyon en avril 1989. Les résultats définitifs ainsi que les manuscrits d'articles de journaux à paraître et une publication scientifique du CIRC seront pour l'essentiel disponibles à la réunion finale des collaborateurs qui se tiendra au CIRC en novembre 1989.

Le cancer du pancréas est une forme de cancer assez fréquente et rapidement mortelle dans les sociétés occidentales, mais on sait très peu de choses sur son étiologie, mis à part l'accroissement du risque associé au tabagisme à la cigarette. A l'origine, le groupe d'étude qui s'est réuni en janvier 1983 a sélectionné un certain nombre d'hypothèses sur l'étiologie de cette maladie méritant de faire l'objet de recherches. Elles avaient trait à la consommation de graisses et à d'autres habitudes individuelles (consommation d'alcool, de tabac, de café et d'édulcorants artificiels) ainsi qu'à l'exposition professionnelle à certains produits chimiques et aux effets de la cholécystectomie et d'un diabète préexistant. Le rôle d'une forte consommation de protéines, que l'on suspecte d'accroître le risque de cancer du pancréas, a été considéré comme méritant d'être examiné, car on a constaté l'existence d'une association avec la stimulation chronique de la production d'enzymes

Tableau 28. Risque de cancer du pancréas<sup>a</sup> et consommation totale de cigarettes au cours de la vie

Centre	Non-fumeurs	Nombre de cigarettes consommées au cours de la vie		
		1000-149 999	150 000-299 999	300 000+
Adélaïde	1,00	0,79	1,52	1,71
Toronto	1,00	1,49	2,83	3,76
Utrecht	1,00	1,36	1,86	2,62
Varsovie	1,00	1,41	3,20	1,48
Montréal	1,00	1,97	1,94	3,61
Chiffres globaux <sup>b</sup>		1,46 (1,12; 1,91)	2,37 (1,78; 3,15)	2,86 (2,12; 3,86)

<sup>a</sup> Taux corrigés de l'âge, du sexe et de l'origine de la réponse (donnée ou non par l'intéressé); en outre, correction globale en fonction du centre (intervalles de confiance à 95% entre parenthèses)

<sup>b</sup> Khi-carré pour la tendance = 47,04 (1 d.f.)

pancréatiques. En fin de compte, il a été décidé que l'on étudierait l'action d'agents spécifiques stimulant la libération d'hormones intestinales telles que la cholécystokinine (pancréozymine), qu'on soupçonnait à l'époque, à la lumière de travaux de laboratoire, de jouer éventuellement un rôle dans la cancérogenèse du pancréas.

Les premiers résultats de cette étude font clairement ressortir un risque accru de cancer du pancréas lié à l'augmentation de la consommation de cigarettes (voir tableau 28); à cet égard, les observations des différents centres ont été tout à fait homogènes. Une autre conclusion intéressante de l'étude est l'important effet protecteur, partout constaté, de l'asthme, de l'eczéma, ou du rhume des foins. Des résultats concordants associent aussi le risque de cancer du pancréas à différents constituants du régime alimentaire, les aliments d'origine animale en particulier.

L'analyse des résultats obtenus dans le cadre des études menées en collaboration sur les cancers de la vésicule biliaire et des voies biliaires est en cours.

- ii) *Tumeurs de l'encéphale chez l'enfant* (D<sup>r</sup> S. Preston-Martin, D<sup>r</sup> P. Boyle et D<sup>r</sup> R. Saracci; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> R. Peris-Bonet, registre national des tumeurs de l'enfant, Valence, Espagne; D<sup>r</sup> N.W. Choi, Manitoba Cancer Treatment and Research Foundation, Winnipeg, Manitoba, Canada; D<sup>r</sup> S. Cordier, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Paris; D<sup>r</sup> G. Filippini, Institut de neurologie C. Besta, Milan, Italie; D<sup>r</sup> E. Holly, Northern California Cancer Center, San Francisco, CA, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> M. McCredie, New South Wales Central Cancer Registry, North Ryde, Australie; D<sup>r</sup> J. Stanford, Université de Washington, Seattle, Etats-Unis d'Amérique)

Les tumeurs de l'encéphale chez l'enfant sont trop rares pour être aisément étudiées dans un seul et unique centre. Il n'est donc pas surprenant que l'on sache très peu de choses sur leur étiologie. L'hypothèse autour de laquelle s'organise cette étude est issue de données obtenues en laboratoire; elle a trait au rôle joué par les nitrosamines, les substances nitrosables et les inhibiteurs de la nitrosation dans le risque de voir se développer ces tumeurs. On est en train de recueillir des données sur l'exposition éventuelle aux nitrosamines et/ou à leurs précurseurs imputable au

tabagisme passif, à certains éléments du régime alimentaire et à l'ingestion de nitrate et de nitrite présents dans la nourriture et dans l'eau; on recueille également des informations sur la consommation de vitamine C, dont il est établi qu'elle est capable d'inhiber, chez l'homme, la formation de nitrosamines à partir de substrats aminés.

Les premiers renseignements détaillés sur l'étude qui devait être entreprise en collaboration sur les tumeurs de l'encéphale chez l'enfant ont été fournis par le CIRC en 1983 et le protocole de l'étude a été mis au point par le D<sup>r</sup> S. Preston-Martin. Par la suite, cette étude a été incorporée au programme SEARCH. La collecte des données est maintenant terminée à Milan et à Paris et le sera au début de 1990 à Valence, dans le Manitoba et à Sydney. Aux Etats-Unis, un financement a été trouvé pour réaliser une étude dans trois centres — Los Angeles, San Francisco et Seattle (Puget Sound) — où la collecte des données se poursuivra jusqu'en 1992.

Le CIRC procédera à l'analyse complète des cinq premières séries de données avant le milieu de 1990; mais les résultats définitifs de cette étude ne seront connus que lorsque les travaux commencés aux Etats-Unis auront été achevés, c'est-à-dire au plus tôt à la fin de 1992.

- iii) *Tumeurs de l'encéphale chez l'adulte* (D<sup>r</sup> P. Boyle et D<sup>r</sup> R. Saracci; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> A. Ahlbom, Institut national de médecine environnementale, Stockholm; D<sup>r</sup> N. Choi, Manitoba Cancer Treatment and Research Foundation, Winnipeg, Manitoba, Canada; Professeur G. R. Howe, Unité d'épidémiologie, Institut national du cancer du Canada, Toronto, Ontario, Canada; D<sup>r</sup> R. Gurevicius, Institut lituanien de recherche sur le cancer, Vilnius, RSS de Lituanie, URSS; Professeur A. J. McMichael, Department of Community Medicine, Université d'Adélaïde, Australie; D<sup>r</sup> F. Ménégoz, registre du cancer du département de l'Isère, Meylan, France; D<sup>r</sup> M. Salzburg, Department of Social and Preventive Medicine, Monash Medical School, Melbourne, Australie; Professeur D. Trichopoulos, Département d'hygiène et d'épidémiologie, faculté de médecine de l'Université d'Athènes; Professeur J. Wahrendorf, Centre allemand de recherche sur le cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne)

La première réunion de ce groupe d'étude SEARCH s'est tenue à Lyon en janvier 1986. L'étude est maintenant en cours à Toronto (Canada), dans l'Isère (France), en Lituanie (URSS), à Stockholm (Suède), au Manitoba (Canada), à Heidelberg (République fédérale d'Allemagne), à Adélaïde et à Melbourne (Australie).

Les participants se sont rencontrés à Lyon en février 1989, époque à laquelle un millier de malades environ avaient été interrogés, ainsi qu'un nombre adéquat de témoins. Dans tous les centres sauf deux, la sélection des sujets devrait durer jusqu'à la fin de 1990.

L'un des principaux atouts de cette étude est qu'elle s'organise autour d'un nombre assez restreint d'hypothèses et qu'elle s'appuie sur un questionnaire auquel les malades et les témoins peuvent en moyenne répondre en une soixantaine de minutes. Les entretiens se poursuivront jusqu'au milieu de 1990 et les résultats devraient pouvoir faire l'objet d'une publication au milieu de 1991. On estime que c'est entre 2000 et 2500 cas qui auront été recrutés par les centres participants dans le cadre de l'étude.

Afin d'aider les centres à valider leurs données, un programme informatique (BRAINCHECKER) a été élaboré à leur intention par M. P. Maisonneuve (CIRC). Ayant donné satisfaction lors d'essais effectués par le groupe d'Adélaïde (D<sup>r</sup> Ryan, Professeur McMichael), ce programme a été envoyé à tous les centres participants.

- iv) *Cancer du sein et cancers côlorectaux* (D<sup>r</sup> P. Boyle et D<sup>r</sup> H. Bartsch; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> H. B. Bueno de Mesquita, Institut national de santé publique, Bilthoven, Pays-Bas; D<sup>r</sup> H. Collette et Professeur F. de Waard, Preventicon, Utrecht, Pays-Bas; D<sup>r</sup> S. Franceschi, Servizio di Epidemiologia, Centro di Riferimento Oncologico, Aviano, Italie; D<sup>r</sup> P. Ghadirian, Hôtel-Dieu de Montréal, Canada; D<sup>r</sup> S. Gonzalez, Institut national d'oncologie et de radiobiologie, La Havane; D<sup>r</sup> E. Hietanen, Département d'hygiène communautaire, Université de Kuopio, Finlande; Professeur G. R. Howe, Unité d'épidémiologie, Institut national du cancer du Canada, Toronto, Canada; Professeur W. P. T. James, Rowett Research Institute, Aberdeen, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> F. Kadlubar, National Center for Toxicology Research, Jefferson, AR, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> K. Katsouyanni, Département d'épidémiologie, faculté de médecine de l'Université d'Athènes; D<sup>r</sup> N. Lang, Department of Surgery, Veteran's Hospital, Little Rock, AR, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> C. La Vecchia, Institut Mario Negri, Milan, Italie; D<sup>r</sup> R. E. Leake, Département de biochimie, Université de Glasgow, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> B. MacMahon, Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> J. M. Martin-Moreno, Ecole de santé publique, Grenade, Espagne; Professeur Niu Shiru, Institut d'hygiène du milieu, Beijing; Professeur N. O'Higgins, St Vincent's Hospital, Dublin; D<sup>r</sup> P. Pietinen, Institut national de santé publique, Helsinki; D<sup>r</sup> J. Potter, Université du Minnesota, Minneapolis, MN, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> I. Romieu, Institut de santé publique, Mexico; Professeur J. T. Salonen, Département d'hygiène communautaire, Université de Kuopio, Finlande; Professeur E. Schifflers, Université de Namur, Belgique; Professeur D. Trichopoulos, Département d'hygiène et d'épidémiologie, faculté de médecine de l'Université d'Athènes; Professeur S. Z. Yu, Institut de santé publique, Shanghai, République populaire de Chine; D<sup>r</sup> D. G. Zaridze, Institut de cancérogénèse, Centre pansoviétique de recherche sur le cancer, Moscou)

Le groupe consultatif SEARCH qui s'est réuni en mai 1987 a invité le personnel du programme SEARCH à élaborer un protocole en vue d'étudier les cancers du sein et du gros intestin. Un groupe d'experts composé des Professeurs B. MacMahon, G. R. Howe et D. Trichopoulos et des D<sup>rs</sup> J. Potter et P. Boyle a été chargé de superviser la conception et l'analyse de cette étude.

Une accumulation d'indices épidémiologiques donne de plus en plus à penser que chez la femme, le cancer du sein et les cancers côlorectaux (en particulier le cancer du côlon ascendant) ont en commun, du point de vue étiologique, un certain nombre de facteurs de risque; il s'agit notamment de facteurs génétiques et de facteurs alimentaires tels que la consommation de fibres, de légumes et d'alcool ainsi que de certains facteurs génésiques tels que la parité et l'âge au moment de la première naissance. Des questions d'ordre épidémiologique, concernant par exemple les facteurs alimentaires et la consommation d'alcool, seront mieux traitées si l'on étudie des populations vivant dans des contextes très dissemblables. Parmi les axes de recherche importants, on peut donc citer le rôle de la consommation d'alcool dans le risque de cancer du sein et celui de la consommation de graisses, de fibres et de légumes dans le risque de cancer du sein et de cancers côlorectaux. Des questionnaires et des listes d'aliments ont été mis au point par chaque centre participant. La collecte des données pour cette étude devrait se poursuivre en 1990 et 1991. On peut s'adresser au CIRC pour obtenir des précisions sur la participation à cette étude.



- v) *Leucémie de l'enfant et affections hématologiques malignes apparentées* (D<sup>r</sup> P. Boyle; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> R. A. Cartwright, Leukaemia Research Fund Centre, Leeds, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> J.-P. Collet, hôpital neuro-cardiologique, Lyon, France; D<sup>r</sup> R. P. Gallagher, Centre de lutte contre le cancer de la Colombie britannique, Canada; D<sup>r</sup> R. Gurevicius, Institut lituanien de recherche sur le cancer, Vilnius, RSS de Lituanie, URSS; D<sup>r</sup> M. Linet, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> R. Mitelman, Département de génétique clinique, hôpital universitaire, Lund, Suède; D<sup>r</sup> G.T. O'Connor, Université de Loyola, IL, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> L. Robison, Université du Minnesota, Minneapolis, MN, Etats-Unis d'Amérique; Professeur D. Skegg, Université d'Otago, Dunedin, Nouvelle-Zélande; D<sup>r</sup> J. Urquhart, Information and Statistics Division, Scottish Health Services, Edimbourg, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> D. G. Zaridze, Institut de cancérogenèse, Centre pansoviétique de recherche sur le cancer, Moscou)

Le protocole d'une étude cas-témoins multicentres sur l'étiologie de la leucémie et des affections hématologiques malignes apparentées chez l'enfant a été mis au point avec le concours de l'Organisation européenne de recherche et de traitement du cancer (EORTC). Ce protocole a été rédigé par les D<sup>rs</sup> M. S. Linet, R. A. Cartwright, F. Mitelman, G. T. O'Connor, L. Robison, L. Simonato et P. Boyle. Le CIRC prend encore en considération les offres de collaboration et communique le texte du protocole.

L'étude projetée différera de la plupart des travaux épidémiologiques précédemment réalisés sur les affections hématologiques malignes de l'enfant à plusieurs égards: on insistera beaucoup sur la nécessité de valider à l'aide de dossiers médicaux et autres documents écrits les données sur l'exposition obtenues au cours d'interrogatoires, afin de tenir compte d'éventuels biais tenant au caractère peu fiable des souvenirs rapportés et de mettre en évidence la relation possible entre tels facteurs de risque et tels sous-groupes biologiques de cas définis du point de vue morphologique, immunologique et par caractérisation cytogénétique.

Ces recherches auront quatre objectifs spécifiques:

1) Etablir si des perturbations du développement normal de la réponse immunitaire chez le nourrisson ou le jeune enfant sont à rapprocher de sous-types spécifiques de leucémie et de lymphome chez l'enfant («hypothèse Greaves»);

2) rechercher les associations qui pourraient exister entre certaines expositions professionnelles des parents d'une part (à des agents tels que le benzène, le toluène, le xylène, le styrène, d'autres solvants, les pesticides, l'essence, les gaz d'échappement des moteurs diesel, les produits pharmaceutiques, les métaux lourds, les rayonnements ionisants et non ionisants, le dibromure d'éthylène, l'oxyde d'éthylène et le formaldéhyde, ou encore le fait d'exercer telle profession ou de travailler dans telle industrie), et des sous-types spécifiques de leucémie et de lymphome de l'enfant d'autre part;

3) établir si différentes expositions post-natales se produisant dans la vie quotidienne (notamment à différents solvants, pesticides et éventuellement au radon et aux champs électromagnétiques de basse fréquence) sont associées à des sous-types spécifiques de leucémie et de lymphome de l'enfant;

4) confirmer un certain nombre d'hypothèses découlant d'études récentes, touchant notamment les liens qui pourraient exister entre des sous-types spécifiques de leucémie et de lymphome de l'enfant et: l'usage du chloramphénicol dans l'enfance; le tabagisme prénatal et postnatal des

parents; l'exposition aux rayonnements à des fins diagnostiques (avant la conception chez les deux parents, chez la mère pendant la grossesse et chez l'enfant après la naissance); d'autres facteurs récemment mis en évidence.

Le plan de l'étude, les dispositions logistiques et le protocole seront définitivement arrêtés lors d'une réunion de collaborateurs qui se tiendra en novembre 1989.

- vi) *Mélanome malin cutané* (D<sup>r</sup> P. Boyle; avec le concours des chercheurs ci-après: Professeur J. M. Elwood, Hugh Adam Cancer Epidemiology Unit, Université d'Otago, Dunedin, Nouvelle-Zélande; D<sup>r</sup> R. P. Gallagher, Centre de lutte contre le cancer de la Colombie britannique, Canada; D<sup>r</sup> O. M. Jensen, registre danois du cancer, Copenhague; D<sup>r</sup> F. Lejeune, Institut Jules Bordet, Bruxelles; D<sup>r</sup> A. Osterlind, registre danois du cancer, Copenhague; D<sup>r</sup> S. Walter, Université McMaster, Ontario, Canada)

Le groupe consultatif SEARCH a recommandé d'entreprendre à titre prioritaire une étude internationale sur les facteurs de risque de mélanome malin de la peau mais aussi d'autres tissus. Un protocole a été mis au point par le personnel du programme SEARCH avec le concours des collaborateurs extérieurs; on peut obtenir des précisions à ce sujet sur demande.

L'objectif de cette série d'études est de dégager une éventuelle relation entre le mélanome malin et toute une gamme de facteurs tels que: la couleur des yeux, de la peau et des cheveux, l'ancienneté, le nombre, le type et la répartition des nævus sur le corps; l'exposition au soleil et notamment les coups de soleil; l'activité professionnelle, les loisirs et les activités sportives; l'exposition à la lumière artificielle et à la lumière fluorescente; les antécédents familiaux de mélanome malin et de nævus; certaines professions telles que les métiers de l'imprimerie; l'emploi de substances destinées à accélérer le bronzage; l'utilisation d'écrans solaires; l'alimentation; l'histoire des affections cutanées et des traitements médicaux de la peau; enfin toute une série d'éléments tels que l'âge, le sexe, la taille, le poids, le statut socio-économique, l'origine ethnique, le tabagisme, la consommation d'alcool, les facteurs génésiques, l'utilisation de contraceptifs oraux et l'œstrogénothérapie substitutive. Cette étude cas-témoins sera aussi l'occasion de réfléchir aux actions éducatives qui pourraient être menées pour prévenir les expositions en cause. L'objectif principal est de réaliser une série d'études identiques sur le mélanome malin cutané, mais les recherches porteront aussi sur le mélanome malin intra-oculaire et le mélanome malin des muqueuses.

vii) *Soutien technique aux collaborateurs*

En liaison avec le programme SEARCH, plusieurs projets ont été menés à bien ou sont en cours en vue d'apporter aux collaborateurs le soutien technique ou les informations dont ils ont besoin. Ces travaux ont été évoqués dans les rapports précédents; parmi les activités nouvelles, on peut citer:

- 1) l'élaboration de principes directeurs pour l'analyse des données relatives à la nutrition en épidémiologie;
- 2) la préparation d'études critiques de la littérature concernant les facteurs de risque de cancer du sein et de cancer du pancréas;
- 3) l'analyse globale, réalisée avec le concours du Professeur G. R. Howe (Toronto) et d'équipes internationales d'épidémiologistes, des études antérieures sur le cancer du sein et les facteurs nutritionnels;

4) la compilation des données tirées de toutes les études épidémiologiques sur le cancer du pancréas, réalisée avec le concours du D<sup>r</sup> J. Cuzick (Londres) et du D<sup>r</sup> C. La Vecchia (Milan), en vue de procéder à une analyse d'ensemble lorsque l'étude menée dans le cadre du programme SEARCH sera achevée;

5) la préparation, avec le concours du D<sup>r</sup> F. Li (Boston), du D<sup>r</sup> L. Robison (Minnesota), du D<sup>r</sup> J. Buckley (Minnesota), du Professeur B. Terracini (Turin), du D<sup>r</sup> G. Draper (Oxford) et du D<sup>r</sup> J. Birch (Manchester), d'un bilan de toutes les études épidémiologiques faites sur la leucémie lymphocytaire aiguë et les tumeurs de l'encéphale chez l'enfant;

6) la réalisation, avec le concours du D<sup>r</sup> H. Storm (Copenhague), d'une enquête sur l'incidence des tumeurs endocriniennes qui permettra d'étudier la faisabilité d'études étiologiques;

7) la mise à jour des corrélations établies entre les données relatives au bilan entrées-sorties d'aliments par habitant (communiquées par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture) et les données sur la mortalité par cancer pour des périodes spécifiques depuis 1960;

8) l'évaluation, avec le concours du D<sup>r</sup> F. Alexander (Leeds), du D<sup>r</sup> J. Cuzick (Londres), du D<sup>r</sup> J. Kaldor et du D<sup>r</sup> J. Estève (CIRC), de l'adéquation des méthodes statistiques utilisées pour mettre en évidence les groupes de cas dans le cadre d'études cas-témoins menées à l'échelle des populations sur la leucémie chez l'enfant;

9) la mise au point de méthodologies pour l'analyse des études cas-témoins, notamment en ce qui concerne les données continues, avec le concours du D<sup>r</sup> C. Robertson (Glasgow), du D<sup>r</sup> C.-C. Hsieh (Boston), du D<sup>r</sup> G. J. McFarlane (Glasgow) et du D<sup>r</sup> J. Marshall (Buffalo).

#### 4. NUTRITION ET CANCER

Nombre d'études réalisées au CIRC, tant par les épidémiologistes qu'en laboratoire, se rattachent directement ou indirectement par tel ou tel aspect à l'alimentation et à la nutrition. Certaines d'entre elles sont axées sur des substances éventuellement cancérigènes contaminant les aliments — par exemple les aflatoxines (section I.2.g), l'ochratoxine (section I.2.h) et les nitrosamines (section I.2.e). Le rôle de l'alcool et des boissons alcoolisées dans l'étiologie des cancers a fait l'objet de plusieurs études épidémiologiques portant sur différentes populations du monde entier. Dans le cadre du programme des monographies du CIRC et sur la base des preuves dont on dispose, on a été amené à conclure que les boissons alcoolisées sont cancérigènes pour l'homme (voir section I.2.j). D'autres études en cours concernent le rôle de l'alcool dans le cancer du foie, de l'œsophage, du pharynx, du larynx, du sein, du pancréas, du côlon et du rectum (voir les sections consacrées à ces localisations dans la partie I.3).

D'autres études concernent la relation entre habitudes alimentaires et risques de cancer; elles sont axées sur la consommation de graisses, de protéines et d'hydrates de carbone et sur l'apport énergétique. Ces études se répartissent comme suit: a) études cas-témoins sur des localisations cancéreuses spécifiques, dans le cadre desquelles plusieurs autres facteurs de risque sont aussi pris en considération: c'est le cas notamment des études relevant du programme SEARCH (section I.3.k); b) études de laboratoire sur les mécanismes par lesquels tels ou tels constituants du régime alimentaire pourraient intervenir dans la formation et la progression des tumeurs (section I.6.f). La présente section ne concerne que les recherches épidémiologiques dont l'objectif essentiel a trait à l'alimentation.

- a) **Programme d'études prospectives sur l'alimentation et le cancer en Europe** (D<sup>r</sup> E. Riboli, D<sup>r</sup> R. Saracci et M. R. Kaaks; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> F. Clavel, INSERM (U. 287), Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; D<sup>r</sup> C. Gonzalez, hôpital Mataro, Barcelone, Espagne; D<sup>r</sup> F. Berrino, Centre national de recherche et de traitement du cancer, Milan, Italie; D<sup>r</sup> P. Vineis, Département d'épidémiologie du cancer, Université de Turin, Italie; Professeur H. Collette, Preventicon, Utrecht, Pays-Bas; Professeur D. Kromhout, Institut national de santé publique et de protection de l'environnement (RIVM), Utrecht, Pays-Bas; Professeur J. Wahrendorf, Institut d'épidémiologie et de biométrie, Centre allemand de recherche sur le cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne; Professeur A. Trichopoulou, Département de nutrition et de biochimie, Université d'Athènes; Mme E. Callmer, Département de nutrition médicale, hôpital de Huddinge, Suède; Professeur G. Berglund, faculté de médecine, Université de Lund, Malmö, Suède)

L'étude méthodologique entreprise à Malmö sur les méthodes d'évaluation alimentaire et les paramètres biochimiques connexes est achevée et les premiers résultats en ont été présentés dans un rapport interne soumis au Conseil scientifique du CIRC en 1987. Les analyses des données sont presque terminées et les principales conclusions pourront être publiées vers la fin de 1989. La collaboration avec les spécialistes suédois s'est poursuivie en 1988 et 1989 aux fins de la planification d'une étude prospective à Malmö. Celle-ci devrait porter sur 55 000 hommes et femmes d'âge moyen habitant Malmö; le recrutement des sujets commencera vers la fin de 1990.

En 1988, le compte rendu des travaux d'une rencontre internationale sur «l'alimentation, les hormones et le cancer: questions de méthodologie se posant pour les études prospectives» qui s'est tenue en 1987 a été publié sous forme de rapport technique du CIRC<sup>64</sup>. En 1988, un projet a été lancé dans le cadre du programme «l'Europe contre le cancer» en collaboration avec trois pays de la CEE (l'Espagne, la France et l'Italie). En 1989, des chercheurs grecs, néerlandais et allemands ont également décidé de s'associer au projet. Au cours de la phase de planification, on s'est donné pour but de définir la méthodologie devant permettre:

- a) la mise au point de méthodes d'évaluation alimentaire adaptées à des études prospectives de grande ampleur;
- b) la collecte et le stockage d'échantillons biologiques destinés à être utilisés à un stade ultérieur, pour des analyses en laboratoire portant sur des marqueurs de l'alimentation et des indicateurs de l'exposition à des cancérogènes présents dans l'environnement;
- c) la détermination des caractéristiques anthropométriques et de la composition corporelle exprimée en masse maigre et en masse adipeuse de l'organisme.

Des groupes de travail ont été constitués pour s'occuper de questions méthodologiques spécifiques; ils se fonderont sur l'expérience accumulée par le CIRC et par divers instituts de recherche européens dans le domaine de la recherche alimentaire et nutritionnelle.

Outre les recherches entreprises dans les six pays européens et coordonnées par le CIRC et le projet lancé en Suède, qui a progressivement pris la forme d'une collaboration entre les chercheurs suédois et le CIRC, une coopération scientifique poussée s'est instaurée avec des spécialistes ayant entrepris des travaux analogues au Royaume-Uni et au Danemark. La composition des groupes de

<sup>64</sup> Riboli, E. & Saracci, R., eds (1988) *Diet, Hormones and Cancer: Methodological Issues for Prospective Studies* (CIRC, rapport technique N° 4) Lyon, Centre international de recherche sur le cancer.

Tableau 29. Programme d'études prospectives sur l'alimentation et le cancer

Pays	Population cible	Nbre de sujets	Sexe	Age	Portée	Questionnaire sur l'alimentation	Echantillons biologiques	Phase
<i>Projets coordonnés par le CIRC dans le cadre du programme de la CEE «L'Europe contre le Cancer»</i>								
France	Adhérents à des plans d'assurance-maladie (enseignants essentiellement)	50 000	F	40-65	Nationale	R.I.	à p.	Pilote
Italie :								
Varese	Dépistage du cancer du sein	20 000	F	35-69	Régionale	R.I.	s + u	Pilote
Turin	Donneurs de sang	13 000	H	35-64	Régionale	R.I.	s	Pilote
		5 000	F					
Raguse	Donneurs de sang	5 000	H	35-64	Régionale	Int.	s	Pilote
		5 000	F					
Espagne	Population globale	50 000	H + F	35-64	2 à 3 provinces	Int.	s	Pilote
Royaume-Uni	Dépistage du cancer du sein	100 000	F	50-64	Régionale	R.I.	s	Pilote
Grèce	Enseignants	40 000	H + F	25-60	Nationale	R.I.	à p.	Planification
RF d'Allemagne	Population globale	12 300	H + F	26-69	Nationale	R.I.	à p.	Pilote
Pays-Bas	Dépistage du cancer du sein	30 000	F	50-69	Régionale	R.I.	à p.	Planification
		20 000	H + F					
<i>Projet élaboré avec le concours de spécialistes du CIRC</i>								
Suède	Population globale	55 000	H + F	50-69	Régionale	Journal	s	Pilote
<i>Projets dont le CIRC suit le déroulement</i>								
Australie: Etat de Victoria	Personnes nées en Australie	20 000	H + F	40-69	Régionale	R.I.	s	Pilote
	Migrants italiens, grecs	30 000	H + F	40-69	Régionale	R.I.	s	Pilote
Danemark	Population globale	100 000	H + F	40-60	Nationale	R.I.	à p.	Planification

R.I., rempli par l'intéressé; Int.: interrogatoire; s: sang; u: urine; à p.: à préciser

travail mis sur pied par le CIRC s'est donc élargi: y participent désormais au total neuf pays européens. Le tableau 29 récapitule les principales caractéristiques des projets tels qu'ils se présentent dans la phase préliminaire actuelle.

La phase de planification devrait s'achever au cours du premier semestre de 1990 en Espagne, en France et en Italie, où les études proprement dites seraient lancées à la fin de la même année. Les études prévues en Grèce, aux Pays-Bas et en République fédérale d'Allemagne commenceront probablement en 1991.

#### b) Cancer du gros intestin en Europe du Sud

- i) *Marseille* (D<sup>r</sup> E. Riboli; avec le concours du D<sup>r</sup> J. Cornée, Unité de recherche de pathologie digestive, INSERM U-31, Marseille, France)

Deux études cas-témoins ont été lancées en parallèle en 1979 et 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. Elle comprenait 399 cas et 399 témoins appariés. La collecte des données pour l'étude sur les polypes adénomateux s'est terminée en 1986. Elle était axée sur les différences susceptibles d'apparaître dans le régime alimentaire habituel antérieur de 252 sujets porteurs de polypes adénomateux ou villosités du côlon et du rectum nouvellement diagnostiqués et d'un groupe de 238 témoins hospitalisés. Les cas et les témoins ont été interrogés par trois nutritionnistes qui utilisaient un questionnaire d'antécédents alimentaires centré sur l'alimentation au cours de l'année précédente<sup>65</sup>.

Au moyen de la méthode utilisée pour reconstituer les antécédents alimentaires des sujets, on a recueilli des renseignements sur la consommation passée de boissons alcoolisées. Les données consignées à l'origine à partir de 1278 questionnaires ont été revues, codées et ajoutées à la base de données de l'étude. En ce qui concerne l'alcool, on a noté l'âge au début de la consommation ainsi que les données correspondant à un certain nombre de périodes pouvant aller jusqu'à six et se caractérisant par différents profils de consommation de vin, de bière, d'apéritifs, de liqueurs et de spiritueux. Les analyses statistiques ont été achevées en 1989. Les résultats n'ont fait ressortir aucune association entre la consommation d'alcool et le risque de cancers ou de polypes du côlon et/ou du rectum.

- ii) *Majorque* (D<sup>r</sup> F. X. Bosch, D<sup>r</sup> J. Kaldor et D<sup>r</sup> N. Muñoz; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> E. Benito et D<sup>r</sup> M. Mulet, registre du cancer de Majorque, Ciutat de Mallorca, Espagne; D<sup>r</sup> A. Obrador, hôpital Son Dureta, Palma de Majorque, Espagne; Mme A. Stiggelbout, Institut néerlandais du cancer, Amsterdam, Pays-Bas)

Cette étude cas-témoins a été réalisée au sein de la population de l'île de Majorque entre 1984 et 1988. Le projet comportait 286 cas de cancer côlorectal, 295 témoins pris dans la population et 203 témoins hospitalisés. Un questionnaire sur la fréquence de la prise de nourriture a été utilisé et les résultats en ont été présentés par groupes d'aliments, par aliments et par degrés de risque lié à l'alimentation. Les données ont été analysées au CIRC et les principaux résultats sont présentés au tableau 30.

Ces résultats sont compatibles avec l'hypothèse selon laquelle certains constituants du régime alimentaire joueraient un rôle dans le cancer côlorectal. C'est ainsi qu'on observe un effet pro-

<sup>65</sup> Macquart-Moulin, G., Riboli, E., Cornée, J., Kaaks, R. & Berthezène, P. (1987) *Int. J. Cancer*, **40**, 179-188.

Tableau 30. Risque relatif (taux corrigé<sup>a</sup>) de cancers du côlon et du rectum et consommation de certains groupes d'aliments

Groupe d'aliments	Côlon					Rectum				
	Quantité consommée <sup>b</sup>				$\chi^2$ (tendance)	Quantité consommée <sup>b</sup>				$\chi^2$ (tendance)
	1	2	3	4		1	2	3	4	
Céréales	1,00	1,36	1,45	1,86	2,9	1,00	1,39	1,46	1,89	2,53
Pommes de terre	1,00	3,32	2,87	2,13	2,0	1,00	3,08	2,34	2,26	2,47
Cruciféracées	1,00	0,92	0,53	0,48	7,4**	1,00	0,67	0,44	0,50	4,28*
Viande	1,00	1,97	1,99	2,87	6,8**	1,00	1,98	2,05	2,42	2,80
Produits laitiers	1,00	0,86	0,98	1,07	0,0	1,00	1,58	1,48	3,08	8,41**
Œufs	1,00	1,77	1,62	2,28	2,5	1,00	1,95	1,90	1,96	1,16

<sup>a</sup> Corrigé de l'âge, du sexe, du poids du sujet 10 ans avant l'interrogatoire, du nombre d'années d'études, du niveau professionnel, de l'activité physique au travail, du nombre de repas par jour et des groupes d'aliments énumérés dans le tableau

<sup>b</sup> Le chiffre 1 correspond à une consommation nulle ou très faible et le chiffre 4 à une forte consommation

\* $p < 0.05$

\*\* $p < 0.01$

tecteur des cruciféracées aussi bien pour le côlon que pour le rectum, un risque accru lié à la consommation de viande fraîche dans le cas du cancer du côlon et un risque accru associé à la consommation de produits laitiers dans le cas du cancer du rectum. Tant pour le cancer du côlon que pour celui du rectum, un risque est aussi nettement apparu pour la consommation de céréales et notamment de pain blanc et de pâtes.

L'analyse des nutriments est en cours.

- c) **Etude cas-témoins sur l'alimentation et le cancer de l'estomac dans quatre régions d'Espagne** (D<sup>r</sup> E. Riboli, D<sup>r</sup> R. Montesano et D<sup>r</sup> C. P. Wild; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> C. Gonzalez, Unité d'épidémiologie, hôpital de Mataro; D<sup>r</sup> M. Sans, hôpital de Soria; D<sup>r</sup> G. Marcos, hôpital universitaire, Saragosse; D<sup>r</sup> S. Pita, Sécurité sociale, La Coruña, Espagne)

Des études épidémiologiques ont montré que les deux principaux types histologiques de cancer de l'estomac — la forme diffuse et la forme interstitielle — diffèrent tant du point de vue de la distribution géographique que de l'évolution dans le temps. Les facteurs alimentaires pourraient aussi influencer de manière différente sur ces deux types mais aucune recherche n'a été effectuée sur les effets de l'alimentation en fonction du type histologique.

En 1988, une étude cas-témoins sur l'alimentation et le cancer de l'estomac a été lancée dans quatre régions d'Espagne. Les cas sont des malades hospitalisés pour la première fois pour un cancer de l'estomac dans l'un des 12 hôpitaux collaborateurs. Seuls les malades présentant un cancer de l'estomac confirmé par examen histologique sont retenus. Les témoins sont des malades hospitalisés dans le même établissement, appariés en fonction de l'âge et du sexe.

Les données sur l'alimentation sont recueillies au cours d'un entretien personnel, à l'aide d'un questionnaire sur les antécédents alimentaires axé sur le régime alimentaire habituel des deux ou

trois années précédentes. Au moyen d'un questionnaire simple sur la fréquence de consommation des aliments, on évalue ce qu'était la consommation de certains types d'aliments 20 années auparavant. Quelque 300 cas et 300 témoins ont été interrogés. Des échantillons de sang ont été prélevés sur des sujets faisant partie d'un sous-échantillon de 50 cas et 59 témoins. Des lymphocytes et des globules rouges ont été isolés et stockés à  $-80^{\circ}\text{C}$ ; on y recherchera la présence de bases alkylées de l'ADN et d'adduits sur l'hémoglobine de nitrosamines dérivées du tabac.

La collecte des données sera achevée à la fin de 1989 et l'analyse en laboratoire sera effectuée dans le courant de 1990.

**d) Cancer du sein et alimentation en Italie du Nord (D<sup>r</sup> E. Riboli; avec le concours du D<sup>r</sup> P. Toniolo, New York University, New York, Etats-Unis d'Amérique)**

Une étude sur le cancer du sein et l'alimentation, la consommation d'alcool, les antécédents obstétricaux et gynécologiques et d'autres facteurs de risque potentiels a été menée à bien en 1986 dans la province de Vercelli (Italie du Nord). Cette étude portait sur 250 nouveaux cas et 499 témoins appariés en fonction de l'âge et de la zone de résidence à l'intérieur de la province. Tous les sujets ont été interrogés à leur domicile. Les renseignements sur l'alimentation ont été recueillis au moyen d'une méthode de reconstitution du régime alimentaire passé conçue en fonction des repas et axée sur la nourriture habituelle au cours de l'année précédant le diagnostic pour les malades, et d'une période équivalente pour les témoins. L'apport quotidien de calories, de nutriments énergétiques et de vitamines a été calculé au moyen de tableaux alimentaires spécialement établis à cet effet.

Les résultats ont fait ressortir que le risque de cancer du sein était plus élevé chez les femmes ayant dit avoir consommé davantage de graisses saturées et de protéines animales. Aucune augmentation n'a été observée pour les graisses insaturées et les protéines végétales. La correction apportée pour tenir compte de l'apport calorique n'a pas modifié de manière significative l'association observée avec la consommation de graisses et de protéines<sup>66</sup>. Cette étude a été effectuée dans une zone où la consommation de vin est courante; même les femmes en boivent habituellement au cours des repas.

Il est ressorti des analyses cas-témoins que le risque de cancer du sein n'était pas augmenté pour une consommation d'alcool inférieure à 30 g/jour — ce qui correspond à peu près à 250 ml/jour de vin (c'est-à-dire 3 verres). Le risque de cancer du sein passait à 2,1 en cas de consommation de 40 g/jour ou plus. La correction apportée pour tenir compte de l'apport énergétique (nombre total de calories moins les calories provenant de l'alcool) réduisait l'importance statistique de l'association avec l'alcool mais ne modifiait pas sensiblement le risque relatif ainsi estimé<sup>67</sup>.

**e) Etudes cas-témoins en rapport avec l'alimentation à Singapour (D<sup>r</sup> J. Estève et Mme D. Magnin; avec le concours des chercheurs ci-après: D<sup>r</sup> H. P. Lee, D<sup>r</sup> L. Gourley et D<sup>r</sup> J. Lee, registre du cancer de Singapour; D<sup>r</sup> S. W. Duffy et D<sup>r</sup> N. E. Day, MRC Biostatistics Unit, Cambridge, Royaume-Uni)**

<sup>66</sup> Toniolo, P., Riboli, E., Protta, F., Charrel, M. & Cappa, A. P. M. (1989) *J. Natl Cancer Inst.*, **81**, 278-286.

<sup>67</sup> Toniolo, P., Riboli, E., Protta, F., Charrel, M. & Cappa, A. P. M. (1989) *Cancer Res.* (sous presse).



L'évolution du mode de vie observée récemment à Singapour explique probablement les importants changements survenus dans la structure du cancer ces 20 dernières années<sup>68</sup>. Deux études cas-témoins ont été réalisées dans le but de déterminer si l'alimentation pourrait être en partie à l'origine de l'augmentation constatée du cancer côlorectal et du cancer du sein. Au total, 203 malades et 425 témoins ont été inclus dans l'étude sur le cancer côlorectal; celle-ci a démontré l'effet protecteur d'une forte consommation de cruciféracées et l'effet prédisposant d'une forte consommation de viande par rapport à la consommation de légumes. On n'a relevé aucune tendance constante en ce qui concerne la consommation de graisses ou de fibres, qu'il s'agisse du cancer du côlon ou du cancer du rectum<sup>69</sup>. Dans le cadre de l'étude sur le cancer du sein, 200 malades et 227 témoins ont été interrogés. L'objectif, qui est de recruter 400 témoins, sera atteint à la fin de 1989; ainsi, on pourra procéder à l'analyse au cours du premier semestre de 1990. Une étude cas-témoins sur le cancer du nasopharynx a été mise sur pied en vue de vérifier différentes hypothèses concernant l'alimentation; cette étude, qui met particulièrement l'accent sur la consommation de poisson salé, se poursuivra en 1990.

## 5. GÉNÉTIQUE ET CANCER

On estime souvent que les variations de l'incidence du cancer proviennent essentiellement de variations dans l'exposition à des facteurs environnementaux. Toutefois, il ne fait pas non plus de doute qu'il existe des variations individuelles dans la sensibilité aux effets cancérigènes de ces agents. Ces différences génétiques individuelles restent encore assez obscures et c'est par des méthodes relevant de la génétique moléculaire que l'on s'applique à évaluer 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 apparaissant 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 (par exemple, des gènes ou oncogènes clonés, des marqueurs polymorphiques de l'ADN) susceptibles d'être utilisés pour identifier les facteurs génétiques qui contribuent à l'apparition du cancer. Cette méthodologie pourrait également permettre une meilleure identification des facteurs environnementaux liés à tel ou tel type de cancer. Les études pharmacogénétiques relatives à la réponse individuelle aux cancérigènes sont passées en revue à la Section I.6.

- a) **Études sur le syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X (D<sup>r</sup> B. S. Sylla, Mme Q. Wang, Mme S. Pauly et D<sup>r</sup> G. Lenoir; avec le concours du D<sup>r</sup> D. Hayoz, Fribourg, Suisse, du D<sup>r</sup> J. Skare, Center for Human Genetics, Boston University, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique, et du D<sup>r</sup> P. Goodfellow, Cancer Research Fund Laboratories, Londres)**

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

<sup>68</sup> Lee, H. P., Day, N. E. & Shanmugaratnam, K. (1988) *Trends in Cancer Incidence in Singapore 1968-1982* (CIRC, Publication scientifique N° 91) Lyon, Centre international de recherche sur le cancer.

<sup>69</sup> Lee, H. P., Gourley, L., Duffy, S. W., Estève, J., Lee, J. & Day, N. E. (1989) *Int. J. Cancer* (sous presse).

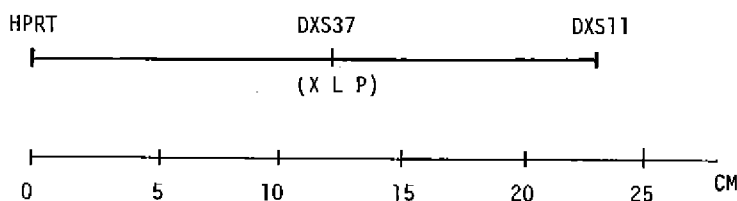


Fig. 10. Carte de liaison génétique des marqueurs dans le Xq25-q26

La distance entre les locus DXS est indiquée.

Le locus DXS37 ne révèle aucune recombinaison avec le XLP.

Analyse de liaison multipoints effectuée au sein de la famille suisse afin de cartographier le locus XLP concernant le gène de l'hypoxanthine-phosphoribosyl-transférase (HPRT) et les marqueurs RFLP anonymes DXS37 et DXS11. Le locus DXS37 ne manifeste aucune recombinaison avec le XLP. L'ordre des gènes indiqués sur la carte montre que le locus XLP est distal par rapport au DXS11, à 10 centimorgans (CM) mais proximal par rapport au gène HPRT à 13 CM. Au niveau moléculaire, 1 CM représente à peu près  $10^6$  paires de bases.

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 (virus EB). Le XLP représente un modèle extrêmement intéressant chez l'homme, car il constitue l'exemple d'un agent infectieux extérieur (virus EB) qui, associé à un trouble génétique fortement prédisposant, conduit à l'apparition de lymphomes malins. Une étude de liaison génétique est actuellement en cours en vue de mettre en évidence une coségrégation entre le (ou les) gène(s) sensible(s) du XLP et le (ou les) marqueur(s) présentant un polymorphisme au niveau de la longueur des fragments de restriction (RLFP).

Nous avons identifié quatre familles touchées par ce syndrome, dont la parentèle la plus importante se trouve en Suisse<sup>70</sup>.

#### i) Liaison génétique

L'étude de liaison génétique a permis de situer le locus du XLP dans la région chromosomique Xq25-q26 définie par le marqueur polymorphique DXS37 de l'ADN<sup>71</sup>. Grâce à une analyse multipoints effectuée sur la famille suisse étudiée, il a été établi que le locus est situé entre le marqueur DXS11 et le gène de l'hypoxanthine-phosphoribosyl-transférase, avec un taux de recombinaison de 13 et 10% respectivement (voir fig. 10)<sup>72</sup>.

#### ii) Cartographie de la région Xq25-q26

Pour cartographier avec plus de précision le locus XLP, on a eu recours à une autre méthode, la technique d'irradiation et de transfert génique par fusion cellulaire (IFGT). Cette technique consiste à irradier avec des rayons gamma des lymphocytes humains ou des cellules hybrides homme/rongeur contenant un seul chromosome humain et à faire fusionner la cellule irradiée avec une cellule réceptrice de hamster. On obtient ainsi des clones cellulaires hybrides qui renferment des fragments de chromosomes humains de tailles diverses. L'utilisation de cellules hybrides homme/rongeur a l'avantage de produire des clones hybrides contenant différents fragments qui proviennent d'un seul chromosome humain. A partir d'une lignée cellulaire hybride homme/hams-

<sup>70</sup> Hayoz, D., Lenoir, G. M., Nicole, A., Pugin, P. & Regamey, C. (1988) *Am. J. Med.*, **84**, 529-534.

<sup>71</sup> Skare, J. C., Grierson, H. L., Sullivan, J. L., Nussbaum, R. L., Purtilo, D. T., Sylla, B. S., Lenoir, G. M., Reilly, D. S., White, B. N. & Milunsky, A. (1989) *Hum. Genet.*, **82**, 354-358.

<sup>72</sup> Sylla, B. S., Wang, Q., Hayoz, D., Lathrop, G. M. & Lenoir, G. M., (1989) *Clin. Genet.* (sous presse).

ter contenant un seul chromosome X humain, nous avons produit environ 200 clones qui renfermaient différentes portions du chromosome X. Nous avons fait ensuite réagir les ADN extraits de ces clones avec diverses sondes isolées de chromosome X humains. En analysant les résultats, on devrait pouvoir constituer une bonne carte physique du chromosome X humain.

Sur les 200 clones étudiés, huit sont porteurs des marqueurs spécifiques de l'ADN et, selon une estimation provisoire, se sont liés au locus XLP. Les clones ainsi caractérisés sont actuellement utilisés pour constituer des génothèques selon la méthode «Alu PCR», une technique qui permet l'amplification directe de l'ADN humain présent dans une cellule hybride. Grâce à ces génothèques, on pourra isoler de nouveaux marqueurs polymorphiques utilisables pour une cartographie génétique et physique détaillée de la région XLP. On pourra également identifier les séquences uniques qui se sont bien conservées au cours de l'évolution. La relation entre ces séquences et le syndrome lymphoprolifératif sera établie par des études d'expression chez les individus atteints et les individus sains.

- b) Etudes sur la néoplasie endocrinienne multiple (MEN) (D<sup>r</sup> H. Sobol, D<sup>r</sup> S. Narod, Mme I. Schuffenecker, Mme M.-F. Lavoué et D<sup>r</sup> G. Lenoir; avec le concours du Groupement d'étude des tumeurs à calcitonine — secrétariat, D<sup>r</sup> C. Calmettes, hôpital Saint-Antoine, Paris — ainsi que du D<sup>r</sup> B. Ponder, Royal Cancer Hospital, Sutton, Royaume-Uni, et du D<sup>r</sup> Y. Nakamura, Howard Hughes Medical Institute, Salt Lake City, Utah, Etats-Unis d'Amérique)**

*i) Etudes de liaison génétique sur la MEN de type IIa*

La MEN IIa est un syndrome cancéreux héréditaire autosomique dominant caractérisé par un carcinome médullaire de la thyroïde, un phéochromocytome et une hyperparathyroïdie, qui représente au moins 30% des cancers médullaires de la thyroïde. 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. Par le canal du Groupement d'étude des tumeurs à calcitonine, en France, et grâce à des contacts avec diverses institutions européennes, plus de 80 familles ont été identifiées et on a déjà effectué des prélèvements de sang chez la plupart de leurs membres.

De récentes publications<sup>73, 74</sup>, selon lesquelles le gène prédisposant à la MEN IIa est situé sur le chromosome 10, nous ont permis de confirmer les données relatives à notre ensemble de familles<sup>75</sup> et, en collaboration avec les groupes de Londres et de Salt Lake City, de poursuivre la cartographie de la région chromosomique en cause<sup>76</sup>.

*ii) Dépistage des individus exposés au risque*

Sachant désormais que la MEN IIa est liée génétiquement à un locus situé à proximité du centromère du chromosome 10, il nous a été possible, grâce aux sondes d'ADN polymorphique dont nous disposons pour cette région, d'évaluer l'intérêt de l'analyse du polymorphisme au

<sup>73</sup> Mathew, C. G. P., Chin, K. S., Easton, D. F., Thorpe, K., Carter, C., Liou, G. I., Fong, S. L., Bridges, C. D. B., Haak, H., Nieuwenhuijzen Kruseman, A. C., Shifter, S., Hansen, H. H., Telenius, H., Telenius-Berg, M. & Ponder, B. A. J. (1987) *Nature*, 328, 527-528.

<sup>74</sup> Simpson, N. E., Kidd, K. K., Goodfellow, P. J., McDermid, H., Myers, S., Kidd, J. R., Jackson, C. E., Duncan, A. M. V., Farrer, L. A., Brasch, K., Castiglione, C., Genel, M., Gertner, J., Greenberg, C. R., Gusella, J. F., Holden, J. J. A. & White, B. N. (1987) *Nature*, 328, 528-530.

<sup>75</sup> Sobol, H., Salvetti, A., Bonnardel, C. & Lenoir, G. M. (1988) *Lancet*, i, 62.

<sup>76</sup> Nakamura, Y., Mathew, C. G. P., Sobol, H., Easton, D. F., Telenius, H., Bragg, T., Chin, K., Clark, J., Jones, C., Lenoir, G. M., White, R. & Ponder, B. A. J. (1989) *Genomics*, 5, 111-203.

niveau de la longueur des fragments de restriction (RFLP) pour l'identification des porteurs du gène prédisposant à ce syndrome. Cent trente membres de 11 de nos familles ont été soumis à une étude de liaison génétique au moyen de sondes d'ADN. Dans ces familles, nous n'avons observé aucune recombinaison entre la mutation responsable de la néoplasie endocrinienne multiple de type IIa et deux des trois sondes utilisées. Dans la totalité des 11 familles, il y avait au moins un des trois marqueurs et les résultats de l'étude de liaison génétique ont permis de proposer une consultation de génétique à huit de ces familles. On a montré que l'analyse RFLP permettait de prévoir beaucoup mieux l'état de porteur que les méthodes endocriniennes classiques, en particulier chez les sujets jeunes, mais c'est en couplant les deux méthodes que les résultats sont les plus précis. Après un premier dépistage avec l'ADN, on peut procéder à la recherche des premiers signes de transformation maligne chez les personnes présentant un risque important. La néoplasie endocrinienne multiple du type IIa est donc l'un des premiers syndromes cancéreux dans lequel on puisse identifier les sujets à risque par dépistage génétique<sup>77</sup>.

iii) *L'hétérogénéité génétique dans la MEN IIa*

Les membres d'une famille prédisposée à la MEN de type IIa courent un risque important d'être atteints d'un cancer médullaire de la thyroïde ou d'autres tumeurs (phéochromocytome en particulier). On a également identifié plusieurs familles présentant des cancers médullaires de la thyroïde héréditaires mais sans phéochromocytome. Il est possible que ces deux syndromes soient liés à des gènes qui se trouvent sur les mêmes locus ou sur des locus différents. Nous avons ainsi analysé 18 familles, 9 porteuses de la MEN IIa et 9 atteintes de cancers médullaires de la thyroïde sans phéochromocytome, en utilisant à cet effet des sondes spécifiques de la région péri-centromérique du chromosome 10. L'analyse des liaisons génétiques a montré que les gènes correspondant à ces deux manifestations sont situés à proximité l'un de l'autre. Nous n'avons pas observé d'hétérogénéité génétique dans le locus de sensibilité au sein de ces 18 familles. Il y a déséquilibre entre la mutation génétique correspondant au cancer médullaire et les allèles marqueurs des deux sondes étroitement liées, IRBPH4 et MCK2. Ces résultats donnent à penser que la variation de pénétrance du phéochromocytome dans les familles à cancer médullaire de la thyroïde héréditaire s'explique par la présence d'allèles mutants différents du même gène ou par des mutations étroitement liées<sup>78</sup>.

iv) *Poursuite de la cartographie du locus de la MEN IIa*

Afin de tenter de déceler une anomalie génétique au niveau du locus de la MEN IIa et si possible d'identifier le gène responsable, nous poursuivons la cartographie de ce locus par électrophorèse en gel à champ pulsé. Un malade de chacun de nos familles a désormais été examiné. Jusqu'ici nous n'avons décelé aucune anomalie de structure.

- c) **Cancer du sein** (D<sup>r</sup> S. Narod, D<sup>r</sup> H. Sobol et D<sup>r</sup> G. Lenoir; avec le concours du D<sup>r</sup> H. Lynch, Creighton University, Omaha, NB, Etats-Unis d'Amérique, du D<sup>r</sup> R. White, Howard Hughes Medical Institute, Salt Lake City, Utah, Etats-Unis d'Amérique, et du D<sup>r</sup> C. Amos, Howard University, Washington, DC, Etats-Unis d'Amérique)

Nous avons constitué une documentation sur un ensemble de familles où cancer du sein et cancer de l'ovaire sont associés depuis plusieurs générations. Nous constituons actuellement des

<sup>77</sup> Sobol, H., Narod, S. A., Nakamura, Y., et al. (1989) *New England J. Med.*, 321, 996-1001.

<sup>78</sup> Narod, S. A., Sobol, H., Nakamura, Y. et al. (1989) *Hum. Genet* (sous presse).

lignées cellulaires lymphoblastoïdes à partir de prélèvements de sang obtenus sur les membres de dix de ces familles afin de disposer d'une source d'ADN pour les études de liaison génétique à venir. Dès la fin de 1989, un ensemble de marqueurs RFLP s'étendant sur la totalité du génome humain sera utilisé pour rechercher le site chromosomique du gène de sensibilité que l'on suppose être transmis héréditairement dans ces familles. Pour préparer l'étude cartographique du gène que nous nous proposons d'effectuer, nous avons eu recours à une simulation sur ordinateur afin d'évaluer la puissance statistique de détection d'une liaison génétique dans ces familles porteuses de cancer du sein<sup>79</sup>. Cette technique a permis d'évaluer les effets prévisibles des cas sporadiques et des locus géniques multiples sur la puissance des études proposées et d'évaluer également l'efficacité relative des divers marqueurs RFLP dont nous disposons pour le dépistage.

#### d) Anomalie constitutionnelle du gène *c-myc* (D<sup>r</sup> C. Drevon)

Après avoir mis en évidence une duplication constitutionnelle du gène *c-myc* en Algérie, nous nous efforçons d'identifier des allèles rares du *c-myc* présents dans d'autres populations. Les résultats obtenus jusqu'ici à l'aide de la technique RFLP ont été négatifs, ce qui donne à penser que le locus du *c-myc* est fortement conservé dans la population humaine. On met actuellement au point de nouvelles stratégies, faisant appel à la technique de réaction en chaîne catalysée par la polymérase, dans le but d'identifier des variations portant sur un petit nombre de nucléotides, en particulier autour du premier exon.

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

Les projets ci-après visent à déterminer la part des facteurs de risque tenant au métabolisme de l'hôte dans l'apparition de cancers comme le cancer du poumon chez les fumeurs de cigarettes et les cancers liés au régime alimentaire. La méthodologie retenue consiste à déterminer simultanément chez des sujets humains l'exposition à certains cancérrogènes et le phénotype métabolique afin d'établir dans quelle mesure des différences d'ordre pharmacogénétique peuvent contribuer à ces processus malins.

Au cours de la décennie écoulée, le CIRC a mis au point des méthodes non effractives pour évaluer l'exposition aux cancérrogènes ainsi que le métabolisme de ces substances chez l'homme, méthodes qui peuvent être désormais utilisées dans des études pilotes sur des sujets humains.

Grâce à une meilleure connaissance des mécanismes qui sont à la base des troubles pharmacogénétiques au niveau moléculaire et à l'existence de nouvelles sondes pharmacologiques (par exemple warfarine ou caféine) permettant une détermination sélective et non effractive du phénotype métabolique de sujets humains, nous avons maintenant la possibilité d'aborder les problèmes suivants:

- 1) Quelle est la part relative des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux dans le risque individuel de cancer?
- 2) Quelle est l'ampleur des variations génétiques d'un individu à l'autre?
- 3) Est-il possible de déceler ces différences par un examen de routine?
- 4) Le dépistage des facteurs de risque au sein de la population est-il réalisable?
- 5) Y a-t-il une explication de ces différences au niveau moléculaire?

<sup>79</sup> Narod, S. A. & Amos, C. (1989) *Am. J. Genet* (sous presse).

- a) **Paramètres métaboliques permettant de prévoir la sensibilité individuelle au cancer du poumon** (D<sup>r</sup> E. Hietanen, Mlle A.-M. Camus, D<sup>r</sup> M. Castegnaro, D<sup>r</sup> R. Saracci et D<sup>r</sup> H. Bartsch; avec le concours des chercheurs suivants: D<sup>r</sup> S. Petruzzelli et Professeur C. Giuntini, Conseil national de la recherche, Université de Pise, Italie; D<sup>r</sup> H. Vainio, Institut de médecine du travail, Helsinki; D<sup>r</sup> H. V. Gelboin, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> A. Poland, McArdle Laboratory for Cancer Research, Madison, WI, Etats-Unis d'Amérique)

On a procédé à la détermination d'un certain nombre d'activités enzymatiques et de marqueurs de défense anti-oxydante<sup>80, 81</sup> sur des échantillons de poumon provenant d'un groupe de fumeurs et d'anciens fumeurs ayant subi une intervention chirurgicale pour un cancer pulmonaire ou une pneumopathie non cancéreuse. Comme l'on disposait plutôt de tissus parenchymateux que de tissus bronchiques, ces activités enzymatiques ont été mesurées sur le parenchyme pulmonaire. Nous avons montré qu'entre les tissus parenchymateux et bronchiques sains, il existait une bonne corrélation de l'activité enzymatique induite par les fractions de tissu pulmonaire et de la mutagénicité de plusieurs cancérogènes<sup>82</sup>. Chez les fumeurs porteurs d'un cancer du poumon, l'activité enzymatique de l'arylhydrocarbure-hydroxylase (AHH) et de l'éthoxycoumarine-O-déséthylase (ECDE) était élevée par rapport à celle observée chez des fumeurs et non-fumeurs opérés pour une pneumopathie non maligne. Cette induction enzymatique n'a été observée que chez les fumeurs qui avaient cessé de fumer dans les 30 jours précédant l'intervention. On a observé une corrélation linéaire inverse entre le temps écoulé depuis la cessation du tabagisme avant l'opération et l'activité de l'AHH, de l'ECDE et de l'UDGPT alors que la corrélation était positive dans le cas de l'activité de la glutathion-transférase (GST), indiquant un effet durable du tabagisme (tableau 31). Nous avons déduit indirectement d'études précédentes sur des lymphocytes que la possibilité d'induire les enzymes pulmonaires qui sont sous la dépendance du locus-Ah chez des fumeurs est associée au risque de cancer; les résultats rapportés plus haut renforcent cette hypothèse.

L'activité de l'AHH dans les échantillons de poumon était en bonne corrélation avec la coloration immunohistochimique de l'isozyme du cytochrome P450IA et ces deux paramètres étaient liés à la durée de l'abstinence tabagique avant l'intervention<sup>83</sup>.

Lors d'études préliminaires, nous avons constaté que la technique de post-marquage au <sup>32</sup>P permettait de déceler les spots caractéristiques liés à la fumée de cigarette et la zone radioactive diagonale sur les plaques de chromatographie en couche mince et qu'en outre, l'intensité relative spot/zone était liée au nombre de cigarettes fumées et au temps écoulé depuis que le malade avait cessé de fumer avant d'être opéré<sup>84</sup>. Dans la même série de malades, la concentration du dialdéhyde malonique dans le parenchyme (qui mesure la peroxydation des lipides) était très élevée chez les cancéreux qui fumaient encore récemment et il y avait une corrélation négative entre cette concentration et le temps écoulé depuis qu'ils avaient cessé de fumer<sup>81</sup>. Cela donne à penser qu'il

<sup>80</sup> 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: Sotaniemi, E., ed., *Enzyme Induction in Man*, Londres, Taylor & Francis, pp. 61-65.

<sup>81</sup> Petruzzelli, S., Camus A.-M., Carrozzi, L., Ghelarducci, L., Rindi, M., Menconi, G. F., Angeletti, C. A., Ahotupa, M., Hietanen, E., Aitio, A., Bartsch, H., Saracci, R. & Giuntini, C. (1988) *Cancer Res.*, **48**, 4695-4700.

<sup>82</sup> Petruzzelli, S., De Flora, S., Bagnasco, M., Hietanen, E., Camus A.-M., Saracci, R., Izzoti, A., Bartsch, H. & Giuntini, C. (1989) *Am. Rev. Resp. Dis.* (sous presse).

<sup>83</sup> Hietanen, E., Bartsch, H. & Camus, A.-M. (1989) 10th Annual Symposium Finnish Society of Toxicology, Abstracts, p. 33.

<sup>84</sup> Hietanen, E., Castegnaro, M., Bartsch, H., Anttila, S., Nikkilä, L., Vainio, H., Gelboin, H. V. & Park, S. S. (1989) *Compte rendu de la 2<sup>e</sup> Conférence sur les pneumopathies, Paris, 14-15 Mars 1989.*

Tableau 31. Durée d'abstinence tabagique nécessaire pour que l'activité enzymatique revienne à son niveau normal (c'est-à-dire celui observé chez les malades non-fumeurs) chez des patients porteurs d'un cancer pulmonaire

	Durée de l'état d'induction (jours)	Facteur d'induction <sup>a</sup>
AHH	59	2
ECDE	90	7
EH	108	2,5
UDPGT	67	1,6
GST	40 <sup>b</sup>	0,7 <sup>b</sup>

EH = époxyde-hydrolase. Pour les autres abréviations, voir le texte.

<sup>a</sup> Niveau d'induction chez des malades porteurs d'un cancer du poumon qui avaient fumé jusqu'au jour précédent l'intervention.

<sup>b</sup> Inhibition

existe dans la fumée de cigarette des composés (peut-être des dérivés *N*-nitrosés) susceptibles d'amorcer des réactions radicalaires et de conduire par conséquent à la peroxydation des lipides<sup>85</sup>. De même, on peut établir une relation entre l'exposition à l'amiante, qui est un puissant inducteur de la peroxydation des lipides, et des taux élevés de dialdéhyde malonique<sup>86</sup>. En outre, notre étude a révélé que le degré d'obstruction des bronchioles était lié au taux de peroxydation des lipides<sup>87</sup>, ce qui donne à penser qu'il existe une relation causale entre ces phénomènes ou du moins qu'ils ont une origine commune.

Les recherches en cours visent à mettre au point des méthodes de titrage du récepteur-Ah et des isozymes du P<sub>1</sub>450, soit par coloration immunohistochimique soit au moyen de substrats spécifiques. Les analyses préliminaires ont montré que certains des paramètres mesurés (enzymes liées à l'Ah) pourraient servir de marqueurs pour le pronostic de survie chez les malades atteints de cancer du poumon<sup>88</sup>. Ces données seront corrélées avec des mesures portant sur les adduits de l'ADN et des méthodes non effractives mieux adaptées devront être mises au point pour l'estimation du risque dans les populations saines.

- b) **Utilisation de sondes pharmacologiques pour évaluer le risque individuel de cancer** (D<sup>r</sup> E. Hietanen, D<sup>r</sup> M.-L. Aitio, D<sup>r</sup> H. Bartsch et M. J.-C. Béréziat; avec le concours du D<sup>r</sup> P. Arvela, Département de pharmacologie, Université d'Oulu, Finlande, du D<sup>r</sup> H. V. Gelboin, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique, et du Professeur M. Lang, Département de pharmacologie et de toxicologie, Université de Kuopio, Finlande)

De nombreuses méthodes ont été mises au point pour évaluer le risque individuel par rapport aux cancérogènes chimiques (par exemple la possibilité d'induire l'aryl-hydrocarbure-hydroxylase

<sup>85</sup> Bartsch, H., Hietanen, E. & Malaveille, C. (1989) *Free Radical Biol. Med.* (sous presse).

<sup>86</sup> Cerutti, P. A. (1985) *Science*, 227, 375-381.

<sup>87</sup> Petruzzelli, S., Hietanen, E., Bartsch, H., Camus, A.-M., Mussi, A., Angeletti, C. A., Saracci, R. & Giuntini, C. (1989) (soumis pour publication).

<sup>88</sup> Bartsch, H., Hietanen, E., Petruzzelli, S., Giuntini, C., Mussi, A., Angeletti, C. A. (1989) (soumis pour publication).

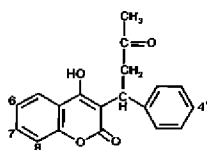


Fig. 11. Structure de la warfarine. Les numéros indiqués correspondent aux sites d'hydroxylation par les isozymes du cytochrome P450.

lymphocytaire, le profil métabolique de l'antipyrine, de la débrisoquine et de la caféine); mais il s'agit de méthodes qui ont souvent l'inconvénient de ne rendre compte que partiellement de la capacité métabolique totale, encore qu'elles soient utiles pour l'étude du polymorphisme génétique. Pour pallier les limites inhérentes à l'utilisation d'un produit unique, on a mis au point un certain nombre de «cocktails» pharmacologiques. La warfarine, utilisée de longue date en médecine clinique, est métabolisée en divers composés (fig. 11) qui peuvent traduire la stéréo-spécificité des différentes isozymes du cytochrome P450<sup>89</sup>. Ces résultats montrent qu'on peut utiliser la warfarine comme sonde pharmacologique pour étudier de manière non effractive les isozymes du P450 hépatique, ce qui permet d'avoir une idée de l'aptitude d'un sujet à métaboliser les cancérigènes. On a déjà utilisé l'excrétion urinaire de la warfarine pour étudier la spécificité de l'induction des isozymes du P450 par d'autres drogues chez l'homme<sup>90, 91</sup>.

Au cours de la première partie de cette étude, nous avons traité des rats à la diéthylnitrosamine et au phénobarbital, après quoi nous leur avons administré une dose de warfarine et avons procédé à l'analyse des métabolites par chromatographie en phase liquide à haute performance<sup>92</sup>, en utilisant des métabolites de référence (offerts par le D<sup>r</sup> A. O. Obaseki) et des énantiomères de la warfarine (offerts par le Professeur D. V. Parke). Les résultats obtenus ont montré qu'il existait une bonne corrélation entre les quantités d'isomère *S* de l'hydroxy-7 warfarine obtenues *in vitro* et les quantités obtenues *in vivo*, mais que la corrélation était moins bonne dans le cas des autres métabolites. Il y avait une relation entre la concentration totale du cytochrome P450 des microsomes hépatiques et la formation de métabolites *in vitro*. On constatait également une certaine corrélation entre le profil métabolique des microsomes et les modalités d'excrétion urinaire, ce qui donne à penser que la warfarine pourrait être utilisée avec profit pour évaluer la capacité métabolique individuelle. Nous procédons à des comparaisons du même genre avec la débrisoquine et l'antipyrine.

La seconde partie de notre étude consiste à examiner le rôle des différentes isozymes du cytochrome P450 en traitant des souris avec divers inducteurs de ces isozymes puis en inhibant la conversion métabolique de la warfarine au moyen de divers anticorps monoclonaux et polyclonaux dirigés contre les isozymes du P450. Cette étude nous donnera des renseignements sur les métabolites spécifiques produits par les diverses isozymes et devrait donc permettre d'associer tel ou tel métabolite ou isozyme au métabolisme des cancérigènes.

En vue de la prochaine phase de nos travaux, nous avons recueilli des échantillons d'urine humaine qui serviront à la mise au point de méthodes de dosage des métabolites de la warfarine.

<sup>89</sup> Kaminsky, L. S., Dunbar, D. A., Wang, P. P., Beaune, P., Larrey, D., Guengerich, F. P., Schnellmann, R. G. & Sipes, I. G. (1984) *Drug Metab. Disp.*, 12, 470-477.

<sup>90</sup> Toon, S., Low, L. K., Gibaldi, M., Trager, W. F., O'Reilly, R. A., Motley, C. H. & Goulart, D. A. (1986) *Clin. Pharmacol. Ther.* 39, 15-24.

<sup>91</sup> Heimark, L. D. & Trager, W. F. (1987) *Clin. Pharmacol. Ther.* 39, 15-24.

<sup>92</sup> Fasco, M. J., Piper, L. J. & Kaminsky, L. S. (1977) *J. Chromatogr.*, 131, 365-373.



Nous avons déjà commencé à élaborer des méthodes pour l'analyse séparée des énantiomères des métabolites de la warfarine chez des sujets humains ayant reçu de la warfarine racémique à des fins thérapeutiques.

### c) Utilisation de follicules pileux humains dans les études sur la cancérogénèse

Les follicules pileux humains offrent de multiples possibilités pour les études sur la génétique de la sensibilité à la cancérogénèse et sur les différences individuelles concernant le métabolisme des cancérogènes car: 1) il est facile de se les procurer auprès de volontaires humains d'une manière non effractive et indolore; 2) ils contiennent les enzymes du cytochrome P450; 3) ils présentent une forte activité mitotique; 4) ils sont constitués de tissu épithélial et la plupart des tumeurs humaines se forment aux dépens de ce tissu<sup>93,94,95</sup>. On utilise aussi les follicules pileux dans un nouveau système d'étude des mutations (voir section II.6.b).

#### i) Mesures de l'activation du (—)-BP-7, 8-diol (D<sup>r</sup> M. Goldberg, D<sup>r</sup> M. Rojas-Moreno et D<sup>r</sup> K. Alexandrov)

Nous avons mis au point une méthode non effractive utilisant des follicules pileux pour évaluer la capacité d'un sujet à métaboliser les cancérogènes, avec du benz[a]pyrène (BP) comme sonde pharmacologique. On a montré récemment que les follicules pileux humains présentaient des activités du type aryl-hydrocarbure-hydroxylase<sup>96</sup>, époxyde-hydrolase<sup>97</sup> et éthoxyrésorufine-O-déséthylase<sup>98</sup>, enzymes qui interviennent dans le métabolisme des cancérogènes. Nous mettons actuellement au point une méthode de chromatographie en phase liquide à haute performance/fluorescence pour évaluer le profil des métabolites énantiomères produits à partir du (—)-BP-7,8-diol en présence de quelques follicules pileux humains. Après incubation avec des follicules pileux, nous avons obtenu les profils chromatographiques (technique à phases inversées) des tétrols et autres produits formés à partir de (—)-[<sup>14</sup>C]BP-7,8-diol. Nous avons fait incuber 75 pmol de (—)-[<sup>14</sup>C]BP-7,8-diol pendant 24 heures à 37°C en présence de trois follicules pileux humains dans 150 µl de milieu d'Eagle modifié. Le milieu complet a été injecté dans le chromatographe. Sur la figure, les composés I-1 et I-2 sont des tétrols de l'*anti*-BP-diol-époxyde, I-3 est un triol provenant de l'*anti*-BP-diol époxyde, II-1 et II-2 sont des tétrols du *syn*-BP-diol-époxyde et A est un produit inconnu (fig. 12). C'est l'*anti*-BP-diol-époxyde qui se forme presque exclusivement (> 99%). On voit donc que les follicules pileux métabolisent le (—)-BP-7,8-diol avec une très grande stéréosélectivité.

Nous appliquons actuellement cette méthode à des malades porteurs d'un cancer du poumon et à leurs témoins ainsi qu'à des échantillons d'une population exposée au risque de cancer, soit du fait d'activités professionnelles soit pour des raisons de tabagisme. Les particularités du métabolisme seront mises en corrélation avec d'autres paramètres biologiques mesurés chez le même sujet (voir section I.6.a).

<sup>93</sup> Ghadially, F. N. (1961) *Cancer* (Philadelphia), **14**, 801-816.

<sup>94</sup> Burns, F. J., Sinclair, I. P., Albert, R. E. & Vanderlaan, M. (1976) *Radiat. Res.*, **67**, 474-480.

<sup>95</sup> Aldaz, C. M., Conti, C. J., Gimenez, I. B., Slaga, T. J. & Klein-Szanto, A. J. P. (1985) *Cancer Res.*, **45**, 2753-2759.

<sup>96</sup> Merk, H. F., Mukhtar, H., Kaufmann, J., Das, M. & Bickers, D. R. (1987) *J. Invest. Dermatol.*, **88**, 71-76.

<sup>97</sup> Hukkelhoven, M. W. A. C., Vromans, E. W. M., Vermorken, J. M. & Bloemendal, H. (1982) *FEBS Lett.*, **144**, 104-108.

<sup>98</sup> Merk, H. F., Mukhtar, H., Schutte, B., Kaufman, I., Das, M. & Bickers, D. R. (1987) *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **148**, 755-761.

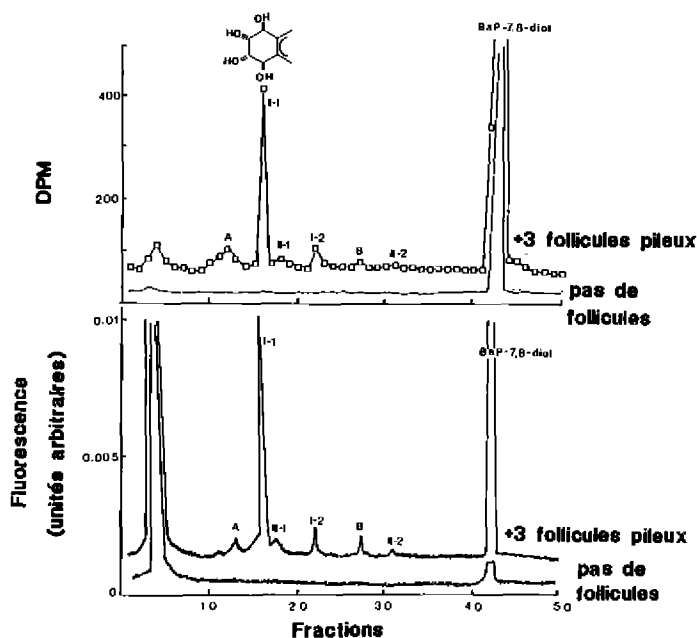


Fig. 12. Chromatogramme CLHP à phases inversées montrant la formation de tétrols et d'autres produits après époxydation du (-)-[<sup>14</sup>C]BP7,8-diol par des follicules pileux humains. Les produits I-1 et I-2 sont des *anti*-BP-diol-époxyde-tétrols, les produits II-1 et II-2 sont des *syn*-BP-diol-époxyde-tétrols tandis que A et B sont des produits inconnus.

- ii) *Etudes immunohistochimiques des enzymes présentes dans des follicules pileux humains et murins* (Mlle A.-M. Camus, D<sup>r</sup> M. T. Goldberg, M. J.-C. Béréziat, Mlle M. Laval, Mme N. Lyandrat)

Nous avons prélevé des follicules pileux sur des souris préalablement traitées avec de l'Aroclor 1254, un inducteur de l'activité du P450. Des follicules ont été également prélevés sur des volontaires humains et mis à incuber pendant 24 heures en présence de benz[*a*]pyrène-diol-7,8 (voir ci-dessus). Après fixation, nous avons préparé des blocs de paraffine et préparé des coupes qui ont été soumises à une coloration immunohistochimique en utilisant des anticorps monoclonaux et polyclonaux dirigés contre des types particuliers de cytochrome P450. Chez les souris traitées par l'Aroclor, nous avons décelé deux types de P450: l'un inductible par le phénobarbital et l'autre inductible par le méthyl-3 cholanthrène. Les zones de concentration maximale correspondaient aux glandes sébacées et aux follicules pileux. Ces résultats seront comparés au profil des métabolites du benzopyrène obtenus avec les follicules pileux du même sujet.

- d) **Infection par le virus de l'hépatite B, facteur prédisposant à la cancérogenèse chimique** (D<sup>r</sup> E. Hietanen, D<sup>r</sup> H. Bartsch, M. J.-C. Béréziat et Mlle A.-M. Camus, avec le concours du Professeur S. De Flora, Institut d'hygiène et de médecine préventive, Université de Gênes, Italie et du D<sup>r</sup> H. V. Gelboin, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique).

Le métabolisme de certains cancérogènes chimiques a été étudié dans des préparations de foie provenant de marmottes d'Amérique (*Marmota monax*). Certains des animaux avaient été infectés naturellement par le virus de l'hépatite de la marmotte, un certain nombre d'entre eux étant porteurs d'un cancer primitif du foie. Nous avons étudié 29 paramètres sur des fractions infracellulaires de foie, notamment la réactivité croisée avec le HBsAg et des paramètres biochimiques tels que les taux de  $\gamma$ -glutamyl-transpeptidase, de monooxygénases du cytochrome P450 et des microsomes (aryl-hydrocarbure-hydroxylase, éthoxycoumarine et éthoxyrésorufine-déséthylases, aminopyrine- et diméthylnitrosamine-déméthylases et testostérone 7 $\alpha$ -, 16 $\alpha$ - et 6 $\beta$ -hydroxylases), d'uridine-5'-diphosphoglucuronosyl-transférase, du glutathion et d'enzymes apparentées (peroxydase, réductase et S-transférase), ainsi que d'autres enzymes du cytosol (glucose 6-phosphate- et 6-phosphogluconate-déshydrogénase, diaphorase-NADPH- et NADH-dépendantes et DT-diaphorase). En outre, nous avons utilisé des préparations de foie pour évaluer de façon quantitative l'activation métabolique en mutagène bactérien de cinq procancérogènes (aflatoxine B<sub>1</sub>, produits de pyrolyse protéinique, Trp-P-2 et MeIQ, amino-2 fluorène et nitrosodiméthylamine) ainsi que la diminution d'activité de trois mutagènes à action directe (bichromate de sodium, ICR 191 et nitro-4 quinoléine-oxyde-1). L'infection par le virus de l'hépatite de la marmotte a déterminé une stimulation importante du métabolisme des cancérogènes, comme le montre la modification simultanée des paramètres de détoxification (déplétion de GSH) et des indices d'activation (stimulation des monooxygénases microsomiques et activation des pro-cancérogènes en métabolites mutagènes<sup>99</sup>). L'activité de l'éthoxyrésorufine-O-déséthylase était inhibée dans une plus forte proportion par l'anticorps monoclonal 1-7-1 dirigé contre le cytochrome P450 inducible par le méthylcholanthrène dans les préparations de foie infectées provenant d'animaux cancéreux que dans les préparations provenant d'animaux infectés ou non mais non porteurs d'un cancer du foie<sup>100</sup>.

Ces résultats, joints aux résultats antérieurs obtenus chez l'homme, montrent que des facteurs métaboliques peuvent jouer un rôle dans la synergie entre hépatite virale et hépatocancérogènes chimiques dans l'étiopathogénie du cancer primitif du foie.

La prochaine étape consistera à étudier la composition en isozymes du cytochrome P450 des hépatocytes de marmotte en utilisant la technique du transfert Western et nous mettrons au point des techniques immunohistochimiques pour analyser la composition en isozymes du P450 d'hépatocytes humains infectés, techniques basées sur l'utilisation d'anticorps dirigés contre les diverses enzymes du cytochrome (avec le concours du D<sup>r</sup> C. R. Wolf, ICRF, Edimbourg, Royaume-Uni). Parallèlement, on étudie sur des canards de Pékin l'interaction entre l'infection par le virus de l'hépatite B et les aflatoxines dans la genèse des tumeurs hépatiques (voir section I.2.g. vii).

- e) **Activation de N-nitrosamines en mutagènes par l'intermédiaire du cytochrome P450 IIE1** (D<sup>r</sup> C. Malaveille, Mme G. Brun et D<sup>r</sup> H. Bartsch; avec le concours du D<sup>r</sup> H. V. Gelboin, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique, et du Professeur U. Mohr, faculté de médecine, Hanovre, République fédérale d'Allemagne)

<sup>99</sup> De Flora, S., Hietanen, E., Bartsch, H., Camoirano, A., Izzotti, A., Bagnasco, M. & Millman, I. (1989) *Carcinogenesis*, **10**, 1099-1106.

<sup>100</sup> Hietanen, E., Bartsch, H., Camus, A.-M., Béréziat, J.-C., De Flora, S., Park, S. S. & Gelboin, H. V. (1989) In: Schuster, I., ed., *Cytochrome P450: Biochemistry and Biophysics*, Londres, Taylor & Francis, pp. 511-514.

Des études antérieures ont montré l'utilité des anticorps monoclonaux dirigés contre tels ou tels isozymes du cytochrome P450 pour l'analyse des réactions catalysées par le P450<sup>101, 102, 103</sup>. L'effet inhibiteur des anticorps monoclonaux 1-91-3 et 1-98-1 dirigés contre le P450 de foie de rat induit par l'éthanol a été mesuré par des épreuves de génotoxicité en présence de microsomes de foie de rat, en utilisant comme substrats la *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA), la *N*-nitrosodiéthylamine (NDEA) ou la *N*-nitrosomorpholine (NMOR). La contribution du P450 inductible par l'éthanol et défini par son épitope à l'activation de ces nitrosamines dans du S9 de foie provenant de rats BDVI non traités, ou traités par de l'éthanol, du pyrazole, du phénobarbital et du prégnénonolone-16 $\alpha$ -carbonitrile (PCN), a été déterminée à des concentrations faibles (5 mM) ou fortes (50 mM) de nitrosamine. La réaction colorée SOS (*E. coli* PQ37) et le test sur salmonelle (*S. typhimurium* TA1530) ont été utilisés respectivement pour les mesures à faible et forte concentration en substrat. On a mesuré l'effet inhibiteur de l'anticorps monoclonal 1-91-3 sur la *N*-déméthylation de la NDMA par des préparations de microsomes de foie humain.

Le traitement par l'éthanol ou le pyrazole a augmenté la génotoxicité de ces trois nitrosamines, induite par le S9 de foie, dans une proportion atteignant un facteur 2,3 lorsque la mesure était faite à faible concentration (5 mM). Etant donné que l'anticorps monoclonal 1-91-3 inhibe fortement l'activation métabolique de ces substances, le P450 II E1 (ou d'autres P450 d'épitope voisin) interviennent dans ces réactions en S9 de foie provenant de rats non traités, mais la contribution des autres P450 à ces réactions n'est pas négligeable. On a observé une capacité d'induction et une immunoinhibition analogues avec la *N*-nitrosomorpholine à la concentration de 50 mM. Le traitement par l'éthanol a divisé par deux et le traitement par le pyrazole n'a pas modifié la mutagénicité de la *N*-nitrosodiméthylamine par l'intermédiaire du S9 de foie à la concentration de 100 mM; l'anticorps monoclonal 1-91-3 s'est révélé fortement inhibiteur.

Dans le S9 de foie provenant de rats traités au phénobarbital, le P450 II E1 (ou les autres P450 d'épitope voisin) n'ont pas contribué de façon sensible à l'activation de la *N*-nitrosodiméthylamine, de la *N*-nitrosodiéthylamine et de la *N*-nitrosomorpholine, que la concentration en nitrosamine soit faible ou élevée. Des résultats analogues ont été obtenus avec du S9 de foie provenant de rats traités par le PCN, sauf dans le cas de la *N*-nitrosodiméthylamine (à la concentration de 5 mM) qui a été activée de façon prédominante par le P450 II E1 (et/ou des P450 d'épitope voisin).

La *N*-déméthylation de la NDMA à la concentration de 5 mM par des préparations de foie humain (11 échantillons) n'a été que faiblement ou pas du tout inhibée par l'anticorps monoclonal 1-91-3; à la concentration de 100 mM, aucune inhibition n'a été observée.

D'après nos données: a) le P450 II E1 (ou les autres P450 d'épitope voisin) catalyse l'activation des nitrosamines aliphatiques (NDMA et NDEA) et cycliques (NMOR) dans le foie du rat; b) l'anticorps monoclonal 1-91-3 dirigé contre le P450 II E1 du foie de rat est utile à l'étude des réactions métaboliques des nitrosamines dans le foie du rat mais non dans le foie humain, ce qui incite à penser que le P450 II E1 du foie humain ne possède pas l'épitope correspondant ou que cet épitope est inaccessible.

<sup>101</sup> Hietanen, E., Malaveille, C., Friedman, F. K., Park, S. S., Béréziat, J. C., Brun, G., Bartsch, H. & Gelboin, H. V. (1986) *Cancer Res.*, **46**, 524-531.

<sup>102</sup> Malaveille, C., Brun, G., Park, S. S., Gelboin, H. V. & Bartsch, H. (1987) *Carcinogenesis*, **8**, 1775-1779.

<sup>103</sup> Bartsch, H., Hietanen, E. & Malaveille, C. (1989) *Free Radical Biol.*, **7** (sous presse).

**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<sup>r</sup> E. Hietanen, D<sup>r</sup> H. Bartsch, D<sup>r</sup> M. Ahotupa, M. J.-C. Béréziat, Mme V. Bussachini-Griot et Mlle A.-M. Camus)**

Cette étude a pour but de déterminer si le stress oxydatif, la peroxydation des lipides et la défense antioxydante jouent un rôle dans l'apparition des cancers chez l'homme, quelle est la place des facteurs alimentaires et dans quelle mesure ces modifications pro-oxydantes peuvent constituer le mécanisme qui conditionne l'apparition des tumeurs. Deux voies ont été suivies: 1) mettre au point des méthodes utilisables sur l'homme pour doser de manière non effractive les produits de peroxydation des lipides et doser également dans le sang les enzymes, les substances liées à cette peroxydation et la défense antioxydante; 2) vérifier, par des études transversales, la validité de l'hypothèse selon laquelle certains cancers humains seraient liés à un accroissement de la peroxydation lipidique et/ou à une diminution de la défense antioxydante.

Pour tenter de dégager les relations qui existeraient entre la peroxydation des lipides, le métabolisme de telles ou telles substances et l'apparition de tumeurs, nous avons étudié d'une part les modifications de nombreux paramètres métaboliques provoquées par l'administration de lipides alimentaires, soit seuls, soit en association avec un cancérigène chimique, et d'autre part l'apparition de tumeurs chez des rongeurs. Nous avons également procédé à des modifications quantitatives et qualitatives de la teneur en graisses du régime alimentaire des animaux.

On sait que des réactions de type radicalaire provoquent l'amorçage de la peroxydation des lipides. Il en résulte des lésions de la membrane cellulaire dues à une perte décelable d'acides gras polyinsaturés membranaires, à l'augmentation de la conjugaison diénique, à la formation d'autres produits de peroxydation lipidique et à l'oxydation du cholestérol. C'est la peroxydation des lipides que nous avons retenue pour suivre la formation de radicaux libres et d'oxygène actif ainsi que les lésions cellulaires résultant de la stabilité relative des produits de peroxydation. Nous avons constaté que certaines nitrosamines cancérigènes initiatrices provoquaient une peroxydation des lipides et modifiaient l'état antioxydant lors d'études à court terme, à long terme et *in vitro*<sup>104, 105, 106</sup>.

Des groupes de rats mâles Wistar ont reçu après sevrage une alimentation contenant 2%, 12,5% ou 25% en poids de graisses saturées (GS; lard) ou d'acide gras polyinsaturés (AGPI, huile de tournesol). On a systématiquement procédé à un dosage du dialdéhyde malonique à la recherche d'une autooxydation éventuelle des lipides alimentaires. L'un des groupes de rats soumis au régime à 25% de graisses polyinsaturées a également reçu de l'indométhacine mêlée à sa nourriture à raison de 50 mg/kg. Au bout de dix semaines, on a réparti les groupes en deux sous-groupes dont l'un a reçu par voie intragastrique de la *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA à raison de 200 µg/rat) dissoute dans 1 ml d'eau, cinq jours par semaine pendant 30 semaines.

La NDMA a déterminé essentiellement des hémangiosarcomes hépatiques (tableau 32). Jusqu'à la dose de 12,5% de graisses dans l'alimentation, la fréquence tumorale était identique, qu'il s'agisse de graisses saturées ou de graisses polyinsaturées. En revanche, à la teneur de 25%, le groupe de rats recevant des graisses polyinsaturées présentait davantage de tumeurs hépatiques que le groupe recevant des graisses saturées. Dans le groupe à 25% de graisses polyinsaturées,

<sup>104</sup> Ahotupa, M., Béréziat, J.-C., Bussachini, V., Camus, A.-M., Hietanen, E. & Bartsch, H. (1987) In: *Lectures and Symposia of the XIV International Cancer Congress, Budapest, August 1986*, Budapest, Akademiai: Kiado, Vol. 4, 3-8.

<sup>105</sup> Bartsch, H., Hietanen, E., Ahotupa, M., Camus, A.-M. & Béréziat, J.-C. (1988) In: Feo, F., Pani, P., Columbano, A. & Garcea, R., eds, *Chemical Carcinogenesis Models and Mechanisms*, New York, Plenum Press, p. 609-617.

<sup>106</sup> Hietanen, E., Ahotupa, M., Béréziat, J.-C., Bussachini, V., Camus, A.-M. & Bartsch, H. (1987) *Toxicol. Pathol.*, 15, 93.

Tableau 32. Effets d'un régime alimentaire de 50 semaines contenant divers types de graisses sur le nombre de tumeurs hépatiques induites par la NDMA. Le tableau montre également l'effet de la présence d'indométhacine dans la nourriture.

Pourcentage de graisses dans la nourriture	Graisses polyinsaturées		Graisses saturées	
	Nombre de rats porteurs de tumeurs du foie (%)	Nombre d'hémangiosarcomes	Nombre de rats porteurs de tumeurs hépatiques (%)	Nombre d'hémangiosarcomes
2	5 (24 %) 1 (précoce)	4	6 (43 %)	5 1 (précoce)
12,5	9 (64 %)	7 2 (précoces)	9 (69 %)	5 4 (précoces)
25	12 (80%)*	10 2 (précoces)	10 (67 %)	9 (64 %) 1 (précoce)
25 avec indométhacine	9 (64 %)	9		

\*  $p < 0,05$  par comparaison avec une nourriture à 2 % de graisse

l'adjonction au régime alimentaire d'indométhacine à raison de 50 mg/kg a entraîné une réduction de l'incidence des tumeurs.

L'exhalation d'éthane, qui mesure la peroxydation de l'ensemble des lipides de l'organisme, a été contrôlée dans les différents groupes de rats 10, 20–27 et 43 semaines après le début de ce régime alimentaire. Lorsque la teneur en graisses saturées ou polyinsaturées passait de 2 à 12,5 %, il y avait augmentation du taux d'exhalation d'éthane. Toutefois, en augmentant encore la quantité de graisses dans le régime alimentaire, on n'a pas constaté d'augmentation parallèle de la production d'éthane: les animaux qui en recevaient 12,5 ou 25 % dans leur alimentation présentaient un taux d'exhalation d'éthane analogue. Si l'on excepte les rats à 2 % de matières grasses, les animaux qui consommaient des acides gras polyinsaturés produisaient plus d'éthane que ceux qui consommaient des graisses saturées. Dans tous les groupes expérimentaux, l'administration de NDMA a augmenté la production d'éthane d'un facteur deux à quatre, l'augmentation étant plus prononcée que la variation de la teneur en lipides de la nourriture. La présence de 0,005 % d'indométhacine dans le régime à 25 % d'acides gras polyinsaturés a ramené la production d'éthane en dessous de celle que l'on observait chez les animaux à 2 % de graisses, l'indométhacine inhibant l'augmentation de l'exhalation d'éthane chez les rats traités par la NDMA (fig. 13)<sup>107</sup>.

Nos résultats montrent que la quantité et la composition des lipides alimentaires modifient l'état d'oxydation des animaux d'expérience *in vivo*, état qui est mesuré par la peroxydation des lipides.

Nous avons entamé des études transversales chez l'homme sur certains cas de cancer du côlon et du sein (avec le concours du Dr P. Boyle, CIRC, et des Professeurs O. Eremin, Université d'Aberdeen et P. D. James, Rowett Research Institute, Aberdeen) afin d'examiner le rôle de l'état pro-oxydant dans la cancérogenèse. Nous avons également étudié les facteurs alimentaires qui assurent la régulation de la peroxydation des lipides et de la défense antioxydante (avec le concours

<sup>107</sup> Bartsch, H., Hietanen, E. & Malaveille, C. (1989) *Free Radical Biol. Med.* (sous presse).

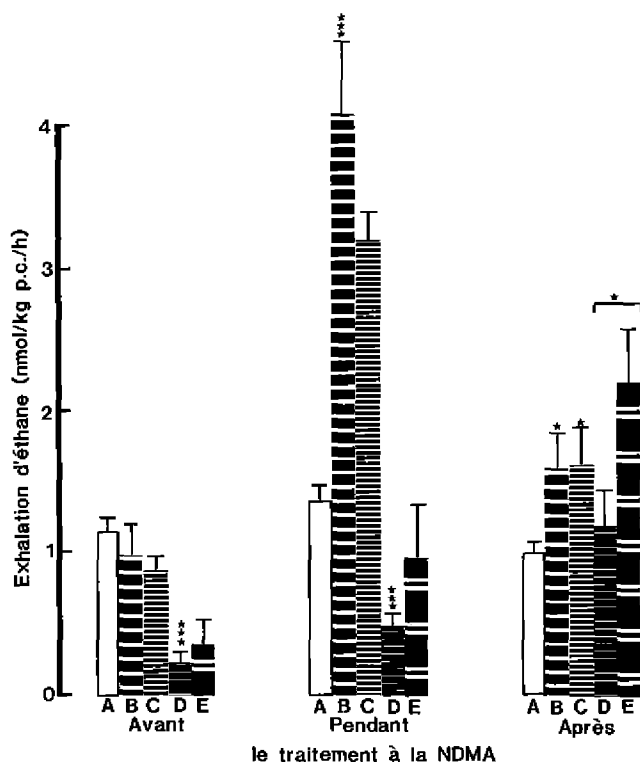


Fig. 13. Mesure de la peroxydation des lipides par exhalation d'éthane chez des rats mâles recevant de la N-nitrosodiméthylamine (NDMA)

Des rats Wistar mâles ont reçu de la NDMA en soluté physiologique par voie intragastrique de l'âge de 10 semaines à 40 semaines à une dose de 20 mg par animal cinq jours par semaine. Les trois colonnes de la figure représentent les données obtenues avant le traitement par la NDMA, pendant le traitement et dix semaines après le traitement, respectivement. Les rats soumis au régime à 25% de graisses ont été sacrifiés au bout de 50 semaines et on a observé la présence de tumeurs du foie (hémangiosarcomes). Un groupe de rats a également reçu de l'indométhacine dans son alimentation (50 mg/kg de nourriture) depuis le sevrage jusqu'à la fin de l'étude. A: pas de traitement à la NDMA, pas de tumeurs (N = 14); B: traitement à la NDMA, pas de tumeurs (N = 13); C: traitement à la NDMA, présence de tumeurs (N = 16); D: traitement à la NDMA, avec présence d'indométhacine dans la nourriture, pas de tumeurs (N = 6); E: traitement à la NDMA, présence d'indométhacine dans la nourriture, présence de tumeurs (N = 5). On donne les moyennes plus ou moins l'erreur-type; les comparaisons statistiques ont été effectuées en utilisant un groupe non traité (A) à titre de référence, sauf indication contraire. Signification statistique: \*  $P < 0,05$ ; \*\*\* $P < 0,001$ .

du Département de nutrition de l'Université d'Helsinki, Finlande) dans un groupe de volontaires soumis à plusieurs régimes alimentaires consécutifs contenant des lipides à différents degrés de saturation.

## 7. ÉTUDES PORTANT SUR LES INTERVENTIONS ET LE DEPISTAGE DU CANCER

a) **Evaluation des programmes de prévention primaire**

- i) *Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie* (D<sup>r</sup> A. J. Hall, D<sup>r</sup> H. M. Inskip, D<sup>r</sup> J. Chotard, D<sup>r</sup> M. Vall Mayans, D<sup>r</sup> C. S. Muir, D<sup>r</sup> F. X. Bosch, D<sup>r</sup> N. Muñoz, D<sup>r</sup> D. M. Parkin, D<sup>r</sup> J. Estève, D<sup>r</sup> R. Montesano, D<sup>r</sup> C. Wild, Mme N. Charnay et Mme H. Renard; D<sup>r</sup> A. B. H. N'jie et D<sup>r</sup> K. Cham, Ministère gambien de la santé; D<sup>r</sup> B. M. Greenwood et D<sup>r</sup> H. C. Whittle, Medical Research Council, Fajara, Gambie; avec le concours du Professeur L. Chieco-Bianchi, Université de Padoue, Italie, du Professeur F. Aiuti, Université de Rome, Italie, du Professeur M. Rizzetto, hôpital S. Giovanni Battista, Turin, Italie, et du Professeur R. L. Robertson, Mount Holyoke College, Massachusetts, Etats-Unis d'Amérique)

L'étude d'intervention contre l'hépatite en Gambie vise à évaluer 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. Une cohorte constituée d'au moins 120 000 enfants enregistrés entre juillet 1986 et février 1990 dans les centres de santé sera recrutée aux fins de cette étude, la moitié environ d'entre eux ayant reçu les vaccins prévus par le Programme élargi de vaccination (PEV) et les autres ayant reçu en outre entre une et quatre doses de vaccin antihépatite (10µg par dose injectés par voie intramusculaire dans le deltoïde). La figure 14 indique le calendrier du projet. Pour évaluer le résultat final du projet, on comparera l'incidence du cancer du foie au cours des 35 prochaines années entre les groupes vaccinés contre l'hépatite et les groupes non vaccinés appartenant à la cohorte constituée pour l'étude d'intervention. Cette étude, financée par le Département de la coopération et du développement du Ministère italien des affaires étrangères, est menée en collaboration avec le Medical Research Council de Fajara, et une assistance est également apportée au Gouvernement gambien pour lui permettre de mener à bien un solide programme élargi de vaccination.

La troisième réunion du Comité d'orientation de l'étude s'est tenue à Lyon le 13 janvier 1988 sous la présidence du D<sup>r</sup> A. B. H. N'jie, en présence de représentants du Gouvernement gambien, du Gouvernement italien, du Medical Research Council du Royaume-Uni, du représentant de l'OMS à Banjul et de représentants du Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique. Les principales décisions prises au cours de cette réunion sont les suivantes: i) procéder à de nouveaux recrutements (le D<sup>r</sup> Jacques Chotard et le D<sup>r</sup> Marti Vall Mayans ont été nommés en mars 1988); ii) développer la configuration informatique utilisée en Gambie; iii) adapter le calendrier d'introduction du vaccin antihépatite au rythme de recrutement et aux activités d'un nombre accru d'équipes de vaccination; iv) préparer une note d'information sur la nécessité éventuelle d'effectuer un rappel lorsque les enfants seront plus âgés et sur ce que cela implique.

Lors d'un comité d'examen collégial qui s'est tenu le 14 janvier 1988, on a approuvé les études annexes suivantes: rôle des composés *N*-nitrosés endogènes dans le cancer du foie (voir section I.2.e.ix); l'épidémiologie de l'infection par le virus delta de l'hépatite; l'histoire naturelle des infections humaines à rétrovirus: les causes d'une non-réaction au vaccin antihépatite B; des études sur l'aflatoxine (voir section I.2.g.iii); un essai aléatoire portant sur un vaccin antipoliomyélitique buccal trivalent; un essai pilote relatif au polyoside d'*Haemophilus influenzae* B.

La quatrième réunion du Comité d'orientation s'est tenue en Gambie le 31 janvier 1989 sous la présidence du D<sup>r</sup> N'jie. Les principales décisions en ont été: i) de redéfinir le Groupe 2; il s'agira désormais d'une enquête transversale portant sur les enfants de quatre à cinq ans (l'enquête se



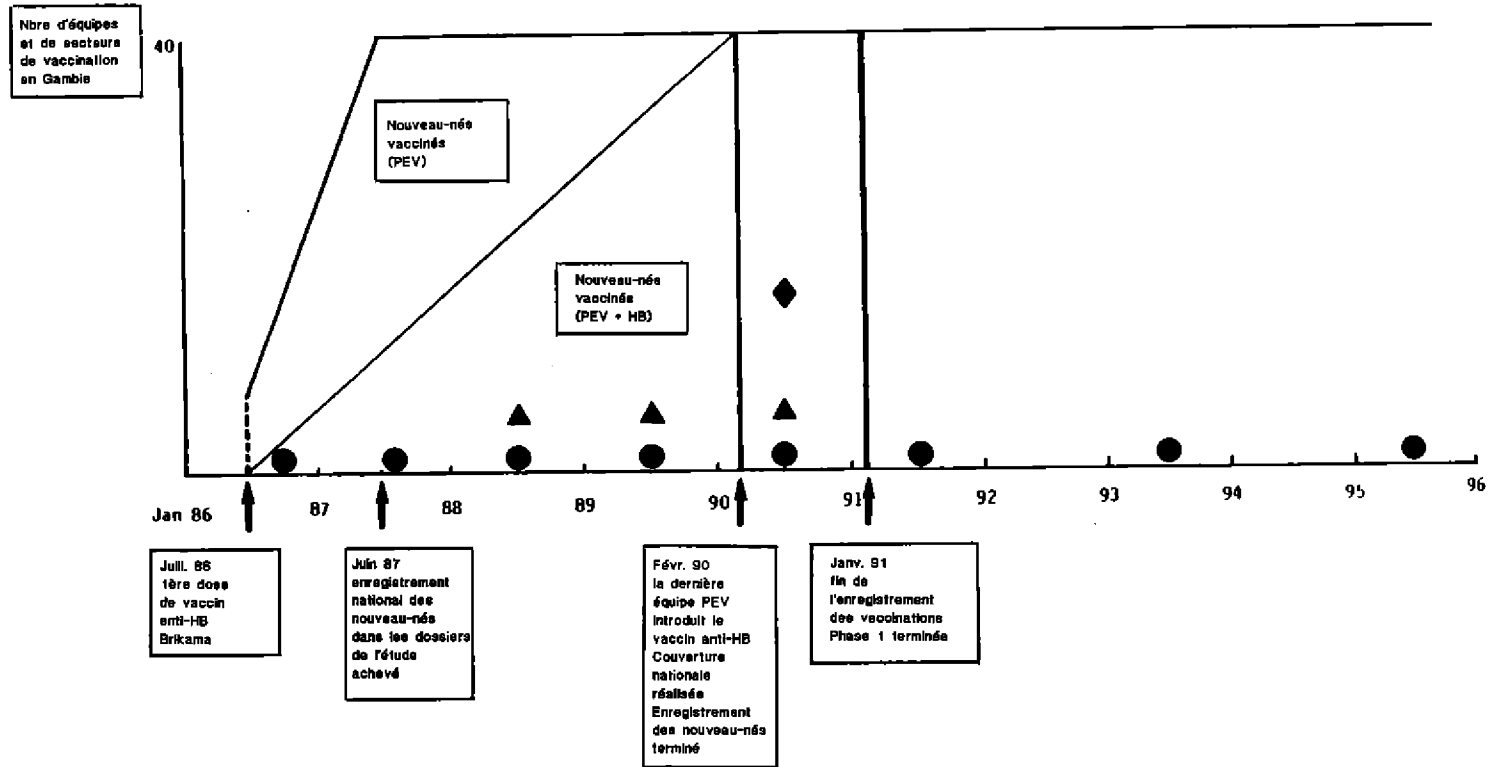


Fig. 14. Etude d'intervention en Gambie : échéancier de l'introduction du vaccin antihépatite B. Le calendrier des principales activités est indiqué dans le protocole de l'étude.

Tableau 33. Résultats de la première année de suivi du Groupe 1. Situation des enfants par rapport à l'hépatite B selon que la mère est porteuse ou non du HBsAg et en fonction du nombre de doses de vaccin antihépatite B reçues

Etat de la mère (HBsAg)	Nombre de doses	Etat immunitaire de l'enfant à 1 an					Nombre total d'états connus
		Inconnu	HBsAb+ HBcAb-	HBsAb- HBcAb-	HBsAb+ HBcAb+	HBsAb- HBcAb+	
Négative	1	51	5	0	1	0	6
	2	46	22	1	0	0	23
	3	98	236	3	8	2	249
	4	46	364 <sup>a</sup>	6	13	0	383
Positive	1	11	1	0	0	0	1
	2	3	3	0	0	0	3
	3	13	27	1	5	1 <sup>a</sup>	34
	4	7	52	0	6	1 <sup>a</sup>	59
Inconnu		2	6	0	0	0	6
	Total	277 <sup>b</sup>	716(94%)	11(1%)	33(4%)	4(<1%)	1041 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Comporte un enfant qui est HBsAg-positif

<sup>b</sup> Comporte deux enfants pour lesquels le prélèvement de sang était insuffisant pour permettre un titrage des HBcAb. Les titres d'anticorps antiHBs étaient respectivement de 651 et de 90

<sup>c</sup> Comporte les 277 enfants d'état inconnu et les 764 enfants d'état connu

déroulera en 1990); ii) de ne pas recommander de rappel compte tenu des conclusions de la note d'information qui avait été demandée sur cette question; iii) de recruter un histologiste pour développer le département d'anatomo-pathologie du Royal Victoria Hospital et d'apporter un appui au registre du cancer.

Après étude par les comités d'éthique qui se sont réunis en Gambie et au CIRC, le comité d'examen collégial a approuvé les projets suivants: évaluation de la rentabilité d'une adjonction de la vaccination contre l'hépatite B au Programme élargi de vaccination de Gambie; étude des facteurs écologiques et génétiques dans le portage du HBeAg; étude sur le syndrome néphrotique de l'enfant et l'infection par le virus de l'hépatite B; enquête sur l'infection par le virus de l'hépatite B à Manduar et Keneba; élargissement de l'étude d'intervention en cours à la transmission éventuelle de l'hépatite B par des arthropodes.

La vaccination contre l'hépatite B a été introduite dans le district de Birkama en juillet 1986 dans le cadre du Programme élargi de vaccination et depuis lors la couverture s'est régulièrement accrue, de sorte qu'au début de 1990 cette vaccination sera pratiquée dans tout le pays.

Le passage de 17 équipes de vaccination en 1985 à 40 en 1986 et la plus grande mobilité de ces équipes, due à l'amélioration des transports, a permis d'obtenir une meilleure couverture pour tous les antigènes. En janvier 1989, on a procédé à l'évaluation de la couverture nationale par le BCG (1 dose), le DTC (3 doses), le vaccin antipoliomyélitique (3 doses), le vaccin anti-amaril (1 dose) et le vaccin antirougeoleux (1 dose). A cette date, plus de 60% des nourrissons âgés de 12 à 23 mois avaient reçu tous les vaccins prévus, comme l'a montré l'examen du carnet de santé de ces enfants (Infant Welfare Cards). La couverture dépassait 80% pour chaque vaccin.

Tableau 34. Résultats de la première année de suivi du Groupe 1. Titre d'anticorps anti-HBs chez les enfants selon que la mère est ou non porteuse du HBsAg et en fonction du nombre de doses de vaccin antihépatite B reçues

Etat de la mère (HBsAg)	Nombre de doses	Titre d'anticorps anti-HBs des enfants (mUI)				Total
		<10	10-99	100-999	>1000	
Négative	1	0	3	2	1	6
	2	1	1	7	14	23
	3	5	21	81	143	250
	4	6	17	94	266	383
Positive	1	0	2	0	0	2
	2	0	0	1	2	3
	3	2	3	10	19	34
	4	1	1	16	41	59
Total		15(2%)	48(6%)	213(28%)	490(64%)	766(100%)

Trois groupes particuliers de jeunes enfants sont suivis attentivement afin d'évaluer les effets à court et à moyen terme de la vaccination contre l'hépatite B.

Le Groupe 1 est constitué de 1000 enfants vaccinés contre l'hépatite B. Des prélèvements de sang sont effectués chaque année jusqu'à l'âge de cinq ans, puis tous les deux ans jusqu'à dix ans. On pourra ainsi connaître le taux de réaction au vaccin, les titres d'anticorps et la durée de la protection contre l'infection par le virus HB. Le Groupe 1 a fait l'objet d'enquêtes en 1987, 1988 et 1989.

Le tableau 33 indique le nombre d'enfants qui ont manifesté une réponse en anticorps après vaccination contre l'hépatite B, selon que la mère était infectée ou non. Le tableau 34 donne les

Tableau 35. Résultats pour le Groupe 3 en 1988. Couverture vaccinale dans les cinq zones examinées

Nombre de doses de vaccin anti-hépatite B reçues	Région					Total
	Brikama	D/K <sup>a</sup>	B/Y <sup>b</sup>	Essau	Gam	
	[121]	[105]	[129]	[105]	[101]	[561]
1	89	96	98	100	100	96
2	88	96	95	97	100	95
3	79	93	92	90	97	90
4	63	88	60	72	85	73
Complètement vaccinés <sup>c</sup>	59	78	50	65	70	62

<sup>a</sup> D/K: Dankunku/Kudang

<sup>b</sup> B/Y: Badjakunda/Yorobawal

<sup>c</sup> BCG, HB 1-4, polio 1-5, DTC 1-3, rougeole, fièvre jaune

[ ] nombre d'enfants

Résultats en pourcentage

titres d'anticorps chez les enfants du même groupe. Ces tableaux font ressortir que 94% des enfants vaccinés contre l'hépatite B manifestent une réponse en anticorps et que les titres d'anticorps dirigés contre le virus HB sont supérieurs à la valeur protectrice recommandée (10 mUI) chez 98% d'entre eux.

Le Groupe 2 est constitué de 1000 enfants non vaccinés contre l'hépatite B âgés de 4 à 5 ans. Une enquête transversale sera menée en 1990.

Le Groupe 3 est formé de trois cohortes de 500 enfants chacune, vaccinés contre l'hépatite B, chez lesquels des enquêtes ont été ou seront menées en 1988, 1989 et 1990. Les résultats obtenus donnent des renseignements sur la continuité du pouvoir immunogène des lots de vaccins utilisés ainsi que sur la couverture vaccinale obtenue dans les zones de vaccination après introduction du vaccin antihépatite B.

Le tableau 35 indique la couverture obtenue par le PEV après introduction de la vaccination contre l'hépatite B (données fournies par l'enquête menée sur le Groupe 3). Globalement, 73% des enfants qui devaient recevoir leurs quatre doses de vaccin antihépatite B les ont effectivement reçues.

#### *Transfert des données au CIRC*

Les principaux dossiers de l'étude d'intervention en Gambie sont en cours de transfert au CIRC à Lyon où ils seront détenus en permanence et analysés ultérieurement. Des données concernant plus de 75 000 jeunes enfants ont déjà été transférées. Les empreintes plantaires et palmaires des enfants recrutés pour l'étude de Gambie sont actuellement photographiées sur place et les négatifs seront expédiés au CIRC qui les conservera.

#### *Enregistrement du cancer*

L'enregistrement du cancer a été mis en place sur la totalité du territoire gambien. Le tableau 36 indique quelques-uns des résultats pour toutes les localisations de cancer et pour le cancer du foie au cours de deux périodes (1986-87 et 1986-88).

#### *Projets auxiliaires*

Outre les projets annexes approuvés lors des troisième et quatrième réunions du Comité d'orientation, les cinq projets suivants sont actuellement menés en Gambie:

Tableau 36. Incidence des cancers en toutes localisations et du cancer primitif du foie en Gambie, en 1986-1987 et 1986-1988

	Toutes localisations		Foie	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Gambie (1986-1987)	74	55	33	13
(1986-1988)	66	47	34	13
sauf cancer cutané	63	46		

Les chiffres représentent des taux pour 100 000 personnes corrigés par rapport à l'âge en fonction de la population mondiale standard

- 1) Infection par le virus de l'hépatite B dans les familles de nouveau-nés vaccinés contre l'hépatite B et son influence sur la réaction à la vaccination
- 2) Etude sur des jumeaux afin de déterminer la part génétique de la réponse immunitaire au vaccin
- 3) Etude d'intervention en vue d'évaluer la part des arthropodes dans la transmission du virus de l'hépatite B d'un enfant à l'autre en Gambie
- 4) Etude cas-témoins sur l'étiologie des affections hépatiques chroniques en Gambie
- 5) Etude cas-témoins en vue d'évaluer l'efficacité protectrice du BCG en Gambie.
  - ii) *Evaluation de l'efficacité des études d'intervention* (D<sup>r</sup> D. M. Parkin, D<sup>r</sup> J. Kaldor et D<sup>r</sup> M. P. Coleman; avec le concours du Professeur M. Hakama, Université de Tampere, Finlande, du D<sup>r</sup> V. Beral, Centre for Disease Control, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique et du D<sup>r</sup> J. W. Cullen, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique)

Ce projet, lancé dans le cadre du programme d'épidémiologie de l'Union internationale contre le cancer (UICC), est mené en collaboration avec le CIRC. Il comporte l'examen systématique des éléments permettant d'apprécier l'efficacité (ou la non-efficacité) des interventions préventives qui auraient pu réduire le risque de cancer. Grâce au soutien financier de l'Union nordique contre le cancer, des journées d'étude ont pu se tenir à Reykjavik (Islande) en septembre 1988<sup>108</sup>.

Bien que n'ayant pas été conçues au départ comme des essais de prévention, plusieurs interventions effectuées dans le secteur professionnel et le secteur médical ont indiscutablement entraîné la réduction, voire l'élimination de certains cancers. Cependant, les journées d'étude ont été en grande partie consacrées à l'examen des résultats d'interventions au niveau du régime alimentaire et de la consommation de tabac. Pour la plupart, ces travaux comportaient des programmes de prévention des maladies cardio-vasculaires; ces interventions, qui reposaient principalement sur l'éducation pour la santé en matière de tabagisme et de régime alimentaire, n'ont pas jusqu'ici eu d'effets notables sur le risque de cancer. Il ne faudrait cependant pas en conclure que cet effort a été vain. La durée de l'exposition et du suivi était relativement courte et certaines modifications parallèles de comportement ont pu se fondre dans la masse des groupes témoins.

Après mise en forme rédactionnelle, le compte rendu de ces journées d'étude sera publié dans la série des publications scientifiques du CIRC<sup>109</sup>.

#### **b) Evaluation des programmes de dépistage précoce**

- i) *Dépistage du cancer du col de l'utérus* (D<sup>r</sup> D. M. Parkin; avec le concours du D<sup>r</sup> Zhang Z. F. et du Professeur Yu S. Z., Université médicale de Shanghai, République populaire de Chine; du D<sup>r</sup> D. Esteban, Rizal Medical Center, Manille, et du D<sup>r</sup> C. Ngelangel, Université des Philippines, Manille)

Les résultats d'un programme de dépistage du cancer du col mené au sein de la population du district de Jing-An, Province du Jiangxi (Chine), ont été analysés par un boursier de recherche du

<sup>108</sup> Hakama, M., Beral, V., Cullen, J. & Parkin, M. (1988) *Int. J. Cancer*, 43, 967-969.

<sup>109</sup> Hakama, M., Beral, V., Cullen, J. W. & Parkin, D. M. (1989) *Evaluating the Effectiveness of Primary Prevention of Cancer* (CIRC, Publication scientifique N° 103), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer.

CIRC qui s'est rendu sur place<sup>110</sup>. Ce programme de dépistage a consisté à examiner tous les deux ans une population de 22 100 femmes âgées de 25 ans ou davantage. Il est apparu nettement que le dépistage avait un effet protecteur (risque relatif de 0,33 pour trois tests négatifs ou davantage contre un ou moins et de 1,4 pour les femmes dont le dernier frottis négatif remontait à huit ans ou davantage, contre deux ou moins). Il ne semble pas que ces résultats puissent s'expliquer par une auto-sélection des femmes à faible risque en vue du dépistage.

On effectue actuellement une étude pilote dans le secteur de Manille-Rizal (Philippines), où un programme limité de dépistage du cancer du col est en cours depuis 15 ans. On se propose dans le cadre d'une étude plus vaste d'étudier, en 1990-91, les facteurs étiologiques du cancer du col, les incitations au dépistage ainsi que l'efficacité du dépistage.

- ii) *Dépistage du cancer de l'estomac* (D<sup>r</sup> D. M. Parkin, D<sup>r</sup> N. Muñoz et D<sup>r</sup> M. Khlát; avec le concours du D<sup>r</sup> W. E. Oliver et du D<sup>r</sup> N. Alvarez, Centre de lutte contre le cancer, San Cristobal, Venezuela)

Un programme de dépistage radiographique du cancer de l'estomac à ses premiers stades est en cours dans l'Etat de Tachira (Venezuela) depuis 1980; et à la fin de 1988, plus de 100 000 examens avaient été effectués. On a lancé une étude cas-témoins afin d'examiner dans quelle mesure ce dépistage peut entraîner une réduction du risque de décès dus à ce type de cancer. Une autre étude portant sur les cas de cancers avancés est prévue conjointement avec l'étude relative aux facteurs étiologiques (voir section I.3.d.iii).

- iii) *Dépistage du cancer du poumon* (D<sup>r</sup> D. M. Parkin et D<sup>r</sup> M. Khlát; avec le concours du D<sup>r</sup> A. Kubik, Institut de recherche sur la tuberculose et les affections respiratoires, Prague)

Un essai aléatoire contrôlé de dépistage semestriel du cancer du poumon par radiographie thoracique et examen cytologique des expectorations a été effectué en Tchécoslovaquie en 1976-79. Au total, 6346 gros fumeurs d'âge moyen jugés indemnes de cancer du poumon lors du dépistage initial ont été répartis au hasard en deux groupes: 1) un groupe expérimental soumis à un dépistage semestriel par examen radiologique et examen cytologique des expectorations; 2) un groupe témoin qui n'avait été soumis qu'à un seul examen de dépistage dans les trois ans suivant l'examen initial. Les résultats obtenus immédiatement après la période d'intervention de trois ans ont été publiés<sup>111</sup>. Les deux groupes ont été suivis pendant trois années supplémentaires et une radiographie thoracique (mais pas d'examen cytologique des expectorations) a été effectuée à la fin de la quatrième, de la cinquième et de la sixième année. Les sujets atteints de cancer du poumon ont été suivis pendant au moins cinq ans après la date du diagnostic ou du moins jusqu'à leur décès. L'analyse se poursuivra afin d'étudier l'incidence du cancer du poumon et la mortalité correspondante dans les deux groupes pendant les deux périodes de trois ans ainsi que la survie des cas dépistés ou décelés cliniquement, et ce jusqu'en février 1989.

<sup>110</sup> Zhang, Z. F., Parkin, D. M., Yu, S. Z., Estève, J., Yang, X. Z. & Day, N. E. (1989) *Cancer Detect. Prevent.*, 13, 337-342.

<sup>111</sup> Kubik, A. & Polak, J. (1986) *Cancer*, 57, 2427-2437.

## II. ÉTUDES SUR LES MÉCANISMES DE LA CANCÉROGÈNE

Pour identifier les facteurs de risque d'une maladie et mettre en œuvre des mesures de prévention primaire, il a toujours fallu approfondir la connaissance de son histoire naturelle. En ce qui concerne la cancérogenèse, les progrès réalisés par la recherche fondamentale ces dernières années permettent d'étudier en détail, tant chez l'animal d'expérience que chez l'homme, les phénomènes cellulaires et moléculaires qui déterminent l'apparition du cancer. Les nouvelles techniques de biochimie et de biologie moléculaire récemment mises au point sont d'une importance particulière à cet égard, de même que l'amélioration de notre connaissance de la génétique des cancers, qui ouvre la voie à une recherche cancérologique où études expérimentales et études épidémiologiques seront mieux intégrées. Nombre des travaux exposés plus loin visent à déterminer le rôle des lésions génétiques, des processus de réparation de l'ADN, de la modification de l'expression génique et des interactions entre les virus et les cancérogènes chimiques dans l'induction et le développement des cancers. Seront également évoqués des travaux sur le rôle de la communication intercellulaire dans la progression du cancer et sur l'importance de la prédisposition génétique dans l'étiologie de certains cancers humains. Ces études se limitent généralement à des situations particulièrement importantes sur le plan de la santé publique ou pour lesquelles l'intégration des études de laboratoire et des études épidémiologiques paraît spécialement prometteuse.

### 1. RÔLE DES VIRUS ET DES ANOMALIES CYTOGÉNÉTIQUES DANS L'ÉTIOLOGIE DU CANCER HUMAIN

Pour élucider le rôle des virus dans l'étiologie des cancers humains et identifier les processus moléculaires qui conduisent à l'apparition d'un cancer donné, des recherches en laboratoire sont effectuées en liaison avec des études épidémiologiques. Les modèles de cancer étudiés sont d'une part le lymphome de Burkitt, un cancer dont l'incidence présente de grandes variations géographiques, qui est associé au virus d'Epstein-Barr (virus EB) en Afrique et qui comporte des anomalies cytogénétiques particulières, et d'autre part le cancer du rhino-pharynx, une tumeur toujours associée au virus EB.

Parmi les autres projets en cours figurent l'étude du rôle du virus de l'hépatite B dans l'étiologie du cancer du foie (voir sections I.2.g.iii et I.3.a), l'interaction entre cancérogenèse virale et cancérogenèse chimique (voir sections I.2.g.vii et I.7.d) et la possibilité d'une prévention de ce cancer par la vaccination contre l'hépatite (voir section I.7.a). Le rôle du virus du papillome humain ou du moins de certains de ses sous-types dans l'étiologie du cancer du col fait également l'objet d'études de grande envergure (section I.3.f).

#### a) Collecte de matériel biologique en rapport avec le virus d'Epstein-Barr et le lymphome de Burkitt (Dr G. Lenoir, Mme C. Bonnardel, Mme M. Vuillaume et Mme S. Pauli)

Dans le cadre de divers projets du Centre, nous avons constitué une très importante collection de sérums, de matériel biologique et de lignées cellulaires d'origine humaine, qui sont très large-

ment utilisés par la communauté scientifique pour des études sur le virus d'Epstein-Barr, le lymphome de Burkitt, le cancer du rhinopharynx et la néoplasie à cellules B. Des sérums, des biopsies et des lignées cellulaires (le Centre possède plus de 120 lignées cellulaires de lymphome de Burkitt en culture, ce qui représente l'une des collections les plus importantes de lignées cellulaires tumorales humaines pour un type donné de cancer) sont expédiés gratuitement dans le monde entier aux institutions qui en font la demande. Au cours de la période couverte par le présent rapport, 210 lignées cellulaires lymphoïdes ont été expédiées à 44 institutions de 12 pays sous forme de cellules vivantes, de cellules congelées ou d'ADN, à côté de produits biologiques divers tels que sérums, biopsies et sondes.

- b) **Études sur les lymphomes chez les sidatiques** (D<sup>r</sup> H.-J. Delécluse et D<sup>r</sup> G. Lenoir; avec le concours du D<sup>r</sup> M. Raphaël, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris (programme de coopération financé par l'Agence nationale de recherches sur le SIDA, Paris))

Le virus d'Epstein-Barr (virus EB) peut provoquer des syndromes lymphoprolifératifs chez les sujets porteurs de déficits immunitaires. Il s'agit dans la plupart des cas de proliférations polyclonales de cellules B classées comme lymphomes diffus mais qui ne sont pas du type Burkitt. Bien que très rares dans la population en général, ils sont une cause fréquente de décès chez les enfants porteurs de déficits immunitaires d'origine génétique. On peut également les observer avec une incidence relativement élevée chez les sujets soumis à un traitement immunodépresseur en vue d'une greffe d'organe. C'est la présence de marqueurs du virus EB dans les cellules proliférantes qui en trahit l'intervention dans ces lymphomes. Le fait que ces lymphomes puissent régresser après réduction ou suppression du traitement met en lumière l'importance des altérations de la fonction immunitaire dans leur pathogénie. Un lymphome analogue s'observe chez les sidatiques dont les fonctions immunitaires sont gravement perturbées. Certains sujets VIH-positifs peuvent également faire un véritable lymphome de Burkitt présentant les translocations chromosomiques caractéristiques et, dans certains cas, sans qu'on puisse déceler des séquences du virus EB. Cela incite à penser que ni le virus d'Epstein-Barr ni l'immunodéficience à cellules T induite par le VIH ne jouent de rôle direct dans leur pathogénie. Nous étudions une série de ces tumeurs au niveau moléculaire afin d'en mieux définir les caractéristiques biologiques. L'établissement d'une corrélation entre les données ainsi obtenues et les données cliniques et anatomopathologiques fournies par le groupe d'étude pourraient contribuer à l'identification des facteurs de risque de ces deux types de lymphomes.

- c) **Les gènes du virus EB impliqués dans l'immortalisation et la transformation cellulaire** (D<sup>r</sup> A. Calender, M. M. Billaud, Mlle M. Cordier et D<sup>r</sup> G. Lenoir; avec le concours du D<sup>r</sup> G. Bornkamm, Institut de virologie, Fribourg, République fédérale d'Allemagne, et du D<sup>r</sup> T. Tursz, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France)

i) *Expériences d'infection*

On a fait diverses tentatives afin d'identifier la région du génome du virus EB qui intervient dans le processus d'immortalisation cellulaire. La transfection de fragments d'ADN cloné provenant du génome de ce virus 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. Nous avons concentré



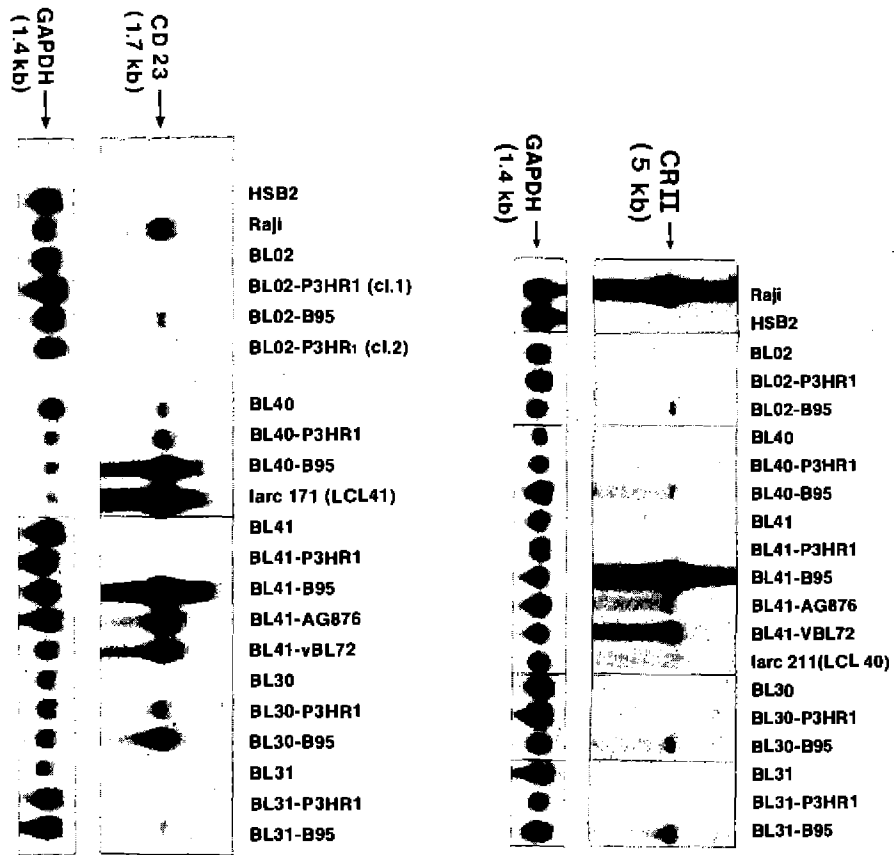


Fig. 15. Modification phénotypique des marqueurs d'activation des cellules B liée à l'expression de l'EBNA2. Analyse de la transcription a) du CR2 et b) du CD23 dans diverses lignées cellulaires après conversion. Dans les deux cas, il y a induction de l'ARNm à l'état stationnaire dans les cellules converties par le B95 mais pas dans celles converties par le P3HR1. Le GAPDH sert de témoin interne.

notre attention sur la protéine de l'antigène nucléaire-2 du virus d'Epstein-Barr (EBNA2). Dans la souche non immortalisante du virus EB, le P3HR1, il y a délétion du gène qui code pour cette molécule, ce qui donne à penser 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, également dénommé CD21) et l'antigène blastique-2 (CD23)<sup>1</sup> peuvent être stimulés par l'infection de cellules lymphomateuses non porteuses d'éléments du génome du virus EB au moyen de la souche immortalisante B95-8 du virus. Le variant du virus EB non immortalisant, appelé P3HR1, n'induit pas l'expression de ces marqueurs. Nous avons montré que la régulation positive de ces deux gènes cellulaires par l'intermédiaire du virus EB se produit au niveau de la transcription (fig. 15). Ces résultats donnent à penser que le potentiel d'immortali-

<sup>1</sup> Calender, A., Billaud, M., Aubry, J.-P., Banchemereau, J., Vuillaume, M. & Lenoir, G. M. (1987) *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **84**, 8060-8064.

sation du virus 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. Le gène EBNA2 pourrait, semble-t-il, jouer le rôle de transactivateur de certains gènes cellulaires, tout comme le gène du rétrovirus HTLV1 peut déclencher l'expression du gène du récepteur I12 dans les cellules lymphoïdes T.

Nous avons étudié au niveau transcriptionnel l'expression d'autres gènes cellulaires qui pourraient intervenir dans la pathogénie du lymphome de Burkitt. Nous avons montré que l'expression de deux gènes associés à la fonction lymphocytaire, le LFA-1 et le LFA-3, qui jouent un rôle dans l'adhérence intercellulaire et la voie des cellules T cytotoxiques, subissent une forte régulation positive de la part de la souche immortalisante du virus EB. Ces résultats donnent à penser que la dérégulation, provoquée par l'EBNA2 ou le LMP, de gènes cellulaires tels que le CD21, le CD23 et le LFA3, pourrait constituer un élément du mécanisme par lequel le virus intervient dans l'immortalisation des cellules B.

ii) *Expériences de transfection*

Afin d'élucider le mécanisme d'activation précité, nous nous sommes efforcés d'introduire un gène latent du virus EB (en particulier l'EBNA2) dans des lignées cellulaires B négatives afin

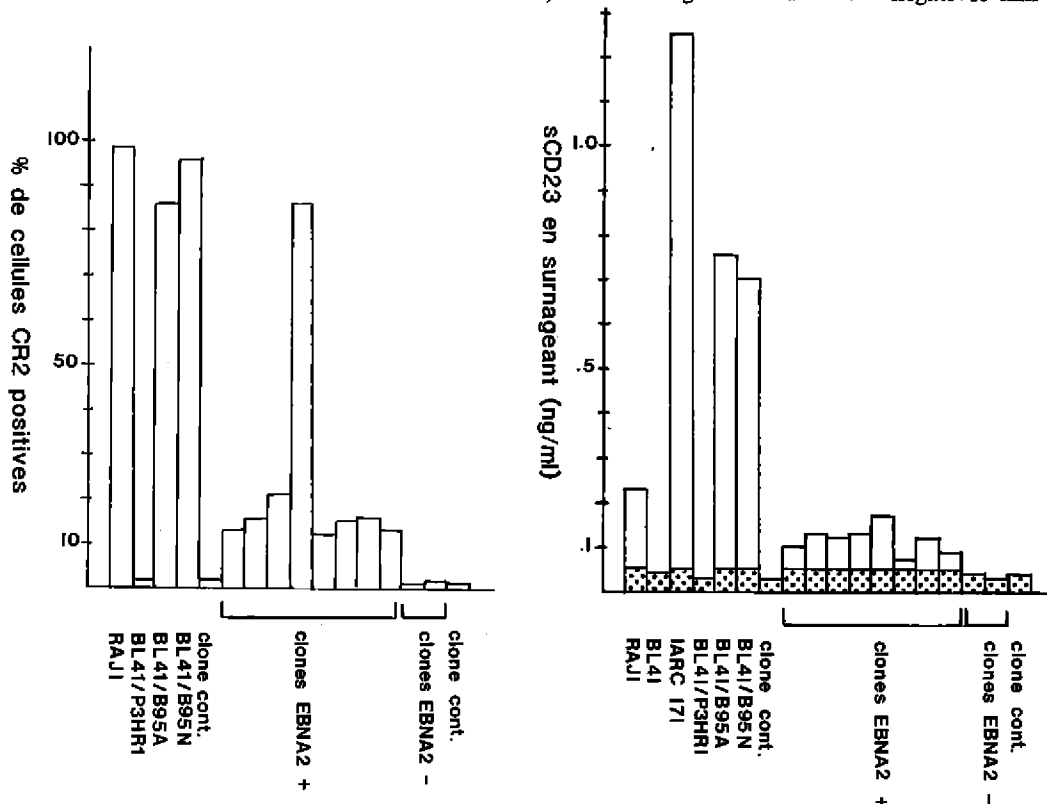


Fig. 16. Accroissement : a) de l'expression à la surface de la cellule du CR2 et b) de la libération de la forme soluble du CD23 (sCD23) liées à l'expression de l'EBNA2 dans des clones transfectés. Les clones EBNA2-positifs expriment le récepteur membranaire CR2/CD21 et libèrent le sCD23. Le CR2/CD21 a été analysé au moyen d'un trieur de cellules activé par fluorescence et le sCD23 a été analysé par titrage immunologique.

d'analyser directement l'effet produit. Par électroporation, nous avons transfecté des cellules lymphomateuses contenant le génome viral P3HR1 avec le gène EBNA2 cloné dans un vecteur épisomique et nous avons obtenu des clones cellulaires qui expriment de façon stable la protéine EBNA2. Dans ces clones, l'expression de l'EBNA2 s'accompagne d'un accroissement de l'expression du CR2 à la surface de la cellule, avec libération de la forme soluble du CD23 (sCD23) (fig. 16).

Ces résultats montrent que le gène EBNA2 est capable de compléter les fonctions latentes du virus P3HR1 pour induire l'activation du CR2 et du CD23 et font ressortir le rôle joué par la protéine de l'EBNA2 dans la modulation des gènes cellulaires responsables de la prolifération des cellules B et, par voie de conséquence, de l'immortalisation de ces cellules sous l'influence du virus d'Epstein-Barr.

### iii) *Etudes sur le cancer du rhinopharynx*

Les cellules anaplasiques du cancer du rhinopharynx hébergent toujours le génome du virus d'Epstein-Barr, association qui constitue un phénomène unique parmi les cancers humains liés à des virus. Bien que le virus EB soit capable de se répliquer dans les cellules épithéliales, les résultats concernant l'expression du récepteur au virus (récepteur du complément type 2 (CR2 ou CD21)) dans les cellules épithéliales normales ou malignes demeurent contradictoires. Nous avons obtenu sur des souris nude cinq tumeurs différentes du rhinopharynx associées au virus EB et, au moyen d'une épreuve transcriptionnelle sensible, nous avons pu déceler un très faible signal de transcription du gène qui commande la synthèse du récepteur CR2 au virus d'Epstein-Barr dans ces cellules. Cela donne à penser que les cellules épithéliales malignes du rhinopharynx pourraient exprimer de petites quantités de récepteur au virus d'Epstein-Barr. Le gène qui code pour l'antigène blastique 2/CD23, une molécule d'activation des cellules B induite par le virus EB, a été transcrit dans trois des tumeurs transplantées. Nous avons également décelé dans des milieux prélevés sur une culture de courte durée des mêmes lignées cellulaires malignes, la forme soluble de la protéine antigène blastique 2/CD23. Contrairement à ce qu'on observe dans le système lymphoïde où l'expression de la protéine antigène blastique 2/CD23 est associée à celle de l'antigène nucléaire du virus d'Epstein-Barr (EBNA2), on n'a pas pu déceler de protéine EBNA2 dans ces cellules épithéliales de cancer du rhinopharynx. Notre étude constitue la première démonstration de l'expression de la protéine antigène blastique 2/CD23 dans des cellules épithéliales<sup>2</sup>. Comme la forme soluble de la protéine antigène blastique 2/CD23 possède l'activité d'un facteur de croissance associé à l'immortalisation des cellules B induite par le virus EB, nos résultats donnent à penser que cette molécule pourrait jouer un rôle dans la pathogénie du cancer du rhinopharynx.

- d) **Réponse immunitaire au virus EB et aux cellules infectées par le virus EB** (D<sup>r</sup> A. Calender, M. M. Billaud & D<sup>r</sup> G. Lenoir; avec le concours du D<sup>r</sup> A. Rickinson, Birmingham, Royaume-Uni)

#### i) *Expression de la protéine membranaire latente*

Nous avons montré que dans les cellules de Burkitt, l'expression ultérieure de la protéine membranaire latente (LMP) codée par le virus EB pouvait nécessiter la présence de l'antigène

<sup>2</sup> Billaud, M., Busson, P., Huang, D., Mueller-Lantzsch, N., Rousselet, G., Pavlish, O., Wakasugi, H., Tursz, T. & Lenoir, G. M. (1989) *J. Virol* (sous presse).

EBNA2. Cet antigène, ainsi que la LMP (à l'exclusion de l'EBNA1 ou de l'EBNA3), pourrait constituer la cible d'une réponse des cellules T spécifique du virus d'Epstein-Barr. On peut penser, d'après ces données, qu'*in vivo*, les cellules BL pourraient échapper au contrôle immunitaire de l'hôte par une régulation négative de l'expression de l'EBNA2<sup>3</sup>.

ii) *Régulation négative des molécules d'adhérence*

Les antigènes 1 et 3 associés aux fonctions lymphocytaires (LFA1 et LFA3) ainsi que la molécule d'adhérence intercellulaire 1 (ICAM1) sont des molécules d'adhérence superficielle intercellulaire nécessaires aux processus immunitaires impliquant des contacts intercellulaires. On a récemment avancé que les cellules malignes de lymphome de Burkitt (BL) pourraient échapper à la surveillance immunitaire par régulation négative de molécules telles que le LFA1, le LFA3 ou l'ICAM1<sup>4</sup>. Nous avons étudié l'expression de ces trois antigènes d'adhérence dans 24 lignées de cellules BL<sup>5</sup>. Nous avons constaté qu'il n'y avait que peu ou pas d'expression des antigènes LFA1 ou LFA3 dans 12 lignées lymphoblastoïdes porteuses du génome EB sur 15. Nous avons également constaté qu'il n'y avait que peu ou pas d'expression du LFA1 et du LFA3 dans huit lignées lymphomateuses non porteuses du génome EB sur neuf. La majorité des cellules lymphomateuses exprimaient la molécule ICAM1 en surface, mais avec une plus faible densité que les cellules lymphoblastoïdes. Les lignées de cellules de lymphome de Burkitt n'expriment pas le LFA1 lorsqu'elles croissent individuellement; en revanche, lorsqu'elles forment des amas, elles expriment ce marqueur, dont on a montré qu'il intervenait dans l'agrégation homotypique des cellules B. Une analyse de la transcription a montré qu'il existait une corrélation entre le niveau de codage de ces récepteurs d'adhérence par l'ARNm et l'expression des protéines précitées. Dans ces conditions, la réduction de l'expression du LFA1 et du LFA3 se révèle être une caractéristique des cellules lymphomateuses, qu'elles soient ou non porteuses du génome du virus d'Epstein-Barr. Cela donne à penser que le mécanisme de la progression tumorale tiendrait à une perturbation de l'interaction avec les cellules immunocompétentes, perturbation qui ne serait pas restreinte à la surveillance, spécifique du virus, des tumeurs lymphomateuses porteuses du génome du virus EB. Nous avons également montré que l'interleukine 4 (IL4) favorise l'induction des protéines LFA1 et LFA3 sur les cellules lymphomateuses, ce qui indique que l'interleukine 4 pourrait être valablement utilisée en immunothérapie<sup>6</sup>.

e) *Epreuves de tumorigénicité du lymphome de Burkitt (D<sup>r</sup> V. Gurtsevitch)*

Le pouvoir métastasant des cellules du lymphome de Burkitt a été évalué par injection intraveineuse à des souris nude. Le modèle métastatique animal que nous décrivons est facilement reproductible et on pourrait l'utiliser efficacement pour identifier et analyser les propriétés écotaxiques des cellules lymphomateuses et leur rôle dans la pathogénie du lymphome de Burkitt. L'épreuve relative au pouvoir tumorigène/métastasant peut également constituer un modèle utile pour l'étude *in vivo* des propriétés thérapeutiques de molécules nouvelles telles que l'interleukine 4, comme l'ont récemment proposé Tepper *et al.*<sup>7</sup>.

<sup>3</sup> Murray, R. J., Young, L. S., Calender, A., Gregory, C. D., Rowe, M., Lenoir, G. M. & Rickinson, A. B. (1988) *J. Virol.*, **62**, 894-901.

<sup>4</sup> Billaud, M., Calender, A., Seigneurin, J. M. & Lenoir, G. M. (1987) *Lancet*, **ii**, 1327-1328.

<sup>5</sup> Billaud, M., Rousset, P., Aubry, J. P., Banchereau, J., de Vries, J., Calender, A., Cordier, M., Gurtsevitch, V., Seigneurin, J. M., Springer, T. & Lenoir, G. M. (soumis pour publication).

<sup>6</sup> Rousset, F., Billaud, M., Blanchard, D., Figdor, C., Lenoir, G. M., Spits, H. & de Vries, J. E. (1989) *J. Immunology*, **143**, 1490-1498.

<sup>7</sup> Tepper, R. L., Pattengale, P. K. & Leder, P. (1989) *Cell*, **57**, 503-512.

**f) Prévalence du virus du lymphome/leucémie humains à cellules T de type 1 (HTLV1) dans la population de la partie orientale de l'URSS (Dr V. Gurtsevitch)**

On a étudié la prévalence du HTLV1 dans la population de la partie extrême orientale de l'Union soviétique. Au cours de l'été 1986, on a prélevé des échantillons de sérum sur 2130 volontaires des deux sexes apparemment sains et âgés de plus de 17 ans dans les territoires de Khabarovsk et de Primorsk, ainsi que dans la province de Sakhaline. La recherche d'anticorps dirigés contre le HTLV1 a été effectuée par agglutination passive. Le taux de séropositivité, dans l'ensemble de la population étudiée, était de 2,0%. Les porteurs du HTLV1 étaient plus nombreux dans les groupes ethniques autochtones que parmi les sujets originaires des régions occidentales et centrales de l'Union soviétique. L'application du transfert de Western à 23 échantillons positifs en agglutination passive n'a permis de détecter des anticorps anti-HTLV1 que sur sept d'entre eux. Etant donné que la plupart des résultats obtenus par cette méthode sont négatifs, il semble qu'il existe des types viraux qui sont apparentés au HTLV1 sans lui être identiques. Cette étude établit avec certitude et pour la première fois la présence d'infections à HTLV1 dans la partie extrême orientale de l'Union soviétique et montre qu'il est nécessaire de poursuivre les recherches sur les isolats viraux<sup>8</sup>.

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

Les oncogènes cellulaires sont étudiés de différents points de vue dans les laboratoires du CIRC, du fait de leur rôle fondamental dans la prolifération et la différenciation cellulaires. Dans la présente section, on trouvera un compte rendu des recherches consacrées à l'analyse des oncogènes activés dans des échantillons de tumeurs prélevés chez l'homme et l'animal d'expérience.

Plusieurs types de cancer liés à des facteurs environnementaux peuvent être attribués à des lésions génétiques consécutives à l'exposition à une substance cancérigène et il est probable que ces lésions, qui conduisent à l'apparition de cellules malignes, se produisent au niveau des oncogènes qui contrôlent la différenciation et la croissance cellulaires. On retrouve dans un certain nombre de cancers expérimentaux ou de cancers humains, notamment les cancers du côlon et du pancréas, une suite de transformations génétiques qui comportent des lésions spécifiques au niveau des oncogènes, et l'on y observe la présence en quantité importante de l'allèle oncogénique transformant *ras*, activé par mutation ponctuelle<sup>9</sup>. Ces recherches visent à préciser, chez l'homme et chez l'animal, les rapports qui existent entre les lésions de l'ADN et les modifications de l'expression des gènes, et à vérifier si l'activation des oncogènes résultant d'une exposition à des cancérigènes environnementaux est différente dans le cas des cancers pour lesquels on observe d'importantes variations géographiques.

D'autres aspects des études relatives aux oncogènes sont abordés dans les sections qui traitent des mécanismes de la promotion tumorale et du rôle de la communication intercellulaire dans la cancérogénèse.

<sup>8</sup> Gurtsevitch, V. E., Stepina, V. N., Yakoleva, L. S., Senjuta, N. B., Weber, J., Tosswill, J., Himuna, Y., Calender, A., Kaldor, J. & Lenoir, G. M. (soumis pour publication).

<sup>9</sup> Bos, J. L. (1988) *Mutat. Res.*, **195**, 255-271.

a) **Cancérogénèse transplacentaire et induction de la mutation du H-ras chez la souris par le diméthyl-7,12 benz[*a*]anthracène (DMBA)** (D<sup>r</sup> M. Hollstein, D<sup>r</sup> A. Loktionov, D<sup>r</sup> J. R. P. Cabral, Mlle N. Martel, Mme D. Galendo, D<sup>r</sup> H. Yamasaki et D<sup>r</sup> L. Tomatis)

Nous avons déjà montré dans le cadre de ce programme qu'il est possible de produire des tumeurs cutanées par initiation transplacentaire et promotion postnatale chez des souris CD-1 et que ces tumeurs sont porteuses d'une mutation activante spécifique du H-ras<sup>10</sup>. Des souris exposées *in utero* au DMBA (100 ou 10 mg/kg par voie intrapéritonéale à des souris gravides au quinzième jour de la gestation) présentaient une incidence d'adénomes pulmonaires 4,5 fois plus importante que les témoins. L'incidence des tumeurs hépato-cellulaires dans la descendance mâle des souris gravides exposées au DMBA était de 63 à 65%, contre 50% chez les mâles issus de souris non exposées. On a observé une augmentation similaire de l'incidence des adénomes pulmonaires après exposition à du benz[*a*]pyrène *in utero*. Afin de préciser la relation entre l'exposition au DMBA *in utero* et l'activation du H-ras dans les organes internes, nous avons injecté par voie intrapéritonéale à des souris CD-1 gravides du DMBA à raison de 15 mg/kg de poids corporel. On a ensuite badigeonné le dos des souriceaux issus de ces souris et des souris témoins avec de l'acétone, de l'acétate-13 de 12-*O*-tétradécanoylphorbol (TPA) ou du peroxyde de benzoyle. Cette expérience nous a permis d'observer la présence d'une transversion A à T au niveau du 61<sup>e</sup> codon du H-ras dans des papillomes cutanés provenant des souris exposées par voie transplacentaire et également parfois chez des souris non exposées au DMBA, ce qui donne à penser que cette mutation peut soit se produire spontanément, soit être induite par le TPA seul (tableau 37). Nous avons observé la même mutation dans 14 tumeurs hépato-cellulaires sur 26 qui étaient apparues après exposition au DMBA *in utero*, cette mutation n'apparaissant en revanche dans aucune des neuf tumeurs de ce type provenant de souris témoins, ce qui indique que la mutation est induite par le DMBA. Aucun des 26 échantillons d'adénomes pulmonaires étudiés n'étaient porteurs de la mutation (tableau 37). Les résultats de ces deux expériences incitent à penser que l'exposition au DMBA *in utero* provoque une transversion A à T au niveau du 61<sup>e</sup> codon du H-ras fœtal et que cette mutation intervient dans la cancérogénèse au niveau de certains tissus, notamment la peau et le foie, mais pas au niveau de certains autres comme le poumon. On peut interpréter ce résultat en invoquant au moins deux mécanismes différents: a) le DMBA induit la mutation du H-ras au niveau du 61<sup>e</sup> codon préférentiellement dans la peau et le foie mais pas dans le poumon (peut-être du fait que le DMBA n'y est pas métabolisé de la même manière); b) le DMBA produit la mutation dans ces trois organes mais celle-ci ne constitue pas un signal approprié pour l'initiation de la cancérogénèse au niveau pulmonaire (la mutation du K-ras étant peut-être plus importante dans ce dernier cas).

b) **Activation des oncogènes dans des lignées de cellules épithéliales de foie de rat** (D<sup>r</sup> K. Enomoto et D<sup>r</sup> H. Yamasaki)

Afin d'étudier la relation susceptible d'exister entre l'altération des oncogènes et le développement tumoral, nous avons analysé des oncogènes cellulaires et les phénotypes transformés d'une série de lignées cellulaires épithéliales de foie de rat (appelées IAR) correspondant à différents stades du processus malin. Des ADN et des ARN purifiés de lignées cellulaires IAR ont été analysés

<sup>10</sup> Yamasaki, H., Hollstein, M., Martel, N., Cabral, J. R. P., Galendo, D. & Tomatis, L. (1987) *Int. J. Cancer*, **40**, 818-822.

Tableau 37. Fréquence des mutations affectant l'oncogène *H-ras* au niveau du 61<sup>e</sup> codon dans les tumeurs de la peau, du poumon, du foie et des lymphomes hépatiques malins spontanés ou induits par le DMBA. Résultats d'une expérience de cancérogenèse transplacentaire chez des souris CD-1

Localisation de la tumeur	Type de tissu ou de tumeur	Traitement Transplacentaire		Nombre de tumeurs XbaI RFLP-positives <sup>b</sup> / Nombre de tumeurs étudiées
			Postnatal <sup>a</sup>	
Peau	Papillome	–	TPA	4/7
	Papillome	DMBA	BZPO	2/3
	Papillome	DMBA	TPA	7/9
	Papillome	(DMBA) <sup>c</sup>	TPA	1/4
	Carcinome	–	TPA	2/3
	Carcinome	–	BZPO	1/1
	Carcinome	DMBA	TPA	2/4
Poumon	Adénome et carcinome	DMBA	–	0/12
	Adénome et carcinome	DMBA	TPA	0/13
	Adénome et carcinome	DMBA	BZPO	0/6
	Adénome et carcinome	DMBA	PB	0/5
Foie	Hist. normale	–	TPA	0/4
	Hist. normale	–	BZPO	0/2
	Hist. normale	–	PB	0/2
	Hist. normale	DMBA	–	0/1
	Adénome	–	TPA	0/1
	Adénome	DMBA	–	0/1
	Hépatome	–	BZPO	0/3
	Hépatome	–	PB	0/5
	Hépatome	DMBA	–	4/8
	Hépatome	DMBA	TPA	4/5
	Hépatome	DMBA	BZPO	2/3
	Hépatome	DMBA	PB	4/7
	Lymphome malin	–	TPA	0/2
	Lymphome malin	–	PB	0/1
	Lymphome malin	DMBA	–	0/1
Lymphome malin	DMBA	TPA	0/1	
Lymphome malin	(DMBA) <sup>c</sup>	–	0/2	
Lymphome malin	(DMBA) <sup>c</sup>	TPA	0/2	

<sup>a</sup> L'acétate 13 de 12-*O*-tétradécanoylphorbol (TPA) et le peroxyde de benzoyle (BZPO) ont été administrés par badigeonnage cutané, le phénobarbital (PB) étant donné dans l'eau de boisson.

<sup>b</sup> Les mutations du *H-ras* (transversion A à T) au niveau du 61<sup>e</sup> codon ont été décelées au moyen d'un RFLP créé par l'enzyme XbaI.

<sup>c</sup> Les souriceaux non traités ont été élevés par des femelles traitées au DMBA.

<sup>d</sup> Toutes les tumeurs hépatiques ont été prélevées sur des souris mâles, les lymphomes malins étant tous prélevés sur des femelles.

par hybridation-transfert, en utilisant comme sondes les gènes *H-ras*, *K-ras*, *myc* et *raf*. Nous avons observé que des cellules IAR 6-1 fortement transformées présentaient un pseudo-gène *H-ras-2* amplifié et un réarrangement du gène *myc*. Dans la lignée cellulaire IAR 27, modérément transformée, l'expression du *H-ras* et du *myc* était plus importante, sans amplification décelable du gène. Aucune de ces altérations des oncogènes n'apparaissait dans les cellules IAR 20 non transformées, ni dans les cellules IAR 2-28 faiblement transformées. Ces résultats donnent à penser qu'il existe une corrélation entre l'altération des oncogènes cellulaires et l'expression des phénotypes transformés dans les hépatocytes de rat.

**c) Anomalies génétiques dans les tumeurs œsophagiennes humaines en rapport avec le rôle de l'environnement dans les mécanismes de l'activation des oncogènes**

L'incidence du cancer de l'œsophage varie beaucoup d'une région du monde à l'autre et même entre les différentes régions de certains pays, tels que la France et la Chine. Bien que ce cancer vienne au sixième rang dans le monde, il y a eu relativement peu de recherches au niveau moléculaire consacrées à ce type de localisation, par rapport à d'autres que l'on rencontre plus fréquemment dans les pays occidentaux tels que les cancers du sein ou du côlon. Les études moléculaires réalisées au CIRC viennent compléter la recherche épidémiologique (voir section I.3.b) et l'étude de l'exposition aux cancérogènes (voir partie 3 ci-après) qui sont menées au Centre à propos du cancer de l'œsophage.

Le programme de biologie moléculaire relatif aux lésions de l'ADN associées au cancer de l'œsophage chez l'homme doit se dérouler en deux phases: 1) identification des lésions des oncogènes dans les cancers spinocellulaires de l'œsophage chez l'homme; 2) comparaison de la nature et de la fréquence de ces lésions dans diverses séries de tumeurs provenant de régions géographiques distinctes où ce cancer présente une forte incidence mais où les facteurs étiologiques environnementaux considérés comme responsables sont différents.

- i) *Activation du ras dans les tumeurs œsophagiennes* (D<sup>r</sup> M. Hollstein, Mme C. Galiana, Mlle N. Martel, D<sup>r</sup> R. Montesano et D<sup>r</sup> H. Yamasaki; avec le concours du D<sup>r</sup> J. Bos, Université de Leyde, du D<sup>r</sup> C. Partensky, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France et du D<sup>r</sup> A. M. Mandard, Centre hospitalier régional François Baclesse, Caen, France)

On a mis en évidence, dans environ 20% de l'ensemble des tumeurs humaines, des gènes *ras* activés par une mutation ponctuelle unique; mais la fréquence de cette lésion génétique varie de 0% (cancer de l'estomac) à 95% (cancer du pancréas) selon le tissu ou l'organe<sup>9</sup>. En outre, si l'exposition à des cancérogènes environnementaux qui provoquent des erreurs de codage de l'ADN par formation d'adduits est responsable de la forte incidence de certains cancers observés dans telle ou telle région, la prévalence de la mutation activante du *ras* correspondant à un type donné de cancer variera au sein des séries d'échantillons prélevés sur des malades résidant dans des régions différentes.

Pour compléter nos données sur la mutation du *ras* dans des cancers en d'autres points, nous avons examiné 25 tumeurs œsophagiennes provenant de malades résidant en Normandie (région de forte incidence) et à Lyon, pour y rechercher des mutations activantes au niveau des codons 12, 13 et 61 des gènes *H-ras*, *K-ras* et *N-ras*, qui sont les points où des mutations peuvent conférer un caractère transformant à cette famille de gènes. Cette analyse a été effectuée par la technique de la réaction en chaîne catalysée par la polymérase/hybridation des oligonucléotides, technique qui a



révéla l'absence de toute mutation dans l'ensemble des échantillons examinés<sup>11</sup>. Une analyse par transfert de Southern de l'ADN tumoral soumis à une digestion en présence de Eco RI a toutefois révélé l'existence d'une amplification importante du gène *K-ras* dans deux tumeurs, amplification qui constitue un mécanisme plus rare d'activation de ce gène, parfois observé dans les tumeurs d'autres organes chez l'homme. Une autre série de 20 échantillons provenant de Normandie est actuellement soumise au même type d'examen et il est prévu que l'étude s'étendra à l'examen de tumeurs provenant d'autres régions du monde à haut risque.

- ii) *Amplification et surexpression du gène codant pour le récepteur du facteur de croissance* (D<sup>r</sup> M. Hollstein, Mme C. Galiana, Mlle N. Martel, D<sup>r</sup> R. Montesano et D<sup>r</sup> H. Yamasaki; avec le concours du D<sup>r</sup> J. Bos, Université de Leyde, du D<sup>r</sup> C. Partensky, hôpital Edouard Herriot, Lyon, France, et du D<sup>r</sup> A. M. Mandard, Centre hospitalier régional François Baclesse, Caen, France)

Les proto-oncogènes *c-erb B* et *c-erb B2* sont constitués de deux séquences très voisines qui codent pour les récepteurs aux facteurs de croissance censés jouer un rôle aux stades ultérieurs du développement tumoral. Des études effectuées par d'autres équipes sur l'amplification ou la surexpression du *c-erb B* (EGFR) dans les cancers spinocellulaires et les lignées cellulaires provenant de ces tumeurs ont montré l'existence de ce type d'anomalies dans certains échantillons<sup>12, 13</sup>. On a également signalé qu'il se produisait une co-amplification, dans les tumeurs, des oncogènes *hst* (clonés à partir d'une tumeur de l'estomac<sup>14</sup>) et *int-2*, deux gènes qui codent pour les facteurs de croissance et qui semblent être situés suffisamment près sur le chromosome 11, au niveau de la bande g13<sup>15, 16</sup>, pour se trouver dans le même réplicon. Nous avons examiné des cancers spinocellulaires de l'œsophage provenant de malades résidant en France, à la recherche d'une amplification et d'une surexpression du *c-erb B* ainsi que d'une amplification du *c-erb B2*, du *hst*, du *int-2* et du TGF $\alpha$  (fig. 17). Nous comparons actuellement la fréquence des altérations aux résultats obtenus par d'autres chercheurs sur le même cancer dans différentes populations. Jusqu'ici, nous avons constaté la présence systématique d'une amplification ou d'une surexpression des gènes codant pour certains facteurs de croissance ou pour leurs récepteurs et nous pensons que ces phénomènes peuvent être liés à des stades plus avancés de la maladie sans peut-être qu'il y ait d'influence sensible de l'environnement.

- iii) *Nouveaux gènes transformants dans les cancers spinocellulaires de l'œsophage* (D<sup>r</sup> M. Hollstein, Mme A.-M. Aguelon, D<sup>r</sup> Y. Oyamada, Mme C. Galiana et D<sup>r</sup> H. Yamasaki)

Utilisée depuis une dizaine d'années, l'épreuve de transfection des cellules NIH 3T3 par l'ADN constitue l'un des moyens d'isoler les séquences transformantes des tumeurs humaines. Lorsque les proto-oncogènes aberrants qui contribuent à la transformation maligne des cellules

<sup>11</sup> Hollstein, M. C., Smits, A. M., Galiana, C., Yamasaki, H., Bos, J. L., Mandard, A., Partensky, C. & Montesano, R. (1988) *Cancer Res.*, **48**, 5119-5123.

<sup>12</sup> Hunts, J., Ueda, M., Ozawa, S., Abe, O., Pastan, I. & Shimizu, N. (1985) *Jpn J. Cancer Res.*, **76**, 663-666.

<sup>13</sup> Yamamoto, T., Kamata, N., Kawano, H., Shimizu, S., Kuroki, T., Toyoshima, K., Rikimanu, K., Nomura, N., Ishizaki, R., Pastan, I., Gamou, S. & Shimizu, N. (1986) *Cancer Res.*, **46**, 414-416.

<sup>14</sup> Sakamoto, H., Mori, M., Yoshida, T., Matsukawa, S., Shimizu, K., Sekiguchi, M., Terada, M. & Sugimura, T. (1986) *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **83**, 3997-4001.

<sup>15</sup> Tsuda, T., Nakatani, H., Matsumura, T., Yoshida, K., Tahana, E., Nishihina, T., Sakamoto, H., Yoshida, T., Terada, M. & Sugimura, T. (1988) *Jpn J. Cancer Res.*, **79**, 584-588.

<sup>16</sup> Tsutsumi, M., Sakamoto, H., Yoshida, T., Kakizoe, T., Koiso, K., Sugimura, T. & Terada, M. (1988) *Jpn J. Cancer Res.*, **79**, 428-432.

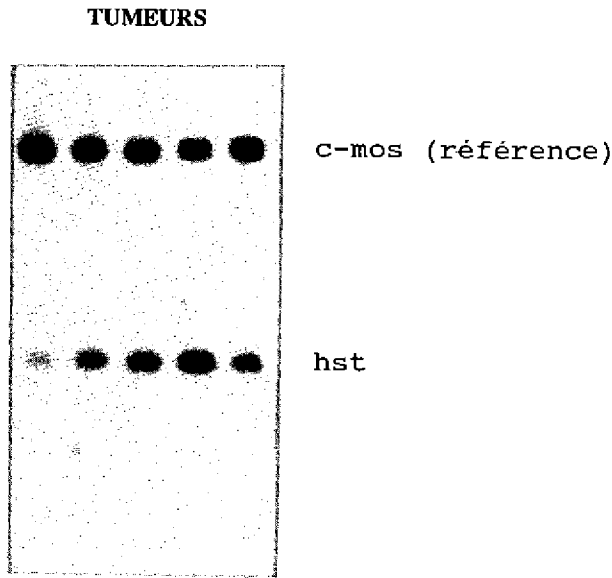


Fig. 17. Analyse, par transfert de Southern, du gène *hst* dans des carcinomes de l'œsophage. Les hybridations ont été effectuées simultanément avec une sonde *hst* radiomarquée et, pour constituer un étalon interne, avec les séquences *c-mos* révélant le locus *mos* non amplifié dans chaque échantillon.

épithéliales n'ont pas encore été clonés ni identifiés, on utilise cette épreuve pour rechercher les séquences transformantes présentes dans ces tumeurs. L'ADN provenant d'une des tumeurs a fourni des cellules NIH 3T3 transformées contenant des séquences répétitives humaines *alu*. Des tumeurs ont fait leur apparition en une semaine chez toutes les souris nude à qui l'on avait injecté ces cellules transformées à raison de  $10^6$  cellules (cinq animaux) ou de  $10^7$  cellules (cinq animaux) par inoculum, alors qu'aucune tumeur ne s'est manifestée chez les souris ayant reçu  $10^7$  NIH 3T3 non transformées. De l'ADN tumoral provenant de souris nude et soumis à une digestion en présence d'Eco RI s'est révélé porteur de bandes *alu*-spécifiques bien marquées correspondant approximativement à 6,5 et 4,5 kb. De l'ADN tumoral d'une souris nude a été utilisé pour effectuer un second cycle de transfection dans des cellules NIH 3T3, à la suite de quoi des foyers de cellules transformées (0,1 foyer/ $\mu$ g) ont fait leur apparition en trois semaines. Soumises à un transfert de Southern, les cellules de ces foyers présentaient un ensemble homogène de bandes correspondant aux séquences humaines *alu* et on en a utilisé un clone pour préparer une génothèque dans le vecteur EMBL 3. Une fois caractérisés, les recombinants porteurs de séquences humaines *alu* seront utilisés pour rechercher des recombinants d'ADNc appartenant à la génothèque (construits à partir de cellules transformées secondaires NIH 3T3) qui pourraient correspondre aux séquences transformantes de la tumeur humaine. Dix échantillons supplémentaires de cancer humain de l'œsophage en provenance de Normandie et de Lyon font actuellement l'objet d'une recherche de séquences transformantes au moyen de la technique de transfection de cellules mammaliennes *in vitro*.

### 3. LÉSION ET RÉPARATION DE L'ADN DANS DES CELLULES HUMAINES ET DES CELLULES DE RONGEURS

L'induction de cancers par des produits chimiques est étroitement liée aux lésions de l'ADN et à l'efficacité de leur réparation. L'étude des nitrosamines et des aflatoxines, substances très préoccupantes pour la santé publique dans plusieurs régions du monde, a permis d'identifier des lésions de l'ADN qui sont liées aux processus de cancérogenèse. Ces travaux ont pour principal objet d'analyser les adduits de l'ADN ou des protéines dans les tissus humains, de voir si l'on peut les utiliser comme indicateurs d'une exposition à des cancérogènes chimiques et d'évaluer leur importance biologique. Parallèlement, d'autres travaux sont en cours sur la réparation des lésions produites par l'alkylation de l'ADN chez l'homme et dans des systèmes expérimentaux ainsi que sur l'interaction entre l'infection par le virus de l'hépatite B et l'aflatoxine B<sub>1</sub> dans l'étiologie du cancer du foie (voir section I.2.g).

#### a) Récupération de l'*O*<sup>6</sup>-alkylguanine-DNA-alkyltransférase (AT) après lésion de l'ADN par des agents alkylants dans des cellules de rats et de hamsters *in vivo* et *in vitro* (D<sup>r</sup> J. Hall, D<sup>r</sup> M. Serres, Mlle H. Brésil, Mlle C. Pezet et Mme G. Martel-Planche)

La réponse mutagène et cancérogène aux agents alkylants dépend dans une large mesure non seulement de la concentration «naturelle» de l'enzyme de réparation de l'ADN, l'AT, présente dans les tissus ou les cellules, mais également de la vitesse de reconstitution de la réserve de ces enzymes. Cette capacité de récupération pourrait même dépasser le taux naturel d'AT lors d'une exposition chronique à des nitrosamines alkylantes cancérogènes. En comparant les taux d'AT dans des extraits protéiques de foie de rats ou de hamsters après traitement par une substance cancérogène, on a constaté que l'inactivation et le taux ultérieur de récupération étaient sensiblement différents chez ces deux espèces. Chez le hamster, après traitement par une forte dose de *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA) (25 mg/kg), on n'a décelé aucune enzyme active (<0,01 unités/mg de protéine) dans les extraits de foie jusqu'à 168 heures après le traitement, alors que dans les extraits de foie de rat, on pouvait déceler des enzymes actives dès les premières 24 heures et qu'au bout de 96 heures, on constatait une augmentation des taux d'enzymes par rapport aux témoins. Cette déplétion de l'AT ainsi que le déroulement de la reprise du processus de synthèse (fig. 18) donnent à penser que les différences de sensibilité au cancer du foie, observées chez le hamster (forte sensibilité) et chez le rat (faible sensibilité), pourraient s'expliquer davantage par une reconstitution de cette enzyme que par la valeur de son taux naturel. On n'a pas observé de différence de ce genre dans le cas d'une autre DNA-glycosylase, qui assure la réparation de la méthyl-3 adénine et de la méthyl-7 guanine. Nos travaux indiquent également que l'*O*<sup>4</sup>-MeT est réparée par une protéine différente de l'AT, puisqu'on ne constate pas de parallélisme entre la disparition de l'*O*<sup>4</sup>-MeT et l'activité de l'AT. Afin d'étudier plus à fond ces mécanismes de réparation de l'ADN, nous avons isolé, sur des lignées cellulaires de hamsters chinois, des lignées résistantes à la cytotoxicité induite par la MNNG. Ces cellules sont capables de «supporter» des lésions du type *O*<sup>6</sup>-méthylguanine au niveau de leur ADN, lésions qui sont potentiellement létales, sans exprimer d'activité d'alkyltransférase.

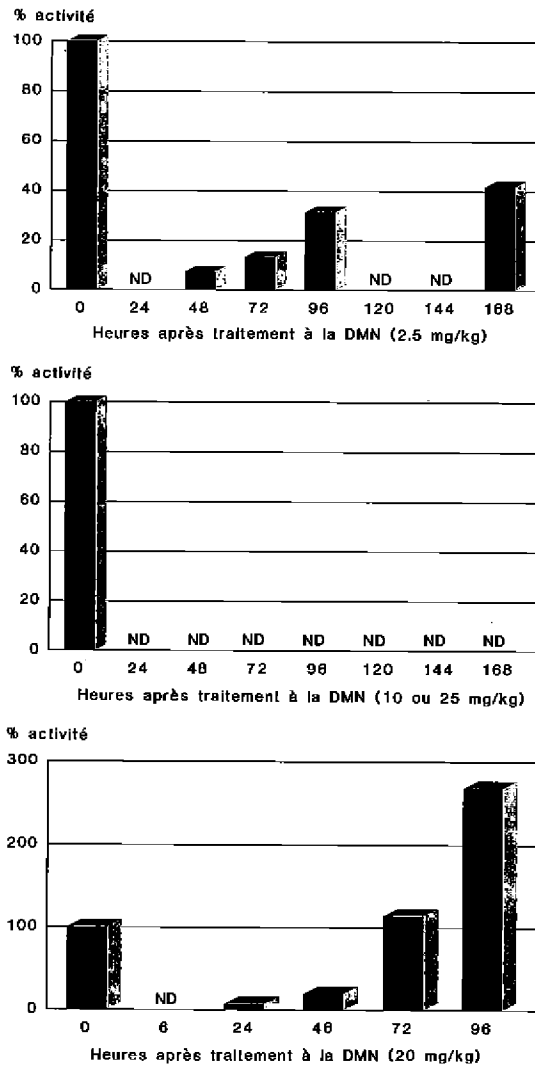


Fig. 18. Récupération de l'activité de l'O-alkylguanine-DNA-alkyltransférase dans le foie de hamsters et de rats.

b) **Modulation par l'alcool des taux d'enzymes de réparation de l'ADN** (D<sup>r</sup> J. Hall, Mlle C. Pezet et Mlle H. Brésil; avec le concours du D<sup>r</sup> P. Beaune, Biochimie pharmacologique et métabolique, faculté de médecine, Enfants Malades, INSERM U 75, Paris, France, et du D<sup>r</sup> B. Holmberg, Institut national de médecine du travail, Solna, Suède)

On a entrepris des études en vue de mesurer la modulation par l'alcool de l'O<sup>6</sup>-méthylguanine-DNA-méthyltransférase (AT) ainsi que des méthylpurine- et uracil-DNA-glycosylases dans

des tissus humains et des tissus de rongeurs. De l'éthanol a été administré aux animaux à raison de 1 % et 3 % pendant une période de deux ans, après quoi on a mesuré les taux d'AT dans des extraits protéiques de foie. Aucune différence significative n'a été constatée en ce qui concerne l'activité de cette enzyme entre les animaux traités et les témoins à la fin de la période de traitement non plus que dans les trois mois qui ont suivi.

**c) Mesure de l'activité de l'*O*<sup>6</sup>-alkylguanine-DNA-alkyltransférase (AT) au moyen d'oligonucléotides (D<sup>r</sup> N. M. Mironov, D<sup>r</sup> C. P. Wild, Mme G. Martel-Planche et D<sup>r</sup> R. Montesano)**

En raison de l'importance que pourrait avoir l'*O*<sup>6</sup>-alkylguanine-DNA-alkyltransférase (AT) du point de vue de la sensibilité humaine aux cancers induits par les agents alkylants, il serait utile de disposer d'une épreuve rapide et sensible pour mesurer l'activité de cette enzyme sur de petits échantillons, par exemple des biopsies ou des lymphocytes du sang périphérique. Ces méthodes pourraient être mises à profit en épidémiologie afin de déterminer le rôle que jouent les agents alkylants dans l'étiologie des cancers humains ainsi qu'en clinique, afin d'apprécier l'opportunité d'une chimiothérapie aux agents alkylants.

Nous avons mis au point une méthode sensible et rapide pour la mesure de l'activité réparatrice de l'AT, qui repose sur l'utilisation de substrats constitués d'oligodésoxynucléotides, suivie d'une immunoprécipitation<sup>17</sup>. Comme substrats, nous avons utilisé des dodécadésoxynucléotides marqués au phosphore-32 et contenant de l'*O*<sup>6</sup>-méthylguanine ou de l'*O*<sup>4</sup>-méthylthymine, produits qui nous ont été fournis par le D<sup>r</sup> P. Swann (University College, Londres, Royaume-Uni). Les produits de réaction des substrats méthylés ou déméthylés ont été séparés par précipitation au moyen d'anticorps très spécifiques.

L'épreuve au moyen des oligodésoxynucléotides a donné les mêmes résultats que la méthode classique qui utilise de l'ADN <sup>3</sup>H-méthylé comme substrat, mais elle s'est révélée plus sensible puisqu'elle ne nécessite que 10 à 100 fois moins de protéine et qu'elle permet de détecter un plus faible niveau d'activité. La technique d'immunoprécipitation a permis une analyse 10 fois plus rapide des échantillons que la séparation par chromatographie en phase liquide à haute performance des oligodésoxynucléotides méthylés et déméthylés. L'association des [<sup>32</sup>P]oligodésoxynucléotides et de l'immunoprécipitation permet donc une mesure rapide et sensible de l'activité de l'AT, méthode qui est susceptible d'être utilisée dans les études épidémiologiques au niveau moléculaire. Cette méthode pourrait également être étendue au dosage *in vitro* d'autres enzymes de réparation de l'ADN.

**d) Réparation des bases alkylées dans les tissus humains (D<sup>r</sup> J. Hall, Mlle H. Brésil, Mlle C. Pezet, Mme G. Martel-Planche, D<sup>r</sup> N. Mironov et D<sup>r</sup> R. Montesano)**

Pour compléter nos travaux sur la recherche des bases alkylées dans l'ADN de tissus humains<sup>18</sup> (voir ci-après), nous procédons au dosage de diverses enzymes de réparation de l'ADN dans plusieurs types de cellules et de tissus humains.

<sup>17</sup> Mironov, N. M., Wild, C. P., Martel-Planche, G., Swann, P. F. & Montesano, R. (1989) *Analyt. Biochem.* (sous presse).

<sup>18</sup> Hall, J., Brésil, H., Martel-Planche, G., Serres, M., Wild, C. P. & Montesano, R. (1989) In: Lambert, M. W., *et al.*, eds, *DNA Repair Mechanisms and their Biological Implications in Mammalian Cells*, New York, Plenum Press (sous presse).

Tableau 38. Activité de l' $O^6$ -alkylguanine-DNA-alkyltransférase (AT), de la 3-méthyladénine- et de la 7-méthylguanine-glycosylase dans des tissus humains et des tissus animaux

Tissus <sup>a</sup>	AT <sup>b</sup>	Glycosylase <sup>b</sup>	
		3-MeA	7-MeG
Foie humain	1,44 ± 0,2	1,19 ± 0,16	0,02 ± 0,01
Œsophage humain	0,40 ± 0,03	N.T.	N.T.
Foie de rat	1,13 ± 0,01	0,54 ± 0,097	0,037 ± 0,003
Foie de hamster	0,191 ± 0,022	0,61 ± 0,148	0,059 ± 0,03

<sup>a</sup> Pour chaque tissu on a examiné plus de trois échantillons

<sup>b</sup> pmol/mg de protéine

N.T. non testé

Nos données montrent que l'activité de l'AT est plus forte dans le foie que dans l'œsophage et que l'activité des glycosylases vis-à-vis de la méthyl-7 guanine est faible (tableau 38). Il s'agit là de données qu'il est important d'évaluer si les taux élevés d'adduits formés par alkylation de l'ADN observés dans les tissus humains (voir section I.2.g) sont imputables à une exposition à des agents extérieurs ou à une réparation défectueuse de l'ADN.

- e) **Corrélation entre les adduits d'alkylation de l'ADN présents dans les lymphocytes périphériques et dans les organes internes** (D<sup>r</sup> P. Degan, D<sup>r</sup> C. P. Wild, Mlle H. Brésil, Mme D. Galendo, Mme M.-P. Cros et D<sup>r</sup> R. Montesano)

On ignore quelle relation existe entre les quantités d'adduits d'alkylation présentes dans l'ADN des lymphocytes périphériques et celles qui sont présentes dans les organes internes. Les premiers travaux portaient sur une comparaison des quantités d'adduits présentes dans l'ADN de foie et de lymphocytes de rats après administration d'une dose unique de nitrosodiméthylamine (NDMA). Les résultats obtenus montrent que les adduits de l'ADN sont présents en quantité analogue dans les lymphocytes et dans le foie, qui constitue l'organe cible lorsqu'on induit la formation de tumeurs par exposition chronique à la NDMA<sup>19</sup>. En outre, après exposition quotidienne répétée à 1 mg/kg de NDMA cinq jours par semaine pendant trois semaines, on a constaté que les teneurs en 7-MeG étaient encore analogues dans les lymphocytes et le foie (fig. 19). Nous développons actuellement nos travaux pour étudier a) la relation foie/lymphocyte à des doses beaucoup plus faibles d'administration chronique de NDMA (aux alentours de 100 mg/kg) et b) la relation entre les quantités d'adduits lymphocytaires et les quantités présentes dans les viscères lorsqu'on utilise des cancérogènes ayant d'autres organes cibles que le foie, comme la (*N*-nitroso-méthylamino)-4 (pyridyl-3)-1 butanone-1 (NNK) et la procarbazine, un agent chimiothérapique.

<sup>19</sup> Degan, P., Montesano, R. & Wild, C. P. (1989) *Cancer Res.*, **48**, 5065-5070.

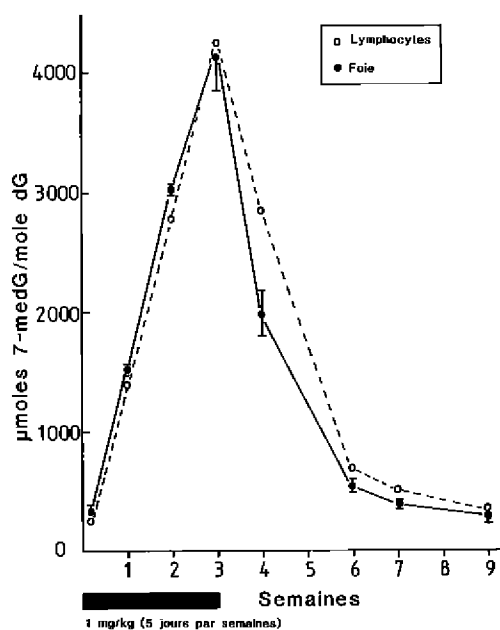


Fig. 19. Quantités de 7-MedG présentes après exposition répétée à la nitrosodiméthylamine.

- f) **Mise au point d'une méthode de dosage de la méthyl-7 désoxyguanosine (7-MedG) dans l'ADN de cellules humaines** (D<sup>r</sup> C. P. Wild et Mlle A. Munni; avec le concours du D<sup>r</sup> J. M. Boyle et du D<sup>r</sup> D. P. Cooper, Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester, Royaume-Uni)

La 7-MedG devrait constituer un indicateur intéressant de l'exposition aux agents méthylants présents dans le milieu du fait qu'elle se forme en grandes quantités (70 à 80% de la méthylation totale) comparativement à l'*O*<sup>6</sup>-MedG (moins de 10%) et qu'elle n'est réparée que lentement (voir section c). Toutefois, la méthyl-7 guanosine (7-MerG) est un constituant normal de l'ARNt, présent en quantités importantes (une 7-MerG pour 350 bases) et elle serait également reconnue par les anticorps spécifiques de la 7-MedG. Il est donc nécessaire de purifier soigneusement l'ADN de tout ARN avant de procéder à la détermination de la 7-MedG. Cette purification a pu être réalisée en traitant abondamment l'ADN avec des RNases et en utilisant une colonne d'affinité au borate qui fixe spécifiquement les ribonucléosides à l'exclusion des désoxyribonucléosides. Ces techniques, auxquelles s'ajoutent deux étapes chromatographiques et une épreuve ELISA, ont permis la détermination de la 7-MedG dans l'ADN humain (voir section g).

Parallèlement, nous avons mis au point des anticorps monoclonaux dirigés contre la forme de la 7-MedG à cycle imidazole ouvert, anticorps qui sont actuellement utilisés pour préparer des colonnes d'affinité nécessaires à la purification des adduits de la MedG avant chromatographie. Cette méthode a été appliquée à la *O*<sup>6</sup>-MedG et nous l'utilisons actuellement sur des échantillons d'ADN hydrolysés.

**g) Localisation immunocytochimique des adduits de l'ADN (D<sup>r</sup> V. Krutovskikh et D<sup>r</sup> C. P. Wild)**

On a déjà montré que les anticorps dirigés contre l'*O*<sup>6</sup>-MedG et la 7-MedG pouvaient, après coloration à l'immunoperoxydase, permettre la visualisation des adduits dans des coupes de tissus de rats traités par divers agents méthylants<sup>20</sup>. C'est au moyen de cette méthode que nous cherchons à voir s'il existe une différence entre les cellules du point de vue de la formation et de l'élimination des adduits, en utilisant comme modèle de cancérogenèse celle qui est induite par la diméthylhydrazine dans le côlon des souris AKR, DBA/2 et SWR, qui sont plus ou moins sensibles à l'induction de cette tumeur. C'est ainsi que nous procéderons pour déterminer dans quelle mesure cette méthodologie générale permet d'évaluer l'exposition aux cancérogènes dans les tissus humains.

**h) Application des titrages immunologiques à la recherche des bases méthylées dans les cellules humaines (D<sup>r</sup> C. P. Wild, Mlle A. Munnia et D<sup>r</sup> R. Montesano)**

La quantité d'adduits de l'ADN à un instant donné intègre un certain nombre de variables telles que l'exposition effective, l'absorption et la distribution dans l'organisme, l'activation caractéristique du tissu en cause, la stabilité chimique des métabolites et des adduits, l'efficacité des enzymes de réparation et la réplication de l'ADN. Ces variables peuvent à leur tour être sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux et, dans le cas des nitrosamines, de facteurs susceptibles de stimuler ou d'inhiber la formation *in vivo* de ces cancérogènes. Le fait que la formation de ces adduits de l'ADN constitue le maillon final d'un enchaînement complexe d'événements rend cette méthodologie particulièrement informative pour ce qui est de l'évaluation des différences relevées à cet égard entre individus ou populations. Nos travaux ont pour principaux objectifs *a)* de déterminer si ces adduits anormaux sont présents dans les tissus humains et en quelles proportions; *b)* de déterminer si les quantités mesurées sont imputables à une exposition reconnue ou suspectée à des facteurs extérieurs; *c)* d'étudier s'il existe entre habitants de régions géographiques où le risque de tel ou tel cancer n'est pas le même, des variations dans la quantité de ces adduits; *d)* de déterminer dans quelle mesure les quantités d'adduits peuvent varier au niveau individuel. Les résultats obtenus jusqu'ici pour ce qui est de la présence d'*O*<sup>6</sup>-MedG dans les tissus humains sont récapitulés à la figure 20 qui donne également, à titre de comparaison, les résultats obtenus par d'autres laboratoires<sup>21,22</sup>.

*i) Cellules de la muqueuse buccale provenant de fumeurs de cigarettes et de non-fumeurs (avec le concours du D<sup>r</sup> H. Stich, British Columbia Cancer Research Centre, Vancouver, Canada)*

On a analysé l'ADN des cellules de la muqueuse buccale de fumeurs et de non-fumeurs pour y rechercher la présence de bases méthylées<sup>23</sup>. Les fumeurs du sexe masculin étaient âgés en

<sup>20</sup> Van Benthem, J., Wild, C. P., Vermeulen, E., Winterwerp, H. H. K., Den Engelse, L. & Scherer, E. (1988) In: Bartsch, H., Hemminki, K. & O'Neill, I. K., eds, *Methods for Detecting DNA Damaging Agents in Humans: Applications in Cancer Epidemiology and Prevention* (CIRC, Publication scientifique N° 89), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 102-106.

<sup>21</sup> Saffhill, R., Badawi, A. F. & Hall, C. N. (1988) In: Bartsch, H., Hemminki, K. & O'Neill, I. K., eds, *Methods for Detecting DNA Damaging Agents in Humans: Applications in Cancer Epidemiology and Prevention* (CIRC, Publication scientifique N° 89), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 301-305.

<sup>22</sup> Foiles, P. G., Miglietta, L. M., Akerkar, S. A., Everson, R. B. & Hecht, S. S. (1988) *Cancer Res.*, **48**, 4184-4188.

<sup>23</sup> Wild, C. P., Stich, H. F. & Montesano, R. (1989) *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **30**, 318.



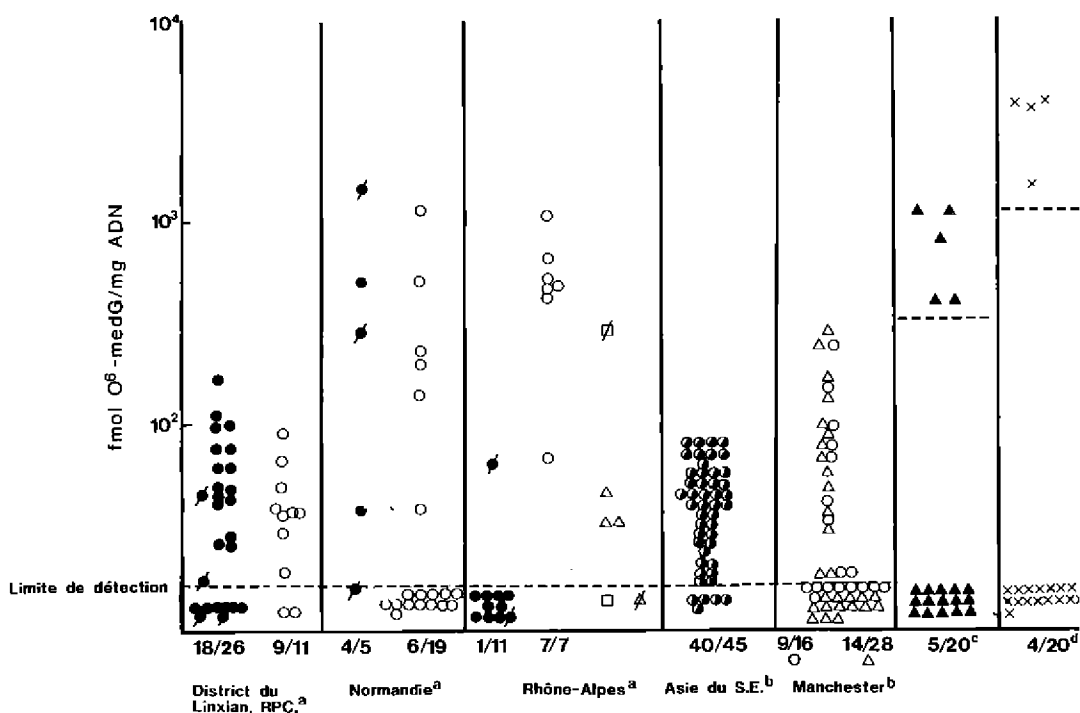


Fig. 20. Fréquence des échantillons de tissus humains positifs et leur teneur en  $O^6$ -méthyldésoxyguanosine ● œsophage, ○ estomac, ▲ placenta, △ côlon, □ foie, x muqueuse buccale. Les symboles barrés représentent des échantillons de tumeurs.

moyenne de  $43,2 \pm 11,2$  ans, consommaient  $30,0 \pm 13,6$  cigarettes sans filtre par jour et avaient fumé pendant  $26,7 \pm 12,6$  années. Les fumeurs n'avaient pas consommé de boissons alcooliques dans les un à trois mois précédant le prélèvement de muqueuse buccale. Les non-fumeurs et les non-buveurs étaient âgés en moyenne de  $39,8 \pm 10,6$  ans. Les échantillons de muqueuse ont été prélevés par exfoliation sur chaque fumeur et chaque non-fumeur en pratiquant 12 à 14 écouvillonnages de la paroi buccale à quatre jours d'intervalle. Au total, 27 échantillons d'ADN (40 à 350  $\mu\text{g}$  d'ADN par échantillon) provenant de 20 fumeurs et de 7 non-fumeurs ont été examinés jusqu'ici: aucun adduit de  $O^6$ -MedG n'a été décelé chez les non-fumeurs alors que chez les fumeurs, on notait dans 4 échantillons sur 20 la présence d' $O^6$ -MedG dans les proportions respectives de 2,2, 5,4, 5,9 et 7,0  $\mu\text{mol/mol}$  de dG. Par contre, la 7-MedG était présente dans presque tous les échantillons provenant de fumeurs et de non-fumeurs en quantités allant jusqu'à 100 fois celles d' $O^6$ -MedG. Les quantités de 7-MedG relevées chez les non-fumeurs paraissent trop fortes pour être d'origine alimentaire. Il est probable que cet ADN était contaminé par de l'ADN bactérien et nous poursuivons nos travaux afin de déterminer si la 7-MedG est un constituant normal de l'ADN bactérien.

- ii) *ADN provenant des lymphocytes du sang périphérique de fumeurs (avec le concours du Dr A. Likhachev, Institut de recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS)*

On a dosé la 7-MedG et la *O*<sup>6</sup>-MedG dans des échantillons d'ADN provenant de lymphocytes périphériques de 11 donneurs qui étaient également fumeurs. Contrairement à ce qui avait été observé dans l'ADN des cellules de la muqueuse buccale, cet ADN ne contenait pas d'*O*<sup>6</sup>-MedG et la 7-MedG n'était présente que dans trois échantillons. En outre, la proportion de 7-MedG était beaucoup plus faible (9–37  $\mu\text{mol}$  de 7-MedG/mol dT) que dans les cellules de la muqueuse buccale. Nous développons actuellement ces travaux afin de comparer les résultats obtenus avec les données relatives à l'ADN des non-fumeurs, mais d'ores et déjà, nos résultats montrent qu'il est possible d'utiliser l'ADN des leucocytes dans ce type d'étude. Parallèlement, nous avons procédé au dosage de diverses enzymes de réparation dans les mêmes échantillons de sang.

- iii) *Tissu pulmonaire* (avec le concours du D<sup>r</sup> J. Pontén, Département d'anatomo-pathologie, Université d'Uppsala, Suède, du D<sup>r</sup> C. C. Harris et du D<sup>r</sup> A. Weston, Laboratory of Human Carcinogenesis, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique)

Deux études sont actuellement en cours qui visent à déterminer la proportion d'adduits de méthylation dans des échantillons chirurgicaux de tissu pulmonaire prélevés sur des fumeurs et des non-fumeurs.

La première étude porte sur des échantillons de tissu pulmonaire périphérique humain prélevés lors de l'autopsie de victimes d'accident ayant des antécédents de tabagisme et des antécédents professionnels connus. L'ADN a été analysé pour y rechercher, outre de l'*O*<sup>6</sup>-MedG et de l'*O*<sup>6</sup>-éthyl-désoxyguanosine, des adduits du benz[*a*]pyrène et de l' amino-4 biphényle. En ce qui concerne l'*O*<sup>6</sup>-MedG, on a procédé par titrage radioimmunologique et postmarquage au <sup>32</sup>P, cette dernière technique étant plus sensible qu'un simple titrage radioimmunologique lorsqu'on ne dispose que de petites quantités d'ADN (<100  $\mu\text{g}$ ). L'*O*<sup>6</sup>-MedG et l'*O*<sup>6</sup>-EtdG ont été décelées par postmarquage au <sup>32</sup>P dans tous les échantillons à des teneurs de 0,1 à 5,2  $\mu\text{mol}$  d'adduit/mol dG. Toutefois, aucune corrélation n'a été observée entre ces valeurs et le nombre estimatif d'années-paquets ou la présence des autres adduits dosés. Ces travaux se poursuivent par d'autres analyses portant sur la 7-MedG.

La deuxième étude a porté sur des prélèvements chirurgicaux de tissu pulmonaire périphérique et bronchique provenant de malades atteints de cancers du poulmon. Sur les cinq premiers échantillons étudiés, deux contenaient des quantités décelables de 7-MedG (respectivement 6 et 17  $\mu\text{mol}$ /mol de dT). Ces études préliminaires montrent donc que les taux d'alkylation au niveau pulmonaire sont semblables à ceux que l'on observe dans les leucocytes du sang périphérique mais ne correspondent pas aux valeurs élevées mesurées dans les cellules de la muqueuse buccale.

- i) **Recherche de bases méthylées chez des sujets soumis à une chimiothérapie** (D<sup>r</sup> C. P. Wild, Mlle A. Munnia, D<sup>r</sup> M. Klaude et D<sup>r</sup> R. Montesano)

Des recherches à long terme sont en cours afin d'étudier l'intérêt biologique de divers paramètres chez les cancéreux qui risquent de faire un deuxième cancer à la suite d'une chimiothérapie (voir section I.2.d). Au cours d'une étude pilote sur des cancéreux, nous avons recherché, dans les lymphocytes ainsi que dans l'ensemble des leucocytes, la présence de bases nucléiques méthylées après une chimiothérapie à la procarbazine, à la dacarbazine et à la *N*-nitroso-*N*-méthylurée. Ces analyses permettent d'obtenir la dose biologique efficace au niveau individuel, dose qui peut être reliée à d'autres modifications au niveau moléculaire et cellulaire, ce qui donne un éclairage nouveau à l'histoire naturelle de la maladie. En outre, le taux d'adduits de l'ADN et sa capacité de

réparation chez un individu donné peuvent être utiles pour évaluer l'efficacité du traitement. Des études sur des animaux de laboratoire sont également en cours en vue de valider ces méthodes.

i) *Procarbazine* (avec le concours du D<sup>r</sup> J. Kaldor)

Des lymphocytes provenant d'une première série de dix malades ont été analysés avant chimiothérapie de type MOPP (avec de la procarbazine) et après cette chimiothérapie. On n'a pas décelé la présence d'*O*<sup>6</sup>-MedG avant ni après le traitement sauf chez un malade chez qui on a décelé 2,3 µmol d'*O*<sup>6</sup>-MedG par mol de dG après le traitement. C'était le seul malade chez qui on avait prélevé des leucocytes correspondant à l'ensemble de la série blanche et la sensibilité du dosage se trouvait donc être 2 à 10 fois meilleure que lorsque l'on ne disposait que de lymphocytes. Nous étudions actuellement une autre série de malades chez lesquels nous pratiquons a) un prélèvement de l'ensemble des leucocytes et b) une analyse de la 7-MedG afin d'accroître la sensibilité de nos mesures.

ii) *N-Nitroso-N-méthylurée* (avec le concours du D<sup>r</sup> A. Likhatchev et du D<sup>r</sup> M. Gerchanovitch, Institut de recherches oncologiques N. N. Petrov, Léningrad, URSS)

La *N*-nitroso-*N*-méthylurée (NMU) est un agent méthyliant plus puissant que la procarbazine et qui, contrairement à ce dernier produit, n'a pas besoin d'être métabolisé pour endommager l'ADN. Dans ces conditions, il est bien plus aisé de déceler des adduits méthylés dans le sang périphérique.

Nous avons obtenu de l'ADN de leucocytes périphériques par prélèvement sur des cancéreux traités par voie intraveineuse avec 300 ou 600 mg de NMU. Nous avons décelé la présence de 7-MedG et *O*<sup>6</sup>-MedG chez tous les malades et constaté l'existence d'une relation constante entre la dose thérapeutique et les taux d'alkylation. Chez les malades qui recevaient une dose unique de NMU, le rapport *O*<sup>6</sup>-MedG:7-MedG était de 0,049-0,120 et les taux de 7-MedG étaient de 150 à 1150 µmol d'adduits par mole de dG<sup>24</sup>.

#### 4. MÉCANISMES ET SYSTÈMES DE MESURE DE LA PROMOTION TUMORALE

a) **Régulation de l'expression des oncogènes cellulaires au cours de la différenciation des cellules de l'érythroleucémie de Friend et son inhibition par des promoteurs tumoraux** (Mlle L. Girolodi, D<sup>r</sup> M. Hollstein, D<sup>r</sup> H. Nakazawa et D<sup>r</sup> H. Yamasaki)

Des promoteurs tumoraux tels que les esters de phorbol et certains produits d'oncogènes partagent la propriété de moduler divers programmes de différenciation cellulaire. Lors d'études antérieures portant sur les corrélats moléculaires de la différenciation induite par l'hexaméthylène-bisacétamide (HMBA) et l'inhibition par le TPA de la différenciation des cellules de l'érythroleucémie de Friend, nous avons constaté que les oncogènes nucléaires *c-fos*, *c-myc* et *c-myb* s'exprimaient lors de l'inhibition de la différenciation des cellules de Friend qui s'accompagne d'un effet de promotion tumorale<sup>25</sup>, aucun de ces oncogènes n'étant impliqué de façon déterminante

<sup>24</sup> Wild, C. P., Degan, P., Brésil, H., Serres, M., Montesano, R., Gerchanovitch, M. & Likhachev, A. (1988) *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **29**, 260.

<sup>25</sup> Girolodi, L., Hollstein, M. & Yamasaki, H. (1988) *Carcinogenesis*, **9**, 817-821.

dans la promotion tumorale. Pour identifier les gènes qui jouent un rôle déterminant dans ce système, nous avons procédé aux études suivantes en utilisant des cellules à différenciation obligée (HTC12 cultivées en permanence en présence d'HMBA et de TPA) et des cellules à différenciation non obligée.

Le *c-vav* (*onc-F*) est un nouvel oncogène nucléaire supposé qui s'exprime universellement dans les cellules hématopoïétiques; il se pourrait que son expression intervienne dans l'entretien de la prolifération des tissus hématopoïétiques<sup>26</sup>. Tout au long de la différenciation des cellules de Friend, l'expression du *c-vav* s'est révélée stable et n'a pas été modulée par le TPA. Elle se distingue en cela de l'expression des autres oncogènes nucléaires. Il n'y a pas eu d'expression décelable du *c-vav* dans les cellules à différenciation obligée (HTC12), ce qui donne à penser qu'il y a peut-être une association entre le *c-vav* et la différenciation obligée des cellules de Friend.

*spi-1* 1. L'accroissement de l'expression de ce gène est corrélé avec le réarrangement qui résulte de l'intégration du virus de Friend; aussi le gène a-t-il peut-être pour fonction de bloquer la différenciation<sup>27</sup>. Nos résultats montrent que le TPA ne module pas l'expression de ce gène dans les cellules de Friend. Il est donc probable que le *spi-1* n'intervient pas dans l'inhibition de ces cellules par le TPA.

**b) Régulation de l'expression de la  $\beta$ -globine dans les cellules de l'érythroleucémie de Friend et sa modulation par le TPA (Mlle L. Giroldi, D<sup>r</sup> M. Hollstein et D<sup>r</sup> H. Yamasaki)**

La présence d'une forte proportion de méthyl-5 cytosine dans l'ADN est souvent liée à une réduction de l'expression génique. La  $\beta$ -globine est un important produit de transcription dans la différenciation des cellules de Friend et on a observé une hypométhylation de son gène dans les cellules à différenciation obligée (HTC12), comparativement aux cellules à différenciation non obligée. Nous en avons conclu que dans ces cellules, l'hypométhylation de la région du gène de la  $\beta$ -globine correspond à un état d'amorçage; en d'autres termes, du fait de la différenciation obligée, le gène de la  $\beta$ -globine serait prêt à être transcrit à un rythme élevé. Toutefois, nous n'avons décelé aucun transcrite de  $\beta$ -globine dans le cytoplasme de ces cellules. On peut donc penser que le TPA bloque l'expression du gène de la  $\beta$ -globine après initiation de la transcription.

Pour vérifier cette hypothèse, nous avons monté des expériences pour observer la transcription de la  $\beta$ -globine dans des noyaux isolés de cellules à différenciation obligée. Nous n'avons pas observé l'expression de cette protéine dans ces noyaux (fig. 21). Nos résultats incitent donc à penser que le blocage de l'expression de la  $\beta$ -globine dans les cellules à différenciation obligée se produit avant même l'initiation de la transcription.

**c) Recherche des facteurs de croissance qui modulent la transformation cellulaire (M. J.-L. Klein et D<sup>r</sup> H. Yamasaki; avec le concours du D<sup>r</sup> J.-L. Tayot, IMEDX, Lyon, France)**

Dans le but de caractériser les facteurs endogènes de promotion et d'inhibition tumorales, nous utilisons du placenta humain comme source de matériel biologique car il devrait contenir des facteurs de croissance qui jouent un rôle important dans la régulation de l'embryogenèse et du

<sup>26</sup> Katsav, S., Martin-Zanca, D. & Barbacid, M. (1989) (soumis pour publication).

<sup>27</sup> Moreau-Gachelin, F., Tavittian, A. & Tambourin, P. (1988) *Nature*, 331, 277-280.

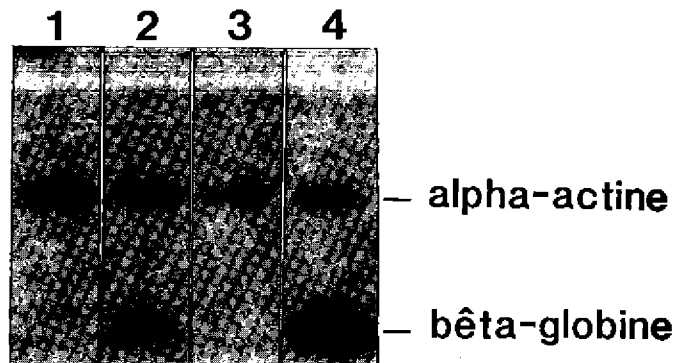


Fig. 21. Transcription génique dans des noyaux isolés de cellules de Friend à différents stades de différenciation. 1: cellules humaines HL60 (non érythroïdes). 2: cellules proliférantes de Friend (TS19 101). 3: cellules proliférantes de Friend à différenciation obligée (HTC12). 4: cellules de Friend différenciées (TS19 101)

développement fœtal, facteurs qui pourraient être normalement impliqués dans le processus de cancérogenèse<sup>28,29</sup>.

Nous avons d'abord analysé un extrait placentaire à la recherche d'une activité de promotion tumorale en utilisant un système de transformation cellulaire en deux étapes BALB/c 3T3 1-1. Après initiation des cellules BALB/c 3T3 1-1 avec 1 µg/ml de méthyl-3 cholanthrène (MC), nous avons constaté que leur exposition à l'extrait placentaire (30 µg/ml de protéine) pendant quatre semaines accroissait le nombre de foyers de transformation d'un facteur 4 à 5, comparativement aux cellules exposées au méthylcholanthrène seul. Lorsque les cellules n'ayant pas subi d'initiation étaient cultivées en présence de l'extrait placentaire seul, on n'observait pas d'augmentation sensible des foyers de transformation. La purification de l'extrait placentaire par chromatographie d'affinité a montré que plusieurs facteurs présents dans le placenta pouvaient être à l'origine de cette activité de promotion. En outre, l'extrait provoquait la croissance des cellules non tumorigènes en gélose molle (lignées cellulaires BPNi et NRK) et se révélait mitogène pour les cellules BALB/c 3T3 1-1.

En second lieu, nous avons observé que ce même extrait placentaire présentait une forte activité inhibitrice de la croissance vis-à-vis des lignées cellulaires transformées en gélose molle (50% d'inhibition en présence de 10µg/ml de protéine). Les lignées cellulaires utilisées étaient des BALB/c 3T3 1-1 transformées par l'oncogène *EJ-ras* ainsi que la lignée cellulaire A2182 (épithélioma spinocellulaire pulmonaire) qui sont respectivement représentatives de fibroblastes et de cellules épithéliales transformées. Toutefois, lorsqu'on l'ajoutait à une culture monocouche de l'un ou l'autre de ces types de cellules, l'extrait placentaire n'était pas cytotoxique mais présentait plutôt un léger effet mitogène. Cette absence de toxicité a été confirmée par mesure de l'efficacité d'étalement.

Nos résultats indiquent que les fractions placentaires humaines obtenues par extraction à l'acide et à l'alcool présentent une activité de promotion et d'inhibition tumorales. Nous procédons actuellement à une purification plus poussée de ces facteurs et à l'étude de leurs relations avec des facteurs de croissance connus tels que le TGF-β, le FGF, etc.

<sup>28</sup> Hamel, E., Martel, N., Tayot, J.-L. & Yamasaki, H. (1984) *Carcinogenesis*, **5**, 15-21.

<sup>29</sup> Hamel, E., Tayot, J.-L. & Yamasaki, H. (1988) *Biochim. Biophys. Acta*, **970**, 172-176.

- d) **Possibilité d'utiliser le blocage de la communication intercellulaire comme épreuve rapide de dépistage de l'activité de promotion tumorale des substances chimiques présentes dans l'environnement** (D<sup>r</sup> D. J. Fitzgerald, D<sup>r</sup> S. H. H. Swierenga, Mme C. Piccoli, M. F. Kato et D<sup>r</sup> H. Yamasaki; avec le concours des chercheurs suivants: D<sup>r</sup> H. Fujiki et D<sup>r</sup> T. Sugimura, Centre national du cancer, Tokyo; D<sup>r</sup> K. Linnainmaa, Institut de médecine du travail, Helsinki; D<sup>r</sup> L. W. Robertson, University of Kentucky, Lexington, KY, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> J. DiGiovanni, University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center, Smithville, TX, Etats-Unis d'Amérique)

Nous continuons à étudier l'hypothèse selon laquelle l'inhibition de la communication au niveau des canaux de jonction intercellulaire est une caractéristique partagée par un grand nombre de promoteurs tumoraux<sup>30</sup>. L'épreuve de mesure de la communication jonctionnelle par transfert d'un colorant fluorescent est utilisable avec n'importe quel type de cellule et nous étudions actuellement des cellules qui sont la cible de divers promoteurs. Le tableau 39 donne la liste de ces

Tableau 39. Composés dont on a étudié au CIRC en 1988–89 les effets, par microinjection de jaune Lucifer, sur la communication intercellulaire par les canaux de jonction (CICJ).

Composé	Promotion <i>in vivo</i>	Types de cellules utilisées dans l'épreuve CICJ <sup>a</sup>	Inhibition de la communication
TPA	+	NHEK, HLE, HMC	+
Phénobarbital	+	V79	+
		HLE normal	–
		HLE-SV40 trans.	+
		Rat Hep (co-culture avec 3T3)	+
		3T3 (co-culture avec Hep de rat)	–
		RLE	–
Anthraline	+	V79	–
		NMEK	+
pH élevé	+	3T3	+
Ascorbate	+	3T3	–
Uracile	+	3T3	–
Acide okadaïque	+ <sup>b</sup>	NMEK, NHEK	–
Amiante (chrysotyle)			
Amiante (amosite)			
Fibres de verre		HMC, RLE	–
3,3',4,4'-PCB	+	HLE, V79, NHEK	–
2,2',4,4',5,5'-PCB	+	HLE, V79, NHEK	+
2,3,4,4',5-PCB	+	HLE, V79, NHEK	+
2,2',5,5'-PCB	–	HLE	±
		NHEK	+

<sup>a</sup> V79: fibroblastes V79 de hamster de Chine; HLE: cellules épithéliales de foie humain (bilaires); HEP de rat: hépatocytes primaires de rat; 3T3: fibroblastes BALB/c 3T3; NMEK: kératinocytes épidermiques normaux de souris; NHEK: kératinocytes épidermiques humains normaux; HMC: cellules mésothéliales humaines; RLE: cellules épithéliales de foie de rat (bilaires).

<sup>b</sup> Cancérogènes pour l'homme.

<sup>30</sup> Zeilmaker, M. J. & Yamasaki, H. (1986) *Cancer Res*, **46**, 6180–6186.

composés et indique leurs effets sur l'inhibition de la communication jonctionnelle (CICJ), dans les différents types de cellules que nous avons récemment étudiées. Certains de ces composés présentent une spécificité tissulaire. Par exemple le phénobarbital, qui est un promoteur du cancer du foie chez le rat, inhibe la communication entre hépatocytes-cibles mais n'agit pas sur les cellules épithéliales du foie (cellules biliaires) ni sur les cellules 3T3. L'anthaline, promoteur de cancers cutanés chez la souris, n'inhibe pas la communication dans les fibroblastes V79 mais agit en revanche sur les kératinocytes primaires de souris, encore que sa cinétique d'inhibition diffère de celle du TPA. Quoi qu'il en soit, l'absence d'une corrélation parfaite entre l'activité promotrice de certaines substances *in vivo* et l'activité manifestée dans l'épreuve CICJ peut être due: i) à l'utilisation de cellules qui ne sont pas normalement la cible de ces substances (avec les polychlorobiphényles par exemple, de hépatocytes primaires humains ou murins); ii) à une simulation insuffisante de l'environnement réel *in vivo* (par exemple l'uracile, qui est un promoteur des tumeurs vésicales chez le rat, agit probablement en induisant la formation de calculs vésicaux qui jouent à leur tour le rôle de promoteurs physiques; cette situation ne peut pas être simulée *in vitro*); iii) au fait que les modes d'action varient probablement selon la nature du promoteur. Nous continuons à expérimenter cette épreuve afin d'élargir la base de données qui sera utilisée pour juger de sa valeur dans l'évaluation rapide des promoteurs tumoraux.

e) **Protéines cibles de la protéine-kinase C dans la cancérogenèse cutanée chez la souris**  
(D<sup>r</sup> T. Kuroki, Institut des sciences médicales, Université de Tokyo)

Afin d'étudier les mécanismes de la promotion tumorale cutanée *in vivo*, nous avons étudié l'activation de la protéine-kinase C et la phosphorylation des protéines épidermiques qui en résultent, en procédant à des applications topiques d'acétate-13 de 12-O-tétradécanoylphorbol (TPA) sur la peau de souris. Dans la peau non traitée, on constate qu'environ 75% de l'activité de la protéine-kinase C se retrouvent dans la fraction cytosolique, le reste étant associé à la fraction membranaire. Après traitement par le TPA, nous avons constaté que l'activité de la fraction

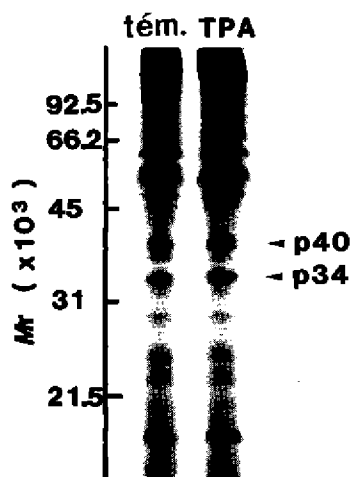


Fig. 22. Autoradiographie de protéines épidermiques marquées au phosphore-32, isolées de la peau de souris traitées à l'acétone (à gauche) ou avec 5 µg de TPA (à droite).

cytosolique tombait en 15 minutes à environ 50% de sa valeur chez les témoins, avec augmentation concomitante au niveau de la fraction membranaire.

Pour étudier la phosphorylation des protéines épidermiques, nous avons procédé au clampage de la peau dorsale des souris au moyen d'une pince linguale annulaire et nous avons injecté du phosphate marqué au  $^{32}\text{P}$  dans la zone clampée, sur laquelle nous avons ensuite appliqué le TPA. Comme le montre la figure 22, le traitement par le TPA *in vivo* a provoqué le quasi-doublement du taux de phosphorylation des protéines épidermiques de masse relative 34 000 et 40 000 et de point isoélectrique 4,7-5,1 et 5,2-6,2 (p34 et p40 respectivement). La phosphorylation de ces protéines a été également stimulée par la téléocidine B. En présence d'inhibiteurs de la protéine-kinase C, comme la chlorpromazine, la quercétine et la staurosporine, on a observé une inhibition de l'accroissement de la phosphorylation de la p34 et de la p40 consécutif à l'application de TPA. En outre, la p34 et la p40 ont été phosphorylées par une protéine-kinase purifiée dans un système acellulaire. Cependant, ces protéines n'ont pas été mises en évidence dans des lignées fibroblastiques en culture traitées par le TPA, ce qui pourrait s'expliquer par une spécificité tissulaire des substrats de la protéine-kinase C.

Maintenant que nous avons purifié et séquencé les protéines p34 et p40, nous allons en étudier la nature et le rôle dans la promotion tumorale.

## 5. LE RÔLE DE LA COMMUNICATION INTERCELLULAIRE DANS LA CANCÉROGÈNE

Le rôle de la communication intercellulaire par canaux de jonction (CICJ) (ou communication intercellulaire par jonctions ouvertes) dans la cancérogenèse n'avait été étudié jusqu'ici dans les laboratoires du CIRC que sur des modèles cellulaires en culture par la seule mesure de la communication après microinjection et transfert d'un colorant. Grâce aux sondes moléculaires qui sont désormais disponibles, nous pouvons utiliser l'ADNc pour mesurer l'expression des gènes qui codent pour les protéines des canaux de jonction et localiser ces protéines aux niveaux tissulaire et cellulaire au moyen d'anticorps spécifiques<sup>31</sup>. On peut ainsi étudier l'expression des gènes et la localisation des canaux de jonction non seulement en cultures cellulaires mais également dans des échantillons de tissu prélevés directement sur des animaux d'expérience ou des sujets humains.

- a) **Réduction à spécificité tissulaire de l'ARNm dans les canaux de jonction en présence de phénobarbital agissant comme promoteur des tumeurs hépatiques (D<sup>r</sup> M. Mesnil, D<sup>r</sup> D. J. Fitzgerald et D<sup>r</sup> H. Yamasaki)**

Comme on a de très bonnes raisons de penser qu'une inhibition de la communication intercellulaire par les canaux de jonction intervient dans le mécanisme de la transformation cellulaire et de la promotion tumorale, nous avons étudié l'effet d'un promoteur des tumeurs hépatiques chez le rat *in vivo*, le phénobarbital, sur l'expression du gène qui code pour une protéine des canaux de jonction, la connexine 32. Nous avons procédé à l'administration systématique de phénobarbital à des rats dans leur eau de boisson et procédé à des prélèvements d'organes à divers intervalles de temps. En utilisant une sonde d'ADNc correspondant au gène de la protéine des canaux de jonction

<sup>31</sup> Hertzberg, E. & Johnson, R. G., eds (1988) *Gap Junctions*, New York, Alan R. Liss.



et en procédant à un transfert de Northern, nous avons constaté qu'au bout de 4 et 11 semaines d'exposition, l'expression de ce gène était fortement et spécifiquement réduite dans le foie<sup>32</sup>. Il semblerait donc que le phénobarbital affecte la communication intercellulaire par les canaux de jonction en perturbant l'expression d'un gène spécifique qui commande la synthèse d'une protéine de ces canaux. Nous allons maintenant étendre nos travaux à d'autres promoteurs tumoraux agissant sur le foie de rat.

**b) Taux d'ARNm au niveau des canaux de jonction dans des tumeurs hépatiques chez le rat**  
(D<sup>r</sup> D. J. Fitzgerald, D<sup>r</sup> M. Oyamada, D<sup>r</sup> M. Mesnil et D<sup>r</sup> H. Yamasaki; avec le concours du H. Tsuda et du D<sup>r</sup> N. Ito, Université de Nagoya, Japon)

Après avoir induit des nodules précancéreux, des adénocarcinomes et des carcinomes hépatocellulaires dans le foie de rats au moyen de nitrosodiéthylamine et de nitrosoéthylhydroxyéthylamine, nous avons constaté que l'expression du gène commandant la synthèse de la protéine des canaux de jonction y était invariablement réduite, et souvent ramenée à un niveau indétectable (fig. 23)<sup>33</sup>. Ce phénomène pourrait expliquer la réduction de la capacité de CICJ que l'on constate dans les cellules hépatiques précancéreuses et cancéreuses. Dans le foie du rat, cette réduction de l'expression génique paraît donc caractériser à la fois la promotion tumorale et le phénotype transformé.

**c) Analyse des protéines des canaux de jonction et de l'ARNm correspondant dans des tumeurs hépatiques humaines** (D<sup>r</sup> M. Oyamada, D<sup>r</sup> V. Krutovskikh et D<sup>r</sup> H. Yamasaki; avec le concours du D<sup>r</sup> C. Partensky, hôpital Edouard Herriot, Lyon)

On n'a pas relevé de différence entre les carcinomes hépatocellulaires et le tissu sain environnant en ce qui concerne l'expression du gène de la protéine des canaux de jonction. Toutefois, une analyse immunohistochimique utilisant un anticorps spécifique de la protéine des canaux de jonction de 32 kDa a montré que les sites antigéniques étaient un peu plus rares et redistribués dans les tumeurs. Ainsi, dans les tumeurs hépatiques humaines, la perturbation de la communication

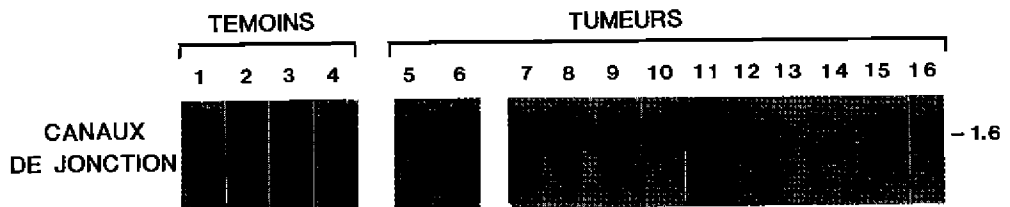


Fig. 23. Autoradiographie montrant les taux d'ARNm correspondant aux protéines des canaux de jonction (connexine 32) dans des hépatocytes de rats normaux et cancéreux. Après initiation par la NDEA, les animaux ont été exposés à de l'acétylamino-2 fluorène et à du tétrachlorure de carbone. En (1) foie de rat non traité; en (2) foie d'apparence normale après trois mois de traitement par la NDEA; en (3) et (4) tissus d'apparence normale entourant de grands nodules hyperplasiques (voir 8 et 15); en (5) autoradiographie effectuée à partir d'un ensemble de nodules de diamètre 3 à 6 mm; en (6) autoradiographie effectuée à partir d'un ensemble de nodules d'un diamètre de 8 à 11 mm; en (7), (8), (13) à (16) nodules d'un diamètre de 1,5 à 2,0 cm; en (9) adénocarcinome; en (10) carcinome hépatocellulaire; en (11) nodules de diamètre 2 cm; en (12) nodules présentant un certain nombre de caractères malins.

<sup>32</sup> Mesnil, M., Fitzgerald, D. J. & Yamasaki, H. (1988) *Mol. Carcinog.*, 1, 79-81.

<sup>33</sup> Fitzgerald, D. J., Mesnil, M., Oyamada, M., Tsuda, H., Ito, N. & Yamasaki, H. (1989) *J. Cell Biochem.* (sous presse).

intercellulaire par les canaux de jonction pourrait se manifester au niveau des protéines. Nos études se poursuivent et comporteront une analyse de l'expression génique et de la distribution des autres protéines des canaux de jonction dans d'autres types de tumeurs humaines.

**d) Communication intercellulaire homologue et hétérologue par les canaux de jonction et expression de phénotypes transformés dans des lignées de cellules épithéliales de foie de rat (D<sup>r</sup> M. Mesnil et D<sup>r</sup> H. Yamasaki)**

Pour étudier l'existence éventuelle d'une communication intercellulaire sélective entre des cellules épithéliales transformées et des cellules saines, nous avons examiné la capacité de communication homologue et hétérologue de quatre lignées de cellules épithéliales de foie de rat. Nous avons observé qu'il existait une relation inverse entre la capacité de communication homologue et l'expression des phénotypes transformés. En co-culture hétérologue, la lignée cellulaire non transformée IAR 20 ne communiquait pas avec les lignées cellulaires transformées IAR 6-1 ou IAR 27 F. Ces deux dernières lignées étaient fortement transformées pour ce qui est de la morphologie cellulaire, de la croissance en gélose molle et de l'expression de l'activité de la  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase. C'est une autre lignée cellulaire, l'IAR 27 E, qui présentait le degré de transformation le plus faible et elle communiquait avec les cellules IAR 20. Il apparaît donc qu'il existe une corrélation inverse entre le degré d'expression de phénotypes transformés par les cellules épithéliales de foie de rat et leur aptitude à la communication homologue ou à la communication avec des cellules non transformées. Il n'y avait pas de communication intercellulaire hétérologue entre les diverses combinaisons de lignées IAR 27 E, IAR 27 F et IAR 6-1. Contrairement aux hépatocytes, ces cellules exprimaient le gène de la connexine 43 à l'exclusion du gène de la connexine 32, ce qui conforte l'hypothèse selon laquelle ces cellules provenaient des voies biliaires.

**e) Rôle de la communication intercellulaire par les canaux de jonction au cours des différentes étapes de la cancérogenèse au niveau cutané (D<sup>r</sup> D. J. Fitzgerald, Mme C. Piccoli, D<sup>r</sup> W. F. M. Jongen et D<sup>r</sup> H. Yamasaki; avec le concours des chercheurs suivants: D<sup>r</sup> R. Klann et D<sup>r</sup> T. J. Slaga, University of Texas, M. D. Anderson Cancer Centre, Smithville, TX, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> N. E. Fusenig, Centre allemand de recherche sur le cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne; D<sup>r</sup> A. Kinsella, Paterson Institute for Cancer Research, Manchester, Royaume-Uni)**

En étudiant le rôle de la CICJ dans la cancérogenèse en plusieurs étapes, nous avons montré qu'en maintenant une série de lignées de cellules épidermiques de souris adultes dans un milieu à faible concentration en calcium, il y avait une diminution progressive de la communication intercellulaire jonctionnelle parallèle au degré d'avancement du processus malin (fig. 24)<sup>34</sup>. En ce qui concerne les diverses protéines jonctionnelles, on n'a pas décelé dans ces lignées l'expression du gène de la protéine de 32 kDa, le gène de la protéine de 43 kDa étant médiocrement exprimé dans les cellules cancéreuses, fortement exprimé dans la lignée cellulaire papillomateuse et modérément exprimé dans les cellules traitées par un initiateur. Dans toutes les lignées sauf une lignée papillomateuse, on observait une expression uniformément élevée de l'E-cadhérine, une molécule d'adhérence cellulaire. Notre épreuve de microinjection et transfert de colorant au moyen d'un injectoscope Olympus nous a permis de constater que la CICJ des lignées cellulaires était plus

<sup>34</sup> Klann, R. C., Fitzgerald, D. J., Piccoli, C., Slaga, T. J. & Yamasaki, H. (1989) *Cancer Res.*, 49, 699-705.

Nbre moyen de cellules en communication  
par le colorant, par injection

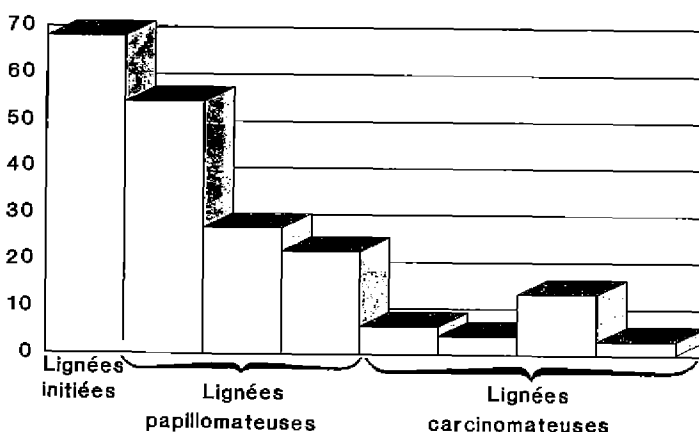


Fig. 24. Caractéristiques de la communication cellulaire par canaux de jonction (mesurée par l'épreuve de microinjection de jaune Lucifer) entre lignées de cellules épidermiques murines correspondant à différents stades d'avancement tumoral obtenus par cancérogénèse cutanée.

importante que celle des cellules saines en présence de concentrations de calcium supérieures à 0,3 mM. Nous avons constaté une amélioration analogue de la capacité de communication aux fortes concentrations en calcium dans toutes les autres lignées cellulaires épidermiques murines que nous avons étudiées (y compris les cellules transformées de souriceaux nouveau-nés et leurs homologues normales) ainsi que dans une série de lignées qui avaient été «initiées» *in vitro* au moyen de *N*-méthyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine et soumises à une sélection dans un milieu à forte teneur en calcium.

Dans une série de lignées cellulaires épidermiques tumorigènes humaines, la CICJ se situait à 15% seulement de sa valeur au sein d'une lignée cellulaire épidermique humaine spontanément transformée et à caractère quasi normal (HaCaT). Dans toutes les lignées étudiées, nous n'avons observé qu'une expression faible ou nulle des gènes codant pour les protéines de 32 kDa et 43 kDa des canaux de jonction, l'expression du gène de l'E-cadhérine étant uniformément faible. Ces résultats montrent que les cellules épidermiques tumorales ont une capacité de communication jonctionnelle réduite qui ne dépend probablement pas de l'expression du gène de l'E-cadhérine ou des principales protéines des canaux de jonction mais, tout au moins pour ce qui concerne les lignées tumorales murines, de la concentration du milieu en calcium.

Des études portant sur des cellules «initiées» devraient permettre de mieux comprendre de quelle manière les promoteurs tumoraux obligent ces cellules à adopter un mode de croissance différent de celui des cellules normales. Dans les cellules épidermiques de souris traitées par un initiateur (cellules «initiées») et qui résistent à la différenciation terminale induite par le calcium, on rencontre une lésion mutagène souvent provoquée par le DMBA: la transversion A à T du proto-oncogène *H-ras* au niveau du 61<sup>e</sup> codon<sup>35</sup>. Nous avons pris des lignées de cellules épidermiques murines obtenues à partir de papillomes et de carcinomes induits par le DMBA/TPA

<sup>35</sup> Yamasaki, H., Hollstein, M., Martel, N., Cabral, J. R. P., Galendo, D. & Tomatis, L. (1987) *Int. J. Cancer*, **40**, 818-822.

(activation du *ras*) ainsi qu'une lignée initiée *in vitro* à l'aide de DMBA (pas d'activation du *ras*) et nous en avons étudié la sensibilité au TPA en ce qui concerne l'inhibition de la communication intercellulaire au niveau des canaux de jonction (cellules cultivées dans un milieu à faible teneur en calcium). Nous avons procédé de même pour une série de lignées de cellules épidermiques de souris nouveau-nés qui étaient *a)* non porteuses de cette mutation, *b)* porteuses de la mutation *ras* induite par le DMBA, *c)* porteuses d'une mutation exogène du *ras* sous la forme de H-*ras* ou N-*ras* infectées. Dans le cas des cellules cultivées dans un milieu à faible teneur en calcium, il semble que l'activation endogène ou exogène du *ras* confère une plus grande sensibilité au TPA; toutefois, ce phénomène ne se manifeste plus aux fortes teneurs en calcium, tout du moins pour ce qui concerne les lignées cellulaires provenant de souris nouveau-nés. Nous poursuivons l'étude de la relation entre la concentration en calcium, la mutation au niveau du *ras*, la communication intercellulaire par canaux de jonction et la sensibilité à l'effet du TPA sur la CICJ.

**f) Caractérisation de la communication intercellulaire par les canaux de jonction dans des cellules hépatiques et mésothéliales humaines transformées ou non transformées (D<sup>r</sup> D. J. Fitzgerald, D<sup>r</sup> S. H. H. Swierenga, Mme C. Piccoli et D<sup>r</sup> H. Yamasaki; avec le concours du D<sup>r</sup> K. Linnainmaa, Institut de médecine du travail, Helsinki, Finlande)**

En général, les lignées cellulaires provenant de carcinomes épidermiques humains ou murins présentent une faible capacité de communication au niveau des canaux de jonction (CICJ). Afin de

Tableau 40. Capacité de CICJ de lignées cellulaires humaines hépatiques et mésothéliales tumorigènes transformées ou non transformées

Lignée cellulaire	Obtention/caractéristiques	CICJ (nombre moyen de cellules en communication par le colorant, par injection)
<i>Foie</i>		
FAH	Foie d'adulte; présente les propriétés de cellules des voies biliaires et d'hépatocytes	44,8 ± 5,2
SV-FAH	FAH transfectés au moyen du grand oncogène T du virus SV40	8,5 ± 1,1
CFH	Foie d'enfant de 7 ans	17,2 ± 1,7
SV-CFH	CFH transfectés avec le grand oncogène T du virus SV40	6,6 ± 1,4
<i>Mésothélium</i>		
PL-37	Cellules mésothéliales primaires	27,0 ± 2,4
PL-68	provenant du liquide pleural de	17,6 ± 1,5
PL-66	malades non porteurs de cancers	31,5 ± 3,4
PL-74	de la plèvre	37,8 ± 2,4
M10K	Provenant de biopsies de	1,8 ± 0,3
M14K	mésothéliomes probablement dus à	6,0 ± 0,9
M09K	une exposition à l'amiante	7,8 ± 1,1
M38K		2,2 ± 0,5
M20	Provenant de liquide pleural du malade M14K après chimiothérapie	18,2 ± 1,8

développer nos travaux sur la CICJ dans les lignées cellulaires tumorales, nous avons étudié deux lignées cellulaires hépatiques humaines non transformées ainsi que leurs homologues transfectées par le SV40 (grand oncogène T); nous avons également étudié une série de lignées cellulaires dérivées de mésothéliomes humains ainsi que des isolats primaires de cellules mésothéliales pleurales (tableau 40). Les cellules transfectées appartenant aux lignées hépatiques présentaient une capacité de CICJ notablement réduite, en accord avec les résultats obtenus par ailleurs selon lesquels certains oncogènes peuvent réduire la communication intercellulaire au niveau des canaux de jonction. La CICJ des cellules mésothéliomateuses était moindre que celle de cellules mésothéliales normales sauf dans le cas de la lignée M20. Cette dernière lignée provenait du liquide pleural du malade porteur d'une tumeur solide dont on avait effectué la biopsie avant chimiothérapie pour constituer la lignée M14K; la lignée M20, quant à elle, a été constituée après une chimiothérapie lourde. On constate donc qu'il y a eu une certaine normalisation de la CICJ. Nous procédons maintenant à l'analyse de l'expression des gènes qui codent pour les protéines des canaux de jonction dans ces lignées. Globalement, ces résultats indiquent qu'il existe une bonne corrélation entre la réduction de la CICJ et la malignité des tumeurs humaines.

- g) **Rôle de la communication intercellulaire sélective dans l'expression de la transformation des phénotypes sous l'influence des oncogènes** (D<sup>r</sup> H. Yamasaki et M. F. Katoh; avec le concours du D<sup>r</sup> M. Bignami, Institut national de la santé, Rome, et du D<sup>r</sup> F. Tato, Université La Sapienza, Rome)

Afin d'étudier le rôle éventuel de la CICJ dans la régulation de l'expression des oncogènes, nous avons préparé divers clones de cellules NIH 3T3 contenant le *v-onc*, les oncogènes étant le *ras*, le *src*, le *myc*, le *fos*, le grand T du polyome et le T moyen du polyome. L'introduction de ces oncogènes dans les cellules NIH 3T3 par transfection n'a pas modifié sensiblement la capacité de CICJ homologue de ces cellules. Toutefois lorsqu'on les mélangeait avec des cellules BALB/c 3T3 normales, certains clones, contrairement à d'autres, manifestaient une capacité de communication hétérologue. Les cellules contenant le *myc* ou le *fos* communiquaient avec les cellules normales environnantes et, de plus, ces clones ne formaient pas de foyers distincts sur la couche monocellulaire de cellules normales (fig. 25). Inversement, les cellules contenant le *ras* ou le *src* formaient des foyers distincts sur les couches monocellulaires de cellules normales et ne manifestaient pas de communication hétérologue avec les cellules normales environnantes. En analysant les clones porteurs du gène T moyen et du grand gène T du polyome, nous avons constaté que les cellules transfectées par le gène T moyen formaient un certain nombre de foyers distincts sur les couches

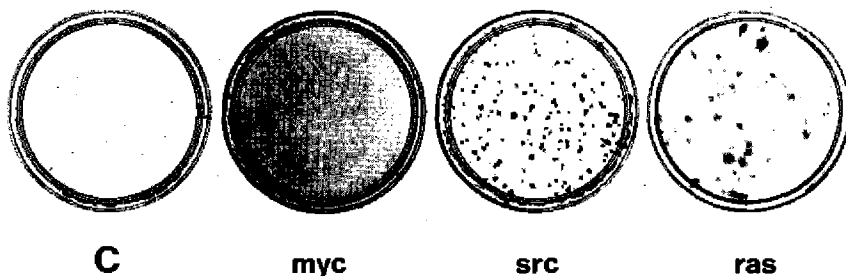


Fig. 25. Formation de foyers de cellules NIH 3T3 transformées par des oncogènes sur des cellules BALB/c 3T3. Cultures confluentes de BALB/c 3T3, soit seules (C), soit avec des NIH 3T3 *myc*-1 (*myc*), des NIH 3T3 *src* Al-1 (*src*) ou des NIH 3T3 *ras*-6 (*ras*).

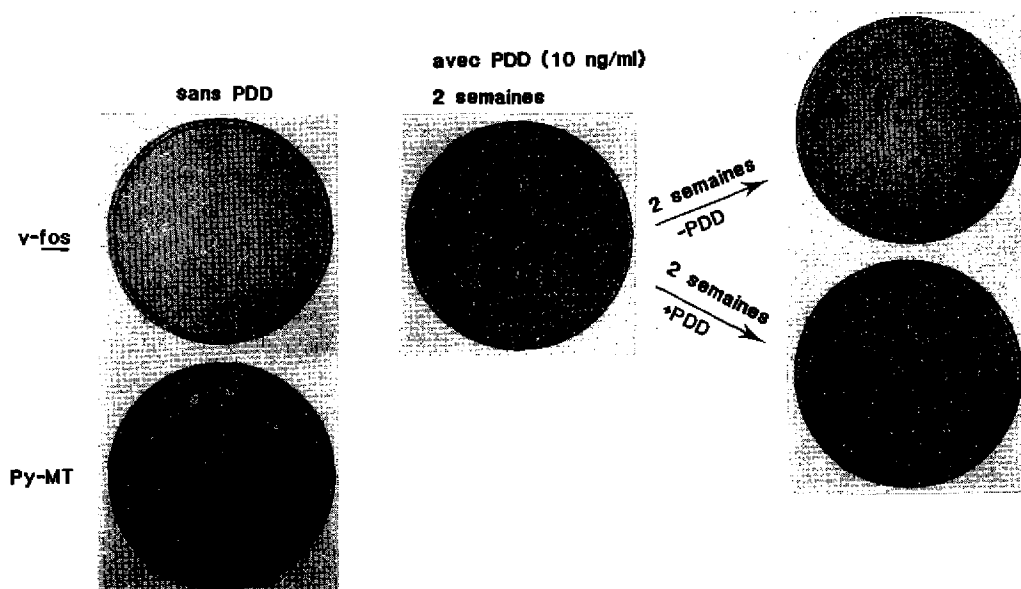


Fig. 26. Induction de foyers par des cellules *v-onc* co-cultivées avec des cellules BALB/c 3T3 normales. Co-cultures de cellules *v-onc* (500 cellules) et BALB/c 3T3 normales ( $10^6$  cellules) en l'absence ou en présence (10 ng/ml) de 12,13-didécanoate de phorbol (PDD). Les co-cultures de cellules *v-fos* et de cellules normales maintenues dans le PDD pendant deux semaines ont été réparties en deux groupes: l'un qui est resté continuellement en présence de PDD et l'autre dont le PDD a été éliminé.

monocellulaires normales avec une faible communication hétérologue, alors que les cellules transfectées par le grand oncogène T communiquaient bien avec les cellules normales environnantes et ne formaient pas de foyers distincts (fig. 26). Ces résultats montrent clairement qu'il existe une relation entre la CICJ hétérologue et l'expression des phénotypes transformés sous l'influence d'oncogènes<sup>36</sup>.

Nous avons en outre observé un autre phénomène intéressant, à savoir que l'absence de CICJ hétérologue et la formation concomitante de foyers sont associées à la présence d'oncogènes cytoplasmiques et membranaires (*ras*, *src*, T moyen du polyome), alors que la présence d'une communication hétérologue et l'absence de foyers sont associées aux oncogènes nucléaires (*myc*, *fos*, grand T du polyome). D'autres travaux seront nécessaires pour déterminer s'il s'agit là d'un phénomène général.

## 6. MUTAGENÈSE ET CANCÉROGÈNESE *IN VITRO*

- a) **Évaluation simultanée, sur des cellules BALB/c 3T3, de la cytotoxicité, de la mutagenicité et de la transformation cellulaire sous l'influence de substances présentes dans l'environnement (D<sup>r</sup> H. Yamasaki, Mme C. Piccoli et D<sup>r</sup> D. J. Fitzgerald)**

Nous avons utilisé un protocole expérimental comportant la transformation et la mutation simultanées de cellules BALB/c 3T3 pour voir s'il était possible d'identifier des cancérogènes

<sup>36</sup> Bignami, M., Rosa, S., Falcone, G., Tato, F., Katoh, F. & Yamasaki, H. (1988) *Mol. Carcinog.*, **1**, 67-75.

généotoxiques et non génotoxiques. Trois cancérigènes connus pour leurs propriétés mutagènes chez l'animal ont présenté une activité transformante: la nitrosodiméthylamine, le méthyl-3 cholanthrène et la nitrosométhylurée. En outre, nous avons étudié trois composés non mutagènes — deux substances cancérigènes pour l'homme, le benzène et le diéthylstilbestrol, ainsi que le dichlorodiphényltrichloréthane (DDT), qui pourrait l'être. Les trois substances manifestaient une activité transformante. Ces résultats viennent s'ajouter à un ensemble de données qui confirment l'intérêt du système de transformation des cellules BALB/c et 3T3 comme épreuve rapide et fiable de recherche *in vitro* des cancérigènes en général et des cancérigènes non génotoxiques en particulier.

- b) Mise au point d'un système de culture épidermique de follicules pileux humains pour l'étude des mutations et de la transformation *in vitro*** (D<sup>r</sup> S. H. H. Swierenga, D<sup>r</sup> M. Goldberg et D<sup>r</sup> D. J. Fitzgerald)

Nous avons mis au point des méthodes permettant l'étude de la communication intercellulaire dans des cultures primaires de cellules provenant de follicules pileux humains. Ces cultures peuvent être obtenues à partir d'un seul poil. Des études préliminaires comportant un traitement par le TPA ont montré que les cultures convenaient bien à l'analyse de la communication intercellulaire au niveau des canaux de jonction. Ce système se révèle très bien adapté à l'étude des cancérigènes et agents toxiques agissant au niveau cutané chez l'homme; il est constitué de tissus humains faciles à obtenir et métaboliquement compétents. Il permet d'étudier les variations interindividuelles du métabolisme des cancérigènes et de la réponse à ces substances (voir section I.6.c)

- c) Facilitation de la transformation des cellules BALB/c 3T3 par l'acide okadaïque, un agent tumoro-promoteur n'appartenant pas au type TPA** (D<sup>r</sup> H. Yamasaki et M. F. Katoh; avec le concours du D<sup>r</sup> H. Fujiki et du D<sup>r</sup> T. Sugimura, Centre national du cancer, Tokyo)

L'acide okadaïque, qui se rencontre dans les éponges et dans certains mollusques tels que les moules et les coquilles Saint-Jacques, est toxique pour l'homme. On a récemment montré que cet acide et ses dérivés manifestaient une activité tumoro-promotrice au niveau de la peau chez la souris<sup>37</sup>. Toutefois, contrairement au TPA, ils n'activent pas la protéine-kinase C. Afin d'étudier le mode d'action de ce nouveau promoteur tumoral, nous en avons étudié l'effet sur la transformation et la différenciation cellulaires et sur la communication intercellulaire au niveau des canaux de jonction.

Aux doses non toxiques, l'acide okadaïque n'a pas inhibé la différenciation induite des cellules de l'érythroleucémie de Friend ni la communication par canaux de jonction entre des kératinocytes humains et murins ou des cellules BALB/c 3T3. Le TPA inhibe la différenciation et la communication de ces cellules. Toutefois, il a facilité la transformation de cellules BALB/c 3T3 initiées par le méthyl-3 cholanthrène. L'effet tumoro-promoteur de l'acide okadaïque sur les cellules BALB/c 3T3 est donc analogue à celui du TPA, même si ces deux composés ne partagent pas certains autres effets liés à ce phénomène.

<sup>37</sup> Suganuma, M., Fujiki, H., Suguri, H., Yoshizawa, S., Hirota, M., Nakayasu, M., Ojika, M., Wakamatsu, K., Yamada, K. & Sugimura, T. (1988) *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **85**, 1768-1771.

Nous avons également observé que l'acide okadaïque n'exerçait d'effet cytotoxique intense que lors de la confluence des cellules; lors de la phase de croissance, cet effet est très réduit. Il semble donc qu'il s'agisse d'une cytotoxicité par contact cellulaire dont le mécanisme fondamental est à l'étude.

**d) Mise au point d'une épreuve de mesure de la fréquence des mutations spontanées ou induites du gène *H-ras* au moyen de la réaction en chaîne catalysée par la polymérase (D<sup>r</sup> H. Nakazawa, D<sup>r</sup> M. Hollstein, Mme A. M. Aguelon et D<sup>r</sup> H. Yamasaki)**

Les méthodes classiques de mesure des mutations reposent sur l'expression des phénotypes mutés par des marqueurs sélectifs tels que la résistance à la thioguanine, la résistance à l'ouabaïne, etc. Les gènes affectés susceptibles d'être étudiés sont donc en nombre limité et jusqu'ici, ce n'est que dans les cellules déjà tumorigènes que l'on a pu déceler la mutation de gènes liés à la cancérogenèse. Il faudrait donc disposer, pour étudier le mécanisme de la cancérogenèse et apprécier les conséquences biologiques de l'exposition aux substances cancérogènes, d'une technique qui permette de mesurer la fréquence des mutations affectant les oncogènes cellulaires.

Il semble qu'on puisse envisager une telle possibilité car on a pu déceler, au moyen de la réaction en chaîne catalysée par la polymérase, une mutation affectant une seule cellule sur 10 000 ou 100 000<sup>38</sup>. Nous avons commencé à appliquer cette technique à la recherche des mutations du *H-ras* dans des tissus murins et humains exposés à des substances chimiques présentes dans l'environnement. Nos premiers résultats indiquent qu'il est possible de déceler une cellule sur 1000 ou 10 000 présentant une transversion A à T au niveau du 61<sup>e</sup> codon de ce gène. Nous nous efforçons actuellement de développer notre technique afin de déceler une fréquence mutationnelle de  $1/10^5$ – $1/10^6$ .

**e) Marqueurs cellulaires et biochimiques de la transformation néoplasique de cellules épithéliales en culture (D<sup>r</sup> J. Vasiliev, Centre pansoviétique de recherche sur le cancer, Moscou)**

Nous avons étudié des réorganisations du cytosquelette qui sont essentielles à la modification de la forme des cellules et plus particulièrement à l'extension des processus cytoplasmiques. L'acétate-13 de 12-*O*-tétradécanoylphorbol (TPA) a provoqué dans des cultures de fibroblastes et d'épithéliocytes deux types de modifications morphologiques: *a*) extension des lamelles motiles et *b*) transformation de ces lamelles en pédoncules étroits et immobiles. La transformation lamello-pédonculaire semble être due à des modifications provoquées par la membrane au niveau des interactions entre le système actinique et les microtubules et peut-être aussi les filaments intermédiaires.

Nous avons caractérisé de nouveaux anticorps monoclonaux dirigés contre un gros protéoglycane à sulfate d'héparane, dont on a montré par immunomicroscopie électronique qu'il s'agissait d'un constituant universel des membranes basales humaines<sup>39</sup>.

Nous avons observé, dans des cultures de cellules IAR 2 et IAR 2-31, un nouveau phénomène d'assemblage de la matrice extracellulaire des cellules épithéliales, qui s'effectue par l'intermédiaire du substrat. Sur les substrats de fibronectine et de laminine, nous avons constaté que les

<sup>38</sup> Kumar, R. & Barbacid, M. (1988) *Oncogene*, 3, 647-651.

<sup>39</sup> Horiguchi, Y., Couchman, J., Ljubimov, A., Yamasaki, H. & Fine, J.-D. (1989) *J. Histochem. Cytochem.* (sous presse).



cellules avaient assemblé un grand nombre de courtes fibrilles constituées d'autres protéines que l'on ne voyait pas sur le support plastique habituel. Ce phénomène était inhibé par la cycloheximide, la monensine et la cytochalasine D, ce qui indiquerait que les fibrilles et la participation du système actinique à l'assemblage seraient d'origine cellulaire. On observait une co-distribution des fibrilles de fibronectine avec des contacts focaux, ce qui n'était pas le cas des fibrilles de laminine. Les mécanismes à la base de ce phénomène sont à l'étude.

**f) Rôle de la prolifération cellulaire différenciée dans l'apparition des carcinomes hépatocellulaires spontanés chez les rats LEC (D<sup>r</sup> K. Enomoto, D<sup>r</sup> H. Takahashi, D<sup>r</sup> N. Sawada et D<sup>r</sup> M. Mori, Service d'anatomopathologie, faculté de médecine de Sapporo, Japon)**

Le rat LEC (rat de Long-Evans à robe cannelle) est un nouveau mutant qui, quatre mois après sa naissance, présente une hépatite spontanée d'apparition soudaine<sup>40</sup>. Une analyse génétique a révélé que cette hépatite était due à un gène autosomique récessif<sup>41</sup>. Nous avons observé que les rats LEC qui survivaient plus d'une année présentaient une forte incidence de carcinomes hépatocellulaires spontanés<sup>42</sup>.

Pour étudier le rôle de la prolifération cellulaire dans l'apparition de ces carcinomes spontanés du rat LEC, nous avons étudié le potentiel de croissance d'hépatocytes en culture isolés sur des rats LEC avant, puis après l'apparition de l'hépatite et nous l'avons comparé avec celui

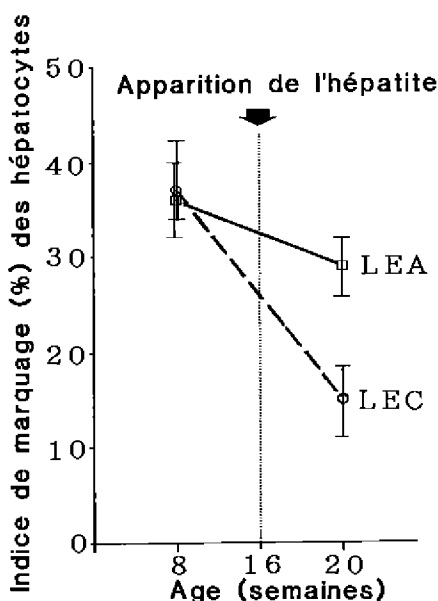


Fig. 27. Identification de l'indice de marquage d'hépatocytes en culture avant et après l'apparition d'une hépatite chez des rats de Long-Evans à robe cannelle (LEC) ou à robe couleur d'agouti (LEA).

<sup>40</sup> Yoshida, M. C., Masuda, R., Sasaki, M., Takeichi, N., Kobayashi, H., Dempo, K. & Mori, M. (1987) *J. Heredity*, 78, 361-365.

<sup>41</sup> Masuda, R., Yoshida, M. C., Sasaki, M., Dempo, K. & Mori, M. (1988) *Lab. Anim.*, 22, 166-169.

<sup>42</sup> Masuda, R., Yoshida, M. C., Sasaki, M., Dempo, K. & Mori, M. (1988) *Jap. J. Cancer Res.*, 79, 828-835.

d'hépatocytes issus de rats LEA (rat de Long-Evans à robe couleur d'agouti). Après perfusion de collagénase, les hépatocytes isolés ont été étalés sur des boîtes enduites de collagène en l'absence de sérum. Deux heures après l'étalement, nous avons remplacé le milieu de culture par du DMEM/Ham's F-12 contenant 20 ng/ml de facteur de croissance épidermique afin de stimuler la synthèse de l'ADN. Pour déterminer le nombre d'hépatocytes qui entrent dans la phase S du cycle de croissance cellulaire au cours de la période de culture, nous avons ajouté du BrdU au milieu 36 heures après l'étalement et nous avons fixé les cellules 36 heures plus tard par de l'éthanol glacé à 90%. Pour mettre en évidence l'incorporation de BrdU dans les noyaux, nous avons procédé par voie immunohistochimique au moyen d'un anticorps dirigé contre le BrdU («cell proliferation kit» d'Amersham).

Comme le montre la figure 27, environ 35% des hépatocytes en culture isolés de rats LEA et LEC âgés de huit semaines ont incorporé du BrdU dans leur noyau. Par contre, 20 semaines après la naissance, 15% seulement des cellules provenant des rats LEC étaient entrées en phase S contre 30% de celles qui provenaient des rats LEA, ce qui indique que les hépatocytes issus des rats LEC atteints d'hépatite avaient un potentiel de croissance sensiblement réduit. Ces résultats permettent de supposer que la fraction hépatocytaire initiée subit une prolifération sélective en réponse aux stimuli de croissance dus à la perte continue d'hépatocytes provoquée par l'hépatite.

## 7. CANCÉROGÈNE PÉRINATALE

- a) **Effets de cancérigènes sur plusieurs générations après exposition des mâles** (D<sup>r</sup> J. R. P. Cabral, D<sup>r</sup> V. S. Turusov, Mme D. Galendo, Mme M. P. Cros, Mlle M. Laval, Mme N. Lyandrat, D<sup>r</sup> H. Yamasaki et D<sup>r</sup> L. Tomatis; avec le concours du Professeur N. P. Napalkov, Institut de recherches oncologiques N. N. Petrov, Léninegrad, URSS, et du D<sup>r</sup> B. N. Hemsworth, Life Sciences Laboratory, Teesside Polytechnic, Cleveland, Royaume-Uni)

Nous avons étudié, par initiation transplacentaire et promotion postnatale, la sensibilité de différentes souches de souris à la cancérogenèse en deux étapes au niveau de la peau et des organes internes. Les résultats obtenus à ce jour montrent que les souris CD-1 sont plus sensibles que les C57BL/6. Apparemment, il n'y a pas eu de promotion des tumeurs internes par le TPA dans aucune des souches. Nous poursuivons nos travaux afin d'évaluer l'incidence des tumeurs induites par le TPA chez des souris témoins BALB/c ainsi que dans la descendance F<sub>1</sub> et F<sub>2</sub> des pères traités par la nitrosoéthylurée. On trouvera à la section II.2.a la description de l'analyse des oncogènes provenant des tumeurs que nous avons obtenues lors de ces études.

Une autre étude est en cours en vue de déterminer l'incidence tumorale dans la descendance (F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub> et F<sub>3</sub>) de souris Swiss mâles traitées par la nitrosoéthylurée ou la nitrosométhylurée et accouplées ensuite.

Nous étudions également le rôle de divers agents promoteurs (phénobarbital, butylhydroxytoluène ou irradiation par les rayons X) sur la cancérogenèse dans la descendance de souris exposées à la nitrosoéthylurée avant l'accouplement.

Nous avons commencé à étudier le rôle de la griséofulvine et de ses analogues dans l'induction de la porphyrie hépatique et de la cancérogenèse chez le souriceau nouveau-né.

**b) Colloque international sur la cancérogenèse périnatale et la cancérogenèse multigénération**

Un colloque international au cours duquel on a débattu des modèles, des mécanismes et de l'étiologie de la cancérogenèse périnatale et de la cancérogenèse multigénération a été organisé en collaboration avec l'Institut de recherches oncologiques N. N. Petrov, à Leningrad (URSS). Quelque 60 scientifiques d'Europe, d'URSS, des Etats-Unis, de l'Inde et du Japon ont examiné les progrès récemment accomplis dans la compréhension des mécanismes moléculaires de la cancérogenèse périnatale. L'existence d'une cancérogenèse périnatale chez l'homme ne fait guère de doute mais les participants ont reconnu qu'il était difficile d'en identifier les facteurs étiologiques et les mécanismes. Les travaux de ce colloque sont publiés dans la série des publications scientifiques du CIRC<sup>43</sup>.

---

<sup>43</sup> Napalkov, N. P., Rice, J. M., Tomatis, L. & Yamasaki, H., eds (1989) *Perinatal and Multigeneration Carcinogenesis* (CIRC, Publication scientifique N° 96), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer.

### III. COLLECTE DES DONNÉES ET MÉTHODES DE RECHERCHE

#### 1. APPUI AUX REGISTRES DU CANCER

- a) **Conseils et appui aux registres** (D<sup>r</sup> D. M. Parkin, D<sup>r</sup> M. P. Coleman, Mme J. Nectoux, Mme S. Whelan et M. A. Bieber)

Le Centre donne des conseils sur la méthodologie de l'enregistrement et de l'analyse des données, tant aux organismes qui souhaitent mettre sur pied un registre du cancer qu'aux registres déjà en place. Des membres du personnel de l'Unité d'épidémiologie descriptive se sont rendus auprès de plusieurs registres du cancer au cours de la période biennale et plusieurs personnes travaillant pour des registres du cancer sont venues à l'Unité d'épidémiologie descriptive pour des échanges de vues ou pour une formation.

Les registres sont invités à adresser au Centre des exemplaires de tous les rapports qu'ils publient. Des comptes rendus analytiques de ces rapports sont préparés et publiés dans le Bulletin de l'Association internationale des registres du cancer (*International Association of Cancer Registries' Newsletters*) et tous ces comptes rendus sont désormais mis sur ordinateur pour faciliter la recherche de l'information et permettre de retrouver des sujets déterminés en associant les paramètres intéressants et en interrogeant le système.

Un certain nombre de programmes d'ordinateur courants sont mis à la disposition des registres à titre gratuit; il leur est notamment possible de procéder à des contrôles communs et d'accéder à un programme de passage de la CIM-O à la CIM-9 (basé sur un système mis au point par C. Percy en 1979) ainsi qu'à des programmes permettant le passage du système de codage de la CIM-O aux rubriques du système de classification des cancers de l'enfant (voir section I.1.h).

Le Centre assure le traitement, l'analyse et la publication des résultats obtenus à la suite d'une enquête effectuée dans un petit secteur, l'Ardèche du Nord, sur une population d'environ 50 000 personnes.

Un atelier sur l'enregistrement du cancer en Amérique latine s'est tenu à Barquisimeto (Venezuela) du 3 au 7 octobre 1988 en collaboration avec l'Union internationale contre le cancer (UICC) et l'Organisation panaméricaine de la santé (OPS). Il s'agissait d'encourager les activités d'enregistrement du cancer et la recherche sur le cancer en association avec les registres dans les pays d'Amérique latine.

L'Unité d'épidémiologie descriptive fournit également un soutien et un encouragement plus directs aux activités d'enregistrement du cancer menées en Afrique, en Asie, en Océanie ainsi qu'en Amérique centrale et en Amérique du Sud.

*Fidji.* (Directeur de recherches: D<sup>r</sup> L. M. Seruvatu, Ministère de la santé, Suva). On a renouvelé l'accord de recherches collectives conclu avec le Ministère de la santé et les visites effectuées sur place en 1988 et 1989 ont permis de donner des avis sur la mise à jour et la coordination des activités d'enregistrement. Les données recueillies par le registre depuis une décennie (1979-88) ont été transmises au CIRC pour analyse.

*Pacifique Sud.* Des visites ont été effectuées auprès des registres du cancer de Nouméa (Nouvelle-Calédonie) (D<sup>r</sup> M. Huerre, Institut Pasteur) et de Papeete (Tahiti, Polynésie française)

(D<sup>r</sup> F. Laudon, Direction de la santé publique) afin d'étudier les possibilités de collaboration et d'installer le système CANREG (voir section *c* ci-après). Une visite a été également effectuée au siège de la Commission du Pacifique Sud à Nouméa (D<sup>r</sup> F. Bach), où fonctionne un registre du cancer qui rassemble les données de plusieurs territoires du Pacifique Sud: le système CANREG y a été installé pour permettre une compilation plus efficace des données relatives à l'incidence du cancer dans la région.

*Mali* (Directeur de recherches: Professeur S. Bayo, Institut national de la santé publique, Bamako). Un soutien financier visant à stimuler l'activité du registre récemment créé pour couvrir la région de la capitale, Bamako, a été accordé par le canal d'un accord de recherches collectives. Ce soutien a permis de recueillir les données de façon plus complète et les résultats des deux premières années ont été analysés et publiés (voir section I.1.e.ii).

*Gabon* (Directeur de recherches: D<sup>r</sup> P. Walter, Université Omar Bongo, Libreville). Le registre gabonais basé sur l'histopathologie est utilisé à titre de démonstration pour le système microinformatique «CANREG» (voir section *c* ci-après) dans le cadre d'un accord de recherches collectives. Les données de ce registre pour la dernière décennie sont désormais disponibles et seront analysées en 1989-90.

*Zimbabwe* (Directeur de recherches: Professeur C. Chetsanga, registre du cancer du Zimbabwe, Harare). Un accord de recherches a été conclu avec le registre nouvellement créé à Harare. Au cours d'une visite effectuée en juin 1989, on a pu examiner les procédures d'enregistrement et l'utilisation du logiciel CANREG installé en 1986.

*Rwanda* (Directeur de recherches: D<sup>r</sup> P. Ngendahayo, Université du Rwanda, Butare). Un archiviste à plein temps a pu être engagé grâce à un accord de recherches collectives et des données couvrant une période de deux ans ont été recueillies à la préfecture de Butare. En raison de divers problèmes logistiques, la collecte des cas a été incomplète mais on constate d'ores et déjà une fréquence anormalement élevée de cancers de l'estomac et de sarcomes de Kaposi.

*Thaïlande* (Directeur de recherches: Mlle S. Sontipong, Institut national du cancer, Bangkok). Le soutien accordé au registre du cancer de Bangkok comporte, entre autres, une activité de conseil en vue de l'automatisation du registre et de l'analyse des variations géographiques dans l'incidence des différents cancers. Un atelier a été organisé à l'Institut national du cancer de Bangkok en janvier 1988 afin d'examiner les méthodes d'enregistrement au niveau de la population dans les principaux centres de province. Un soutien a été accordé en vue du développement de l'enregistrement à Chiangmai (D<sup>r</sup> N. Martin) et à Khon Kaen (D<sup>r</sup> V. Vatanasapt).

*Philippines* (Directeur de recherches: D<sup>r</sup> A. V. Laudico, Université des Philippines, Manille, et D<sup>r</sup> D. Esteban, Centre médical de Rizal, Manille). Les services d'un consultant ont été fournis en vue de l'informatisation du registre central de Manille. Le registre couvre quatre municipalités du grand Manille, le reste de l'agglomération et les autres districts avoisinants étant couverts par le registre des tumeurs de Rizal. Les données de ces deux registres, qui couvrent une période de trois ans, ont été analysées et publiées sous la forme d'un rapport technique du CIRC (voir section I.1.e.iii). Des avis en matière de méthodologie et d'informatique ont été fournis en vue de l'établissement d'un nouveau registre dans la ville de Cebu (D<sup>r</sup> N. Alsay, Centre anticancéreux Eduardo J. Aboitiz).

*Viet Nam* (Directeur de recherches: D<sup>r</sup> Pham Hoang Anh, Institut du cancer, Hanoi). Un registre du cancer fonctionnant au niveau de la population a été créé dans la ville de Hanoi et une assistance a été fournie en matière de méthodologie, de formation du personnel et d'informatisation. L'analyse des données de la première année de fonctionnement de ce registre montre que chez les hommes, les cancers les plus fréquents sont les cancers du poumon (19,2%), de l'estomac

(15,6%) et du foie (11,4%) tandis que chez les femmes, ce sont les cancers du sein (18,0%) et de l'estomac (12,7%).

*Ouganda* (Directeur de recherches: Professeur R. Owor, Université Makerere, Kampala). A la suite d'une visite effectuée en février 1989, on a formé le projet de réactiver le registre du cancer de Kampala qui avait été créé en 1951. Dans le cadre d'un accord de recherches collectives, des fonds ont été alloués en vue d'engager un archiviste et de former le personnel d'enregistrement.

*Algérie, Alger* (Directeur de recherches: D<sup>r</sup> L. Abid, Secteur sanitaire universitaire de Bologhine). Des services de consultant ont été fournis au registre des cancers des voies digestives de la *Wilaya* (circonscription administrative) d'Alger. Le registre a été désigné comme centre collaborateur pour une étude de la CEE sur la gastrite chronique et le cancer de l'estomac (EUROGAST; voir section I.3.d.v). Une assistance est apportée en vue de dresser les plans d'un ou plusieurs registres généraux du cancer fonctionnant au niveau de la population en Algérie, plans qui seront soumis à la Commission nationale de lutte contre le cancer.

*Algérie, Sétif* (Directeur de recherches: D<sup>r</sup> M. Hamdi Cherif, CHU de Sétif). A la suite d'une visite effectuée en février 1989, un projet de registre général du cancer fonctionnant au niveau de la population a été lancé dans la *Wilaya* de Sétif et il est également envisagé de mener une étude rétrospective sur l'incidence du cancer au sein de la population de cette *Wilaya* qui compte un million d'habitants. Cette étude servira d'étude pilote en vue de la collecte des données qui est prévue pour le 1<sup>er</sup> janvier 1990 et permettra une première appréciation de l'épidémiologie descriptive du cancer en Algérie.

*Tanzanie* (Directeur de recherches: D<sup>r</sup> J. Kitinya, Université de Dar es Salaam). A la suite d'une visite effectuée en septembre 1988, un accord de recherches collectives a été conclu avec le département d'histopathologie du Centre médical Muhimbili, afin d'étendre la collecte des données par le registre du cancer de Tanzanie à tous les laboratoires et services cliniques et de transférer les opérations d'enregistrement sur un microordinateur.

*Bénin* (Directeur de recherches: D<sup>r</sup> T. Zohoun, Université nationale du Bénin, Cotonou). Un accord de recherches collectives a permis de financer une étude pilote en vue d'étudier la faisabilité de différentes méthodes de collecte des données dans la perspective de la création d'un registre du cancer.

*Paraguay* (Directeur de recherches: D<sup>r</sup> P. A. Rolón, Université nationale, Asunción). Un registre du cancer utilisant des rapports histopathologiques et des données tirées de certificats de décès, pour la ville d'Asunción et ses environs, avait déjà publié des données en 1975-77<sup>1</sup>. Ce registre a été remis sur pied dès janvier 1988 avec un système plus complet de collecte des données fonctionnant sur ordinateur.

*Bolivie* (Directeur de recherches: D<sup>r</sup> J. Rios Dalenz, Registre du cancer de La Paz). Un registre basé sur l'étude des rapports histopathologiques a fourni d'intéressantes révélations sur la morbidité cancéreuse en Bolivie<sup>2</sup>. Un soutien a été accordé en vue de reprendre les activités d'enregistrement à partir du 1<sup>er</sup> janvier 1988 en utilisant un système plus développé de collecte des données. Les résultats de la première année sont disponibles et confirment la forte incidence des cancers de la vésicule biliaire et du col de l'utérus déjà observée antérieurement.

<sup>1</sup> Rolón, P. A. (1986) In: Parkin, D. M., ed., *Cancer Occurrence in Developing Countries* (CIRC, Publication scientifique N° 75), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 179-184.

<sup>2</sup> Rios Dalenz, J. L. (1986) In: Parkin, D. M., ed., *Cancer Occurrence in Developing Countries* (CIRC, Publication scientifique N° 75), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 147-150.

- b) Association internationale des registres du cancer** (D<sup>r</sup> C. S. Muir et Mme S. Whelan; avec le concours du Professeur K. Shanmugaratnam, registre du cancer de Singapour et du D<sup>r</sup> D. B. Thomas, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique)

L'accord par lequel le Centre assure le secrétariat de l'Association a été renouvelé pour deux ans en 1988. Le nombre des membres, toujours en progression rapide, s'élève maintenant à plus de 320 registres du cancer et organismes affiliés.

Des membres de l'Association ont collaboré avec le Centre à un grand nombre des études épidémiologiques décrites dans la première partie du présent rapport. Ils ont joué un rôle actif de conseil auprès du Centre pour la préparation du chapitre de la Classification internationale des maladies relatif aux cancers (section III.2.b).

En 1987, quelque 130 membres ont participé à la réunion scientifique annuelle de l'Association, qui s'est tenue à Copenhague (Danemark). Elle avait pour thème «les registres du cancer et les cancers d'origine environnementale» et les travaux ont également porté sur l'alimentation, les rayonnements et l'activité professionnelle, ainsi que sur les méthodes d'enregistrement, la cartographie du cancer et l'épidémiologie descriptive.

La réunion de 1988, qui s'est tenue à Melbourne (Australie), a attiré quelque 70 participants représentant 45 registres de 23 pays. Au programme scientifique figuraient des communications sur le thème du cancer chez les migrants et de la recherche sur les facteurs alimentaires de risque.

L'Association poursuit sa collaboration avec l'OMS en tant qu'organisation non-gouvernementale en relations officielles avec l'Organisation; cette collaboration a été jugée très satisfaisante dans l'évaluation triennale effectuée par l'OMS en 1988. De nombreux membres de l'Association participent aux réunions de l'OMS et jouent le rôle de conseillers auprès de programmes sanitaires nationaux ou régionaux.

Des bulletins réguliers sont préparés et diffusés par le secrétariat afin de tenir les membres informés des faits récents en matière d'enregistrement du cancer au niveau mondial, des projets menés en collaboration avec le Centre et l'OMS, des réunions scientifiques et de la littérature spécialisée avec, en particulier, des résumés de toutes les publications des registres.

- c) Logiciels destinés aux registres du cancer** (M. C. A. Bieber, D<sup>r</sup> D. M. Parkin et D<sup>r</sup> M. P. Coleman)

Le projet CANREG consiste dans la mise au point, la maintenance et l'installation auprès des registres du cancer d'un ensemble de programmes informatiques utilisables sur microordinateur<sup>3</sup>. Il est spécialement destiné aux registres du cancer des pays en développement et c'est pourquoi il peut être utilisé sur un équipement relativement simple, par un personnel n'ayant pas de véritable formation en informatique. Il permet d'introduire, de modifier, d'éliminer ou d'afficher jusqu'à 45 éléments d'information sur les cas de cancer avec contrôle incorporé de la validité des données. En plus de ces fonctions, il existe des programmes qui permettent l'analyse des données recueillies, sous forme de listes, de tableaux et de statistiques simples. Le système CANREG peut être facilement adapté aux besoins des différents registres (types de données à recueillir, systèmes

<sup>3</sup> Bieber, C. A., Coleman, M. P. & Parkin, D. M. (1989) *CANREG: Cancer Registration Software for Microcomputers* (Rapport interne du CIRC N° 89/001), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer.

locaux de codage) et il en existe une version anglaise, française et espagnole. L'utilisation de ce système peut être enseignée en quelques jours à des personnes sans expérience.

Le système CANREG a été installé dans plusieurs centres de pays en développement. En Afrique: Algérie, Burundi, Gabon, Mali et Zimbabwe; en Asie: Chine (Shanghai), Pakistan, Malaisie, Philippines (deux centres), Thaïlande (deux centres), Singapour et Viet Nam; dans les Amériques: Bermudes et Costa Rica; en Océanie: Fidji, Polynésie française et Nouvelle-Calédonie. Dans la plupart de ces centres, c'est désormais la méthode classique d'enregistrement et d'analyse des données sur l'incidence du cancer.

Outre les pays en développement, le système a été fourni à plusieurs petits registres européens du cancer, notamment en France, en Italie et en Espagne.

Le projet a été financé par une subvention du Fonds spécial du Conseil de direction et l'on espère trouver une source extérieure de financement pour en permettre la poursuite. On pourrait ainsi continuer à perfectionner et à développer le système, notamment en ce qui concerne la vérification des données et les différentes options en vue de leur analyse. Des demandes émanant d'Amérique du Sud et d'Afrique ont été reçues par le Centre en vue d'installer le système CANREG dans d'autres registres.

**d) Enquête sur les registres du cancer dans la Communauté économique européenne (D<sup>r</sup> M. P. Coleman et Mme E. Démaret)**

Une enquête sur l'enregistrement du cancer dans la CEE, financée par la Communauté, a été effectuée en 1987-88 et les résultats en ont été publiés<sup>4,5</sup>. On a recensé au total 89 registres dans 10 des 12 Etats membres de la CEE et obtenu un taux de réponses de 92%. Dans trois pays (Danemark, Pays-Bas, Royaume-Uni), l'enregistrement général du cancer couvre la totalité de la population, alors que dans sept autres, la proportion varie de 2 à 19%, et que dans deux Etats membres il n'existe aucun registre du cancer fonctionnant au niveau de la population. Chaque année, environ 350 000 nouveaux cancers sont enregistrés parmi les 32% de la population de la CEE qui sont couverts par les registres et on estime que 988 000 nouveaux cancers (à l'exclusion des cancers cutanés sauf les mélanomes) se déclarent chaque année dans la CEE. Toutefois, l'enregistrement du cancer varie beaucoup tant en qualité qu'en complétude et cette situation pourrait être améliorée en autorisant les registres du cancer qui n'en ont pas encore la possibilité à avoir accès en toute confidentialité aux certificats de décès, ainsi qu'en recourant à des méthodes simples de vérification de l'exhaustivité de l'enregistrement.

**e) Enregistrement et épidémiologie du cancer dans les pays latins (D<sup>r</sup> J. Estève, Mme A. Rivoire et D<sup>r</sup> A. J. Tuyns; avec le concours de M. L. Raymond, registre genevois des tumeurs, Suisse, et du D<sup>r</sup> R. Zanetti, registre piémontais des tumeurs, Turin, Italie)**

Le CIRC apporte un soutien administratif au Groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine, en particulier pour l'organisation de réunions annuelles.

La réunion de 1988 s'est tenue à Pampelune (Espagne) à l'invitation du D<sup>r</sup> N. Ascunce et du D<sup>r</sup> A. Del Moral et celle de 1989 se tiendra à Vevey (Suisse) à l'invitation du groupe des registres

<sup>4</sup> Coleman, M. P. & Démaret, E. (1988) *Cancer Registration in the European Economic Community* (CIRC, Rapport technique N° 3), Lyon, Centre International de recherche sur le cancer.

<sup>5</sup> Coleman, M. P. & Démaret, E. (1988) *Int. J. Cancer*, **42**, 339-345.



suisses. Les données des registres du cancer et les résultats des études épidémiologiques présentés lors de ces réunions peuvent être obtenus auprès du Centre. Des conseils et une formation en statistique sont régulièrement donnés aux membres du Groupe par des scientifiques du Centre à l'occasion de visites sur place ou dans le cadre d'ateliers. En 1989, un séminaire de deux jours sur l'analyse des données de survie a été organisé avant la réunion de Vevey.

- f) ***Cancer Registration: Principles and Methods*** (D<sup>r</sup> D. M. Parkin et D<sup>r</sup> C. S. Muir: avec le concours des chercheurs suivants: D<sup>r</sup> O. M. Jensen, registre danois du cancer, Copenhague; D<sup>r</sup> R. MacLennan, Queensland Institute of Medical Research, Brisbane, Australie; M. R. Skeet, Thames Cancer Registry, Sutton, Royaume-Uni)

Le premier volume de *Cancer Registration and its Techniques*<sup>6</sup>, 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 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<sup>7</sup> contiendra des chapitres sur les buts de l'enregistrement, la planification des registres, 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. En outre, les méthodes utilisées par plusieurs registres très différents seront exposées sous la forme d'une suite d'annexes.

Cette publication devrait paraître au début de 1990.

- g) **Le secret professionnel dans les registres du cancer** (D<sup>r</sup> M. P. Coleman, Mme E. Démaret et D<sup>r</sup> C. S. Muir)

Le CIRC a participé à un sous-comité du Comité «L'Europe contre le cancer» de la CEE qui s'est réuni à Bruxelles en octobre 1988 afin d'étudier les questions de secret professionnel en matière d'enregistrement du cancer. Ce sous-comité a recommandé la création d'un cadre juridique dans les pays membres de la Communauté où le besoin s'en fait sentir, afin de permettre un fonctionnement efficace des registres du cancer tout en interdisant l'accès des données aux personnes non autorisées. Cette recommandation s'accompagnait d'un ensemble de directives relatives au secret professionnel dans l'enregistrement du cancer, préparées par le Centre et qui sont susceptibles d'être adaptées aux réglementations locales en matière de secret professionnel. La recommandation du sous-comité a été présentée lors de la réunion des spécialistes du cancer de la CEE qui s'est tenue à Londres en mai 1989.

- h) **Manuel de formation destiné au personnel des registres du cancer des pays en développement** (D<sup>r</sup> D. M. Parkin; avec le concours du D<sup>r</sup> D. Esteban, Centre médical de Rizal, Manille, et du D<sup>r</sup> A. V. Laudico, Université des Philippines, Manille)

<sup>6</sup> MacLennan, R., Muir, C. S., Steinitz, R. & Winkler, A., eds (1978) *Cancer Registration and its Techniques* (CIRC, Publication scientifique N° 21), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer.

<sup>7</sup> Jensen, O. M., Parkin, D. M., MacLennan, R., Muir, C. S. & Skeet, R., eds (1990) *Cancer Registration: Principles and Methods* (CIRC, Publication scientifique N° 95), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer (sous presse).

A l'heure actuelle, les seuls cours officiels destinés aux personnes chargées de l'enregistrement du cancer sont dispensés aux États-Unis d'Amérique et le matériel pédagogique correspondant est adapté au système de santé de ce pays. Dans les pays en développement, le personnel des registres du cancer est confronté à des problèmes très différents lorsqu'il s'agit de rechercher les cas de cancer et d'enregistrer les détails correspondants. Un manuel d'instructions mieux adapté à leurs besoins est en cours de mise au point en collaboration avec le registre du cancer de la province de Rizal aux Philippines. Ce manuel donne des notions de base dans les domaines suivants : anatomie, anatomopathologie, diagnostic et traitement du cancer et méthodes d'enregistrement à l'intention du personnel qui sera chargé de rechercher, de résumer et d'enregistrer les données relatives aux cas de cancer.

## 2. DIFFUSION DE L'INFORMATION

- a) **Répertoire des recherches en cours en épidémiologie du cancer** (Dr M. P. Coleman, Mme E. Démaret, Mme S. Whelan, Mme A.-M. Beh et Mme A. Nagy-Tiborcz; avec le concours du Professeur J. Wahrendorf, de M. K. Schlaefter et de M. H.-J. Baur, Centre allemand de recherche sur le cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne et un soutien partiel, accordé dans le cadre du contrat No N01-CO-55195 (jusqu'au 15 août 1988) puis du contrat N01-CO-84340, par le National Cancer Institute des États-Unis d'Amérique).

Chaque année depuis 1976, on établit, en collaboration avec le Centre allemand de recherche sur le cancer de Heidelberg, un recueil de résumés analytiques des travaux de recherche en épidémiologie du cancer. L'édition de 1988 contient les résumés de 1237 projets de recherche menés dans 84 pays et la prochaine édition, qui paraîtra fin 1989, comportera ceux de quelque 1300 projets en cours dans 86 pays.

En ce qui concerne l'épidémiologie des mutations, les efforts soutenus déployés pour obtenir des résumés analytiques de projets réalisés dans ce domaine n'ont pas rencontré un très grand succès et l'on se demande si ces projets pourront figurer dans le répertoire à l'avenir. Une action systématique a été également menée afin d'améliorer la qualité des résumés analytiques, beaucoup d'entre eux ayant été éliminés parce qu'ils étaient ni assez clairs ni suffisamment informatifs. On a également revu le système d'indexage et supprimé les termes ambigus ou peu usités; en particulier, l'index des types d'étude a été complètement refondu pour le mettre en conformité avec la pratique habituelle.

La prochaine édition sera marquée par deux changements importants. Elle comportera un nouvel index des projets par registre du cancer: y figureront quelque 240 registres du cancer fonctionnant au niveau de la population et chacun des projets auxquels ces registres collaborent sera mentionné. On aura ainsi pour la première fois une idée de l'ampleur de la participation des registres du cancer à la recherche épidémiologique dans l'ensemble du monde. La liste complète des directeurs de registres et leur adresse sera maintenue. Le deuxième changement consiste dans la possibilité d'obtenir tous les index sur des disquettes d'ordinateurs compatibles avec l'équipement IBM. Le système PROSE («PROJECT SEArch») permettra d'identifier les projets en utilisant simultanément plusieurs index. Par exemple, on peut rapidement recenser en une seule opération les études cas-témoins menées aux États-Unis ou au Canada sur l'influence des édulcorants dans le

cancer de la vessie. On étudie actuellement la possibilité de développer les publications sur support électronique et notamment de fournir la totalité du répertoire sur CD-ROM (disque compact, mémoire morte).

**b) Révisions de la classification internationale des maladies**

- i) *Dixième révision de la classification internationale des maladies (CIM-10)* (D<sup>r</sup> C. S. Muir et Mme S. Whelan; avec le concours des chercheurs suivants: Professeur J. W. Berg, University of Colorado, Health Sciences Center, Denver, CO, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> P. Maguin, INSERM, Le Vésinet, France; D<sup>r</sup> N. P. Napalkov, Institut de recherches oncologiques N. N. Petrov, Léningrad, URSS; D<sup>r</sup> G. T. O'Connor, Loyola University Medical Center, Maywood, IL, Etats-Unis d'Amérique; Mme C. Percy et Mme V. Van Holten, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique; Professeur F. Rilke, Institut national pour l'étude et le traitement des tumeurs, Milan, Italie; D<sup>r</sup> L. H. Sobin, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> D. H. Wright, Southampton General Hospital, Royaume-Uni)

Le Centre a entrepris de revoir le chapitre consacré aux néoplasmes dans la 10<sup>e</sup> révision de la Classification internationale des maladies, traumatismes et causes de décès (CIM-10). Des spécialistes ont participé à titre de consultants à une série de séances de travail. Comme la 10<sup>e</sup> révision actuellement proposée diffère notablement de la 9<sup>e</sup> (la structure alphanumérique adoptée double pratiquement le nombre des rubriques à trois chiffres disponibles) il y a désormais 150 rubriques à trois chiffres (C00-C99 et D00-49) pour couvrir les affections malignes. Nombre de ces nouvelles rubriques correspondent aux anciennes sous-rubriques à quatre chiffres de la 9<sup>e</sup> révision de la CIM; par exemple la sous-rubrique Ovaire, notée antérieurement 183.0, correspondra désormais à la rubrique C56. Des modifications fondamentales ont cependant été apportées au chapitre correspondant aux lymphomes non-Hodgkiniens, pour tenir compte des tendances récentes de la classification et du regroupement des tumeurs du tissu conjonctif, avec des rubriques distinctes pour le mésothéliome et le sarcome de Kaposi.

Le projet final du chapitre sur les néoplasmes a été présenté et adopté lors de la réunion des chefs des centres collaborateurs de l'OMS pour la Classification des maladies, qui s'est tenue à Paris du 28 février au 7 mars 1989. Dans le même temps, les nouvelles règles pour le codage de la mortalité par cancer, préparées par Mme C. Percy (National Cancer Institute des Etats-Unis) ont été examinées et modifiées. La CIM-10 sera mise sous sa forme rédactionnelle définitive lors de la Conférence de l'OMS sur la révision de la CIM qui se tiendra à Genève du 26 septembre au 2 octobre 1989. Parmi les nouvelles rubriques à examiner, plusieurs concernent l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en présence de diverses maladies ou accompagnée de complications dues à ces maladies. L'une des rubriques est intitulée «Immunodéficience humaine virale (VIH), avec tumeurs malignes». Des consultations approfondies avec les registres du cancer ont montré l'existence d'une opposition quasiment unanime à cette proposition, qui aurait pour conséquence d'inclure une même tumeur dans deux chapitres différents de la classification et ouvrirait la porte à la dispersion des néoplasmes dans l'ensemble de la classification.

- ii) *Classification internationale des maladies — oncologie* (D<sup>r</sup> C. S. Muir; avec le concours de Mme C. Percy, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique)

La version finale expérimentale de la CIM-O révisée (1988) a fait l'objet d'un très vaste essai en situation réelle. Lors de la réunion des centres collaborateurs OMS qui s'est tenue à Paris du 28 février au 7 mars 1989, autorisation a été donnée de publier les codes morphologiques et les codes topographiques de la CIM-10 en 1990. On a veillé à ce que la révision de la CIM-O soit compatible avec la CIM-10 proposée. Le College of American Pathologists a accepté, comme par le passé, d'inclure la rubrique relative aux néoplasmes dans la troisième édition de sa «systematized nomenclature of medicine» (SNOMED) (nomenclature médicale systématique) qui sera publiée en 1991; ainsi, le codage de la morphologie des tumeurs sera identique dans ces deux classifications très usitées.

- iii) *Comparabilité internationale des données de mortalité par cancer* (D<sup>r</sup> C. S. Muir; avec le concours de Mme C. Percy, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique)

Une étude collective en deux parties<sup>8</sup> a été entreprise en collaboration avec Mme Percy à propos de la comparabilité au niveau international du codage des certificats de décès qui font mention d'un cancer (9<sup>e</sup> révision de la CIM), afin de voir si il y a eu une amélioration depuis la 8<sup>e</sup> révision. Dans la première partie de l'étude, en 1987, on a fait coder dans neuf pays 1234 certificats de décès identiques en provenance des Etats-Unis et faisant mention d'un cancer. La proportion des désaccords dans le codage de la cause principale de décès selon la CIM-9 est tombée à environ 35%, par rapport aux mêmes certificats codés selon la CIM-8, réduction qui est probablement imputable au fait que la 9<sup>e</sup> révision donne des règles plus détaillées pour le codage des certificats de décès mentionnant un cancer. Pour répondre aux critiques selon lesquelles le codage des certificats de décès utilisant uniquement la terminologie des Etats-Unis d'Amérique risquait d'introduire un biais, nous avons examiné, au cours de la deuxième partie de l'étude, les certificats communiqués par sept pays (une centaine par pays, traduits en anglais) qui avaient posé des problèmes de codage. Nous avons trouvé des divergences dans l'attribution de la cause principale de décès dans 54% de ces certificats «à problèmes», divergences qui apparaissaient essentiellement lorsqu'il y avait mention de localisations multiples dans le certificat de décès ou lorsqu'il fallait choisir entre une cardiopathie ou un cancer pour déterminer la cause principale de la mort.

- c) **Cartographie du cancer** (M. M. Smans, D<sup>r</sup> P. Boyle, D<sup>r</sup> C. S. Muir et D<sup>r</sup> J. Estève; avec le concours des chercheurs suivants: M. A. Doneux, Institut national de la statistique, Bruxelles; D<sup>r</sup> H. Bille, Conseil national de la santé, Copenhague; D<sup>r</sup> M. H. Pejović et D<sup>r</sup> A. Rezvani, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; D<sup>r</sup> K. Kern, Bureau fédéral de la statistique, Wiesbaden, République fédérale d'Allemagne; M. J. Stephens, Central Statistics Office, Dublin; D<sup>r</sup> P. Morganti, Institut central de la statistique, Rome; M. P. Henckes, Service de statistiques sanitaires, Luxembourg; D<sup>r</sup> J. K. S. van Ginneken, Bureau central de la statistique des Pays-Bas, Voorburg, Pays-Bas; M. L. H. Anderson, Office of Population Censuses and Surveys, Londres; M. D. Salmond, General Register Office for Scotland, Edimbourg, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> W. Hunter, Communauté économique européenne, Luxembourg; D<sup>r</sup> Z. Péter, Institut national d'oncologie, Budapest; D<sup>r</sup> C. Cislighi, Institut de biométrie et de statistiques médicales, Milan, Italie; D<sup>r</sup> W. H. Mehnert, registre national du cancer, Berlin-Johannisthal; D<sup>r</sup> D. Cicović, Savezni Zarod za Statistika, Belgrade; D<sup>r</sup> I. Plesko, Institut de recherche sur le cancer de l'Académie slovaque des sciences, Bratislava, Tchécoslovaquie; D<sup>r</sup> W. Zatonski, Institut d'oncologie, Varsovie)

<sup>8</sup> Percy, C. & Muir, C. (1989) *Am. J. Epidemiol.*, 129, 934-946.

Les cartes de la mortalité par cancer dans neuf pays de la Communauté économique européenne ont été achevées en 1987; elles ont déjà été utilisées par différents spécialistes et certaines sont publiées dans plusieurs rapports. La publication de l'atlas lui-même a toutefois été retardée afin d'y inclure, si possible, des données provenant de trois pays de la Communauté qui ne participaient pas au projet au moment de son lancement.

La présentation de l'atlas de l'incidence du cancer en République démocratique allemande a été légèrement modifiée, de façon à tenir compte de données plus récentes, concordant notamment avec les données publiées dans le cinquième volume de *Cancer Incidence in Five Continents*. L'analyse des données et les cartes sont achevées, en tenant compte de cette nouvelle présentation. Un nouveau volume bilingue publié conjointement par le Centre et le Zentralinstitut für Krebsforschung der DDR paraîtra dans le courant de 1990.

Une série de cartes a été établie à l'intention de la Communauté économique européenne; elle est destinée à l'information du grand public dans le cadre du programme «L'Europe contre le cancer». L'Espagne a maintenant communiqué ses données sur la mortalité, classées comme il convient par circonscriptions administratives et l'on escompte que le Portugal et la Grèce pourront faire de même. On envisage maintenant de préparer un atlas de la mortalité couvrant l'ensemble des pays européens. La Suède et la Suisse ont déjà fait part de leur intérêt pour ce projet. Lors d'une réunion qui s'est tenue à Varsovie en octobre 1988, des représentants de plusieurs pays d'Europe centrale ont exprimé le désir d'y participer.

**d) Enquête du CIRC sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogéné-  
cité (Mme M. J. Ghess, M. J. Wilbourn et D<sup>r</sup> A. Aitio)**

Ce projet d'enquête a été lancé en 1973 avec le concours du National Cancer Institute des Etats-Unis d'Amérique. En septembre 1987, le 13<sup>e</sup> questionnaire a été envoyé aux instituts qui avaient fait rapport pour le Bulletin N° 12 ainsi qu'à 25 autres établissements, en leur demandant de donner des renseignements sur leurs travaux en matière d'épreuves de cancérogéné-  
cité, qu'ils soient en cours, achevés ou publiés ainsi que sur les travaux qu'ils ont récemment entrepris, ou se proposent d'entreprendre. Le Bulletin d'information N° 13, publié en juin 1988, donne des renseignements sur 983 produits chimiques ou mélanges complexes ayant fait l'objet d'épreuves de cancérogéné-  
cité dans 88 établissements de 20 pays; la liste complète comprend 264 rapports publiés sur 237 agents chimiques.

Chaque bulletin donne la liste des substances étudiées et indique les espèces et souches d'animaux de laboratoire, la pureté du produit expertisé, la voie d'exposition, les doses, le stade des travaux et le nom du directeur de recherches.

On y trouve également un chapitre spécial avec des renvois aux recherches épidémiologiques mentionnées dans le *Répertoire des recherches en cours en épidémiologie du cancer*, afin de relier les données sur les substances chimiques qui figurent dans le bulletin aux données épidémiologiques relatives au risque de cancer dans les populations humaines susceptibles d'être exposées à certains de ces produits.

Sur les 983 produits chimiques qui sont répertoriés dans le Bulletin N° 13, 17 ont déjà été évalués dans les 46 premiers volumes des monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogéné-  
cité pour l'homme et classés comme «*cancérogènes pour l'homme*»; 18 ont été classés comme «*probablement cancérogènes pour l'homme*» et 67 comme «*présentant des preuves suffi-  
santes de cancérogéné-  
cité chez l'animal d'expérience*». Ces évaluations du CIRC s'appuient sur plusieurs études récemment publiées. En ce qui concerne les produits chimiques qui n'ont pas

encore été évalués par des groupes de travail du CIRC, l'enquête sera d'une aide précieuse pour le choix de ceux qui feront l'objet des prochaines monographies.

### 3. MÉTHODES STATISTIQUES

- a) **Mise au point de méthodes statistiques** (D<sup>r</sup> J. Estève, D<sup>r</sup> J. Kaldor, D<sup>r</sup> E. Cardis, M. P. Damiecki et M. M. Smans; avec le concours des chercheurs suivants: D<sup>r</sup> D. Clayton, University of Leicester, Royaume-Uni; D<sup>r</sup> C. Portier, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> E. Schifflers, Département de mathématiques, faculté des sciences, Namur, Belgique; D<sup>r</sup> E. Benhamou, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; M. L. Raymond, registre genevois des tumeurs, Suisse; M. M. Croasdale, Central Electricity Generating Board, Londres)

#### i) *L'erreur de mesure en épidémiologie du cancer*

Nous poursuivons nos recherches sur le problème de l'erreur de mesure en épidémiologie. A la suite de nos travaux antérieurs sur les méthodes d'analyse des études comportant des erreurs de classification des variables catégorielles<sup>9</sup>, nous avons proposé des méthodes pour tenir compte des erreurs de mesure dans les études sur l'alimentation<sup>10</sup> et sur l'infection par le virus du papillome humain<sup>11</sup>. Actuellement, nous nous penchons sur les éléments des plans d'expérience qui sont liés aux erreurs de mesure, en particulier la taille optimale de l'échantillon pour des mesures précises et imprécises, selon différentes hypothèses concernant le coût de la mesure.

#### ii) *Problèmes méthodologiques dans l'évaluation quantitative du risque de cancer*

Les problèmes méthodologiques que pose l'évaluation quantitative du risque de cancer ont été examinés dans divers secteurs. A cet effet, on a utilisé comme modèle de bases de données les résultats épidémiologiques et expérimentaux obtenus sur les médicaments anti-cancéreux<sup>12</sup>. On a proposé, pour l'étude du risque d'un second cancer, des méthodes statistiques prenant en considération les facteurs temporels dans l'estimation du risque<sup>13</sup>. Ces méthodes peuvent également s'appliquer aux études sur les cancérrogènes professionnels. Nous avons étudié la possibilité d'utiliser des modèles mathématiques multistades pour l'étude des facteurs de risque de cancer du foie<sup>14</sup>. Nous avons également examiné les problèmes statistiques qui se posent dans la conception et l'analyse des expériences de cancérogenèse multigénération, en particulier selon les différences de sensibilité d'une espèce à l'autre ou selon que c'est le père ou la mère qui est exposé<sup>15</sup>.

<sup>9</sup> Kaldor, J. M. & Clayton, D. G. (1985) *Stat. Med.*, 4, 327-335.

<sup>10</sup> Kaldor, J. (1989) In: Muñoz, N., Bosch, F. X. & Jensen, O. M., eds, *Human Papillomavirus and Cervical Cancer* (CIRC, Publication scientifique N° 94), pp. 125-133.

<sup>11</sup> Kaldor, J. (1988) In: Riboli, E. & Saracci, R., eds, *Diet, Hormones and Cancer: Methodological Issues for Prospective Studies* (CIRC, Rapport technique N° 4); Lyon, Centre international de recherche sur le cancer.

<sup>12</sup> Kaldor, J. (1989) Carcinogenic drugs: A model data-base for human risk quantification. Document préparé pour la Conférence de la SIMS, Alta (Etats-Unis d'Amérique) 17-22 juin 1989.

<sup>13</sup> Kaldor, J. M. & Day, N. E. (1989) *Stat. Med.* (sous presse)

<sup>14</sup> Kaldor, J. M. & Bosch, F. X. (1989) *Bull. Cancer* (sous presse).

<sup>15</sup> Turusov, V. & Cardis, E. (1989) In: Napalkov, N. P., Rice, J. M., Tomatis, L. & Yamasaki, H., eds, *Perinatal and Multigeneration Carcinogenesis* (CIRC, Publication scientifique N° 96), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 105-120.

*iii) Populations migrantes*

L'analyse statistique du risque de cancer dans les populations migrantes pose des problèmes analogues à ceux que soulève l'estimation du risque dû à l'âge, à la période ou à la cohorte; l'absence d'une population appropriée dont l'effectif est à faire figurer au dénominateur constitue également un autre type de difficulté. Tous ces problèmes et les méthodes statistiques correspondantes ont été plus particulièrement étudiés à propos d'une étude sur les migrants en Israël<sup>16</sup> (voir section I.1.g.i).

*iv) Effets d'interaction — le cas de l'alcool et du tabac*

Un certain nombre de déclarations contradictoires ont été faites à propos de l'interaction entre la consommation d'alcool et le tabagisme en tant que facteur de risque de cancer des voies aérodigestives supérieures. L'incertitude est en partie imputable à la faible puissance des tests statistiques utilisés pour déceler ce type d'interaction. Nous avons examiné plusieurs ensembles de données provenant d'études cas-témoins sur les voies aérodigestives supérieures et nous avons pu montrer à l'aide d'un test à un degré de liberté mis au point par Breslow et Storer<sup>17</sup> que le modèle multiplicatif donnait la meilleure description dans tous les cas et qu'il était possible de rejeter le modèle additif pour des raisons d'ordre statistique<sup>18</sup>. Le cancer de l'œsophage est une localisation pour laquelle un effet sous-multiplicatif semble le plus probable; cet état de choses pourrait s'expliquer par le risque élevé de cancer de l'œsophage chez les petits fumeurs qui consomment de l'alcool. Pour les autres localisations, l'effet conjoint observé n'est pas compatible avec le risque relativement important à faibles doses qu'impliquerait un modèle additif ou un modèle fortement sous-multiplicatif.

*v) Méthodes de mesure de la survie relative*

Les méthodes utilisées pour calculer la survie relative, en appliquant une correction qui tient compte des causes indépendantes de décès, sont entachées de diverses erreurs systématiques lorsque la cohorte dans laquelle on évalue la survie est hétérogène quant à l'espérance de vie. Nous avons conçu une méthode de probabilité maximale qui permet d'éviter ces problèmes. Elle permet également de tenir compte des covariates dans le cadre d'un modèle aléatoire proportionnel<sup>19</sup>. Il s'agit donc d'une extension naturelle à la survie relative des techniques qui sont utilisées régulièrement par les registres du cancer pour étudier la survie des malades. Les calculs peuvent être effectués au moyen d'un logiciel disponible auprès du Centre.

**b) Application des méthodes statistiques à la recherche sur le cancer**

Les monographies sur les méthodes statistiques dans la recherche sur le cancer ont été largement diffusées et sont régulièrement citées dans la littérature scientifique comme sources d'information méthodologique. Nous mettons actuellement la dernière main à une monographie sur les méthodes statistiques en épidémiologie descriptive.

<sup>16</sup> Kaldor, J., Khat, M., Parkin, D. M., Shiboski, S. & Steinitz, R. (1989) *Int. J. Epidemiol.* (sous presse).

<sup>17</sup> Breslow, N. E. & Storer, B. E. (1985) *Am. J. Epidemiol.*, **122**, 149-162.

<sup>18</sup> Estève, J. E. & Tuyns, A. T. (1988) In: *Chemical carcinogenesis* (Proceedings of the Fourth Sardinian International Meeting, 23-27 October 1987).

<sup>19</sup> Estève, J., Benhamou, E., Croasdale, M. & Raymond, L. (1989) *Stat. Med.* (sous presse).

Des cours (voir section V.2) et la collaboration directe avec divers instituts de recherche de différents pays permettent également la diffusion du savoir-faire en statistique<sup>20, 21, 22</sup>; le regroupement des données existantes et leur analyse statistique en collaboration avec les chercheurs constituent également un moyen d'améliorer la qualité de l'information épidémiologique grâce à l'utilisation de méthodes statistiques plus avancées. On trouvera ci-dessous des exemples de ce type de collaboration.

- i) *Cancer et polypes du gros intestin* (D<sup>r</sup> J. Estève; avec le concours du D<sup>r</sup> J. Faivre et du D<sup>r</sup> M. C. Boutron, registre bourguignon des tumeurs digestives, Dijon, France et Groupe d'étude sur le gros intestin de l'Organisation européenne de coopération pour les études de prévention du cancer)

L'étude cas-témoins européenne relative à l'influence de l'alimentation et des polypes sur le cancer côlo-rectal est presque terminée et une étude d'intervention visant à vérifier l'efficacité d'une supplémentation calcique par voie orale et d'une supplémentation en fibres alimentaires comme moyen de prévention des polypes néoplasiques du côlon est en cours de planification. Une participation active à ce groupe d'étude permettra d'utiliser les meilleures méthodes statistiques pour la conception et l'analyse de ces études.

- ii) *Etude de cohorte sur des travailleurs de l'industrie du nylon et du tergal* (D<sup>r</sup> E. Cardis; avec le concours du D<sup>r</sup> M. Hours et du Professeur J. Fabry, faculté de médecine, Lyon, France)

L'analyse d'une étude longitudinale réalisée jusqu'en 1986 sur une cohorte de travailleurs lyonnais de l'industrie des fibres synthétiques vient de s'achever. On a constaté un risque de cancer — du poumon en particulier — légèrement accru (rapport comparatif de mortalité (SMR) de 140, calculé sur 44 cas) et marginalement corrélé au type d'exposition, mais sans relation significative avec la durée. L'excédent de cancers de la peau observé antérieurement<sup>23</sup> n'existe plus, mais en revanche, on constate une surincidence des cancers de la vessie (observation basée sur sept cas dont cinq qui avaient travaillé à la production de nylon). Il s'agit d'une cohorte composée de sujets encore jeunes (87% de ceux-ci sont encore en vie); le suivi se poursuit car il pourrait fournir des données importantes sur les dangers potentiels dans l'industrie du nylon et du tergal. Nous poursuivons également une étude sur les habitudes de ces travailleurs en matière de tabagisme à la cigarette en nous servant des renseignements qui figurent dans les dossiers médicaux de l'entreprise.

- iii) *Etude cas-témoins sur la relation entre cancer de la vessie et exposition professionnelle* (D<sup>r</sup> E. Cardis et M. R. Chiflet; avec le concours du D<sup>r</sup> M. Hours et du Professeur J. Fabry, faculté de médecine, Lyon, France)

Une étude cas-témoins a été effectuée dans les services d'urologie de cinq hôpitaux publics lyonnais entre 1984 et 1987. Nous avons interrogé 120 malades atteints d'un cancer de la vessie et 240 témoins hospitalisés appariés en fonction de l'âge et du sexe en utilisant à cet effet un questionnaire détaillé sur leurs antécédents professionnels. Un groupe de chimistes et d'hygiénistes industriels a évalué le niveau d'exposition de chacun de ces sujets à 320 composés chimiques; l'analyse statistique est en cours au CIRC.

<sup>20</sup> Negri, E., Piolatto, G., Pira, E., Decarli, A., Kaldor, J. & LaVecchia, C. (1989) *Br. J. Ind. Med.* (sous presse).

<sup>21</sup> Paci, E., Buiatto, E., Constantini, A., Miligi, N., Scarpelli, A., Petrioli, G., Simonato, L., Winkelmann, R. & Kaldor, J. (1989) (soumis pour publication).

<sup>22</sup> Hours, M., Cardis, E., Marciniak, A., Quelin, P. & Fabry, J. (1989) *Br. J. Ind. Med.*, **46**, 665-670.

<sup>23</sup> Hours, M., Bertholon, J., Estève, J., Cardis, E., Freyssinet, C. L., Quelin, P. & Fabry, J. (1986) *Scand. J. Work Environ. Health*, **12**, 455-460.



- iv) *Mélanomes et naevus* (D<sup>r</sup> J. Kaldor; avec le concours des chercheurs suivants: D<sup>r</sup> A. J. Swerdlow, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres; D<sup>r</sup> R. Gallagher, Cancer Control Agency, Vancouver, BC, Canada; D<sup>r</sup> D. English, Research Unit in Epidemiology and Preventive Medicine, NHMRC, Nedlands, WA, Australie)

Une réunion a été organisée en juin 1989 afin d'étudier l'analyse combinée des études cas-témoins relatives aux mélanomes et d'envisager une coopération éventuelle en ce qui concerne les enquêtes sur la prévalence du naevus. Des représentants de la plupart des équipes ayant achevé d'importantes études cas-témoins sur le mélanome étaient présents et des propositions ont été faites en vue de regrouper ces travaux pour effectuer des analyses du risque associé à une large gamme de variables, et notamment le naevus, ainsi qu'à d'autres facteurs constitutionnels tels que la couleur des cheveux, des yeux et de la peau, l'exposition au soleil, les antécédents familiaux et la consommation d'hormones. L'objectif principal de cette analyse combinée serait d'examiner ces facteurs de risque en constituant des sous-groupes définis par l'âge, le sexe, le sous-type de mélanome et la localisation sur le corps. On a admis que ces analyses seraient d'un intérêt considérable et qu'il conviendrait de créer un sous-groupe pour élaborer des propositions plus précises. Il a été rendu compte de plusieurs enquêtes en cours sur la prévalence du naevus et les participants ont exprimé l'intérêt qu'ils portaient à l'approfondissement de cette coopération, en y incluant éventuellement d'une part l'analyse combinée des travaux consacrés aux corrélations géographiques entre la latitude et l'incidence des naevus et des mélanomes et d'autre part l'établissement de critères communs pour la numération et l'évaluation des naevus.

- v) *Le cancer du sein en Argentine* (D<sup>r</sup> J. Kaldor; avec le concours du D<sup>r</sup> J. Iscovich, registre israélien du cancer, Jérusalem, Israël, et du Professeur G. Howe, Unité d'épidémiologie, Institut national du cancer du Canada, Toronto, Canada)

On a procédé au CIRC à l'analyse des données recueillies dans le cadre d'une étude cas-témoins en Argentine<sup>24</sup>. L'observation la plus frappante tient au fait que les malades avaient un apport calorique bien supérieur à celui des témoins. On a attribué l'accroissement du risque à la consommation d'œufs et constaté que les produits dérivés du lait entier et les légumes verts avaient une action protectrice. En procédant à une analyse par nutriment tenant compte de l'apport calorique total, on a observé que les fibres et le  $\beta$ -carotène entraînaient une diminution du risque.

#### 4. MÉTHODES DE DÉTECTION DES CANCÉROGÈNES

- a) **Réseau international d'épreuves de cancérogénicité** (M. J. Wilbourn, D<sup>r</sup> A. Aitio, D<sup>r</sup> J. R. P. Cabral et D<sup>r</sup> R. Montesano)

Avec le concours du Programme international sur la sécurité des substances chimiques (IPCS), le Centre continue d'assurer la coordination d'un réseau de laboratoires qui procèdent à des épreuves de longue durée en vue de la détermination de la cancérogénicité des produits chimiques chez les rongeurs, mettent au point et valident de nouvelles épreuves *in vitro* et effec-

<sup>24</sup> Iscovich, J. M., Iscovich, R. B., Howe, G., Shiboski, S. & Kaldor, J. M. (1989) *Int. J. Cancer* (sous presse).

tuent des études sur la cancérogenèse transplacentaire. Les résultats d'une étude sur les effets de l'atrazine chez le rat ont été récemment mis en forme pour publication et une étude de longue durée sur l'éthanol administré à des rats dans une alimentation isocalorique a été menée à son terme. On a également entrepris une étude sur la simazine ainsi qu'une étude sur les effets tumoro-promoteurs chez la souris de champs magnétiques alternatifs et sur leurs effets foco-promoteurs au niveau du foie chez le rat. Le soutien du CIRC est accordé à ces travaux dans le cadre d'accords de recherche renouvelés périodiquement.

- b) **Mise au point de méthodes pour la surveillance biologique de l'exposition au chlorure de vinyle** (D<sup>r</sup> A. Barbin et Mme F. Ciroussel; avec le concours des chercheurs suivants: Professeur C. Trépo et D<sup>r</sup> M.-J. Marion, INSERM U 271, Lyon, France; Professeur M. F. Rajewsky et D<sup>r</sup> 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<sup>r</sup> J. Swenberg, Chemical Industry Institute of Toxicology, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique; Professeur A. T. Natarajan, Laboratoires Sylvius, Université de Leyde, Pays-Bas; D<sup>r</sup> H. V. Galboin, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique)

Depuis qu'on a constaté que l'exposition professionnelle au chlorure de vinyle entraîne l'apparition d'un cancer rare chez l'homme (angiosarcome hépatique), on en a considérablement réduit la concentration dans l'atmosphère des lieux de travail. Toutefois, le risque de cancer existe encore pour les travailleurs qui ont été fortement exposés au chlorure de vinyle avant 1975. Le présent projet a pour but de mettre au point des méthodes pour la surveillance biologique des personnes exposées au chlorure de vinyle et d'élucider la biologie moléculaire du développement de cet angiosarcome.

Plusieurs marqueurs potentiels de l'exposition au chlorure de vinyle ont été étudiés. On s'est efforcé de rechercher la présence de *N*-acétyl-*S*-(hydroxy-2-éthyl) cystéine dans les urines de travailleurs exposés au chlorure de vinyle (teneur moyenne sur 8 heures entre 0,05 et 0,9 ppm), par chromatographie en phase liquide à haute performance et spectrofluorimétrie après formation de dérivés; les résultats ont été négatifs. Ce métabolite n'est donc pas utilisable pour la surveillance biologique dans les limites d'exposition au chlorure de vinyle actuellement rencontrées sur les lieux de travail.

Nous avons étudié *in vivo* et *in vitro* la formation et la réparation de deux adduits du chlorure de vinyle et de l'ADN. Une méthode sensible associant la chromatographie en phase liquide à haute performance et un titrage radioimmunologique par compétition a été mise au point pour doser la 1,*N*<sup>6</sup>-éthénodésoxyadénosine ( $\epsilon$ AdR) et la 3,*N*<sup>4</sup>-éthénodésoxycytidine ( $\epsilon$ CdR) dans des hydrolysats d'ADN; nous l'avons également utilisée pour mettre en évidence la présence d' $\epsilon$ AdR et d' $\epsilon$ CdR dans le foie et les poumons de jeunes rats Sprague-Dawley exposés à du chlorure de vinyle<sup>25</sup>. Nous avons dosé les mêmes adduits dans plusieurs organes prélevés sur des rats BDVI après deux semaines d'exposition au chlorure de vinyle (tableau 41). L' $\epsilon$ AdR et l' $\epsilon$ CdR étaient présentes dans le foie, les poumons et le cerveau mais pas dans les reins des rats. Dans l'ADN hépatique, ces deux éthénonucléosides étaient présents en quantités environ six fois plus faibles chez les rats adultes que chez les rats.

<sup>25</sup> Eberle, G., Barbin, A., Laib, R. J., Ciroussel, F., Thomale, J., Bartsch, H. & Rajewsky, M. F. (1989) *Carcinogenesis*, **10**, 209-212.

Tableau 41. Adduits de l'ADN chez des rats BDVI exposés à du chlorure de vinyle

Organe	Rapport molaire ( $\times 10^7$ ) de	
	$\epsilon$ AdR/AdR <sup>a</sup>	$\epsilon$ CdR/CdR <sup>b</sup>
Foie	1,31 <sup>c</sup> 0,19 <sup>d</sup>	4,80 <sup>c</sup> 0,80 <sup>d</sup>
Poumon	0,97 <sup>c</sup>	2,34 <sup>c</sup>
Cerveau	0,61 <sup>c</sup>	2,06 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>  $\epsilon$ AdR/AdR: 1, N<sup>6</sup>-éthénodésoxyadénosine/désoxyadénosine.

<sup>b</sup>  $\epsilon$ CdR/CdR: 1, N<sup>4</sup>-éthénodésoxycytidine/désoxycytidine.

<sup>c</sup> rats de sept jours exposés à 500 ppm de chlorure de vinyle dans l'air pendant deux semaines, sept heures par jour; sacrifiés 12 heures après la fin de l'exposition.

<sup>d</sup> rats de 28 jours exposés à 500 ppm de chlorure de vinyle dans l'air pendant deux semaines, cinq jours par semaine, sept heures par jour; sacrifiés immédiatement après la fin de l'exposition.

En comparant ces résultats aux données de cancérogénicité publiées, on est amené à penser que les quantités d'éthéno-adduits présentes dans l'ADN pourraient indiquer quels sont les organes où un cancer risque d'apparaître après exposition au chlorure de vinyle<sup>26, 27</sup>.

On a mesuré la persistance de l' $\epsilon$ AdR et de l' $\epsilon$ CdR dans l'ADN hépatique de rats CD exposés à du chlorure de vinyle pendant cinq jours et sacrifiés le troisième, septième ou quatorzième jour après la fin de l'exposition. Les données préliminaires indiquent que ces adduits sont stables ou du moins mal réparés *in vivo*. Nous avons également étudié la réparation de l' $\epsilon$ AdR et de l' $\epsilon$ CdR *in vitro*, en faisant incuber de l'ADN modifié par de l'oxyde de chloréthylène en présence d'homogénats tissulaires de rat et de foie humain. Nous n'avons pas observé de libération d'éthéno-bases alors que dans des conditions analogues, et dans les mêmes extraits, de la méthyl 3-adénine était libérée de l'ADN méthylé. Contrairement à une publication antérieure<sup>28</sup>, notre étude n'a donc pas permis de montrer la présence d'une activité de N-glycosidase vis-à-vis des éthéno-nucléosides présents dans l'ADN de cellules mammaliennes. On a considéré que l' $\epsilon$ AdR et l' $\epsilon$ CdR pouvaient représenter des lésions promutagènes<sup>29</sup>. Leur stabilité dans l'ADN *in vivo* et *in vitro* donne à penser qu'elles pourraient intervenir dans l'initiation de la cancérogénèse induite par le chlorure de vinyle.

Nous procédons à deux études pilotes afin d'évaluer les marqueurs potentiels d'effets biologiques précoces résultant d'une exposition au chlorure de vinyle. 1) Nous analysons des sérums et du plasma provenant de sujets humains ou de rongeurs exposés au chlorure de vinyle, au moyen d'une technique ELISA et d'albumine sérique humaine (traitée à l'oxyde de chloréthylène) comme antigène, à la recherche d'anticorps circulants dirigés contre les épitopes de l'albumine sérique modifiés par le chlorure de vinyle. 2) Dans les lymphocytes de travailleurs retraités qui ont été

<sup>26</sup> Barbin, A., Ciroussel, F. & Bartsch, H. (1989). In: Lambert, M. W., Lambert, C. & Laval, J., eds., *DNA Repair Mechanisms and their Biological Implications in Mammalian Cells*, Plenum Press, New York (sous presse).

<sup>27</sup> Ciroussel, F., Barbin, A., Eberle, G. & Bartsch, H. (1989) *Biochem. Pharmacol.* (sous presse).

<sup>28</sup> Oesch, F., Adler, S., Reitelback, R. & Doerjger, G. (1989). 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. 373-379.

<sup>29</sup> Barbin, A. & Bartsch, H. (1986). 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. 354-358.

fortement exposés au chlorure de vinyle au cours de leur vie professionnelle, nous recherchons la présence de mutations somatiques. Les paramètres à l'étude sont: a) les mutations au niveau du locus de l'hypoxanthine-phosphoribosyltransférase dans les lymphocytes périphériques; b) les variants de l'hémoglobine dans les érythrocytes.

L'angiosarcome hépatique est généralement de mauvais pronostic et n'est en général diagnostiqué que quelques mois avant le décès. Un des objectifs de notre projet est de permettre un diagnostic précoce de l'angiosarcome hépatique par recherche des marqueurs tumoraux dans le sang et les urines et de le traiter avec plus de chances de succès. Nous évaluons actuellement l'antigène lié au facteur-VIII qui est un marqueur des cellules endothéliales. Au moyen d'une technique ELISA, nous procédons au dosage de cet antigène dans le sérum de travailleurs exposés au chlorure de vinyle, notamment de quelques malades qui sont porteurs de tumeurs du foie résultant de l'exposition à cette substance. Parallèlement, nous procédons à ce dosage dans le plasma de rats exposés au chlorure de vinyle et maintenus en vie jusqu'à l'apparition de tumeurs hépatiques.

Des travaux antérieurs portant sur des fractions microsomiques de foie humain ont révélé l'existence de variations interindividuelles importantes dans la capacité d'activer le chlorure de vinyle en le transformant en métabolite mutagène<sup>30</sup>. Pour y voir plus clair dans ces variations entre individus, nous étudions l'induction de diverses isozymes du cytochrome P450 par le chlorure de vinyle. Après avoir exposé des rats BDVI nouveau-nés à du chlorure de vinyle pendant deux semaines, nous avons préparé des coupes cryostatiques de foie qui ont été colorées par voie immunohistochimique au moyen d'anticorps monoclonaux spécifiques mis au point par H. V. Gelboin. Les premières données indiquent que le chlorure de vinyle induit plus spécifiquement l'isozyme du cytochrome P450j. Nous exposons maintenant des rats de deux autres souches (Sprague-Dawley et CD) à du chlorure de vinyle et nous analyserons leurs cytochromes P450 hépatiques par transfert de Western en plus de la coloration immunohistochimique.

Le rôle de l'activation des oncogènes dans la pathogénie des angiosarcomes hépatiques liés au chlorure de vinyle est en cours d'étude chez l'homme et les rongeurs. Un groupe de 48 rats Sprague-Dawley mâles et femelles nouveau-nés a été exposé pendant six semaines à 500 ppm de chlorure de vinyle (8 heures par jour, 6 jours par semaine). Les animaux ont été maintenus en observation jusqu'à l'apparition de tumeurs hépatiques. Nous procédons à des prélèvements de sang et d'urine à la recherche des marqueurs tumoraux et des marqueurs d'effets biologiques précoces.

**c) Mise au point et utilisation d'agents microencapsulés pour le piégeage des cancérogènes dans les voies digestives (Dr I. K. O'Neill et Mme A. Ellul; avec le soutien du National Cancer Institute; subvention N° RO1 CA 39417-01)**

Nous avons poursuivi la mise au point de microcapsules magnétiques semi-perméables contenant des polymères nucléophiles destinés à simuler l'ADN pour piéger les métabolites cancérogènes<sup>31, 32, 33</sup>, le but étant de les utiliser au niveau des voies digestives en étudiant tout particulièrement la corrélation entre ce piégeage et les lésions de l'ADN, à la recherche d'une

<sup>30</sup> Sabadie, N., Malaveille, C., Camus, A.-M. & Bartsch, H. (1980) *Cancer Res.*, **40**, 119-126.

<sup>31</sup> Povey, A. C., Brouet, I., Nixon, J. R. & O'Neill, I. K. (1987) *J. Pharm. Sci.*, **76**, 201-207.

<sup>32</sup> Povey, A. C., Bartsch, H. & O'Neill, I. K. (1987) *Cancer Letters*, **36**, 45-53.

<sup>33</sup> O'Neill, I. K., Castegnaro, M., Brouet, I. & Povey, A. (1987) *Carcinogenesis*, **8**, 1469-1474.

modulation éventuelle du piégeage par des variations de la teneur de l'alimentation en substances supposées liées au risque de cancer côlo-rectal. Les microcapsules étaient étudiées pour permettre l'identification des composés électrophiles capturés. Nous avons pu confirmer l'existence de pontages sur la polyéthylénimine dus à des agents encore non identifiés *in vivo* et nous avons effectué trois études montrant que les microcapsules ne présentent aucun risque pour l'homme.

- i) *Relations entre le piégeage par microcapsules, l'apport alimentaire, les lésions de l'ADN des muqueuses, la circulation entérohépatique et le transit intestinal d'un cancérigène pris par voie orale* (avec le D<sup>r</sup> A. Povey, le D<sup>r</sup> M. Klaude, Mme F. El-Ghissassi et Mme B. Inçargarat; avec le concours du D<sup>r</sup> S. Bingham, MRC, Cambridge, Royaume-Uni, et du D<sup>r</sup> D. Phillips, Institute of Cancer Research, Londres, Royaume-Uni)

Nous avons entrepris une série d'expériences afin d'élucider les relations complexes entre divers facteurs et le piégeage par des microcapsules, relations qui interviennent vraisemblablement pour une part dans la modulation alimentaire de la cancérogénèse. Nous avons commencé par adapter des rats mâles F344 à des régimes alimentaires humains isocaloriques. Des capsules de PEI (polyéthylénimine) ont été administrées par gavage à ces animaux à - 2 et + 22 et + 46 heures, avec en outre du [<sup>14</sup>C]benz[a]pyrène à 0 heure. Les microcapsules ont été récupérées par voie magnétique dans les fèces et nous avons mesuré la distribution des métabolites entre les microcapsules et les phases solide/liquide des matières fécales. Les résultats obtenus montrent que les fibres alimentaires, une masse alimentaire et un apport calorique réduits ainsi que certains aliments chinois ont des effets sensibles sur la fixation du benz[a]pyrène par les microcapsules et sur son excrétion. Nous avons sacrifié des animaux au bout de sept jours et recherché dans l'ADN de la muqueuse colique, en procédant par postmarquage au <sup>32</sup>P, la présence des adduits du benzopyrène qui persistaient malgré le renouvellement rapide des cellules épithéliales.

Dans une autre expérience, nous avons étudié l'évolution du transit du [<sup>14</sup>C]benz[a]pyrène dans les voies digestives des rats et les effets qui en résultaient pour les adduits de l'ADN (tableau 42) et la fixation aux microcapsules. Une fois ces questions clarifiées, nous avons monté une expérience visant à étudier un problème qui se pose de longue date, à savoir si les cancérigènes électrophiles qui attaquent l'ADN de la muqueuse proviennent principalement du courant sanguin ou de la cavité gastrointestinale.

Tableau 42. Evolution des adduits du [<sup>14</sup>C]benz[a]pyrène dans la muqueuse intestinale de rats F344 après gavage.

	Teneur en adduits (dpm/mg d'ADN) pour une dose de $5 \times 10^7$ dpm de benzopyrène			
	1,5 h	6 h	16 h	24 h
Estomac	95	24	0	0
Jéjunum	387	2795	248	235
Iléon	871	730	130	113
Caecum	23	71	50	27
Côlon	25	59	33	37

Etant donné que la majeure partie du benzopyrène administré par gavage n'est pas absorbée au niveau des voies digestives des rongeurs<sup>34</sup>, et que des facteurs alimentaires et des facteurs tenant à la flore intestinale influent sur la fixation par les microcapsules<sup>35</sup>, il est clair que le potentiel lésionnel de ce cancérigène vis-à-vis de l'ADN dépend essentiellement de phénomènes qui se déroulent dans la lumière intestinale.

- ii) *Les enzymes gastro-intestinales qui interviennent dans le métabolisme des cancérigènes* (avec le concours du D<sup>r</sup> C. Malaveille, du D<sup>r</sup> A. Povey et de Mme G. Brun)

Des rats Fischer 344 ont été adaptés à une série de quatre régimes alimentaires humains en vue d'expérimenter le piégeage par microencapsulation (ou nourris avec leurs biscuits habituels à titre de comparaison), soit avec soit sans traitement à l'Aroclor pour l'induction enzymatique. Une fois les animaux sacrifiés, on a prélevé le foie, l'intestin grêle (partie proximale et partie distale) et le côlon en vue de rechercher l'éthoxyrésorufine O-déséthylase (EROD), la pentoxyrésorufine O-dépentylase, la NADPH-cytochrome C réductase et la DT diaphorase. La teneur en enzymes des voies digestives était très différente de celle du foie, l'EROD étant quasiment absente et les teneurs en cytochrome C réductase et en DT diaphorase étant respectivement beaucoup plus faibles et beaucoup plus fortes; on notait en outre une diminution sensible pour la première et une augmentation sensible pour la seconde entre la partie proximale de l'intestin grêle et le côlon. Au niveau du côlon, la forte activité de la DT diaphorase pourrait provenir d'une exposition permanente à des quinones endogènes. Dans le côlon, les principaux métabolites du BP<sup>36</sup> et de l'IQ sont des dérivés quinonoïdes, qui apparaissent probablement sous forme de radicaux quinoniques et semi-quinoniques réactifs. Une analyse statistique des résultats est en cours afin de voir si les activités enzymatiques mesurées peuvent être mises en corrélation avec le risque de cancer du côlon lié aux régimes alimentaires humains étudiés.

- iii) *Corrélation entre le taux d'aberrations nucléaires coliques modulé par l'alimentation et la fixation aux microcapsules* (avec le concours du D<sup>r</sup> M. Klaude, de Mme B. Inçaugarat, CIRC, et du D<sup>r</sup> M. Goldberg, Université de Guelph, Ontario, Canada)

Des souris mâles C57/B6 ont été adaptées pendant trois semaines à des régimes alimentaires humains et on leur a administré par gavage des microcapsules de PEI (- 2 heures) et du BP marqué au carbone-14 (200 mg/kg) à 0 heure, avant de les sacrifier au bout de 24 heures. On avait déjà établi qu'il s'agissait là des conditions permettant d'obtenir un taux optimal d'aberrations nucléaires. Par comparaison à un régime à faible teneur en graisses, en fibres alimentaires et en bœuf, la multiplication par trois de la teneur en graisses, fibres ou bœuf a provoqué respectivement une diminution de 0, 48 et 36% des aberrations nucléaires. Ces résultats montrent non seulement que la modulation alimentaire de la fixation aux microcapsules constatée antérieurement<sup>37</sup> entraîne une modification des lésions de l'ADN, mais également que de faibles variations dans le régime

<sup>34</sup> Chipman, J. K., Hirom, P. C., Frost, G. S. & Millburn, P. (1981) *Biochem. Pharmacol.* **30**, 937-944.

<sup>35</sup> O'Neill, I. K., Povey, A. C., Bingham, S. & Cardis, E. (non publié).

<sup>36</sup> Adrian, J., Billaud, C. & Rabache, M. (1985) *Int. J. Vit. Nutr. Res.*, **55**, 119-124.

<sup>37</sup> O'Neill, I. K., Povey, A., Bingham, S., Brouet, I., Béréziat, J. C. & Ellul, A. (1988). In: Bartsch, H., Hemminki, K. & O'Neill, I. K., eds., *Methods for Detecting DNA Damaging Agents in Humans: Applications in Cancer Epidemiology and Prevention* (CIRC, Publication scientifique N° 89), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 107-112.

alimentaire humain réel peuvent aboutir, expérimentalement, à des altérations biologiques non négligeables. Nous poursuivons l'étude des métabolites piégés par les microcapsules.

iv) *Agents de pontage endogènes*

Au cours du transit gastrointestinal, les microcapsules de PEI subissent des modifications qui évoquent une attaque par des agents de pontage endogènes<sup>37</sup>; ce phénomène peut être reproduit *in vitro* au moyen d'agents chimiques de pontage. Il semble être lié au régime alimentaire et à la microflore et comme nombre d'agents de pontage sont des cancérrogènes notoires et que beaucoup de cancérrogènes (produits chimiques industriels, agents chimiothérapeutiques, rayonnements ionisants) peuvent provoquer le pontage de l'ADN, nous avons entrepris des études afin d'apprécier la portée de ces observations. Après avoir administré des microcapsules à des rats F344, nous avons procédé à l'exérèse du tractus gastrointestinal à divers intervalles de temps, ce qui nous a permis de récupérer les microcapsules situées dans différentes régions des voies digestives. Nous avons observé la formation de ponts acido-hydrolysables au niveau de l'estomac et acido-résistants au niveau du cæcum et du côlon. Il ne semble pas que ce phénomène soit dû à des aldéhydes (l'effet ne s'accroît pas par réduction par le NaBH<sub>4</sub>), mais nous soupçonnons trois substances qui endommagent l'ADN (des fécapentaènes, un produit de peroxydation lipidique, l'hydroxy-4-nonénel et des radicaux semi-quinoniques).

v) *Modification des microcapsules en vue d'identifier des agents endogènes altérant l'ADN* (avec Mme B. Inçaugarat et le D<sup>r</sup> M. Ashwell; avec le concours du D<sup>r</sup> B. Golding, University of Newcastle, Royaume-Uni et du D<sup>r</sup> P. Farmer, MRC, Carshalton, Royaume-Uni)

Afin de tenter d'identifier les agents endogènes qui altèrent l'ADN et d'en déterminer l'origine, nous avons inséré dans des microcapsules appropriées des produits cibles ultérieurement clivables. Pour préparer les microcapsules, nous avons utilisé de l'alcool polyvinylique auquel nous avons fixé un reste guanine (voir fig. 28). Cette structure peut subir un clivage sélectif par le periodate et former avec les agents d'alkylation de l'ADN des adduits N7 stables que l'on peut étudier par spectrométrie de masse.

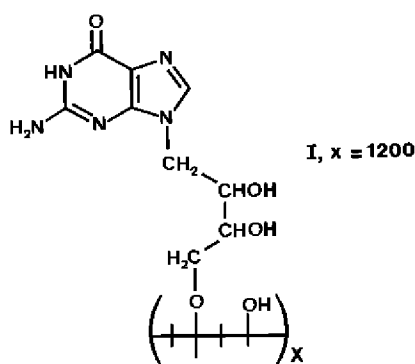


Fig. 28. Structure de l'alcool polyvinylique avec son reste guanine utilisé dans les microcapsules.

- vi) *Sécurité potentielle des microcapsules* (D<sup>r</sup> A. Povey, D<sup>r</sup> J. R. P. Cabral et Mme M. P. Cros; avec le concours de Mme D. Godeneche, INSERM, Clermont-Ferrand)

Nous avons procédé à trois expériences afin d'étudier les dangers éventuels des microcapsules sous leurs différents aspects.

1) Des microcapsules (cinq doses au total par animal) ont été administrées à 30 rats F344 mâles à l'âge de 8 et 9 semaines. Par rapport aux témoins<sup>38</sup>, il n'y a eu aucune différence en ce qui concerne le gain de poids corporel, la morbidité ou la mortalité jusqu'à l'âge de 120 semaines.

2) Après avoir administré des microcapsules radiomarquées à des souris mâles DBA 2, nous avons suivi de deux manières le rejet au cours du temps. Les animaux ont été sacrifiés à des intervalles allant jusqu'à 72 heures et des coupes sagittales ont été appliquées sur films autoradiographiques. Les autres animaux ont été maintenus dans des cages métaboliques imperméables aux gaz et nous avons mesuré la radioactivité totale dans les matières fécales, les urines, l'air expiré, le sang et les dix principaux viscères. Aucune concentration locale de radioactivité n'a été observée hors des voies digestives et 98,7% de la dose ont été excrétés dans les matières fécales en 22 heures, sans résidu important de radioactivité, ni dans les ganglions lymphatiques intestinaux ni dans les plaques de Peyer<sup>39</sup>.

3) De grandes quantités de microcapsules (diamètre moyen 30 µm) ont été administrées à des rats F344 (jusqu'à 25 doses représentant un total de 50 millions d'unités par animal). Après sacrifice des animaux, nous n'avons pas retrouvé de microcapsules dans les tissus prélevés, ni dans les ganglions lymphatiques ni dans les plaques de Peyer. Les rats qui avaient reçu des particules de latex n'en ont retenu qu'un très petit nombre, comme on pouvait s'y attendre en raison du diamètre plus faible (2 µm).

#### d) Recherche et dosage des cancérogènes dans l'environnement

- i) *Programme international de dosage des mycotoxines* (D<sup>r</sup> M. Friesen, Mme L. Garren et Mme E. Bayle; avec le soutien partiel du Programme conjoint FAO/OMS de surveillance de la contamination alimentaire et du Groupe de travail sur les mycotoxines de la Commission de chimie alimentaire de l'UITCPA)

Depuis 1979, le CIRC offre aux laboratoires du monde entier un service annuel d'assurance de la qualité des analyses en vue du dosage des mycotoxines dans les denrées alimentaires. Les participants procèdent au dosage des mycotoxines dans des portions identiques d'un échantillon alimentaire homogène en utilisant les méthodes de leur choix. On leur communique ensuite un graphique (fig. 29) qui indique la distribution des résultats obtenus par tous les participants et auxquels ils peuvent comparer leurs propres résultats. En 1987, 204 laboratoires de 50 pays ont procédé au dosage des aflatoxines B et G dans du maïs et des arachides, 125 laboratoires de 38 pays au dosage de l'aflatoxine M<sub>1</sub> dans du lait et 91 laboratoires de 39 pays à celui de l'ochratoxine dans la farine de froment.

<sup>38</sup> Haseman, J. K., Huff, J. E., Rao, G. N., Arnold, J. E., Boorman, G. A. & McConnell, E. E. (1985) *J. Natl. Cancer Inst.*, **75**, 975-984.

<sup>39</sup> Povey, A. C., Godeneche, D. & O'Neill, I. K. (1988) *J. Pharmacol.*, **40**, 431-433.



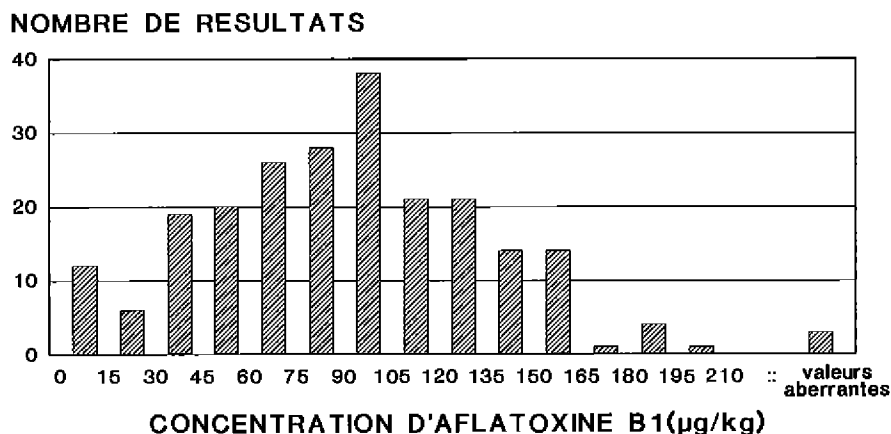


Fig. 29. Distribution des résultats de 204 laboratoires ayant procédé au dosage de l'aflatoxine B<sub>1</sub> dans un échantillon de farine de maïs.

ii) *Programme international de dosage des N-nitrosamines* (D<sup>r</sup> M. Castegnaro et Mme Z. Schneider)

L'évaluation des méthodes de dosage de la *N*-nitrosodiéthanolamine (NDELA) dans les produits cosmétiques a commencé. Quatre échantillons (deux sans addition de NDELA et deux marqués par addition de NDELA) ont été expédiés avec la solution étalon utilisée pour le marquage.

Seize laboratoires ont communiqué leurs résultats. En comparant les paramètres statistiques des laboratoires ayant utilisé la méthode de Sommer *et al.* (1988)<sup>40</sup> à ceux des laboratoires qui avaient eu recours à d'autres méthodes, on a constaté que ce sont les laboratoires rompus à la pratique de la méthode de Sommer *et al.* qui ont obtenu la meilleure reproductibilité interlaboratoires.

iii) *Dosage des composés N-nitrosés totaux dans des échantillons environnementaux* (D<sup>r</sup> M. Castegnaro; avec le concours du D<sup>r</sup> R. Massey, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, Norwich, Royaume-Uni et du D<sup>r</sup> G. Ellen, Institut national de la santé publique, Bilthoven, Pays-Bas)

Une méthode a été mise au point au CIRC pour le dosage des composés *N*-nitrosés totaux dans des milieux aqueux contenant des nitrates et des nitrites (voir section I.2. e.xiv)<sup>41</sup>. On a organisé une petite étude à laquelle ont participé le Centre et deux laboratoires collaborateurs en vue d'expérimenter cette méthode. Une fois les résultats évalués, le mode opératoire sera révisé si nécessaire et la méthode soumise à un essai collectif complet.

iv) *Etude collective sur les méthodes de dosage des nitrosamines volatiles dans des sucettes et tétines de caoutchouc* (D<sup>r</sup> M. Castegnaro; avec le concours du D<sup>r</sup> L. Rossi, Commission des communautés européennes, Bruxelles; du D<sup>r</sup> J. R. A. Pollock, Pollock and Pool Ltd, Reading, Royaume-Uni; et de la Commission de chimie alimentaire de l'UICPA)

<sup>40</sup> Sommer, H., Loeffler, H. P. & Eisenbrand, G. (1988) *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **39**, 133-137.

<sup>41</sup> Pignatelli, B., Chen, C. S., Thuillier, P. & Bartsch, H. (1989), *Analyst* (sous presse).

A la demande de la Commission des communautés européennes, une étude collective en vue du dosage des NOC dans des sucettes et des tétines de caoutchouc a été lancée. Douze échantillons ainsi qu'une solution étalon ont été expédiés à 21 laboratoires. Les dosages ont été effectués par deux méthodes: celle proposée par Havery et Fazio<sup>42</sup> et celle de Spiegelhalder<sup>43</sup>.

Les résultats communiqués par 14 laboratoires ont fait l'objet d'une évaluation complète. En examinant les données brutes, on a constaté des différences frappantes entre les limites de détection indiquées qui, pour la même *N*-nitrosamine et le même échantillon, variaient d'un facteur pouvant aller jusqu'à 60. Cela pourrait expliquer le nombre de mentions «non décelée» indiquées aux faibles concentrations pour les deux méthodes. A un niveau de détection comparable, les deux méthodes présentent des paramètres statistiques analogues pour les *N*-nitrosamines. Dans la plupart des cas, en particulier pour des concentrations de l'ordre de 1 mg/kg, les valeurs médianes sont très différentes des valeurs moyennes, ce qui traduit probablement le nombre excessif de mentions «non décelée» du fait de limites de détection trop élevées.

Aux teneurs moyennes, c'est-à-dire de l'ordre de 1 mg/kg, les coefficients de variation pour la *N*-nitrosodiméthylamine étaient respectivement de 108,18 et 104,50 par la méthode américaine et de 116,11, 114,79 et 106,50 par la méthode allemande. Des résultats analogues ont été observés dans le cas de la *N*-nitrosodibutylamine.

Pour des valeurs moyennes supérieures (5 à 20 mg/kg), les coefficients de variation étaient légèrement meilleurs avec la méthode de la salive artificielle (Spiegelhalder). Cela tient probablement au fait que, cette méthode comportant moins d'étapes critiques que la méthode américaine, le taux de récupération est plus constant.

Ces données ont été examinées par les partenaires de la CCE lors d'une réunion qui s'est tenue en octobre 1987 et il a été convenu, malgré des résultats quelquefois médiocres, de recommander que la méthode de la salive artificielle soit la méthode de dosage des nitrosamines dans les sucettes et tétines de caoutchouc officiellement agréée par la CCE.

- v) *Cancérogènes de l'environnement: méthodes d'analyse et de mesure de l'exposition* (D<sup>r</sup> I. K. O'Neill et Mme B. Dodet; avec le concours du D<sup>r</sup> L. Fishbein, Environmental Corporation, Washington, DC, Etats-Unis d'Amérique, et du D<sup>r</sup> A. Mackenzie-Peers, St-Alvère, France; avec le soutien partiel des Ministères néerlandais et français de l'environnement)

Cette série de recueils vise à améliorer l'évaluation et la mesure de l'exposition aux cancérogènes (connus ou soupçonnés) présents dans l'environnement. Dans le cadre d'un programme mis en place au cours des années précédentes et approuvé par le Comité de rédaction à sa réunion de 1986, les activités suivantes ont été entreprises:

- 1) La publication du volume 9 sur le tabagisme passif (CIRC, Publication scientifique N° 81);
- 2) La publication du volume 10 sur le benzène et les alkylbenzènes (CIRC, Publication scientifique N° 85);
- 3) La poursuite de la préparation du volume 11 sur les dioxines, les polychlorodibenzofurannes et les polychlorobiphényles;

<sup>42</sup> Havery, D. C. & Fazio, T. (1982) *Food Chem. Toxicol.*, 20, 939-944.

<sup>43</sup> 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 (CIRC, Publication scientifique N° 45), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 265-273.

- 4) La poursuite de la préparation du volume 12 sur la contamination de l'air à l'intérieur des locaux;
- 5) Les travaux préliminaires sur le prochain volume consacré aux substances utilisées avec ou dans les polymères de synthèse et les matières plastiques.

Le volume 9 a été publié en raison des difficultés que rencontrent continuellement les chercheurs pour mesurer l'exposition à la fumée de tabac dans le milieu ambiant; quant au volume 12, il répond à une préoccupation récente tenant à la présence, dans l'air à l'intérieur des locaux, de cancérogènes et de mutagènes de nature diverse, par exemple le radon, les produits de combustion du bois et du charbon, le formaldéhyde libéré par les matériaux de construction et diverses autres substances qui se dégagent des produits ménagers. L'importance du benzène, des dioxines et des produits apparentés est due pour une part au fait qu'on les rencontre partout dans l'environnement.

Le dosage des dioxines et des dibenzofurannes polychlorés est difficile et comporte un mode opératoire très détaillé: le volume actuellement en préparation sera le premier à décrire toutes les méthodes actuellement admises. Le Comité d'examen s'est réuni en août 1988 (co-présidents: Professeur C. Rappe, Umeå, Suède et D<sup>r</sup> R. Buser, Zurich, Suisse) pour suivre la progression des travaux. Des réunions rédactionnelles ont également eu lieu (Président: D<sup>r</sup> B. Seifert, Berlin-Ouest) à propos du volume sur l'air à l'intérieur des locaux. Un comité d'examen devrait se réunir fin 1989 en vue de la préparation d'un recueil sur les produits liés aux polymères de synthèse et aux matières plastiques.

## 5. DESTRUCTION DES DÉCHETS CANCÉROGÈNES

Dans le cadre de ce programme, lancé en 1979, on a fait paraître huit publications sur les techniques de dégradation et une sur la sécurité des manipulations. L'existence d'une demande importante pour ces recueils et pour de nouvelles méthodes de destruction a conduit à poursuivre les travaux dans ce domaine. En outre, à la suite de demandes fréquentes émanant des autorités sanitaires, des cours sur la sécurité des manipulations ont été organisés à diverses reprises.

- a) **Destruction de certains agents alkylants** (D<sup>r</sup> M. Castegnaro; avec le concours du D<sup>r</sup> G. Duménil et du D<sup>r</sup> M. De Méo, Faculté de pharmacie, Marseille, France)

On a mis sur pied un projet en vue de la dégradation du sulfate de diméthyle, du sulfate de diéthyle, du méthane-sulfonate de méthyle et du méthane-sulfonate d'éthyle. Pour déterminer la cinétique de dégradation des composés méthylants et éthylants au moyen d'une solution 1 M de carbonate de sodium, d'hydroxyde de sodium, d'ammoniaque ou de thiosulfate de sodium, on a mis au point et adapté une méthode de dosage du sulfate de diméthyle qui repose sur un dosage par chromatographie en phase liquide à haute pression après transformation du paranitrophénol et paranitroanisole. L'activité mutagène des produits résultant de cette dégradation a été évaluée au moyen du test d'Ames sur quatre souches de salmonelles. La cinétique de dégradation des agents alkylants s'exprime par une équation du type  $C = C_0 e^{-at}$ , où  $a$  est une constante qui dépend du composé à dégrader. Ce sont les solutions 1 M de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  qui se sont révélées les plus efficaces pour la destruction des quatre agents alkylants, le temps de demi-dégradation du sulfate de diméthyle, du sulfate de diéthyle, du méthane-sulfonate de méthyle et du méthane-sulfonate

d'éthyle étant respectivement de 0,14, 1,26, 0,6 et 5,26 minutes. Après destruction complète dans le  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  1 M, on n'a plus décelé d'activité mutagène dans les résidus<sup>44</sup>.

**b) Destruction de certaines mycotoxines et de certains composés polyhétérocycliques (D<sup>r</sup> M. Castegnaro; avec le soutien du Ministère français de l'environnement et de l'Office of Safety des US National Institutes of Health des Etats-Unis d'Amérique)**

Nous avons entrepris un programme en vue d'étudier les méthodes de dégradation de deux nouvelles séries de composés. Un certain nombre de mycotoxines (citrinine, ochratoxine A, patuline et stérigmatocystine) et de certains polyhétérocycles (dibenzacridines et dibenzocarbazoles). La mise en œuvre de ce programme comporte:

- 1) Le recueil et l'évaluation des données qui ont été publiées sur les techniques de dégradation et sur la chimie des substances cancérogènes envisagées;
- 2) L'évaluation en laboratoire et la mise au point des méthodes proposées;
- 3) Des études collectives visant à s'assurer de l'efficacité des méthodes;
- 4) La mise au point définitive du mode opératoire lors d'une réunion de spécialistes, en vue de sa publication dans la série des publications scientifiques du CIRC.

i) *Dégradation chimique des mycotoxines* (D<sup>r</sup> M. Castegnaro et Mlle J. Michelon; avec le concours du D<sup>r</sup> J.-M. Fremy, Ministère de l'agriculture, Paris, et du D<sup>r</sup> M. De Méo, faculté de pharmacie, Marseille, France)

Après un examen des publications dans ce domaine, nous avons évalué quatre méthodes de décomposition de l'ochratoxine A. L'oxydation par le permanganate de potassium en présence d'acide sulfurique et par l'hypochlorite de sodium a entraîné une dégradation complète. Avec les deux méthodes proposées dans la littérature (traitement par la chaleur seule ou traitement par l'ammoniaque, soit à la température ambiante soit à 100°C), la dégradation est médiocre et non reproductible.

En ce qui concerne la citrinine, les trois méthodes expérimentées (oxydation par l'hypochlorite de sodium ou le permanganate de potassium en présence d'acide sulfurique et traitement par l'ammoniaque à 10%) ont conduit à un taux de dégradation supérieur à 99%.

Les trois méthodes de dégradation de la stérigmatocystine (oxydation par l'hypochlorite de sodium ou le permanganate de potassium en présence d'acide sulfurique ou traitement par l'acide sulfurique 6N) ont toutes donné un taux de destruction acceptable.

Nous avons préparé des échantillons des résidus obtenus afin d'en contrôler la mutagénicité sur quatre souches de *Salmonella typhimurium*.

ii) *Dégradation chimique de composés polyhétérocycliques* (D<sup>r</sup> M. Castegnaro; avec le concours du D<sup>r</sup> J. Barek, Université Charles, Prague)

Les deux techniques d'oxydation ont donné des résultats satisfaisants pour ce qui concerne la dégradation des hydrocarbures aromatiques polycycliques; quant à l'oxydation par le permanganate seul en présence d'acide sulfurique, elle a également donné de bons taux de dégradation dans le cas des dérivés de l'acridine. La méthode polarographique utilisée pour contrôler la dégradation des dérivés du carbazole n'avait pas une sensibilité suffisante pour permettre d'aller au delà de

<sup>44</sup> De Méo, M., Laget, M., Castegnaro, M. & Duménil, G. (1989) *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* (sous presse).

95 %; nous mettons actuellement en place une méthode de chromatographie en phase liquide à haute performance plus sensible.

iii) *Lancement d'études en collaboration* (D<sup>r</sup> Castegnaro)

Des réseaux de laboratoires qui participeront aux deux études ont été constitués. Des laboratoires de Tchécoslovaquie, de France, d'Italie, des Pays-Bas, du Royaume-Uni et des Etats-Unis d'Amérique ont accepté de prendre part à l'étude sur les mycotoxines et six laboratoires de France, d'Allemagne, de Tchécoslovaquie, du Royaume-Uni, des Etats-Unis d'Amérique et d'URSS participeront à l'étude sur les polyhétérocycles.

c) **Sécurité dans la manipulation des substances génotoxiques** (D<sup>r</sup> M. Castegnaro et D<sup>r</sup> A. Sascó; avec le soutien des groupes de travail du Ministère français de la santé)

Plusieurs cas de cancer s'étant déclarés chez des chercheurs de l'Institut Pasteur et de l'Université d'Orsay, le Ministère français de la santé a mis sur pied une équipe de travail chargée de faire le bilan des connaissances actuelles et de proposer des recommandations en ce qui concerne la sécurité dans la manipulation des substances génotoxiques. Quatre groupes de travail ont été créés pour étudier le travail en laboratoire, l'industrie des médicaments cytostatiques, la manipulation des médicaments cytostatiques par le personnel infirmier et la formation à la manipulation des produits génotoxiques.

Des membres du personnel du CIRC ont participé au premier, au deuxième et au quatrième de ces groupes. Pour faire suite aux travaux du groupe 1, des documents sont en cours de publication par l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS)<sup>45, 46, 47</sup> et des revues scientifiques spécialisées<sup>48, 49, 50</sup>; en outre, une affiche a été préparée qui sera apposée dans les laboratoires où sont manipulées ces substances. Les rapports des groupes 2 et 3 ont été soumis au Ministère et adoptés. Quant au groupe 4, il a étudié un grand nombre de documents susceptibles d'être utilisés pour la formation et un rapport a été publié<sup>51</sup>; il a été décidé que le CIRC et l'INRS organiseraient conjointement des cours de formation pour les personnels de laboratoire et les personnels infirmiers qui risquent de se trouver exposés à des substances génotoxiques.

<sup>45</sup> Dayan, J., Plevin, C. & Castegnaro, M. (1989) *Manuel sur la prévention et la sécurité lors de la manipulation des substances génotoxiques utilisées au laboratoire* (sous presse).

<sup>46</sup> Picot, A., Zadjela, F. & Castegnaro, M. (1989) *Liste des produits génotoxiques utilisés au laboratoire* (sous presse).

<sup>47</sup> Castegnaro, M. (1989) *Cancérogènes chimiques: traitement des déchets avant rejet* (sous presse).

<sup>48</sup> Sascó, A. J. (1989) *Médecine et Science* (sous presse).

<sup>49</sup> Picot, A. & Castegnaro, M. (1989) *L'Actualité Chimique*, janv./févr., 12-27.

<sup>50</sup> Picot, A. & Castegnaro, M. (1989) *L'Actualité Chimique* (sous presse).

<sup>51</sup> Castegnaro, M. (1989) In: *Documentation pour les médecins du travail* N° 37(1), Paris, Institut national de recherche et de sécurité, pp. 39-41.

## IV. APPUI TECHNIQUE

1. SERVICES DE CALCUL ET SOUTIEN BIOSTATISTIQUE (M. M. Smans, Mme B. Char-nay, M. P. Damiecki, M. X. Nguyen-Dinh, Mme A. Arslan, Mme H. Renard, Mlle D. Magnin, Mme B. Kajo, D<sup>r</sup> E. Cardis, D<sup>r</sup> J. Kaldor et D<sup>r</sup> J. Estève)

Le VAX 8300, qui a remplacé le VAX 11/780 en 1986, constitue désormais l'élément essentiel du matériel des services de calcul scientifique du Centre. Ce modèle, qui est deux fois plus puissant que l'ancien et qui possède une mémoire centrale et un espace disques plus importants, a permis de faire face à une charge de travail de plus en plus lourde. Toutefois, le nombre et surtout l'ampleur des études épidémiologiques entreprises par le Centre ont nécessité en juin 1989 l'adjonction à la configuration informatique d'une unité de disque de 622 mégaoctets. La connexion des différents postes de travail par des terminaux serveurs a permis d'améliorer la productivité (en effet, il n'est plus rare qu'un utilisateur mène simultanément deux ou trois sessions) mais cela a aussi contribué à accélérer la saturation du processeur central. Il faudra envisager, dans un avenir proche, de remplacer le VAX 8300 par une machine plus puissante qui pourra répondre à la demande toujours croissante de ressources informatiques.

Ces deux dernières années, le traitement de textes a été assuré par deux systèmes compatibles, à savoir les machines de première génération de Digital Equipment (maintenant dépassées) et le logiciel WPS+ sur MicroVax II. Ce dernier système, qui pouvait servir 16 utilisateurs à la fois, était devenu nettement insuffisant pour faire face à une demande de plus en plus pressante; il a donc été décidé, en mars 1989, de le remplacer par un MicroVax 3300. La machine a été mise en place en juin 1989 et elle doit répondre aux besoins globaux du Centre en matière de traitement de textes. Parallèlement, des études ont été entreprises en collaboration avec le programme des publications pour trouver un système de publication assistée par ordinateur qui soit compatible avec ce matériel de traitement de textes.

En septembre 1987, Digital Equipment, conscient de la valeur et de l'importance des travaux du Centre, a offert un MicroVax II équipé d'une mémoire centrale de 5 mégaoctets et d'un espace disques de 71 mégaoctets. Cette machine, qui a été intégrée au réseau existant, est surtout utilisée pour le programme de recherche sur les variations géographiques. Elle sert aussi à soulager provisoirement le système principal lorsque celui-ci doit faire face à une surcharge de travail exceptionnelle.

Au cours des deux années écoulées, les ordinateurs individuels (PC) ont suscité un intérêt de plus en plus vif. Quelques-uns ont été achetés par différentes unités qui ont pu exploiter la grande diversité des logiciels disponibles pour ces machines. Le service apporte son appui pour le choix de configurations adéquates, surtout dans les cas où il doit y avoir communication avec le système central. En outre, on recherche le moyen le plus efficace et le plus rentable d'intégrer les ordinateurs individuels au réseau central.

Il a été décidé de relier l'ordinateur principal au réseau de transfert par paquets (TRANSPAC) pour permettre au personnel du Centre d'établir des liaisons à distance avec des ordinateurs de centres collaborateurs ainsi qu'avec divers serveurs. Grâce à TRANSPAC, notre ordinateur est désormais relié à un ordinateur de l'Institut de physique nucléaire de Lyon (IN2P3), qui est un point d'accès au système de courrier électronique BITNET/EARN; tous les scientifiques du Centre ont accès à ce système.

Les ressources informatiques du Centre se sont considérablement développées et diversifiées et le personnel spécialisé s'est beaucoup occupé de tâches de formation à des techniques qui ne cessent d'évoluer. De ce fait et en raison de l'évolution vers une intégration complète des ressources informatiques dans un réseau local, l'activité traditionnelle de ce programme y a gagné en efficacité; en effet, les consultations biostatistiques peuvent s'effectuer à un niveau plus élevé, le travail statistique courant étant assuré grâce à une meilleure utilisation des logiciels existants.

Les activités consultatives en gestion de bases de données se sont poursuivies, tant en ce qui concerne les bases de données scientifiques que d'autres domaines comme les références bibliographiques, la banque de données d'échantillons biologiques, le programme de bourses d'études, les bases de données sur les études épidémiologiques et les études expérimentales en cours. Toutefois, il a été difficile de satisfaire totalement à la demande croissante de services dans ce secteur, les effectifs étant limités.

## 2. SOUTIEN BIBLIOGRAPHIQUE (Mme A. Nagy-Tiborcz, Mlle H. Miido, Mme L. Ossetian et Mme M. Coudert)

### a) Services de bibliothèque

La bibliothèque apporte un soutien actif à tous les programmes scientifiques du Centre, ainsi qu'à la communauté médicale et scientifique de Lyon et hors de Lyon.

Le Centre est actuellement abonné à 212 revues et collections – annuaires et ouvrages de référence notamment; le fond actuel de revues reliées s'élève à 9200 volumes environ et le nombre de livres (y compris les publications et rapports annuels de l'OMS) à 8500; 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.

### b) Services bibliographiques informatisés

La bibliothèque est reliée par ordinateur au système SUNIST (L'Isle-d'Abeau, France), qui donne accès au Catalogue des collections nationales françaises, ce qui permet de localiser les revues détenues par d'autres bibliothèques en France. Les photocopies d'articles sont directement commandées par n'importe quel terminal du réseau informatique du Centre et directement transmises à un fournisseur compétent comme la British Lending Library (bibliothèque de prêt britannique).

Le Centre continue d'assurer l'accès à des services de recherche en direct tels que Dialog, Télésystèmes, STN. De multiples recherches de documentation courante sont ordinairement effectuées chaque mois, en sus des recherches spécifiques faites sur demande. Le volume de travail du service a considérablement augmenté ces deux dernières années, comme le montre le tableau 43. En outre, Mme M.-J. Ghes effectue des recherches bibliographiques pour le programme des monographies du CIRC: le nombre de recherches faites pendant la période visée par le présent rapport est de 316 au total.

Tableau 43. Charge de travail des services bibliographiques informatisés

	1987-88	1988-89
Recherches	725	825
Mises à jour mensuelles	102	70

Le Centre a mis au point une base de données interne qui comprendra toutes les références aux tirés-à-part dont dispose le personnel du Centre, ainsi que des bases de données internes spécialisées.

### 3. SERVICES COMMUNS DE LABORATOIRE (D<sup>r</sup> J. R. P. Cabral, D<sup>r</sup> 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 plupart 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 C57BL/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 À LA RECHERCHE (D<sup>r</sup> 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 <sup>r</sup> T. Kakunaga (1989) <sup>1</sup>	Centre de recherche sur les oncogènes, Université d'Osaka (Japon)
D <sup>r</sup> A. Likhachev (1988–89)	Institut de recherches oncologiques N. N. Petrov, Léninegrad (URSS)
D <sup>r</sup> A. B. Miller (1988–89)	Institut national du cancer du Canada, Unité d'épidémiologie, Toronto, Ontario (Canada)
D <sup>r</sup> B. Mansourian (1989)	Bureau de la promotion et du développement de la recherche, OMS, Genève (Suisse)
D <sup>r</sup> J. Pontén (1988–89)	Département d'anatomopathologie, Université d'Uppsala (Suède)
D <sup>r</sup> T. J. Slaga (1988)	University of Texas System Cancer Center, Smithville, TX (Etats-Unis d'Amérique) (représentant de l'UICC)
D <sup>r</sup> A. Tavitian (1989)	INSERM Unité 248, faculté de médecine Lariboisière, Paris (France) (représentant de l'UICC)
D <sup>r</sup> S. Watanabe (1989)	Institut national de recherche sur le cancer, Division épidémiologie, Tokyo (Japon)

Le Centre était représenté par le D<sup>r</sup> R. Montesano (Président), le D<sup>r</sup> H. Bartsch et le D<sup>r</sup> D. M. Parkin.

En 1988, 13 bourses d'études ont été attribuées sur 40 candidatures; en 1989, le chiffre correspondant s'est élevé à 15, pour 52 candidatures pouvant être prises en considération. Au total, huit de ces bourses d'études ont été attribuées pour un stage au Centre.

La répartition par discipline et les noms des boursiers sont donnés dans les tableaux 44 et 45 respectivement.

En 1988–89, l'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro a fourni une somme de 100 000 dollars des Etats-Unis à l'appui du programme de bourses d'études.

#### b) Allocations pour scientifiques extérieurs

Aucune allocation pour scientifiques extérieurs n'a été attribuée en 1988. En 1989, une allocation a été offerte au D<sup>r</sup> M. Oyamada (Faculté de médecine de Sapporo, Japon), pour un stage d'un an dans l'Unité des mécanismes de la cancérogenèse.

<sup>1</sup> Décédé.

Tableau 44. Répartition des bourses de formation à la recherche, par discipline

Discipline	Nombre de bourses		
	1988	1989	1966-89
Epidémiologie et biostatistique	4	4	79
Cancérogenèse chimique	0	4	22
Cancérogenèse virale	3	2	12
Biologie cellulaire, différenciation cellulaire et génétique cellulaire	6	1	42
Biochimie et biologie moléculaire	0	4	54
Autres	0	0	152
Totaux	13	15	361

## 2. COURS DE FORMATION

Dix cours ont eu lieu durant la période considérée.

- a) Epidémiologie du cancer** (en espagnol), Asunción (Paraguay), 7-12 août 1987; en collaboration avec l'Office panaméricain de la santé et l'Institut national du cancer d'Asunción (Directeur: Professeur Manuel Riveros)

Le programme a été coordonné par le D<sup>r</sup> P. Correa (Centre médical de l'Université d'Etat de Louisiane) et le D<sup>r</sup> N. Muñoz (CIRC), avec le concours des conférenciers suivants: D<sup>r</sup> J. M. Pacheco de Souza, Ecole de santé publique de São Paulo (Brésil); D<sup>r</sup> P. A. Rolón, faculté de médecine de l'Université nationale (Asunción); D<sup>r</sup> E. de Stefani, hôpital de Clinicas D<sup>r</sup> Manuel Quintela (Montevideo); D<sup>r</sup> C. Victora, Université fédérale de Pelotas (Brésil). Ce cours, organisé en association avec le Congrès latino-américain de cancérologie, a réuni 43 participants venus de cinq pays.

- b) Le rôle des virus dans le cancer humain**, CIRC, Lyon, 15-18 septembre 1987; en collaboration avec l'Ecole européenne d'oncologie

Ce cours était le deuxième auquel collaborait l'Ecole européenne d'oncologie. Les Professeurs G. Klein, de l'Institut Karolinska de Stockholm, et R. Weiss, des laboratoires Chester Beatty de Londres, ont assuré la coordination du programme, avec le concours des conférenciers suivants: D<sup>r</sup> M. Alizon, Institut Pasteur (Paris); Professeur A. Burny, Université de Bruxelles; D<sup>r</sup> G. B. de-Thé, faculté de médecine Alexis Carrel, Lyon (France); D<sup>r</sup> P. Mortimer, Public Health Laboratory Service (Londres); Professeur C. M. Scully, Université de Bristol (Royaume-Uni); Professeur P. Tiollais, Institut Pasteur (Paris); D<sup>r</sup> C. Trépo, INSERM, Lyon (France); Professeur D. Trichopoulos, Université d'Athènes; D<sup>r</sup> V. Vonka, Institut des sérums et vaccins (Prague); Professeur H. zur Hausen, Centre allemand de recherche sur le cancer, Heidelberg (République fédérale d'Allemagne); les D<sup>rs</sup> F. X. Bosch, P. Boyle, G. Lenoir, N. Muñoz et R. Saracci (CIRC). Il y a eu 44 participants venus de 17 pays d'Europe, d'Afrique, d'Asie et des Amériques.

Tableau 45. Bourses attribuées en 1988 et 1989

Nom	Institut d'origine	Institut d'accueil
<b>1988</b>		
BIZIK, J.	Institut de recherche sur le cancer, Département d'oncogénèse virale, Bratislava (Tchécoslovaquie)	New York University Medical Center, Department of Cell Biology, New York, NY (Etats-Unis d'Amérique)
CHARACIEJUS, D.	Institut de recherche oncologique, Ministère de la santé de la RSS de Lituanie, Vilnius, Lituanie (URSS)	Université d'Utrecht, Département de pathologie expérimentale, Utrecht (Pays-Bas)
FENECH, M.	Flinders Medical Centre, Department of Haematology, Bedford Park, S.A. (Australie)	University of Sussex, MRC Cell Mutation Unit, Brighton, Sussex (Royaume-Uni)
KHAZAIE, K.	Laboratoire européen de biologie moléculaire, Programme de différenciation, Heidelberg (RF d'Allemagne)	Université Claude Bernard, Faculté de Médecine Alexis Carrel, Laboratoire d'épidémiologie et immunovirologie des tumeurs, Lyon (France)
KRAMAROVA, E.	Institut d'oncologie expérimentale, Département d'épidémiologie, Bratislava (Tchécoslovaquie)	London School of Hygiene and Tropical Medicine, Department of Medical Statistics, Londres (Royaume-Uni)
L'ABBE, K.	Université de Toronto, Département de médecine préventive et de biostatistique, Toronto, Ontario (Canada)	Unité d'épidémiologie analytique, CIRC, Lyon (France)
LITVINOV, S.	Centre pansoviétique de recherche sur le cancer, Académie des sciences médicales de l'URSS, Moscou (URSS)	Institut du cancer des Pays-Bas, Division de la biologie des tumeurs, Amsterdam (Pays-Bas)
NAROD, S.	Hôpital des enfants malades, Département de génétique médicale, Toronto, Ontario (Canada)	Unité de recherche biostatistique et d'informatique et Unité des mécanismes et de la cancérogenèse, CIRC, Lyon (France)
NWANKWO, J.	Université d'Ibadan, Faculté de médecine, Département de biochimie, Ibadan (Nigéria)	University of Southern California, Comprehensive Cancer Center, Departments of Microbiology & Pathology, Los Angeles, CA (Etats-Unis d'Amérique)
OYAMADA, Y.	Institut national de recherche sur le cancer, Division de la cancérogenèse, Tokyo (Japon)	Unité des mécanismes de la cancérogenèse, CIRC, Lyon (France)

Nom	Institut d'origine	Institut d'accueil
SAULE, S.	Institut Pasteur de Lille, Unité d'oncologie moléculaire, Lille (France)	University of California, San Francisco, Cancer Research Institute, San Francisco, CA (Etats-Unis d'Amérique)
SERRAINO, D.	Centro di Riferimento Oncologico, Unité d'épidémiologie, Aviano (Italie)	London School of Hygiene and Tropical Medicine, Department of Epidemiology, Londres (Royaume-Uni)
TONG, S.-P.	Université de médecine de Shanghai, Ecole des sciences médicales fondamentales, Département de microbiologie, Shanghai (RP de Chine)	Université de Fribourg, Département de médecine, Unité de recherche B5 sur l'hépatite, Fribourg (RF d'Allemagne)
<b>1989</b>		
ALLDAY, M.	Royal Postgraduate Medical School, Department of Virology, Londres (Royaume-Uni)	Tufts University, Department of Pathology, Boston, MA (Etats-Unis d'Amérique)
APPLEGATE, L. A.	M. D. Anderson Cancer Center, Department of Immunology, Houston, TX (Etats-Unis d'Amérique)	Institut suisse de recherche expérimentale sur le cancer, Epalinges/Lausanne (Suisse)
BICHARA, M.	Institut de biologie moléculaire et cellulaire du CNRS, Groupe de cancérogenèse et de mutagenèse moléculaire et structurale, Strasbourg (France)	Harvard University, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Cambridge, MA (Etats-Unis d'Amérique)
BOUCHARDY, C.	Registre genevois des tumeurs, Genève (Suisse)	Unité d'épidémiologie descriptive, CIRC, Lyon (France)
BUSSON, P.	Institut Gustave Roussy, Laboratoire d'immunobiologie des tumeurs, Villejuif (France)	Lineberger Cancer Research Center, Laboratory of Tumor Virology, Chapel Hill, NC (Etats-Unis d'Amérique)
CHAMBARD, J.-C.	Centre de biochimie du CNRS, Nice (France)	University of California, San Diego, Department of Pharmacology M-036, La Jolla, CA (Etats-Unis d'Amérique)
COX, B.	University of Otago Medical School, Department of Preventive and Social Medicine, Dunedin (Nouvelle-Zélande)	Unité d'épidémiologie analytique, CIRC, Lyon (France)
GAJALAKSHMI, C.	Institut du cancer Madras (Inde)	Université de Toronto, Département de médecine préventive et de biostatistique, Toronto, Ontario (Canada)

Nom	Institut d'origine	Institut d'accueil
LIU, Q.	Université des sciences médicales Sun Yat-sen, Département de statistique médicale et de médecine communautaire, Guangzhou (RP de Chine)	Unité d'épidémiologie analytique, CIRC, Lyon (France)
LU, F.-X.	Institut du cancer, Académie chinoise des sciences médicales, Beijing (RP de Chine)	Institute of Cancer Research, Division of Environmental Science, Department of Pharmacology, Columbia University, New York, NY (Etats-Unis d'Amérique)
MIELE, M.	Institut national de recherche sur le cancer, Laboratoire de mutagenèse, Gênes (Italie)	Unité des mécanismes de la cancérogenèse, CIRC, Lyon (France)
MIKHEEV, A.	Institut de recherches oncologiques N. N. Petrov, Léningrad (URSS)	Unité des mécanismes de la cancérogenèse, CIRC, Lyon (France)
POGNONEC, P.	Institut Pasteur de Lille, Unité d'oncologie moléculaire, Lille (France)	Rockefeller University, Laboratory of Biochemistry and Molecular Biology, New York, NY (Etats-Unis d'Amérique)
REISMAN D.	Institut scientifique Weizmann, Département de biologie cellulaire, Rehovot (Israël)	University of Colorado, Department of Chemistry and Biochemistry, Boulder, CO (Etats-Unis d'Amérique)
SATOH, M.	Université de Tokyo, Institut des sciences médicales, Tokyo (Japon)	Imperial Cancer Research Fund, Clare Hall Laboratories, Potters Bar, Herts (Royaume-Uni)

**c) Epidémiologie du cancer (en espagnol), Pampelune (Espagne),  
28 septembre-9 octobre 1987**

Ce cours a été organisé dans le cadre d'un cycle de formation d'un an préparant à une maîtrise en santé publique, assuré par l'Institut de santé publique (Directeur: D<sup>r</sup> J.-I. Elorreta) du Gouvernement de la Navarre (Espagne) et planifié par la Fondation Miguel Servet (Directeur: R. Tortajada). Ce programme a été coordonné par le D<sup>r</sup> N. Muñoz et le D<sup>r</sup> F. X. Bosch (CIRC) avec le concours des conférenciers suivants: D<sup>r</sup> N. Ascunce, Institut de santé publique, Pampelune (Espagne); Professeur P. Correa, Université d'Etat de Louisiane, Nouvelle-Orléans (Etats-Unis d'Amérique); D<sup>r</sup> H. Sancho-Garnier, Institut Gustave Roussy, Villejuif (France); D<sup>r</sup> C. Victora, Université fédérale de Pelotas (Brésil). En outre, des conférences ont été données par les D<sup>rs</sup> E. Benito, J. Borrás, L. Cayolla da Motta, F. García Beñavides, C. Gonzales, I. Izarzugaza, G. Lopez-Abente, C. Navarro, R. Peris-Bonet, A. Segura et P. Viladiu. Il y a eu 50 participants: la majorité provenait de tous les grands centres espagnols, mais deux étaient venus du Portugal, trois du Brésil, un de Colombie et un du Chili. Beaucoup de participants espagnols étaient déjà parties prenantes à des projets de recherche menés en collaboration avec le Centre.

**d) Cours international d'épidémiologie du cancer, Moscou, 11-21 mai 1988**

A l'invitation du Centre pansoviétique de recherche sur le cancer de l'Académie des sciences médicales de l'URSS (Directeur: l'Académicien N. N. Trapeznikov), un cours a eu lieu à l'Institut de cancérogénèse (Directeur: D<sup>r</sup> D. Zaridze) du Centre pansoviétique de recherche sur le cancer. La coordination a été assurée par le Professeur J. M. Elwood, Université de Nottingham (Royaume-Uni), avec le concours des conférenciers suivants: Professeur S. Grufferman, faculté de médecine de l'Université de Pittsburgh (Etats-Unis d'Amérique); D<sup>r</sup> R. Gurevicius, Institut lituanien de recherche sur le cancer, Vilnius (URSS); D<sup>r</sup> T. Hakulinen, registre finlandais du cancer, Helsinki; D<sup>r</sup> F. Merletti, Université de Turin (Italie); D<sup>r</sup> J. Osborn, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres; D<sup>r</sup> D. Zaridze, Centre pansoviétique de recherche sur le cancer, Moscou; D<sup>r</sup> P. Boyle et D<sup>r</sup> W. Davis, CIRC. Sur les 47 participants, 16 venaient des différentes républiques d'URSS et les autres de 14 pays d'Europe, d'Asie et d'Australasie.

**e) Programme européen de formation en épidémiologie — premier stage d'été, Florence (Italie), 28 juin-15 juillet 1988**

Le Programme européen de formation en épidémiologie, institué à l'initiative d'un collège d'experts en épidémiologie et médecine sociale des pays de la Communauté européenne (présidé par le Professeur Walter Holland) a demandé la collaboration et l'appui financier du Centre pour organiser un cours d'été au centre d'étude de la CISL à Florence. Les D<sup>rs</sup> R. Saracci et W. Davis ont été respectivement nommés directeur et secrétaire du stage, qui s'est déroulé avec le concours des personnalités suivantes: D<sup>r</sup> G. Bréart, Unité de recherche épidémiologique sur la mère et l'enfant de l'INSERM, Paris; D<sup>r</sup> D. G. Clayton, Université de Leicester (Royaume-Uni); D<sup>r</sup> N. E. Day, MRC Biostatistics Unit, Cambridge (Royaume-Uni); D<sup>r</sup> C. Hill, Institut Gustave Roussy, Villejuif (France); Professeur U. Keil, Université de la Ruhr, Bochum (République fédérale d'Allemagne); D<sup>r</sup> F. Merletti, Université de Turin (Italie); Professeur J. Olsen, Université d'Aarhus (Danemark); D<sup>r</sup> P. Pietinen, Institut national de santé publique, Helsinki; Professeur D. Trichopoulos, Université d'Athènes. Les 50 participants au stage, qui a bénéficié d'un appui généreux du Bureau régional de l'Europe de l'OMS et du Gouvernement régional de la Toscane, venaient de 14 pays différents.

**f) Cours international de biologie moléculaire pour épidémiologistes du cancer, Oslo, 2-12 août 1988**

Sur la suggestion du Professeur O. Iversen, Président de l'Institut d'anatomo-pathologie d'Oslo, le Centre a tenu son deuxième cours de biologie moléculaire pour épidémiologistes du cancer au Centre de conférences Soria Moria à Oslo. Le Professeur J. Cairns (Harvard School of Public Health, Boston) a coordonné le programme conjointement avec le Professeur Iversen. Le cours a eu lieu avec la collaboration des conférenciers suivants: D<sup>r</sup> J. Mullins, Harvard School of Public Health, Boston; D<sup>r</sup> B. Ponder, Haddow Laboratories, Sutton (Royaume-Uni); Professeur J. Pontén, Université d'Uppsala (Suède); Professeur M. Rajewsky, Institut de biologie cellulaire, Université d'Essen (République fédérale d'Allemagne); Professeur N. Teich, Imperial Cancer Research Fund Laboratories, Londres; D<sup>r</sup> R. Montesano et D<sup>r</sup> G. Lenoir, CIRC. Les 25 participants venaient de 13 pays.

**g) Cours international d'épidémiologie et de lutte anticancéreuse (en espagnol), Medellín (Colombie), 10-22 octobre 1988**

Le Centre a organisé, en collaboration avec l'Organisation panaméricaine de la santé, un cours d'épidémiologie et de lutte anticancéreuse qui a eu lieu à l'Université d'Antioquia à Medellín. Le D<sup>r</sup> N. Muñoz et le Professeur P. Correa (Université d'Etat de Louisiane, Nouvelle-Orléans, LA, Etats-Unis d'Amérique) se sont conjointement chargés de la direction du cours, qui a eu lieu avec le concours des conférenciers suivants: Professeur N. Breslow, Université de Washington, Seattle; D<sup>r</sup> A. Muñoz, Université Johns Hopkins, Baltimore, MD; D<sup>r</sup> H. Restrepo, OPS; D<sup>cs</sup> R. Guerrero, C. Cuello et N. Ariztizabal, Université del Valle, Cali. Le D<sup>r</sup> K. Colimon, de l'Université d'Antioquia à Medellín, s'est occupé de l'organisation sur place et s'est assuré, pour dispenser l'enseignement, le concours d'un certain nombre de ses collègues de l'Université, ainsi que celui du D<sup>r</sup> J. M. Pacheco de Souza, de l'Ecole de santé publique de São Paulo. Vingt-deux participants venaient de huit pays différents d'Amérique latine et un d'Espagne.

Ce cours a été suivi d'un séminaire d'une semaine (24-28 octobre 1988) sur les progrès des méthodes épidémiologiques.

**h) Cours sur les méthodes statistiques à utiliser pour la préparation et l'analyse des expériences à long terme sur l'animal, CIRC, Lyon, 12-16 décembre 1988**

Sur la suggestion du D<sup>r</sup> C. Portier, de la Division of Biometry and Risk Assessment du National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC (Etats-Unis d'Amérique) et avec la collaboration et l'appui de cette institution, le Centre a organisé un cours sur les méthodes statistiques à utiliser pour la préparation et l'analyse des expériences à long terme. Le D<sup>r</sup> Portier a coordonné le programme et enseigné. Les conférenciers suivants ont également apporté leur concours: D<sup>r</sup> R. Kodell, National Center for Toxicological Research, Jefferson, AR (Etats-Unis d'Amérique); D<sup>r</sup> E. McConnell, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC; D<sup>r</sup> B. McKnight, Université de Washington, Seattle; Professeur J. Wahrendorf, Institut d'épidémiologie et de biométrie, Heidelberg (République fédérale d'Allemagne); D<sup>cs</sup> E. Cardis et J. Kaldor, CIRC. Cinquante-trois participants venus de 22 pays différents ont suivi ce cours.

**i) Cours international sur la détection des risques pour la santé encourus par des populations exposées à des mutagènes et cancérogènes chimiques, Mexico, 16-27 janvier 1989**

Ce cours, organisé avec la collaboration du Programme international sur la sécurité des substances chimiques et de l'Association internationale des sociétés des mutagènes de l'environnement, a été dirigé par le Professeur H. Vainio, de l'Institut d'hygiène du travail d'Helsinki, et s'est tenu à l'Institut de recherche biomédicale de Mexico, avec le concours et le soutien sur place du D<sup>r</sup> C. Cortinas de Nava. Les conférenciers mexicains ont été les suivants: D<sup>r</sup> J. Espinosa, D<sup>r</sup> I. Jimenez, D<sup>r</sup> R. Montero, D<sup>r</sup> P. Ostrosky, D<sup>r</sup> A. Hernandez, D<sup>r</sup> O. Mutchinik, D<sup>r</sup> T. D. Ellison et D<sup>r</sup> M. Cebrián. Sont aussi intervenus les conférenciers étrangers ci-après: D<sup>r</sup> G. Becking, IPCS, Research Triangle Park, NC; D<sup>r</sup> N. Bianchi, IMBICE, La Plata; D<sup>r</sup> M. Legator, Département de médecine de l'Université du Texas, Galveston, TX; D<sup>r</sup> M. Sorsa, Secrétaire, IAEMS, Institut d'hygiène du travail, Helsinki; Professeur B. Weinstein, College of Physicians and Surgeons,

Université Columbia, New York, NY; D<sup>r</sup> N. Muñoz, CIRC. Les 37 participants venaient de 7 pays différents.

**j) Programme européen de formation en épidémiologie — deuxième stage d'été, Florence (Italie), 19 juin-7 juillet 1989**

Pour donner suite au premier stage, organisé en 1988 et qui avait eu beaucoup de succès, le Programme européen de formation en épidémiologie a organisé un deuxième stage d'été, toujours au Centre d'études de la CISL à Florence. Le Bureau régional de l'Europe de l'OMS, le Gouvernement régional de la Toscane et la municipalité de Florence ont apporté un appui généreux à ce stage. Le D<sup>r</sup> R. Saracci, du Centre, a de nouveau assumé les fonctions de directeur et il a été aidé dans sa tâche par les conférenciers suivants: D<sup>rs</sup> E. Buiatti et D. Palli, Centre d'étude et de prévention du cancer, Florence; D<sup>r</sup> D. Clayton, Université de Leicester (Royaume-Uni); D<sup>rs</sup> M. Hills et J. Osborn, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres; Professeur A. Hofman, Université Erasmus, Rotterdam (Pays-Bas); Professeur M. Marmot, University College, Londres; D<sup>r</sup> F. Merletti, Université de Turin (Italie); Professeur J. Olsen, Université d'Aarhus (Danemark); Professeur D. Trichopoulos, Université d'Athènes. Les 42 participants à ce cours venaient de 16 pays.

**3. PUBLICATIONS (D<sup>r</sup> W. Davis (jusqu'au 31 décembre 1987), D<sup>r</sup> J. Cheney (à partir du 1<sup>er</sup> janvier 1988), Mme M. Coudert (jusqu'au 1<sup>er</sup> août 1988), Mme M.-M. Courcier, Mme E. El Akroud, Mme A. Romanoff et Mme J. Thévenoux)**

Le Comité consultatif des publications, présidé par le Directeur adjoint, continue de procéder à l'examen critique de toutes les propositions concernant de nouvelles publications du CIRC, pour s'assurer qu'elles ont leur place dans le programme et vérifier que des procédures adéquates seront suivies pour garantir la qualité scientifique des manuscrits.

Une nouvelle série de rapports techniques présentant des résultats importants mais spécialisés de certaines recherches menées au Centre a été lancée en 1988. Ces publications sont reproduites en petit nombre par des procédés économiques et distribuées gratuitement ou vendues par l'intermédiaire des dépositaires de l'OMS. Afin d'éviter toute confusion, la série des «rapports techniques internes» du Centre a changé de titre et s'appelle désormais «rapports internes du CIRC».

Les principaux faits à signaler en ce qui concerne la série des publications scientifiques sont l'achèvement du volume II de *Statistical Methods in Cancer Research* de Breslow & Day et celui du volume V de *Cancer Incidence in Five Continents*. Le volume I des *Statistical Methods in Cancer Research* continue à être beaucoup acheté et utilisé et il a fallu réimprimer les volumes I et II au début de 1989, pour répondre à la demande.

Il a été décidé, vers la fin de la période considérée, d'acheter un système moderne de publication assistée par ordinateur afin de réduire les délais de parution et d'accroître la capacité et la souplesse du service des publications du Centre.

Le tableau 46 récapitule le nombre d'exemplaires des publications du CIRC distribués gratuitement ou vendus à la date du 30 juin 1989.



Tableau 46. Diffusion et vente des publications du CIRC jusqu'au 30 juin 1989

N°	Diffusion officielle	Vente	N°	Diffusion officielle	Vente
<i>Publications scientifiques</i>					
1	799	872	48	957	333
2	882	1280	49	1531	428
3	1042	964	50	890	280
4	1009	871	51	1105	410
5	1200	1766	52	454	189
6	1057	1425	53	720	438
7	1152	753	54	1641	420
8	1134	1124	55	1633	395
9	1076	847	56	663	367
10	1111	1058	57	705	403
11	1181	677	58	641	195
12	1364	1098	59	1118	413
13	1067	887	60	729	406
14	1059	752	61	658	302
15	1105	1098	62	457	341
16	1179	830	63	702	273
17	1058	448	64	845	318
18	1096	643	65	674	507
19	1218	606	66	746	373
20	1006	470	67	590	299
21	1483	1034	68	601	326
22	1047	507	69	847	310
23	1149	1105	70	702	275
24	947	478	71	824	365
25	1200	629	72	850	361
26	1216	415	73	1502	318
27	1173	708	74	595	427
28	1017	344	75	738	368
29	1029	596	76	664	311
30	1269	740	77	664	297
31	1128	611	78	600	257
32	2303	4883	79	663	674
33	1435	1609	80	563	194
34	990	674	81	719	405
35	673	448	82	911	2330
36	998	421	83	717	328
37	1834	504	84	920	296
38	949	393	85	618	214
39	1297	444	86	677	271
40	1454	170	87	732	397
41	1256	467	88	835	452
42	1374	735	89	905	309
43	1589	512	90	744	156
44	1149	460	91	3565	204
45	1012	448	92	698	372
46	983	278	93	774	283
47	931	252	94	60	123

N°	Diffusion officielle	Vente	N°	Diffusion officielle	Vente
<i>Série des monographies</i>					
1	2638	2099	27	2441	1275
2	2084	2439	28	2583	1229
3	2165	2389	29	2522	1395
4	2079	2389	30	2508	1018
5	1874	2009	31	2417	1094
6	2054	2024	32	2431	1361
7	2272	1850	33	2486	1176
8	2271	1845	34	2431	1222
9	2277	1681	35	2126	1248
10	2245	1832	36	1650	1048
11	2392	1530	37	1825	956
12	2303	1708	38	2130	1317
13	2297	1532	39	2172	1070
14	2485	2213	40	2131	904
15	2372	1727	41	2104	1033
16	2362	1642	42	2058	1429
17	2504	1569	43	2003	985
18	2444	1584	44	2011	913
19	2393	1582	Suppl. 1	2470	1440
20	2321	1583	Suppl. 2	2671	1888
21	2401	1215	Suppl. 3	2195	918
22	2383	1282	Suppl. 4	2874	2076
23	2516	1454	Suppl. 5	1310	558
24	2554	1264	Suppl. 6	1959	853
25	2383	1244	Suppl. 7	2225	1914
26	2443	1114			
<i>Information Bulletin on the Survey of Chemicals being Tested for Carcinogenicity No. 13</i>				464	195

#### a) Nouveaux titres

Les ouvrages suivants ont été publiés pendant la période visée par le présent rapport biennal:

*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)

*The Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer: Exposures and Mechanisms* (CIRC, Publication scientifique N° 84)

*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)

- Methods for Detecting DNA Damaging Agents in Humans: Applications in Cancer Epidemiology and Prevention* (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)
- Cell Differentiation, Genes and Cancer* (CIRC, Publication scientifique N° 92)
- Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1988* (CIRC, Publication scientifique N° 93)
- Human Papillomavirus and Cervical Cancer* (CIRC, Publication scientifique N° 94)
- 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 Drinking*
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 45, Occupational Exposures in Petroleum Refining: Crude Oil and Major Petroleum Fuels*
- 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*
- Information Bulletin on the Survey of Chemicals Being Tested for Carcinogenicity, N° 13*
- Cancer in Costa Rica* (CIRC, Rapport technique N° 1)
- Cancer Registration in the EEC* (CIRC, Rapport technique N° 3)
- Diet, Hormones and Cancer: Methodological Issues for Prospective Studies* (CIRC, Rapport technique N° 4)
- Cancer in the Philippines* (CIRC, Rapport technique N° 5)

#### **b) Publications en préparation**

Les ouvrages ci-dessous sont en préparation aux fins de publication ou sous presse:

- Cancer Registration: Principles and Methods* (CIRC, Publication scientifique N° 95)
- Perinatal and Multigeneration Carcinogenesis* (CIRC, Publication scientifique N° 96)
- Occupational Exposure to Silica and Cancer Risk* (CIRC, Publication scientifique N° 97)
- Cancer Incidence in Jewish Migrants to Israel 1961–1981* (CIRC, Publication scientifique N° 98)
- Pathology of Tumours in Laboratory Animals. Volume 1, Tumours of the Rat, 2<sup>e</sup> édition* (CIRC, Publication scientifique N° 99)
- Cancer: Causes, Occurrence and Control* (CIRC, Publication scientifique N° 100)
- Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1989/90* (CIRC, Publication scientifique N° 101)
- Patterns of Cancer in Five Continents* (CIRC, Publication scientifique N° 102)
- Evaluating Effectiveness of Primary Prevention of Cancer* (CIRC, Publication scientifique N° 103)
- Complex Mixtures and Cancer Risk* (CIRC, Publication scientifique N° 104)
- Relevance to Human Cancer of N-Nitroso Compounds, Tobacco Smoke and Mycotoxins* (CIRC, Publication scientifique N° 105)
- Atlas of Cancer Incidence in the German Democratic Republic* (CIRC, Publication scientifique N° 106)
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 46, Diesel and Gasoline Engine Exhausts and some Nitroarenes*
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 47, Some Organic Solvents, Resin Monomers and Related Compounds, Pigments and Occupational Exposures in Paint Manufacture and Painting*

*IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 48, Some Flame Retardants and Textile Chemicals, and Exposures in the Textile Manufacturing Industry*

*SEARCH: A Computer Package to Assist the Statistical Analysis of Case - Control Studies* (CIRC, Rapport technique N° 2)

**c) 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. Un système graphique informatisé a été installé pour accroître la capacité du service et améliorer la qualité de la production de diapositives et d'illustrations.

**ÉTATS PARTICIPANTS ET REPRÉSENTANTS  
À LA VINGT-NEUVIÈME SESSION  
DU CONSEIL DE DIRECTION DU CIRC  
28-29 avril 1988**

*Allemagne (République fédérale d')*

M. M. DEBRUS  
Relations sanitaires internationales  
Ministère fédéral de la jeunesse,  
de la famille, des femmes et de la santé  
Bonn

*Australie*

D<sup>r</sup> D. DE SOUZA  
Deputy Secretary and Chief  
Commonwealth Medical Officer  
Department of Health, Canberra, ACT

D<sup>r</sup> W. LANGSFORD  
Medical Director  
Ambassade d'Australie  
Paris

*Belgique*

D<sup>r</sup> J. FRANÇOIS  
Directeur général  
Ministère de la santé publique  
et de la famille  
Bruxelles

*Canada*

D<sup>r</sup> E. SOMERS (*Président*)  
Directeur général  
Direction des médicaments  
Département de la santé  
et du bien-être  
Ottawa

D<sup>r</sup> P. BOIS  
Président du Conseil de recherches  
médicales du Canada  
Ottawa

*Etats-Unis d'Amérique*

D<sup>r</sup> I. J. MASNYK  
Office of International Affairs  
National Cancer Institute  
Bethesda, MD

M. N. A. BOYER  
Director, Health and Transportation  
Programs  
Bureau of International  
Organization Affairs  
Department of State  
Washington, DC

*Finlande*

D<sup>r</sup> M. RUOKOLA  
Directeur général  
Conseil national de la santé  
Helsinki

Professeur J. RANTANEN  
Directeur général  
Institut d'hygiène du travail  
Helsinki

*France*

D<sup>r</sup> J. MARCHAL  
Direction générale de la santé  
Ministère de la santé et de la famille  
Paris

M. R. LECLERC  
Direction du budget  
Ministère de l'économie  
et des finances  
Paris

*Italie*

Professeur G. B. ROSSI  
Président  
Laboratoire de virologie  
Institut national de la santé  
Rome

Professeur V. GAROFALO  
Bureau des relations internationales  
Ministère de la santé  
Rome

*Japon*

D<sup>r</sup> K. FURUICHI  
Directeur général  
Département de la statistique  
et de l'information  
Ministère de la santé et du bien-être  
Tokyo

D<sup>r</sup> M. MUGITANI  
Directeur adjoint  
Division des affaires internationales  
Ministère de la santé et du bien-être  
Tokyo

*Pays-Bas*

D<sup>r</sup> R. KROES  
Directeur  
Institut national de la santé publique  
et de la protection de l'environnement  
Bilthoven

M. F. H. DE MAN  
Chef adjoint  
Affaires sanitaires internationales  
Ministère du bien-être, de la santé  
et des affaires culturelles  
Rijswijk

*Royaume-Uni*

Sir Donald ACHESON  
Chief Medical Officer  
Department of Health and Social  
Security  
Londres

D<sup>r</sup> D. C. EVERED  
Second Secretary  
Medical Research Council  
Londres

*Suède*

Professeur H. DANIELSSON  
(Vice-Président)  
Secrétaire général  
Conseil suédois de la recherche médicale  
Stockholm

*Union des Républiques socialistes  
soviétiques*

Professeur N. P. NAPALKOV  
Directeur  
Institut de recherche oncologique  
N. N. Petrov  
Léningrad

D<sup>r</sup> A. PAVLOV  
Médecin chef  
Département des relations extérieures  
Ministère de la santé de l'URSS  
Moscou

*Organisation mondiale de la santé*

D<sup>r</sup> HU CHING-LI  
Sous-Directeur général

M. A. IMBRUGLIA  
Directeur  
Division du budget et des finances

D<sup>r</sup> J. STJERNSWARD  
Chef de l'Unité du cancer

D<sup>r</sup> C.-H. VIGNES  
Conseiller juridique

*Observateurs*

Professeur R. MONIER  
Président élu du  
Conseil scientifique

M. C. PRESS  
Vérification extérieure des comptes,  
OMS

M. N. TREEN  
Vérification extérieure des comptes,  
OMS

Professeur R. SIMARD  
Président sortant du  
Conseil scientifique

*Brésil*  
D<sup>r</sup> A. F. MONTORO  
Président, Fundação Oncocentro  
São Paulo

ÉTATS PARTICIPANTS ET REPRÉSENTANTS  
À LA TRENTIÈME SESSION  
DU CONSEIL DE DIRECTION DU CIRC  
4-5 mai 1989

*Allemagne (République fédérale d')*

M. H. VOIGTLÄNDER  
Directeur  
Relations sanitaires internationales  
Ministère fédéral de la jeunesse,  
de la famille, des femmes et de la santé  
Bonn

*Etats-Unis d'Amérique*

D<sup>r</sup> F. WELSH  
Associate Director for  
International Affairs  
National Cancer Institute  
Bethesda, MD

*Australie*

D<sup>r</sup> D. DE SOUZA  
Minister of Health  
Australian High Commission  
Australia House  
Londres

M. N. A. BOYER  
Director, Health and Transportation  
Programs  
Bureau of International  
Organization Affairs  
Department of State  
Washington, DC

*Belgique*

D<sup>r</sup> J. FRANÇOIS  
Directeur général  
Administration de la médecine sociale  
Bruxelles

*Finlande*

D<sup>r</sup> M. RUOKOLA (*Vice-Président*)  
Directeur général  
Conseil national de la santé  
Helsinki

*Canada*

D<sup>r</sup> E. SOMERS  
Directeur général  
Direction des médicaments  
Département de la santé et du bien-être  
Ottawa

Professeur J. K. HUTTUNEN  
Directeur général  
Institut national de la santé publique  
Helsinki

Professeur R. SIMARD  
Vice-Recteur  
Université de Montréal  
Montréal

*France*

Professeur M. R. TUBIANA  
Directeur honoraire  
Institut Gustave Roussy  
Villejuif

M<sup>me</sup> A. CUKIERMAN

Sous-Direction du budget  
et des affaires étrangères  
Ministère des affaires étrangères  
Paris

*Italie*

D<sup>r</sup> V. GAROFALO

Conseiller ministériel  
Bureau des relations internationales  
Ministère de la santé  
Rome

D<sup>r</sup> G. D'AGNOLO

Directeur  
Laboratoire de biologie cellulaire  
Institut national de la santé  
Rome

Professeur L. SANTI

Directeur  
Institut d'oncologie  
Gênes

*Japon*

D<sup>r</sup> K. FURUICHI

Directeur général  
Département de la statistique  
et de l'information  
Ministère de la santé et du bien-être  
Tokyo

D<sup>r</sup> Y. AMINO

Directeur adjoint  
Division des affaires internationales  
Ministère de la santé et du bien-être  
Tokyo

*Norvège*

M. O. J. SANDVAND

Directeur  
Conseil de la recherche médicale  
Conseil norvégien de la recherche  
pour les sciences et les humanités  
Oslo

*Pays-Bas*

Professeur R. KROES

Directeur général adjoint  
Institut national de la santé publique  
et de la protection de l'environnement  
Bilthoven

M. F. H. DE MAN

Chef adjoint  
Département des affaires sanitaires  
internationales  
Ministère du bien-être, de la santé  
et des affaires culturelles  
Rijswijk

*Royaume-Uni*

D<sup>r</sup> D. C. EVERED

Second Secretary  
Medical Research Council  
Londres

D<sup>r</sup> M. F. CUTHBERT

Medical Assessor, UK Advisory  
Committee on NHS Drugs  
Department of Health  
Londres

M. T. VITTEY

Finance Officer  
Medical Research Council  
Londres

*Suède*

Professeur H. DANIELSSON (*Président*)

Secrétaire général  
Conseil suédois de la recherche médicale  
Stockholm

*Union des Républiques socialistes  
soviétiques*

Professeur N. N. TRAPEZNIKOV

Directeur  
Centre de recherche sur le cancer  
Académie des sciences médicales  
Moscou



Professeur N. P. NAPALKOV  
Directeur  
Institut de recherche oncologique  
N. N. Petrov  
Léningrad

D<sup>r</sup> T. SHAMARO  
Département des relations extérieures  
Ministère de la santé de l'URSS  
Moscou

*Organisation mondiale de la santé*

D<sup>r</sup> H. NAKAJIMA  
Directeur général

D<sup>r</sup> C. M. CHOLLAT-TRAQUET  
Programme tabac ou santé

D<sup>r</sup> J. STJERNSWARD  
Chef de l'Unité du cancer

M. E. E. UHDE  
Directeur  
Division du budget et des finances

D<sup>r</sup> C.-H. VIGNES  
Conseiller juridique

*Observateurs*

M. S. LOIBORG  
Ministère de la santé  
Copenhague

Professeur R. MONIER  
Président sortant du  
Conseil scientifique

Professeur E. J. SAKSELA  
Président élu du  
Conseil scientifique

M. A. J. TURNBULL  
Directeur exécutif par intérim  
UICC

MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DU CIRC  
À LA VINGT-QUATRIÈME SESSION  
(18-21 janvier 1988)

Professeur R. SIMARD (*Président*)  
Vice-Recteur  
Université de Montréal  
Montréal, Québec  
Canada

Professeur S. GRAHAM  
Department of Social  
and Preventive Medicine  
University of Buffalo  
Faculty of Health Sciences  
Buffalo, NY  
Etats-Unis d'Amérique

Professeur R. MONIER (*Vice-Président*)  
Directeur, Laboratoire  
d'oncologie moléculaire  
Institut Gustave Roussy  
Villejuif  
France

Professeur L. GRICIUTE  
Directeur  
Institut de recherche oncologique  
Vilnius  
URSS

D<sup>r</sup> P. G. SMITH (*Rapporteur*)  
Head, Tropical Epidemiology Unit  
London School of Hygiene  
and Tropical Medicine  
Londres

Professeur O. H. IVERSEN  
Institut de pathologie  
Université d'Oslo  
Norvège

Professeur B. K. ARMSTRONG  
University Department of Medicine  
Queen Elizabeth II Medical Centre  
Nedlands, WA  
Australie

Professeur T. MATSUSHIMA  
Département d'oncologie moléculaire  
Institut des sciences médicales  
Université de Tokyo  
Japon

Professeur L. CHIECO-BIANCHI  
Directeur, Institut d'oncologie  
Université de Padoue  
Italie

Professeur U. PETTERSSON  
Département de génétique médicale  
Centre biomédical  
Uppsala  
Suède

Professeur F. DE WAARD  
Chef, Département d'épidémiologie  
Institut national de la santé publique  
et de la protection de l'environnement  
Bilthoven  
Pays-Bas

Professeur E. J. SAKSELA  
Département de pathologie  
Université d'Helsinki  
Finlande

Professeur A. WAMBERSIE  
Unité de radiobiologie  
et de radioprotection  
Université catholique de Louvain  
Faculté de médecine  
Bruxelles

Professeur H. ZUR HAUSEN  
Directeur  
Centre allemand de recherche  
sur le cancer  
Heidelberg  
République fédérale d'Allemagne

*Organisation mondiale de la santé*

D<sup>r</sup> K. STANLEY  
Unité du cancer

*Conseillers*

D<sup>r</sup> A. L. BROWN  
Dean, School of Medicine  
University of Wisconsin  
Madison, WI  
Etats-Unis d'Amérique

Professeur H. J. EVANS  
Clinical and Population  
Cytogenetics Unit  
Medical Research Council  
Western General Hospital  
Edimbourg  
Royaume-Uni

MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DU CIRC  
À LA VINGT-CINQUIÈME SESSION  
(9-12 janvier 1989)

Professeur R. MONIER (*Président*)  
Directeur, Laboratoire d'oncologie  
moléculaire  
Institut Gustave Roussy  
Villejuif  
France

Professeur L. GRICIUTE (*Vice-Présidente*)  
Directeur  
Institut de recherche oncologique  
Vilnius  
URSS

Professeur E. J. SAKSELA (*Rapporteur*)  
Département de pathologie  
Université d'Helsinki  
Finlande

Professeur L. CHIECO-BIANCHI\*  
Directeur, Institut d'oncologie  
Université de Padoue  
Italie

Professeur F. DE WAARD  
Chef, Département d'épidémiologie  
Institut national de la santé publique  
et de la protection de l'environnement  
Bilthoven  
Pays-Bas

Professeur S. GRAHAM  
Department of Social and  
Preventive Medicine  
University of Buffalo  
School of Medicine  
Buffalo, NY  
Etats-Unis d'Amérique

Professeur O. H. IVERSEN  
Institut de pathologie  
Université d'Oslo  
Norvège

---

\* Excusé.

Professeur J. KLASTERSKY  
Université libre de Bruxelles  
Institut Jules Bordet  
Bruxelles

D<sup>r</sup> A. J. McMICHAEL  
Department of Community Medicine  
University of Adelaide  
Australie

Professeur U. PETTERSSON  
Département de génétique médicale  
Centre biomédical  
Uppsala  
Suède

Professeur R. SIMARD  
Vice-Recteur  
Université de Montréal  
Montréal, Québec  
Canada

D<sup>r</sup> P. G. SMITH  
Head, Tropical Epidemiology Unit  
London School of Hygiene and  
Tropical Medicine  
Londres

D<sup>r</sup> S. TAKAYAMA  
Directeur  
Institut de recherche du  
Centre national de cancérologie  
Tokyo

Professeur H. ZUR HAUSEN  
Directeur  
Centre allemand de recherche  
sur le cancer  
Heidelberg  
République fédérale d'Allemagne

*Organisation mondiale de la santé*

D<sup>r</sup> V. KOROLTCHOUK  
Unité du cancer

*Union internationale  
contre le cancer*

D<sup>r</sup> F. CLETON  
Oegstgeest  
Pays-Bas

*Conseiller*

Professeur K. J. NETTER  
Département de pharmacologie  
et de toxicologie  
Université Philipps  
Marburg  
République fédérale d'Allemagne

PERSONNEL DU CIRC  
1<sup>er</sup> juillet 1987–30 juin 1989

**Bureau du Directeur**

Directeur	D <sup>r</sup> L. TOMATIS
Directeur adjoint	D <sup>r</sup> C. S. MUIR
Conseiller scientifique	D <sup>r</sup> G. MARTIN-BOUYER (jusqu'au 30 nov. 88)
Spécialiste scientifique	D <sup>r</sup> V. S. TURUSOV (jusqu'au 31 déc. 88)
Assistants d'administration	M. C. AUGROS Mme M. DAVIS Mme A. GESER Mme E. RIVIÈRE
Secrétaires	Mlle S. ANTHONY (jusqu'au 27 mai 88) Mme C. DECHAUX Mlle A. DUFOURNET (depuis le 1 <sup>er</sup> déc. 88) Mme W. FEVRE-HLAHOLUK

*Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie*

Chef de projet/épidémiologiste	D <sup>r</sup> A. J. HALL
Médecins	D <sup>r</sup> J. CHOTARD (depuis le 16 mars 88) D <sup>r</sup> F. LOIK (jusqu'au 29 nov. 87) D <sup>r</sup> M. VALL MAYANS (depuis le 1 <sup>er</sup> févr. 89)
Administrateur adjoint (Laboratoire)	D <sup>r</sup> C. ALTAVILLA (jusqu'au 15 oct. 88)
Statisticien/programmeur	D <sup>r</sup> H. M. INSKIP
Secrétaire	Mlle S. COTTERELL (depuis le 20 juillet 87)

*Services d'édition, de traduction et des publications*

Chef des services d'édition et des publications	D <sup>r</sup> J. CHENEY (depuis le 4 janv. 88)
Traductrice	Mlle M.-C. GRAN (jusqu'au 13 mai 88)
Technicien de laboratoire (photographie)	M. G. MOLLON
Secrétaires	Mme J. BAILLY (jusqu'au 31 août 87) Mme E. EL AKROUD Mme A.-C. MORET (depuis le 1 <sup>er</sup> sept. 87)
Commis	Mme M.-M. COURCIER (jusqu'au 31 oct. 88) M. J. DECHAUX Mme A. ROMANOFF Mme J. THEVENOUX

*Enseignement et formation*

Président du Comité de sélection des boursiers	D <sup>r</sup> R. MONTESANO
Assistante d'administration	Mme M. DAVIS
Secrétaires	Mme C. DECHAUX Mme E. EL AKROUD

*Bibliothèque*

Bibliothécaire	Mme A. NAGY-TIBORCZ (jusqu'au 30 avr. 88) Mlle H. MIIDO (depuis le 1 <sup>er</sup> juin 89)
Assistante technique (analyste de recherches bibliographiques)	Mme M. COUDERT
Assistante (bibliothèque)	Mme L. OSSETIAN

**Division des activités scientifiques***Unité d'épidémiologie analytique*

Chef de l'Unité	D <sup>r</sup> R. SARACCI
Spécialistes scientifiques	D <sup>r</sup> P. BOYLE D <sup>r</sup> E. JOHNSON (jusqu'au 8 juillet 87) D <sup>r</sup> E. KOGEVINAS (depuis le 15 janv. 89) D <sup>r</sup> E. RIBOLI D <sup>r</sup> L. SIMONATO (jusqu'au 31 déc. 88) D <sup>r</sup> A. J. SASCO (détachée de l'INSERM)
Assistants (statistiques)	Mme G. BURNOD (à mi-temps) Mme M. CHARREL (depuis le 4 janv. 88 – à mi-temps) M. P. MAISONNEUVE (depuis le 1 <sup>er</sup> sept. 87) Mlle R. WINKELMANN
Secrétaires	Mlle A. SHANNON Mme S. SOMERVILLE (depuis le 1 <sup>er</sup> oct. 88) Mme S. STALLARD Mme A. ZITOUNI

*Unité de recherche biostatistique et d'informatique*

Chef de l'Unité	D <sup>r</sup> J. ESTÈVE
Spécialistes scientifiques	D <sup>r</sup> J. M. KALDOR D <sup>r</sup> E. CARDIS (depuis le 1 <sup>er</sup> juillet 88)
Responsable des systèmes informatiques	M. M. SMANS
Analystes programmeurs	Mme B. CHARNAY M. P. DAMIECKI M. X. NGUYEN-DINH
Assistants (statistiques)	Mme A. ARSLAN Mlle D. MAGNIN Mlle H. RENARD (depuis le 9 janv. 89)

Secrétaires	Mlle J. NYAIRO (depuis le 17 avril 89) Mme A. RIVOIRE
Commis (opérateurs matériel informatique)	M. M. JABOULIN (jusqu'au 25 janv. 88) Mme B. KAJO (depuis le 1 <sup>er</sup> avril 88)
<i>Unité des études sur le terrain et d'intervention</i>	
Chef de l'Unité	D <sup>r</sup> N. MUÑOZ
Spécialiste scientifique	D <sup>r</sup> F. X. BOSCH
Assistante (statistiques)	Mlle S. TEUCHMANN (depuis le 1 <sup>er</sup> mars 89)
Secrétaires	Mme H. BIEHE (depuis le 3 janv. 89) Mme K. ZOUHAIR (jusqu'au 27 nov. 87)
<i>Unité d'épidémiologie descriptive</i>	
Chef de l'Unité	D <sup>r</sup> D. M. PARKIN
Spécialistes scientifiques	D <sup>r</sup> M. P. COLEMAN (depuis le 1 <sup>er</sup> juillet 87) D <sup>r</sup> M. KHLAT (depuis le 29 sept. 87)
Assistants (statistiques)	M. C. A. BIEBER (jusqu'au 3 févr. 89) Mlle F. CASSET (jusqu'au 26 août 88) M. J. FERLAY (depuis le 1 <sup>er</sup> mai 89)
Assistants techniques	Mme E. DEMARET Mme J. NECTOUX Mlle S. WHELAN
Secrétaires	Mlle O. BOUVY Mlle M. GEESINK (depuis le 14 sept. 87)
Commis	Mme F. PETIT (à mi-temps)
Commis-sténodactylographe	Mme A.-M. BEH
<i>Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte</i>	
Chef de l'Unité	D <sup>r</sup> H. BARTSCH
Spécialistes scientifiques	D <sup>r</sup> M. AHOTUPA (jusqu'au 31 juillet 87) D <sup>r</sup> A. BARBIN D <sup>r</sup> M. CASTEGNARO D <sup>r</sup> M. FRIESEN D <sup>r</sup> E. HIETANEN (depuis le 19 oct. 87) D <sup>r</sup> C. MALAVEILLE D <sup>r</sup> I. K. O'NEILL D <sup>r</sup> H. OHSHIMA D <sup>r</sup> B. PIGNATELLI D <sup>r</sup> D. SHUKER (depuis le 1 <sup>er</sup> mars 89)
Assistants de recherche	M. J.-C. BEREZIAT Mme G. BRUN Mlle A.-M. CAMUS Mme L. GARREN
Techniciens de laboratoire	Mme I. BROUET Mme A. ELLUL (depuis le 1 <sup>er</sup> nov. 88) Mme A. HAUTEFEUILLE Mlle J. MICHELON Mlle I. RICHARD

## Secrétaires

Mme E. BAYLE (depuis le 1<sup>er</sup> mai 88)  
 Mlle Y. GRANJARD (à mi-temps)  
 Mlle L. NEYRET (depuis le 1<sup>er</sup> oct. 88)  
 Mme Z. SCHNEIDER (à mi-temps)  
 Mme M. WRIZEZ

*Unité des mécanismes de la cancérogenèse*

## Chef de l'Unité

D<sup>r</sup> R. MONTESANO

## Spécialistes scientifiques

D<sup>r</sup> J. R. P. CABRAL  
 D<sup>r</sup> C. DREVON  
 D<sup>r</sup> K. ENOMOTO (jusqu'au 16 juin 88)  
 D<sup>r</sup> D. J. FITZGERALD  
 D<sup>r</sup> V. GURTSEVITCH (jusqu'au 21 juin 88)  
 D<sup>r</sup> J. HALL (depuis le 4 janv. 88)  
 D<sup>r</sup> M. HOLLSTEIN  
 D<sup>r</sup> V. KRUTOVSKIKH (depuis le 2 nov. 88)  
 D<sup>r</sup> G. M. LENOIR (Chef du Programme  
 sur les facteurs viraux et héréditaires  
 de la cancérogenèse)  
 D<sup>r</sup> A. LOKTIONOV (depuis le 15 janv. 89)  
 D<sup>r</sup> N. MIRONOV  
 D<sup>r</sup> H. NAKAZAWA (depuis le 13 sept. 88)  
 D<sup>r</sup> B. SYLLA  
 D<sup>r</sup> C. P. WILD  
 D<sup>r</sup> H. YAMASAKI (Chef du Programme  
 sur les étapes de la cancérogenèse)

## Assistante technique

Mlle C. BONNARDEL

## Assistants de recherche

Mme A.-M. AGUELON-PEGOURIES  
 Mlle H. BRESIL  
 Mme D. GALENDO  
 M. F. KATOH  
 Mlle M. LAVAL  
 Mme M.-F. LAVOUE  
 Mlle N. MARTEL  
 Mme G. MARTEL-PLANCHE  
 Mme C. PICCOLI  
 Mme M. VUILLAUME

## Techniciens de laboratoire

Mlle B. CHAPOT  
 Mme M.-P. CROS  
 M. J. GARCIA  
 Mme N. LYANDRAT  
 Mlle A. MUNNIA (depuis le 1<sup>er</sup> août 88)  
 Mme S. PAULY

## Secrétaires

Mme P. COLLARD-BIANCHI  
 Mme C. FUCHEZ  
 Mme E. PEREZ (à mi-temps)  
 Mme A. TROCHARD (depuis le 1<sup>er</sup> juin 88)



Opérateur de matériel de laboratoire	M. F. FARIA
Aides de laboratoire	M. J. CARDIA-LIMA M. R. DRAY Mme M. ESSERTEL Mme N. GRANDCLAUDE Mlle M. MARANHÃO Mme S. VEYRE

*Unité d'identification et d'évaluation des cancérogènes*

Chef de l'Unité	D <sup>r</sup> H. VAINIO (en congé sans traitement)
Spécialiste scientifique/ Chef de l'Unité par intérim	D <sup>r</sup> A. AITIO (depuis le 5 juillet 87)
Spécialistes scientifiques	Mme L. HAROUN (à mi-temps – jusqu'au 31 août 87) D <sup>r</sup> T. KAUPPINEN (jusqu'au 1 <sup>er</sup> avril 89) D <sup>r</sup> L. SHUKER D <sup>r</sup> A. TOSSAVAINEN (jusqu'au 31 août 87) M. J. WILBOURN Mme I. PETERSCHMITT (à mi-temps)
Éditrice technique	Mme C. PARTENSKY
Assistants techniques	Mme J. CAZEAUX Mme M.-J. GHESS Mme D. MIETTON
Secrétaires	Mme M. MAINAUD (à mi-temps) Mlle S. REYNAUD
Commis	Mme M. LEZERE

**Division de l'administration et des finances**

Directeur	M. E. WESTENBERGER (jusqu'au 31 mars 89)
Assistante d'administration	Mme J. MARTINEZ

*Personnel*

Administratrice (personnel)	Mme A. ESCOFFIER
Commis-sténodactylographe	Mme A.-M. MAILLOL

*Budget et Finances*

Administrateur (budget et finances)	M. M. JOHNSON
Administrateur (finances)	M. S. SAPRA
Assistante (comptabilité)	Mme M. HERIN
Assistante (règlements)	Mme F. ROMAGNAN
Secrétaire	Mme D. MARCOU-HANSSON
Commis (caisse)	M. D. HORNEZ
Commis (comptabilité)	Mme D. LOMBARDO
Commis (finances)	Mme F. FLORENTIN (à mi-temps) Mlle A. MILONE (à mi-temps – depuis le 4 janv. 88)

*Services administratifs*

Administrateur (services intérieurs)	M. B. BORGSTRØM
Assistante d'administration	Mme R. SEXTIER
Standard téléphonique	Mme R. KIBRISLIYAN
Chauffeur	M. J.-F. DURAND-GRATIAN
Huissier (Messenger)	M. D. LAGARDE
Assistant (entretien du bâtiment)	M. E. CATHY
Techniciens (entretien)	M. M. BARBIEUX M. P. BAZIN M. J.-P. BONNEFOND M. G. THOLLY
Assistante (courrier)	Mme M.-H. CHARRIER
Commis	Mme M. GREENLAND (à mi-temps) Mme L. VIGIER
Assistante (fournitures)	Mme J. POPOFF
Commis	Mme M. FILIPPI (depuis le 1 <sup>er</sup> nov. 88) Mme L. GRAVIER (à mi-temps)
Magasinier	M. M. PRAT
Equipement (reproduction)	M. D. GRAIZELY M. M. JAVIN

*Service de documentation et de sténodactylographie*

Assistante	Mme J. BORGSTRØM
Commis	Mme M.-B. D'ARCY (depuis le 1 <sup>er</sup> sept. 88)
Commis-sténodactylographes	Mlle A. COUSSEAU (depuis le 1 <sup>er</sup> déc. 87) Mlle S. HAVER (depuis le 20 juin 88) Mlle W. KINUTHIA (depuis le 1 <sup>er</sup> juin 88)

**EMPLOIS TEMPORAIRES**  
**(CONSULTANTS ET PERSONNEL TEMPORAIRE)**  
**1<sup>er</sup> juillet 1987-30 juin 1989**

**Bureau du Directeur**

Consultants	M. P. DUNDERDALE Professeur R. SOHIER* D <sup>r</sup> V. TURUSOV
Conseillère sociale	Mme P. MALINDINE* (à temps partiel)
Commis sténodactylographe	Mme A.-C. MORET (à mi-temps)

\* Titulaire d'un engagement temporaire au 30 juin 1989.

*Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie*

Consultant D<sup>r</sup> M. VALL-MAYANS

*Services d'enseignement, de formation, de traduction et des publications*

Consultants D<sup>r</sup> W. DAVIS\*  
Mme A. NAGY-TIBORCZ (à mi-temps)  
Traductrice Mme L. EYDOUX\*

**Division des activités scientifiques***Unité d'épidémiologie analytique*

Consultant M. G. MACFARLANE  
Administrateurs techniques M. R. KAAKS\*  
D<sup>r</sup> R. MCGINN\*  
M. H. SCHUNK  
Assistante (statistiques) Mme M. CHARREL (à mi-temps)  
Commis technicienne Mlle V. KLIEBSCH  
Commis (statistiques) M. G. FERRO\*  
M. P. MAISONNEUVE  
Commis Mme M. LEPETIT\*

*Unité de recherche biostatistique et d'informatique*

Consultants D<sup>r</sup> E. CARDIS  
Professeur E. SCHIFFLERS

*Unité des études sur le terrain et d'intervention*

Consultants M. M. CASAS-CORDERO  
Professeur P. CORREA  
Commis techniciennes Mlle S. TEUCHMANN  
Mlle A. STIGGELBOUT

*Unité d'épidémiologie descriptive*

Consultant M. A. BIEBER\*  
Commis (statistiques) M. P. MAISONNEUVE  
Commis techniciens Mlle B. FISCHER\*  
M. E. MASUYER\*

*Unité des cancérrogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte*

Consultant D<sup>r</sup> M. ASHWELL\*  
Spécialiste scientifique M. A. POVEY  
Administratrice technique Mme B. DODET\* (à temps partiel)  
Techniciens de laboratoire Mlle F. EL GHISSASSI\*  
Mme A. ELLUL (à mi-temps)  
M. P. THUILLIER\*

\* Titulaire d'un engagement temporaire au 30 juin 1989.

*Unité des mécanismes de la cancérogenèse*

Spécialiste scientifique	D <sup>r</sup> T. SHIRAI*
Techniciennes de laboratoire	Mlle B. CHAMBE* Mlle F. DAGUET Mme Y. DELZOPPO Mlle C. PEZET*
Aides de laboratoire	Mlle L. FRAISSINET-TACHET M. S. SEBAOUI*

*Unité d'identification et d'évaluation des cancérogènes*

Consultant	D <sup>r</sup> F. SUNDERMAN
Administratrice technique	Mme B. DODET* (à temps partiel)
Secrétaire	Mme J. ATHERTON* (à mi-temps)
Commis	M. J. CEREDA* (à temps partiel) Mme M. LEPETIT (à mi-temps)

**Division de l'administration et des finances***Budget et finances*

Consultant	M. A. IMBRUGLIA
Commis	Mlle A. MILONE (à mi-temps)

*Services administratifs*

Consultant	D <sup>r</sup> A. GESER
------------	-------------------------

*Fournitures*

Commis	Mme M. FILIPPI
--------	----------------

*Service de documentation et de sténodactylographie*

Commis-sténodactylographes	Mme E. BAYLE Mlle A. COUSSEAU Mlle C. DOUCELIN Mlle A. DUFOURNET Mlle B. GEOFFRE* Mlle J. GIBERT* Mlle S. HAVER Mlle W. KINUTHIA
----------------------------	---

---

\* Titulaire d'un engagement temporaire au 30 juin 1989.

## SPÉCIALISTES SCIENTIFIQUES EXTÉRIEURS, BOURSIERS ET STAGIAIRES PRÉSENTS AU CIRC

### Spécialistes scientifiques extérieurs et boursiers

- D<sup>r</sup> F. Alexander, Unité d'épidémiologie analytique (18–27 mars 1988)
- D<sup>r</sup> K. Alexandrov, Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (depuis le 2 novembre 1988)
- D<sup>r</sup> C. Amos, Unité de recherche biostatistique et d'informatique (3 janvier–10 février 1989)
- D<sup>r</sup> P. Arvela, Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte, bourse du Centre national de la recherche scientifique (1<sup>er</sup>–30 juin 1988)
- D<sup>r</sup> P. Baghurst, Unité d'épidémiologie analytique (29 mars–7 avril 1989)
- Mme D. Balzi, Unité d'épidémiologie descriptive (24 octobre–9 décembre 1988 et 6–10 mars 1989)
- Professeur S. Bayo, Unité d'épidémiologie descriptive, bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (mars 1988)
- D<sup>r</sup> E. Benito, Unité des études sur le terrain et d'intervention (18–27 février 1989 et 24–30 juin 1989)
- D<sup>r</sup> F. Berrino, Unité d'épidémiologie analytique (31 mai–8 juin 1988)
- D<sup>r</sup> W. Blot, Unité d'épidémiologie analytique (28 novembre–3 décembre 1988)
- D<sup>r</sup> H. Borba, Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (2–20 novembre 1987)
- D<sup>r</sup> J. Borras, Unité des études sur le terrain et d'intervention (10–17 juin 1989)
- Mr G. Bouvier, Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte, bourse de la Ligue nationale française contre le cancer (depuis le 1<sup>er</sup> octobre 1988)
- D<sup>r</sup> D. Burch, Unité d'épidémiologie analytique (5–16 juin 1989)
- Professeur J. Cairns, Bureau du Directeur (1<sup>er</sup> février–31 juillet 1988)
- D<sup>r</sup> R. Cartwright, Unité d'épidémiologie analytique (9–13 novembre 1987 et 12–23 septembre 1988)
- D<sup>r</sup> C. S. Chen, Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte, bourse de l'Association pour la recherche sur le cancer (12 avril 1988–30 juin 1989)
- D<sup>r</sup> Virasadki Chongsuvivatwong, Unité d'épidémiologie descriptive, bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (mars 1988)
- D<sup>r</sup> J. W. Coebergh, Unité d'épidémiologie descriptive (6–15 juin 1988)
- Mme J. Cogan, Unité des études sur le terrain et d'intervention (2 mai–30 novembre 1988)
- M. M. Croasdale, Unité de recherche biostatistique et d'informatique (18 juillet–24 septembre 1988)
- D<sup>r</sup> P. Degan, Unité des mécanismes de la cancérogenèse, bourse du CIRC pour la formation à la recherche (jusqu'en octobre 1987)
- M. M. Dumont, Unité d'épidémiologie analytique (5–9 octobre 1987)
- D<sup>r</sup> A. M. El Bendary, Bureau du Directeur, bourse de l'Agence internationale de l'énergie atomique (2–6 mai 1988)

- D<sup>r</sup> D. Esteban, Unité d'épidémiologie descriptive, bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (juillet 1987)
- M. N. Fairhurst, Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte, bourse de l'European Science Foundation (16 février–23 mars 1989)
- D<sup>r</sup> A. Fletcher, Unité d'épidémiologie analytique (16 mai–3 juin 1988)
- D<sup>r</sup> S. Franceschi, Unité d'épidémiologie analytique (20–26 juin 1989)
- D<sup>r</sup> Gao Yu Tang, Unité d'épidémiologie descriptive et Bureau du Directeur (16 mai–9 juin 1989)
- D<sup>r</sup> J. Galceran, Unité des études sur le terrain et d'intervention (10–17 juin 1989)
- D<sup>r</sup> J. P. Garne, Unité d'épidémiologie analytique (13–18 février 1989)
- D<sup>r</sup> M. Gerin, Unité d'épidémiologie analytique (16–20 mai 1988)
- D<sup>r</sup> P. Ghadirian, Unité d'épidémiologie analytique (10–17 mars 1989)
- D<sup>r</sup> M. Goldberg, Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (10 juillet 1988–30 juin 1989)
- D<sup>r</sup> S. Gonzalez, Unité d'épidémiologie analytique (23 janvier–3 février 1989)
- D<sup>r</sup> C. Gray, Unité d'épidémiologie analytique (16–20 mai 1988)
- D<sup>r</sup> R. Gurevicius, Unité d'épidémiologie analytique (6 juin–7 juillet 1989)
- D<sup>r</sup> S. C. Hadler, Unité des études sur le terrain et d'intervention (23 janvier–2 février 1989)
- D<sup>r</sup> N. J. Haley, Unité d'épidémiologie analytique (16–23 février 1989)
- D<sup>r</sup> M. Hamdi Cherif, Unité d'épidémiologie descriptive, bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (mars 1989)
- M. K. U. Henss, Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (18 octobre–15 décembre 1988)
- Professeur G. R. Howe, Unité d'épidémiologie analytique (28 février–11 mars 1989)
- D<sup>r</sup> C.-C. Hsieh, Unité d'épidémiologie analytique (février 1988–mars 1989)
- D<sup>r</sup> A. M. Idris, Unité de recherche biostatistique et d'informatique, bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (3–23 octobre 1988)
- Mlle D. Jeannel, Unité d'épidémiologie descriptive (2–15 novembre 1987)
- D<sup>r</sup> Y.-Z. Jiang, Unité des mécanismes de la cancérogenèse, bourse de l'Association pour la recherche sur le cancer (depuis le 12 avril 1988)
- D<sup>r</sup> W. M. F. Jongen, Unité des mécanismes de la cancérogenèse, bourse de la CEE (depuis le 1<sup>er</sup> janvier 1989)
- M. S. Kané, Unité d'épidémiologie descriptive, bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (avril 1989)
- D<sup>r</sup> K. Katsouyanni, Unité d'épidémiologie analytique (29 février–11 mars 1988)
- Dr M. Klaude, Unité des mécanismes de la cancérogenèse, bourse du CIRC pour la formation à la recherche (octobre 1987–octobre 1988)
- D<sup>r</sup> A. Kubik, Unité d'épidémiologie descriptive, bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (juin 1989)
- D<sup>r</sup> K. L'Abbé, Unité d'épidémiologie analytique, bourse du CIRC pour la formation à la recherche (15 octobre 1988–15 octobre 1989)
- D<sup>r</sup> E. Lau, Unité de recherche biostatistique et d'informatique, bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (21 septembre–2 octobre 1987)

- D<sup>r</sup> A. Likhachev, Unité d'enseignement et de formation et Unité des mécanismes de la cancérogenèse (26 avril-18 mai 1989)
- D<sup>r</sup> D. Lin, Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte, bourse du Gouvernement chinois (depuis le 2 mai 1989)
- D<sup>r</sup> M. S. Linet, Unité d'épidémiologie analytique (1<sup>er</sup>-11 novembre 1987 et 6-16 septembre 1988)
- D<sup>r</sup> K. Linnainmaa, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (20 avril-5 mai 1989)
- D<sup>r</sup> J. Little, Unité d'épidémiologie analytique (30 janvier-4 février 1989)
- D<sup>r</sup> S. H. Lu, Unité des mécanismes de la cancérogenèse et Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte, bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (juillet-août 1988)
- D<sup>r</sup> J. R. Marshall, Unité d'épidémiologie analytique, bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (10-26 septembre 1987 et 6-18 mars 1988)
- D<sup>r</sup> J. Martin-Moreno, Unité d'épidémiologie analytique (5-16 décembre 1988)
- D<sup>r</sup> G. Maru, Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (1<sup>er</sup> mars 1987-31 janvier 1989)
- D<sup>r</sup> M. McCredie, Unité d'épidémiologie analytique (30 janvier-3 février 1989)
- D<sup>r</sup> R. Mehrotra, Unité des mécanismes de la cancérogenèse, bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (25 octobre-22 novembre 1987 et 8 juin-6 juillet 1988)
- D<sup>r</sup> J. Mierzwinska, Unité de recherche biostatistique et d'informatique, bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (25 janvier-28 février 1988)
- D<sup>r</sup> M. Mori, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (21-25 octobre 1987)
- D<sup>r</sup> U. Nair, Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (depuis le 16 janvier 1989)
- D<sup>r</sup> S. A. Narod, Unité des mécanismes de la cancérogenèse, bourse du CIRC pour la formation à la recherche (depuis juillet 1988)
- D<sup>r</sup> E. Negri, Unité d'épidémiologie analytique (16-26 janvier 1989)
- Professeur S. Niu, Unité d'épidémiologie analytique (23 mai-12 juin 1988)
- D<sup>r</sup> C. B. Nyathi, Unité des mécanismes de la cancérogenèse, bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (janvier 1989)
- D<sup>r</sup> A. Obrador, Unité des études sur le terrain et d'intervention (18-27 février 1989)
- D<sup>r</sup> H. Ohgaki, Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (4-22 avril 1988)
- D<sup>r</sup> Osterlind, Unité d'épidémiologie analytique (26-30 juin 1989)
- D<sup>r</sup> M. Oyamada, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (depuis le 16 août 1988)
- D<sup>r</sup> Y. Oyamada, Unité des mécanismes de la cancérogenèse, bourse du CIRC pour la formation à la recherche (depuis le 16 août 1988)
- D<sup>r</sup> E. Paci, Unité d'épidémiologie analytique (20 juillet-2 août 1987)
- D<sup>r</sup> M. Peluso, Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (depuis le 16 mai 1989)
- D<sup>r</sup> B. Pettersson, Unité d'épidémiologie descriptive, bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (juin 1988)
- Mlle S. Poirier, Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte, bourse de la Ligue nationale française contre le cancer (jusqu'en août 1988)

- D<sup>r</sup> S. Preston-Martin, Unité d'épidémiologie analytique (12-18 février 1989)
- D<sup>r</sup> J. Rifa, Unité des études sur le terrain et d'intervention (24-30 juin 1989)
- D<sup>r</sup> C. Robertson, Unité d'épidémiologie analytique (27 juin-8 juillet 1988)
- D<sup>r</sup> M. Rojas-Moreno, Unité des cancérôgènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (depuis le 2 novembre 1988)
- Professeur P. A. Rolón, Unité d'épidémiologie descriptive et Unité des études sur le terrain et d'intervention (2-6 novembre 1987)
- Professeur E. Schifflers, Unité d'épidémiologie descriptive (plusieurs séjours d'une à trois semaines)
- D<sup>r</sup> D. Shuker, Unité des cancérôgènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (mai 1986-novembre 1988)
- D<sup>r</sup> Yu Shun-Zhang, Unité d'épidémiologie descriptive, allocation d'études en cancérologie Yamaguchi-Yoshida (15 septembre-15 décembre 1987)
- D<sup>r</sup> R. Sierra, Unité des études sur le terrain et d'intervention, bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (14 novembre-9 décembre 1988)
- Mlle S. Sontipong, Unité d'épidémiologie descriptive (17 avril-5 mai 1989)
- D<sup>r</sup> P. Srivatanakul, Unité d'épidémiologie descriptive, bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (avril-mai 1989)
- D<sup>r</sup> E. de Stefani, Unité des études sur le terrain et d'intervention et Unité d'épidémiologie descriptive, bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (14 novembre-16 décembre 1988)
- M. C. A. Stiller, Unité d'épidémiologie descriptive (26-30 septembre 1988)
- D<sup>r</sup> H. H. Storm, Unité d'épidémiologie analytique (16-20 octobre 1988)
- D<sup>r</sup> F. W. Sunderman, Unité d'identification et d'évaluation des cancérôgènes (30 mai-12 juin 1988)
- D<sup>r</sup> S. H. Swierenga, Unité des mécanismes de la cancérogenèse, bourse allouée au titre de l'accord INSERM/MRC conclu entre la France et le Canada (septembre 1988-mai 1989)
- D<sup>r</sup> P. O. Uyanwah, Unité d'épidémiologie analytique, bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (18 septembre-8 octobre 1987)
- D<sup>r</sup> P. Viladiu, Unité des études sur le terrain et d'intervention, bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (3-28 avril 1989)
- Professeur F. de Waard, Unité d'épidémiologie analytique (19-30 juin 1988 et 6-16 mars 1989)
- D<sup>r</sup> H. R. Wabinga, Unité d'épidémiologie descriptive, bourse de l'International Cancer Research Technology Transfer Programme (juin 1989)
- D<sup>r</sup> A. M. Walker, Unité d'épidémiologie analytique (4-15 juillet 1988 et 23-27 janvier 1989)
- D<sup>r</sup> Q. Wang, Unité des mécanismes de la cancérogenèse, bourse de la Fondation Marcel Mérieux et de l'Association pour la recherche sur le cancer
- D<sup>r</sup> P. Wutzler, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (26 octobre-4 novembre 1987)
- D<sup>r</sup> D. G. Zaridze, Unité d'épidémiologie analytique (3-10 avril 1988 et 7-21 décembre 1988)
- D<sup>r</sup> W. Zatonski, Unité d'épidémiologie analytique (4-15 septembre 1988)
- D<sup>r</sup> Zhang Zuo-Feng, Unité d'épidémiologie descriptive, bourse du CIRC pour la formation à la recherche (depuis le 15 septembre 1987)
- D<sup>r</sup> S.-Y. Zhao, Unité d'épidémiologie analytique, bourse de l'Association pour la recherche sur le cancer (depuis le 1<sup>er</sup> septembre 1988)



**Stagiaires**

- D<sup>r</sup> M.-L. Aitio, Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (4 janvier 1988–30 juin 1989)
- D<sup>r</sup> D. Assouline, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (depuis le 1<sup>er</sup> novembre 1988)
- Mme D. Battistuta, Unité de recherche biostatistique et d'informatique (16 mai–13 juillet 1989)
- M. D. Benyamine, Unité d'épidémiologie analytique (2 novembre 1987–1<sup>er</sup> mai 1988)
- M. O. Bertrand, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (depuis le 10 octobre 1988)
- M. M. Billaud, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (appui financier de l'Association pour la recherche sur le cancer et de la Fondation Marcel Mérieux)
- D<sup>r</sup> R. Black, Unité d'épidémiologie analytique (13 mars–12 mai 1989)
- Mme H. Brune, Unité d'épidémiologie analytique (depuis le 1<sup>er</sup> juin 1989)
- M. A. Calender, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (bourse spéciale de formation depuis le 1<sup>er</sup> juin 1985)
- D<sup>r</sup> S. Calmels-Rouffet, Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (appui financier de la Ligue nationale française contre le cancer jusqu'au 30 juin 1988 et bourse spéciale de formation depuis le 1<sup>er</sup> juillet 1988)
- D<sup>r</sup> A. Chalkias, Unité des études sur le terrain et d'intervention (1<sup>er</sup> février 1988–15 février 1989)
- D<sup>r</sup> M. O. Charbaut-Lagarde, Unité d'épidémiologie analytique (2 novembre 1987–20 juin 1988)
- Mme F. Ciroussel, Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (bourse spéciale de formation depuis le 1<sup>er</sup> novembre 1988)
- Mlle B. Colson, Unité de recherche biostatistique et d'informatique (16 mai–12 août 1988)
- Mlle M. Cordier, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (appui financier de la Ligue nationale française contre le cancer et bourse de l'Association pour la recherche sur le cancer)
- M. P. Crooks, Unité de recherche biostatistique et d'informatique (16 mai–14 août 1989)
- Mlle S. Daniel, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (1<sup>er</sup> mars–30 juin 1988)
- Mme P. C. M. de Jong, Unité d'épidémiologie analytique (1<sup>er</sup> janvier–1<sup>er</sup> novembre 1988)
- D<sup>r</sup> H. J. Délécluse, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (depuis juin 1988)
- Mme M. Delgado, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (30 mai–30 juin 1988)
- Mlle B. Fischer, Unité d'épidémiologie descriptive (bourse spéciale de formation, septembre–décembre 1987, avril 1988–mars 1989)
- Mlle C. Galiana, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (bourse spéciale de formation depuis le 1<sup>er</sup> septembre 1987)
- D<sup>r</sup> D. Gardiman, Unité d'épidémiologie analytique (23 janvier–21 avril 1989)
- Mme E. Gendre, Unité d'épidémiologie analytique (depuis le 12 juin 1989)
- Mlle S. Giraud, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (3 avril–5 mai 1989)
- Mlle L. Girolidi, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (appui financier de l'Association pour la recherche sur le cancer, 1<sup>er</sup> juillet 1988–30 juin 1989)
- Mme E. Hamel, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (appui financier de l'Institut Mérieux jusqu'en décembre 1987, puis bourse spéciale de formation du CIRC jusqu'au 30 juin 1988)
- D<sup>r</sup> M. Hertog, Unité d'épidémiologie analytique (1<sup>er</sup> février–31 mai 1989)
- D<sup>r</sup> I. I. Huon, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (20 mars–21 avril 1989)

- Mlle B. Inçaugarat, Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (bourse spéciale de formation depuis le 5 septembre 1988)
- Mme B. Jamot, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (depuis juin 1989)
- M. R. Kaaks, Unité d'épidémiologie analytique (1<sup>er</sup> octobre 1988–31 mars 1989)
- Mlle M. Klaude, Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (bourse spéciale de formation depuis le 14 février 1989)
- M. J. L. Klein, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (appui financier de la Fondation Marcel Mérieux (GERP) depuis le 1<sup>er</sup> octobre 1988)
- Mlle U. Kliebisch, Unité d'épidémiologie analytique (1<sup>er</sup> mars–31 juillet 1988)
- Mlle A. Lacroix, Unité d'épidémiologie analytique (14–18 mars 1988)
- D<sup>r</sup> C. Lasset, Unité de recherche biostatistique et d'informatique (2 octobre 1988–12 mai 1989)
- Mlle V. Levy, Unité de recherche biostatistique et d'informatique (18 mai–18 août 1987)
- D<sup>r</sup> M. Maillot-Vioud, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (depuis le 1<sup>er</sup> novembre 1988)
- Mme V. Maru, Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (bourse spéciale de formation jusqu'au 31 août 1988)
- M. C. McConkey, Unité de recherche biostatistique et d'informatique (21–29 septembre 1987)
- M. M. Mesnil, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (appui financier de l'Association pour la recherche sur le cancer)
- Mlle A. Munnia, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (28 mars–22 avril 1988)
- Mlle C. Nabet, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (10–28 août 1987)
- D<sup>r</sup> M. Peluso, Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (bourse spéciale de formation, 1<sup>er</sup> février 1988–31 janvier 1989)
- M. C. Pépin, Unité d'épidémiologie descriptive (bourse spéciale de formation, mars–mai 1989)
- Mme V. Prévost, Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (bourse spéciale de formation, 5 janvier–31 décembre 1988)
- M. J. Ricketts, Unité de recherche biostatistique et d'informatique (21–29 septembre 1987)
- Mlle A. Salvetti, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (1<sup>er</sup> juillet–30 août 1988)
- D<sup>r</sup> S. de Sanjosé Llongueras, Unité des études sur le terrain et d'intervention (depuis le 16 janvier 1989)
- Mme I. Schuffenecker, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (depuis juin 1988)
- Mlle H. Schunk, Unité des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (bourse spéciale de formation depuis le 2 mai 1989)
- Mme N. Slimani, Unité d'épidémiologie analytique (depuis le 13 mars 1989)
- D<sup>r</sup> H. Sobol, Unité des mécanismes de la cancérogenèse
- Mlle A. Stiggebout, Unité d'épidémiologie analytique (1<sup>er</sup> octobre 1987–31 janvier 1988) et Unité des études sur le terrain et d'intervention (depuis janvier 1988)
- Mlle A. Stolwyk, Unité d'épidémiologie analytique (4 mai–15 septembre 1988)
- Mlle S. Teuchmann, Unité des études sur le terrain et d'intervention (jusqu'au 31 août 1987)
- Mlle A. Thiollier, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (14–18 mars 1988)
- D<sup>r</sup> A. Vannieuwenhuyze, Unité des mécanismes de la cancérogenèse (14–25 novembre 1988)
- Mme J. Zeihsel, Unité de recherche biostatistique et d'informatique (16 août–28 octobre 1988)

ACCORDS DE RECHERCHE CONCLUS PAR LE CIRC  
AVEC DIVERSES INSTITUTIONS ET EN COURS D'EXÉCUTION  
1<sup>er</sup> juillet 1987–30 juin 1989

**Registres du cancer**

- DEB/73/16 Association internationale des registres du cancer  
(Fourniture d'un secrétariat et autres services d'appui)
- 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/85/41 Département d'anatomo-pathologie, Faculté de médecine, Université de  
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)
- DEP/87/02 Institut national de santé publique, Bamako  
(Registre du cancer du Mali)
- DEP/87/01 Institut du cancer de Hanoï  
(Mise en place d'un registre du cancer pour la région de Hanoï)
- DEP/87/04 Hôpital de Srinagarind, Faculté de médecine, Khon Kaen (Thaïlande)  
(Registre du cancer à l'échelle de la population de la province de Khon  
Kaen)
- DEP/87/06 Institut national du cancer, Bangkok  
(Mise en place d'un dispositif d'enregistrement du cancer à l'échelle de la  
population en Thaïlande)
- DEP/87/07 Faculté de médecine, Université des Philippines, Manille  
(Elaboration de manuels de formation à l'intention du personnel chargé de  
l'enregistrement dans les pays en développement)
- DEP/87/09 Registre du cancer de La Paz, Société bolivienne d'oncologie, La Paz  
(Registre du cancer de La Paz)
- DEP/88/02 Registre du cancer de Chiangmai, Faculté de médecine de Chiangmai  
(Thaïlande)  
(Registre du cancer de Chiangmai)
- DEP/88/04 Faculté des sciences de la santé, Cotonou  
(Etude pilote en vue de la création d'un registre du cancer au Bénin)
- DEP/88/05 Registre du cancer de la Tanzanie, Département d'anatomo-pathologie,  
Centre médical Muhimbili, Université de Dar-es-Salaam  
(Registre du cancer de la Tanzanie)

- DEP/89/02 Registre du cancer, Département d'anatomo-pathologie, Université nationale, Asunción  
(Registre du cancer d'Asunción)
- DEP/89/03 Registre national du cancer de Cuba, Institut national du cancer, La Havane  
(Registre national du cancer de Cuba)
- DEP/89/04 Registre du cancer de Kampala, Département d'anatomo-pathologie, Faculté de médecine de l'Université Makerere, Kampala (Ouganda)  
(Registre du cancer de Kampala)

**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'échange d'informations sur les recherches en cours en épidémiologie du cancer)
- AEP/87/01 Royal Free Hospital, School of Medicine, University of London, Londres  
(Essais thérapeutiques contrôlés en cancérologie)
- AEP/87/05 Equipe de recherche en anatomie pathologique, Université de Trieste (Italie)  
(Appréciation de la valeur du diagnostic nécropsique aux fins de travaux épidémiologiques et notamment d'études sur le cancer)
- AEP/88/01 Institut de l'hygiène du milieu et des techniques de l'environnement, Académie chinoise de médecine préventive, Beijing  
(Déterminer la faisabilité d'études cas-témoins qui seraient réalisées à Beijing dans le cadre du programme SEARCH du CIRC)

**Etudes d'incidence**

- DEB/85/37 Centre pansoviétique de recherche sur le cancer de l'URSS, Académie des sciences médicales, Moscou  
(Epidémiologie descriptive du cancer en URSS)
- DEP/87/03 Commission honoraire contre la tuberculose, Ministère de la santé publique, Montevideo  
(Risque de cancer chez les immigrants en Uruguay)
- DEP/87/05 Centre israélien d'enregistrement du cancer et des maladies apparentées, Jérusalem (Israël)  
(Risque de cancer chez les migrants de la deuxième génération en Israël)
- DEP/87/10 Registre du cancer de São Paulo, Institut de santé publique, Université de São Paulo (Brésil)  
(Risque de cancer chez les migrants d'origine européenne dans l'Etat de São Paulo)
- DEP/88/03 Fondation du Docteur Pedro Belou, Faculté des sciences médicales, Université nationale, La Plata (Argentine)  
(Risque de cancer chez les migrants dans la province de Buenos Aires)

DEP/89/07 Registre du cancer de Nouvelle-Galles du sud, hôpital Macquarie, North Ryde (Australie)  
(Etude sur les migrants italiens)

**Deuxièmes cancers et altérations de l'ADN à la suite d'une chimiothérapie**

- DEB/85/35 Department of Epidemiology, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres  
(Etudes cas-témoins sur les deuxièmes tumeurs après traitement 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 chez des cas et des témoins recrutés aux fins de l'étude internationale du CIRC sur les deuxièmes cancers liés aux traitements cytotoxiques)
- BRI/87/03 Institut néerlandais du cancer, Amsterdam  
(Etude cas-témoins sur les leucémies et myélodysplasies faisant suite à une maladie de Hodgkin)
- BRI/87/04 Manitoba Cancer Treatment and Research Foundation, Winnipeg, Manitoba (Canada)  
(Etudes cas-témoins sur les deuxièmes cancers liés à des traitements cytotoxiques)
- BRI/87/05 Institut Gustave Roussy, Villejuif (France)  
(Etude cas-témoins sur les leucémies et cancers du poumon faisant suite à une maladie de Hodgkin)
- BRI/89/01 Hôpital universitaire, Groeningen (Pays-Bas)  
(Etude de la relation entre la teneur en adduits cisplatine et l'efficacité thérapeutique chez des malades atteints d'un cancer du testicule)
- BRI/89/02 Institut Antoni Van Leeuwenhoek, Amsterdam  
(Etude de la relation entre la teneur en adduits cisplatine et l'efficacité thérapeutique chez des malades atteints d'un cancer du testicule)
- BRI/89/03 Institut du cancer de Rotterdam (Pays-Bas)  
(Etude de la relation entre la teneur en adduits cisplatine et l'efficacité thérapeutique chez des malades atteints d'un cancer du testicule)
- BRI/89/04 Département d'oncologie, hôpital universitaire d'Anvers, Edegem (Belgique)  
(Etude de la relation entre la teneur en adduits cisplatine et l'efficacité thérapeutique chez des malades atteints d'un cancer du testicule)
- BRI/89/05 Gartnavel General Hospital, Glasgow (Royaume-Uni)  
(Etude de la relation entre la teneur en adduits cisplatine et l'efficacité thérapeutique chez des malades atteints d'un cancer du testicule)
- BRI/89/06 Cookridge Hospital, Leeds (Royaume-Uni)  
(Etude de la relation entre la teneur en adduits cisplatine et l'efficacité thérapeutique chez des malades atteints d'un cancer du testicule)
- BRI/89/07 Laboratoire de biologie médicale TNO, Rijswijk (Pays-Bas)  
(Etude de la relation entre la teneur en adduits cisplatine et l'efficacité thérapeutique chez des malades atteints d'un cancer du testicule)

**Etudes sur le cancer du sein**

- 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'épidémiologie médicales, Université Sun Yat Sen des sciences médicales, Guangzhou (République populaire de 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 les non-fumeuses et b) le cancer de sein et le profil hormonal chez les hommes)
- AEP/88/03 Institut d'anatomo-pathologie, Université de Trieste (Italie)  
(Etude en collaboration pour déterminer la composition en acides gras des tissus adipeux sous-cutanés du sein chez des malades atteintes d'un cancer du sein, chez des malades atteintes de tumeurs bénignes et chez des témoins)

**Etudes sur le cancer du col utérin**

- DEB/85/14 Hôpital Santa Caterina, Gérone (Espagne)  
(Etude pilote sur les facteurs de risque de cancer du col utérin)
- DEB/85/15 Registre du cancer de Saragosse (Espagne)  
(Etude pilote sur les facteurs de risque de cancer du col utérin)
- DEB/85/16 Département de médecine préventive et sociale, Université de Séville (Espagne)  
(Etude pilote sur les facteurs de risque de cancer du col utérin)
- DEB/85/17 Fondation pour l'enseignement supérieur, Cali (Colombie)  
(Etude pilote sur les facteurs de risque de 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 de cancer du col utérin)
- DEB/86/07 Registre du cancer de Murcie, Office sanitaire régional, Murcie (Espagne)  
(Etude cas-témoins sur les facteurs de risque de 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 de cancer du col utérin)
- DEB/86/09 Département d'épidémiologie, Institut de la protection sociale, Salamanca (Espagne)  
(Etude cas-témoins sur les facteurs de risque de cancer du col utérin)
- FIS/87/02 Département d'anatomo-pathologie, Université d'Aberdeen, Ecosse (Royaume-Uni)  
(Etudes sur le virus du papillome humain et le cancer du col utérin: test d'hybridation *in situ*)

- FIS/87/06      Registre danois du cancer, Institut d'épidémiologie du cancer, Copenhague  
(Signes d'infection par le virus du papillome humain et étiologie du cancer du col utérin)
- FIS/88/01      Department of Immunology and Infectious Diseases, School of Hygiene and Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, MD (Etats-Unis d'Amérique)  
(Virus du papillome humain et cancer du col utérin: recherche de l'ADN du HPV dans des prélèvements)
- DEB/89/06      Faculté de médecine, Université des Philippines, Manille  
(Etude cas-témoins pilote sur le cancer du col utérin dans la province de Rizal)
- FIS/89/01      Laboratoire d'immunologie et de bactériologie, hôpital universitaire, Amiens (France)  
(Détection d'anticorps dirigés contre chlamydia aux fins de l'étude sur le cancer du col utérin en Colombie et en Espagne)
- FIS/89/02      Département de médecine sociale, Faculté de médecine, Université fédérale de Pelotas (Brésil)  
(Etude biologique internationale sur le cancer du col utérin)
- FIS/89/03      Registre du cancer, Département d'anatomo-pathologie, Université nationale, Asunción (Paraguay)  
(Etude biologique internationale sur le cancer du col utérin)
- FIS/89/04      Département d'anatomo-pathologie, Faculté de médecine, Université d'Athènes  
(Etude biologique internationale sur le cancer du col utérin)
- FIS/89/05      Faculté des sciences de la santé, Cotonou (Bénin)  
(Etude biologique internationale sur le cancer du col utérin)
- FIS/89/06      Institut national de la santé publique, Bamako (Mali)  
(Etude biologique internationale sur le cancer du col utérin)
- FIS/89/07      Département d'oncologie, hôpital régional, Ministère de la santé, Concepción (Chili)  
(Etude biologique internationale sur le cancer du col utérin)
- FIS/89/08      Institut national du cancer, La Havane (Cuba)  
(Etude biologique internationale sur le cancer du col utérin)

#### **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 lymphomes de type Burkitt)
- MCA/87/01      Centre de recherche sur le cancer, Académie des sciences médicales de l'URSS, Moscou  
(Prévalence des anticorps anti-HTLV-I dans la population de l'URSS de différentes zones géographiques)

**Etudes sur les cancers du larynx et de l'hypopharynx**

- DEP/87/11      Registre du cancer de São Paulo, Institut de santé publique, Université de São Paulo (Brésil)  
(Etude d'épidémiologie descriptive menée en collaboration sur la répartition par sous-localisations des cancers du larynx et de l'hypopharynx)
- DEP/87/13      Birmingham and West Midlands Regional Cancer Registry, Queen Elizabeth Medical Centre, Birmingham (Royaume-Uni)  
(Etude d'épidémiologie descriptive menée en collaboration sur la répartition par sous-localisations des cancers du larynx et de l'hypopharynx)
- DEP/88/01      Bombay Cancer Registry, Indian Cancer Society, Bombay (Inde)  
(Etude d'épidémiologie descriptive menée en collaboration sur la répartition par sous-localisations des cancers du larynx et de l'hypopharynx)

**Etudes sur le cancer du foie**

- DEB/86/12      Institut national du cancer, Bangkok  
(Etude des facteurs étiologiques du cancer du foie en Thaïlande)
- DIR/86/01      Medical Research Council, Londres  
(Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie)
- FIS/87/01      Institut national du cancer, Bangkok  
(Etude de cohorte sur les porteurs de l'antigène HBs à Bangkok)
- FIS/88/02      Institut d'oncologie, Université de Padoue (Italie)  
(Histoire naturelle des infections à rétrovirus humains en Gambie)
- FIS/88/03      Division de gastroentérologie, hôpital San Giovanni Battista, Turin (Italie)  
(Les causes de la non-réponse au vaccin antihépatite B)
- FIS/88/04      Département d'immunologie clinique, Université de Rome  
(Les causes de la non-réponse au vaccin antihépatite B)
- FIS/88/05      Département de médecine sociale et de santé publique, Université de Singapour  
(Etude de cohorte sur les porteurs du virus de l'hépatite B et le cancer du foie)
- FIS/89/09      Mount Holyoke College, South Hadley, Massachusetts (Etats-Unis d'Amérique)  
(Rapport coût-efficacité de l'inclusion de la vaccination contre l'hépatite B dans le programme élargi de vaccination en Gambie)
- MCA/89/02      Département d'études vétérinaires précliniques, Université du Zimbabwe, Harare  
(L'exposition à l'aflatoxine et son interaction avec d'autres facteurs dans l'étiologie du cancer du foie au Zimbabwe)
- MCA/89/03      Institut de Toxicologie, Université de Würzburg (République fédérale d'Allemagne)  
(Mise au point, validation et évaluation de méthodes de détection des adduits aflatoxine-protéine pour la surveillance de l'exposition humaine aux aflatoxines)



**Etudes sur le mélanome malin**

- DEP/87/08            Registre du cancer, Département d'anatomo-pathologie, Université nationale, Asunción  
(Etude cas-témoins sur les facteurs étiologiques du mélanome plantaire au Paraguay)

**Etudes sur la nutrition et les cancers des voies digestives**

- DEB/84/01            Registre du cancer de Singapour, Département d'anatomo-pathologie, Université de Singapour  
(Elaboration d'une méthodologie pour la conduite d'études cas-témoins axées sur l'alimentation à Singapour)
- DEB/85/05            Département de chimie clinique, hôpital universitaire, Université de Lund (Suède)  
(Stabilité chimique des nutriments dans les liquides de l'organisme)
- DEB/85/36            Clinique médicale de gastroentérologie, Centre clinique universitaire, Ljubljana (Yougoslavie)  
(Lésions précancéreuses de l'estomac en Slovénie)
- 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/86/13            Groupe d'étude sur le cancer côlorectal, Académie des sciences médicales de Catalogne et des Baléares, Majorque (Espagne)  
(Etude cas-témoins sur le cancer côlorectal 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)
- ECH/87/03            Institut d'oncologie M. Curie-Sklodowska, Varsovie  
(Etude sur l'état nutritionnel et l'excrétion urinaire de composés *N*-nitrosés et de purines alkylées chez des sujets à haut risque et à risque faible de cancer de l'estomac en Pologne)
- ECH/87/08            Institut de virologie, Académie chinoise de médecine préventive, Beijing  
(Etude de l'excrétion urinaire de composés *N*-nitrosés et de purines alkylées chez des sujets à haut risque et à risque faible de carcinome du nasopharynx en Chine)
- ECH/88/03            Faculté de médecine de l'Université de Nagoya (Japon)  
(Etudes sur la formation endogène de composés *N*-nitrosés cancérogènes et de leurs précurseurs chez des hamsters infectés par *Opisthorchis viverrini*, et expérimentations à moyen terme sur l'animal pour évaluer la cancérogénicité des concentrats de fumée de hickory nitrosés)
- FIS/87/03            Université du Costa Rica  
(Cancer de l'estomac au Costa Rica)
- FIS/87/04            Département de médecine sociale, Faculté de médecine, Université fédérale de Pelotas (Brésil)  
(Validation des informations recueillies sur la température à laquelle est bu le *maté*)

- FIS/87/05 Registre du cancer, Département d'anatomo-pathologie, Université nationale, Asunción  
(Etude cas-témoins sur le cancer de l'œsophage au Paraguay)
- BRI/87/06 Registre des tumeurs des voies digestives de la Côte-d'Or, Dijon (France)  
(Etude cas-témoins sur les polypes et le cancer du gros intestin)
- AEP/88/02 Département d'épidémiologie et de statistique, hôpital San Jaume i Santa Magdalena, Mataro (Espagne)  
(Etude cas-témoins sur le cancer de l'estomac et l'alimentation)
- AEP/89/01 Rowett Research Institute, Aberdeen (Royaume-Uni)  
(Evaluation nutritionnelle dans le cadre de l'étude de la CEE sur le cancer du sein et le cancer côlorectal)
- AEP/89/02 Département d'épidémiologie et de statistique, hôpital San Jaume i Santa Magdalena, Mataro (Espagne)  
(Phase de planification d'un projet d'études prospectives sur l'alimentation et le cancer)
- AEP/89/03 Unité d'épidémiologie, Institut national pour l'étude et le traitement du cancer, Milan (Italie)  
(Phase de planification d'un projet d'études prospectives sur l'alimentation et le cancer)
- AEP/89/04 Institut Gustave Roussy, Villejuif (France)  
(Phase de planification d'un projet d'études prospectives sur l'alimentation et le cancer)
- AEP/89/05 Institut d'anatomie, Université Turin (Italie)  
(Phase de planification d'un projet d'études prospectives sur l'alimentation et le cancer)
- DEP/89/05 Centre de lutte anticancéreuse, San Cristobal (Venezuela)  
(Etude cas-témoins des effets du dépistage par radiographie sur la prévention des décès par cancer de l'estomac)
- ECH/89/02 Institut de recherche sur le cancer de Beijing  
(Rapports entre les concentrations totales de composés *N*-nitrosés dans le suc gastrique, la génotoxicité et la gravité des lésions précancéreuses de l'estomac)
- ECH/89/04 Institut des sciences médicales, Université de Tokyo  
(Etude sur l'évaluation de la vicine/divicine en tant qu'éventuel cancérigène de la glande gastrique au moyen de tests rapides *in vivo*)

**Etudes sur les cancers professionnels**

- 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)
- DIR/87/02 Département des sciences biomédicales et d'oncologie humaine, Université de Turin (Italie)  
(Etude sur les lésions précoces produites par de faibles expositions environnementales [tabagisme passif et pollution] et par de faibles expositions professionnelles)

AEP/89/06 Wellington School of Medicine, Wellington Hospital, University of Otago, Wellington (Nouvelle-Zélande)  
(Registre international des personnes exposées aux herbicides et contaminants phénoxyacides)

**Etudes sur les effets du tabagisme passif**

AEP/87/02 Département d'épidémiologie et de statistique, hôpital San Jaume i Santa Magdalena, Mataro (Espagne)  
(Etude internationale en collaboration sur le cancer du poumon chez les non-fumeurs)

AEP/87/03 Département d'hygiène et d'épidémiologie, Faculté de médecine, Université d'Athènes  
(Etude internationale en collaboration sur le cancer du poumon chez les non-fumeurs)

AEP/87/04 Institut d'oncologie M. Curie-Sklodowska, Varsovie  
(Etude internationale en collaboration sur le cancer du poumon chez les non-fumeurs)

AEP/88/04 Fondation des banques du sang de la Croix-Rouge, Eindhoven (Pays-Bas)  
(Etude menée en collaboration pour évaluer la fiabilité des indications fournies par les intéressés eux-mêmes sur leur exposition passée à la fumée présente dans l'environnement)

**Etudes sur les cancérogènes chimiques**

DEC/79/06 Institut des sciences médicales, Université de 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 la mise au point de marqueurs cellulaires et biochimiques de la transformation *in vitro* de cellules épithéliales en culture)

DEC/81/02 Institut du cancer, Académie chinoise des sciences médicales, Beijing  
(Détection dans des 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 (République fédérale d'Allemagne)  
(Détection dans des 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, Tallin, RSS d'Estonie (URSS)  
(Etudes sur l'activité mutagène et cancérogène des cendres volantes résultant de la combustion d'huile de schiste)

DEC/81/09 Institut d'oncologie du Ministère de la santé de la RSS de Lituanie, Vilnius, RSS de Lituanie (URSS)  
(Epreuves de cancérogénicité à long terme sur des substances chimiques environnementales)

- DEC/81/35 Institut national d'hygiène, Budapest  
(Epreuves de cancérogénicité à long terme sur des substances chimiques environnementales)
- DEC/82/01 Life Science Laboratory, Teesside Polytechnic, Cleveland (Royaume-Uni)  
(Etudes des effets cancérogènes chez la descendance 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 tumorale du diazépam et de 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, à utiliser pour mesurer l'exposition humaine à ce groupe de cancérogènes)
- DEC/83/03 Institute of Industrial and Environmental Health and Safety, University of Surrey, Guildford (Royaume-Uni)  
(Etudes sur l'hyperplasie et le carcinome pyélique ou urétéraux/urothéliaux associés aux analgésiques)
- DEC/83/10 Cancer Research Unit, University of York (Royaume-Uni)  
(Détection de l'aflatoxine B<sub>1</sub> 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 la néphropathie endémique et les tumeurs de l'appareil urinaire)
- DEC/84/01 Département de la recherche, Conseil national de la sécurité et de l'hygiène du travail, Solna (Suède)  
(Epreuves de cancérogénicité à long terme sur des substances chimiques environnementales)
- DEC/84/04 Institut d'anatomo-pathologie, Faculté de médecine Semmelweis, Budapest  
(Etude de l'aptitude de la lumière ultraviolette à induire des processus de réparation de l'ADN dans des cellules humaines)
- DEC/84/05 Laboratoire d'anatomo-pathologie, Institut de recherches oncologiques N. N. Petrov, Léninegrad (URSS)  
(Modifications précoces de la cinétique des populations cellulaires dans la muqueuse intestinale de rats après administration de diméthyl-1,2 hydrazine)
- DEC/85/02 Département d'anatomo-pathologie, Faculté de médecine de l'Université de Nagoya (Japon)  
(Expérimentation de substances chimiques environnementales sur le modèle biphasé de foie de rat)

- DEC/85/06 Institut de recherches oncologiques N. N. Petrov, Léninegrad (URSS)  
(Etude de l'activité de l'alkyl- $O^6$  guanine-ADN méthyltransférase dans des tissus humains)
- DEC/85/07 Institut de recherches oncologiques N. N. Petrov, Léninegrad (URSS)  
(Etude de la promotion tumorale dans la descendance de souris mâles traitées par des cancérogènes)
- DEC/86/04 Hazleton IFT, Les Oncins, St-Germain sur l'Arbresle (France)  
(Piégeage par microencapsulation chez les primates de cancérogènes provenant de métabolites alimentaires humains)
- DEC/86/05 Institut national de la santé publique, Bilthoven (Pays-Bas)  
(Epreuves de cancérogénicité à long terme sur des substances chimiques environnementales)
- DEC/86/06 Faculté de médecine, Université chinoise de Hong Kong  
(Détection de gènes transformants dans des cellules de cancers de l'œsophage humains se développant chez des souris nude)
- CIE/86/07 Laboratoire des substances cancérogènes, Centre de recherche oncologique, Moscou  
(Rôle des événements prézygotiques dans l'augmentation du risque de cancer chez les générations suivantes)
- 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 à des produits mutagènes et cancérogènes)
- ECH/89/04 Cancer Research Institute, Tata Memorial Centre, Bombay (Inde)  
(Etude des altérations de l'ADN comme marqueurs de l'exposition à la chique de bétel/tabac)
- ECH/87/05 Département de pharmacologie, Université d'Oulu (Finlande)  
(Evaluation du métabolisme warfarine/cancérogène chez l'homme)
- ECH/87/06 Laboratoire de microbiologie, Faculté de pharmacie, Marseille (France)  
(Etudes sur les méthodes de dégradation des cancérogènes chimiques)
- ECH/87/07 MRC Toxicology Unit, Carshalton (Royaume-Uni)  
(Caractérisation et analyse des purines alkylées dans l'urine par spectrométrie de masse)
- ECH/88/02 Institut d'hygiène du travail, Helsinki  
(Le tabagisme à la cigarette et l'exposition à l'amiante en tant que déterminants de la prédisposition individuelle au cancer du poumon)
- ECH/88/04 Department of Organic Chemistry, University of Newcastle-upon-Tyne (Royaume-Uni)  
(Modifications des nucléotides dans des microcapsules récupérables)
- ECH/89/01 Institut de recherches oncologiques N. N. Petrov, Léninegrad (URSS)  
(Excrétion urinaire de la méthyl-3 adénine chez des patients traités à la NMU: corrélations avec la méthylation de l'ADN)
- ECH/89/03 MRC Toxicology Unit, Carshalton (Royaume-Uni)  
(Caractérisation et analyse des purines alkylées dans l'urine par spectrométrie de masse)
- ECH/89/05 Ecole dentaire, Université de Khartoum (Soudan)  
(Identification d'agents cancérogènes dans le tabac au Soudan)

- MCA/87/02 Laboratoire de l'hépatite, INSERM U 271, Lyon (France)  
(Interactions entre l'infection chronique par le virus de l'hépatite B du canard et la consommation d'aflatoxines dans l'étiologie de l'hépatocarcinome)
- MCA/88/01 Département d'anatomo-pathologie, Faculté de médecine de Sapporo (Japon)  
(Mécanismes moléculaires et cellulaires de la transformation de cellules hépatiques en culture)
- MCA/88/02 Human Molecular Genetics Laboratory, Imperial Cancer Research Fund Laboratories, Londres  
(Etude du chromosome X humain par la méthode du transfert des gènes par irradiation et fusion)
- MCA/89/01 Institut d'anatomo-pathologie et de recherche expérimentale sur le cancer, Faculté de médecine Semmelweis, Budapest  
(Caractérisation des glycosaminoglycanes et d'autres constituants des membranes dans des tumeurs hépatiques et rénales humaines)
- MCA/89/04 Centro de Estudio Integral de las Enfermedades Digestivas (CEIED), hôpital de Clinicas Dr Manuel Quintala, Montevideo  
(Epidémiologie moléculaire du cancer de l'œsophage — détection des mutations de l'oncogène *ras*)
- MCA/89/05 Life Science Laboratory, Teesside Polytechnic, Cleveland (Royaume-Uni)  
(Effets cancérigènes sur la descendance de souris Swiss mâles traitées à la NMU ou à l'ENU avant accouplement)

RÉUNIONS ET JOURNÉES D'ÉTUDES ORGANISÉES  
PAR LE CIRC  
Juillet 1987–juin 1989

Réunion de l'Association internationale des registres du cancer	Copenhague, 5–7 août 1987
Cours sur l'épidémiologie du cancer (en collaboration avec l'OPS et l'Institut national du cancer d'Asunción)	Asunción, 7–12 août 1987
Réunion du comité d'examen du <i>Manual on Environmental Carcinogens — Selected Methods of Analysis: Biological Monitoring</i>	Helsinki, 1 <sup>er</sup> septembre 1987
Conférence internationale sur les méthodes de détection des agents altérant l'ADN chez l'homme: applications à l'épidémiologie et à la prévention du cancer	Espoo (Finlande), 2–4 septembre 1987
Symposium international sur les fibres minérales dans l'environnement non professionnel (en collaboration avec le Ministère français de l'environnement, la Commission des communautés européennes, le Programme sur la sécurité des substances chimiques et le Bureau régional de l'Europe de l'Organisation mondiale de la santé)	Lyon, 8–10 septembre 1987
Cours universitaire avancé sur le rôle des virus dans le cancer humain: épidémiologie et mécanismes fondamentaux (avec le concours de l'Ecole européenne d'oncologie, Milan, Italie)	Lyon, 15–18 septembre 1987
Cours d'épidémiologie du cancer (en collaboration avec l'Institut de santé publique de la Navarre)	Pampelune (Espagne), 28 septembre — 9 octobre 1987
Groupe de travail des monographies du CIRC: alcool et boissons alcoolisées	Lyon, 13–20 octobre 1987
Réunion sur le cancer du poumon chez les non-fumeurs	Lyon, 29–30 octobre 1987
Deuxième réunion de l'équipe de collaborateurs sur l'étude de cohorte multicentres européenne relative au chlorure de vinyle	Lyon (France), 6 novembre 1987
Réunion sur les cancers du sein familiaux	Lyon, 9–10 novembre 1987
Altérations de l'ADN et risque de deuxième cancer à la suite d'une chimiothérapie	Lyon, 7–8 décembre 1987
Réunion des collaborateurs participant à l'étude SEARCH sur les cancers du sein et les cancers colorectaux	Lyon, 11 décembre 1987
Réunion du comité de rédaction de <i>Cancer Registration and its Techniques: Principles and Methods</i>	Lyon, 16–17 décembre 1987
Troisième réunion du comité d'orientation et réunion d'examen collégial: étude d'intervention contre l'hépatite en Gambie	Lyon, 13–14 janvier 1988

Conseil scientifique du CIRC	Lyon, 19-21 janvier 1988
Réunion sur le virus EB	Lyon, 22-23 février 1988
Journées d'étude sur le rôle de l'infection par le virus du papillome humain dans l'étiologie du cancer du col utérin (en collaboration avec le registre danois du cancer)	Copenhague, 1 <sup>er</sup> -3 mars 1988
Groupe de travail des monographies du CIRC sur les expositions professionnelles liées au raffinage du pétrole et l'exposition au pétrole brut et à certains combustibles pétroliers	Lyon, 1 <sup>er</sup> -8 mars 1988
Groupe de travail SEARCH sur l'analyse épidémiologique des données sur la nutrition	Lyon, 7-9 mars 1988
Groupe de travail sur la cancérogénicité éventuelle de l'exposition au styrène	Lyon, 10-11 mars 1988
La leucémie chez l'enfant en Europe à la suite de l'accident de Tchernobyl	Cambridge (Royaume-Uni), 28 mars 1988
Réunion d'un groupe de collaborateurs sur la chimiothérapie	Cambridge (Royaume-Uni), 29-31 mars 1988
Groupe de travail sur l'étude d'une cohorte historique de soudeurs en Europe	Lyon, 14-15 avril 1988
Conseil de Direction du CIRC	Lyon, 28-29 avril 1988
Réunion sur les champs électromagnétiques et les risques de cancer	Lyon, 2-3 mai 1988
Comité de sélection des boursiers du CIRC	Lyon, 3-4 mai 1988
Groupe de travail sur le cancer du larynx	Pampelune (Espagne), 11 mai 1988
Cours sur l'épidémiologie du cancer (en collaboration avec le Bureau régional de l'Europe de l'OMS et le Centre pansoviétique de recherche sur le cancer de Moscou)	Moscou, 11-12 mai 1988
Colloque international sur la cancérogenèse périnatale et multigénération	Léningrad (URSS), 31 mai-2 juin 1988
Risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire	Lyon, 7-10 juin 1988
Groupe de travail des monographies du CIRC sur les gaz d'échappement des moteurs et certains nitroarènes	Lyon, 14-21 juin 1988
Programme européen d'enseignement de l'épidémiologie: stage d'été	Florence (Italie), 27 juin-15 juillet 1988
Réunion sur l'étude des migrants en Israël	Lyon, 4-7 juillet 1988
Cours de biologie moléculaire pour épidémiologistes	Oslo, 2-12 août 1988
Journées d'étude sur l'évaluation des programmes de prévention primaire (en collaboration avec l'UICC)	Reykjavik, 21-23 septembre 1988
Réunion sur le risque de cancer chez les enfants infectés par le VIH par transmission maternelle	Lyon, 27 septembre 1988
Réunion des collaborateurs à l'étude internationale sur le cancer du poumon chez les non-fumeurs	Lyon, 4-6 octobre 1988
Cours d'épidémiologie	Medellín (Colombie), 10-22 octobre 1988



- Groupe de travail des monographies du CIRC: certains solvants organiques, monomères de résine et composés apparentés, certains pigments et expositions professionnelles liées à la fabrication de peintures et à la peinture Lyon, 18-25 octobre 1988
- Réunion sur les études cas-témoins sur les deuxièmes cancers Padoue (Italie), 21-22 octobre 1988
- Groupe de travail sur les vapeurs de soudure Lyon, 7-8 novembre 1988
- Réunion des collaborateurs espagnols à l'étude cas-témoins sur le cancer du col utérin San Sebastian (Espagne), 7-8 novembre 1988
- Réunion de l'Association internationale des registres du cancer Melbourne (Australie), 15-17 novembre 1988
- Réunion du sous-comité chargé du protocole de l'étude sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire Toronto (Canada), 16-17 novembre 1988
- Réunion du comité de programme pour la dixième Rencontre internationale sur les composés *N*-nitrosés, les mycotoxines et la fumée de tabac: rapports avec le cancer chez l'homme Lyon, 21-22 novembre 1988
- Groupe de travail spécial du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité de mélanges et de groupes de produits chimiques Lyon, 29 novembre-1<sup>er</sup> décembre 1988
- Réunion des collaborateurs pour l'étude SEARCH sur le mélanome malin Lyon, 2 décembre 1988
- Groupe de travail sur le chlorure de vinyle Lyon, 12-13 décembre 1988
- Cours sur la conception et l'analyse des essais à long terme sur l'animal Lyon, 12-16 décembre 1988
- Réunion sur la planification d'une étude prospective sur la nutrition et le cancer en Italie et en Espagne Lyon, 13-14 décembre 1988
- Réunion des collaborateurs pour l'étude SEARCH sur les cancers du sein et les cancers colorectaux dans la Communauté européenne 14-16 décembre 1988
- Conseil scientifique du CIRC Lyon, 9-12 janvier 1989
- Réunion sur l'étude internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs des laboratoires de recherche en biologie Lyon, 16-17 janvier 1989
- Cours sur la détection des risques pour la santé encourus par les populations humaines exposées à des mutagènes et cancérogènes chimiques Mexico, 16-27 janvier 1989
- Quatrième réunion du comité d'orientation et réunion d'examen collégial pour l'étude d'intervention contre l'hépatite en Gambie Fajara (Gambie), 30-31 janvier 1989
- Réunion des collaborateurs aux études SEARCH sur les tumeurs de l'encéphale chez l'enfant et chez l'adulte Lyon, 31 janvier-3 février 1989
- Groupe de travail des collaborateurs à l'étude internationale du CIRC sur les fibres minérales artificielles Lyon, 20 février 1989
- Groupe de travail des monographies du CIRC: certains ignifuges et produits chimiques utilisés dans l'industrie textile, et expositions dans l'industrie textile Lyon, 21-28 février 1989

Réunion des collaborateurs à l'étude cas-témoins multicentres sur le cancer du sein chez l'homme	Lyon, 2-3 mars 1989
Réunion du comité de rédaction sur l'évaluation des programmes de prévention primaire	Lyon, 7-8 mars 1989
Réunion de planification d'études prospectives sur la nutrition et le cancer en Europe	Lyon, 20-22 mars 1989
Groupe de travail sur le styrène	Lyon, 30-31 mars 1989
Réunion des collaborateurs à l'étude SEARCH sur les cancers de la région nasale	Ottawa, 30-31 mars 1989
Réunion des collaborateurs à l'étude SEARCH sur les cancers du pancréas, de la vésicule biliaire et des voies biliaires	Lyon, 4-7 avril 1989
Groupe de travail spécial du CIRC chargé de fixer les priorités pour les monographies du CIRC	Lyon, 4-6 avril 1989
Réunion du sous-comité sur la dosimétrie pour l'étude sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire	Lyon, 24-25 avril 1989
Réunion sur la survie	Vevey (Suisse), 3 mai 1989
Conseil de Direction du CIRC	Lyon, 4-5 mai 1989
Groupe de travail sur l'évaluation des matrices relatives à l'exposition professionnelle pour l'étude sur le chlorure de vinyle	Lyon, 11 mai 1989
Journées d'étude sur les applications expérimentales et épidémiologiques de l'évaluation du risque présenté par les mélanges complexes	Espoo (Finlande), 14-17 mai 1989
Groupe consultatif sur l'utilisation des données des registres du cancer pour la surveillance des cancers liés au VIH	Lyon, 17 mai 1989
Réunion du comité de rédaction de <i>Cancer Incidence in Five Continents Vol. VI</i>	Lyon, 18-19 mai 1989
Groupe de travail chargé d'étudier les méthodes d'évaluation alimentaire pour les études prospectives sur la nutrition et le cancer en Europe	Lyon, 22-23 mai 1989
Colloque international sur le rôle de l'autopsie en épidémiologie, dans la recherche médicale et en pratique clinique	Trieste (Italie), 1 <sup>er</sup> -3 juin 1989
Groupe de travail des monographies du CIRC: le chrome, le nickel et la soudure	Lyon, 6-13 juin 1989
Groupe de travail chargé de préparer un protocole sur les maladies sexuellement transmissibles et le néoplasme intra-épithélial du col utérin chez les prostituées	Lyon, 22-23 juin 1989
Effets génétiques sur la descendance de cancéreux traités par radiothérapie ou chimiothérapie	Lyon, 9-10 mai 1989
Réunion sur l'épidémiologie du mélanome et des nævus	Lyon, 27-28 juin 1989
Réunion des collaborateurs à l'étude SEARCH sur le mélanome malin	Lyon, 29-30 juin 1989//OZ

SCIENTIFIQUES ET PERSONNALITÉS VENUS EN VISITE  
AU CIRC

1<sup>er</sup> juillet 1987–30 juin 1989

Un total de 1074 personnes originaires de 56 pays sont venues au Centre au cours de la période considérée, notamment les conférenciers ci-après :

- D<sup>r</sup> S. Aaronson, National Cancer Institute, Bethesda, MD (Etats-Unis d'Amérique)  
Oncogènes, facteurs de croissance et cancer chez l'homme
- D<sup>r</sup> B. Ames, University of California at Berkeley (Etats-Unis d'Amérique)  
Le classement des risques éventuels de cancérogénicité
- Professeur J. M. Andrieu, hôpital Laennec, Paris  
Tumeurs hématologiques en relation avec le VIH — premières données recueillies grâce au registre français
- D<sup>r</sup> P. Band, Cancer Control Agency of British Columbia, Vancouver (Canada)  
Les études sur les maladies professionnelles à la Cancer Control Agency de Colombie britannique
- D<sup>r</sup> P. Beaune, hôpital Necker, Paris  
Les cytochromes P450 du foie humain: isozymes et gènes
- D<sup>r</sup> R. J. Biggar, registre danois du cancer, Copenhague  
Epidémiologie des cancers liés au SIDA
- D<sup>r</sup> W. J. Blot, National Cancer Institute, Bethesda, MD (Etats-Unis d'Amérique)  
Etudes sur le cancer réalisées sur le terrain en Chine
- D<sup>r</sup> K. W. Bock, Institut de toxicologie, Université de Tübingen (République fédérale d'Allemagne)  
La toxicologie à Tübingen — progrès récents dans le domaine du métabolisme des médicaments et de la cancérogenèse
- D<sup>r</sup> D. Burkitt, Bussage, Stroud (Royaume-Uni)  
Possibilités de prévention de certains cancers courants
- Professeur J. Cairns, Harvard University, Boston, MA (Etats-Unis d'Amérique)  
Histoire de la mortalité
- D<sup>r</sup> J. Chen, Institut de nutrition et d'hygiène alimentaire, Académie chinoise de médecine préventive, Beijing  
Alimentation et mortalité par cancer en Chine
- D<sup>r</sup> J. W. Coebergh, groupe d'étude sur la leucémie chez l'enfant, Université Erasme, Rotterdam (Pays-Bas)  
Perspectives de lutte anticancéreuse aux Pays-Bas, 1985–2000
- D<sup>r</sup> P. Correa, Louisiana State University Medical Center, New Orleans, LA (Etats-Unis d'Amérique)  
Nouveaux regards sur l'étiologie du cancer de l'estomac
- D<sup>r</sup> E. de la Peña de Torres, Conseil de la recherche scientifique, Madrid  
Mutagénicité des pesticides: *Salmonella typhimurium* et anomalies du sperme

- D<sup>r</sup> C. A. M. J. L. De Meester, Université catholique de Louvain (Belgique)  
Evaluation du risque de cancérogénicité pour l'homme des amines hétérocycliques présentes dans les aliments ayant subi un traitement thermique
- D<sup>r</sup> G. Dirheimer, Institut de biologie moléculaire et cellulaire, Strasbourg (France)  
Mécanisme d'action de l'ochratoxine A
- D<sup>r</sup> S. Duffy, MRC Biostatistics Unit, Cambridge (Royaume-Uni)  
Facteurs génésiques et cancer du sein en Scandinavie
- D<sup>r</sup> G. Eberle, Institut de biologie cellulaire, Université d'Essen (République fédérale d'Allemagne)  
Mise au point et utilisation d'anticorps monoclonaux hautement spécifiques pour les bases alkylées de l'ADN produites par des cancérogènes
- D<sup>r</sup> F. Fagnani, Centre d'études nucléaires, Fontenay-aux-Roses (France)  
Relations dose-effet pour les faibles doses de radiations ionisantes
- Professeur R. Flamant, Directeur de l'Institut Gustave Roussy, Villejuif (France)  
L'Institut Gustave Roussy, centre pilote contre le cancer
- D<sup>r</sup> H. Greenfield, University of New South Wales, Kensington (Australie)  
Problèmes méthodologiques posés par l'élaboration et l'utilisation des tableaux relatifs à la composition des aliments
- D<sup>r</sup> C. Harris, National Cancer Institute, Bethesda, MD (Etats-Unis d'Amérique)  
Mécanismes moléculaires de la cancérogenèse au niveau du poumon humain
- D<sup>r</sup> A. Haugen, Institut national d'hygiène du travail, Oslo  
Exposition aux génotoxiques et santé humaine: biosurveillance des personnes travaillant sur l'aluminium et les fours à coke
- Professeur C. F. Hollander, Laboratoires Merck, Sharp & Dohme-Chibret, Riom (France)  
Evaluation de la sûreté des médicaments lors de leur mise au point
- Professeur G. R. Howe, Institut national du cancer du Canada, Toronto (Canada)  
L'utilisation de techniques de recouplement des fichiers pour les études de cohorte sur la nutrition et le cancer
- D<sup>r</sup> E. Huberman, Argonne National Laboratory, Argonne, IL (Etats-Unis d'Amérique)  
Le rôle de la protéine kinase C et de la topo-isomérase II dans l'induction de la différenciation des cellules HL-60 de la leucémie humaine
- D<sup>r</sup> B. Jordan, Centre d'immunologie de Marseille-Lumigny (France)  
Cartographie physique du chromosome X par électrophorèse en champ pulsé
- D<sup>r</sup> F. Kadlubar, National Center for Toxicological Research, Jefferson, AR (Etats-Unis d'Amérique)  
Evaluation de l'exposition et de la sensibilité individuelle aux amines aromatiques cancérogènes.  
Etablissement du phénotype métabolique de sujets humains pour l'acétyltransférase et le cytochrome P450: rapports avec le risque de cancer de la vessie après exposition aux amines aromatiques
- D<sup>r</sup> T. Kakunaga, Institut de recherche sur les maladies microbiennes, Osaka (Japon)  
Mécanismes moléculaires de la transformation cellulaire maligne
- D<sup>r</sup> P. Karran, Imperial Cancer Research Fund, Potters Bar, Herts (Royaume-Uni)  
Contrôle épigénétique de la résistance aux agents alkylants
- D<sup>r</sup> H. Kato, Fondation pour la recherche sur les effets des rayonnements, Hiroshima (Japon)  
Risque de cancer chez les personnes ayant survécu à l'explosion de la bombe A et les personnes exposées *in utero*

- D<sup>r</sup> K. Khazaie, Laboratoire européen de biologie moléculaire, Heidelberg (République fédérale d'Allemagne)  
Potentiel de transformation du récepteur EGF humain
- D<sup>r</sup> V. Kobljakov, Centre de recherche sur le cancer, Moscou (URSS)  
Le cytochrome P450 dans les tumeurs
- D<sup>r</sup> M. Kogevinas, University College and Middlesex School of Medicine, Londres  
Niveau socio-économique et survie des cancéreux
- D<sup>r</sup> M. Krawczak, Institut de génétique humaine, Göttingen (République fédérale d'Allemagne)  
La cartographie du gène C-F
- D<sup>r</sup> E. Kriek, Institut du cancer des Pays-Bas, Amsterdam  
Les hydrocarbures aromatiques polycycliques dans l'air ambiant, les adduits benz[a]pyrène-ADN dans les lymphocytes et l'hydroxy-1 pyrène dans l'urine de personnes travaillant sur des fours à coke: étude combinée réalisée aux Pays-Bas entre 1986 et 1988
- D<sup>r</sup> T. Kuroki, Institut des sciences médicales, Tokyo  
Effets pléiotropes d'une forme hormono-active de la vitamine D3 sur la différenciation cellulaire, la promotion tumorale et l'expression des gènes
- D<sup>r</sup> J. Lafuma, Institut de protection et de sûreté nucléaire, Centre d'études nucléaires de Fontenay-aux-Roses (France)  
Le risque nucléaire: épidémiologie, expérimentation, prévention
- D<sup>r</sup> R. Laib, Université de Dortmund (République fédérale d'Allemagne)  
Différences entre espèces dans la cancérogenèse induite par le butadiène: pharmacocinétique de l'inhalation et structure des adduits de l'ADN chez les rats et les souris
- Professeur R. Latarjet, Fondation Curie, Paris  
Réflexions sur l'accident de Tchernobyl et ses conséquences
- D<sup>r</sup> M. S. Linet, National Cancer Institute, Bethesda, MD (Etats-Unis d'Amérique)  
La leucémie induite par le benzène
- D<sup>r</sup> R. N. Loeppky, University of Missouri, Columbia, MO (Etats-Unis d'Amérique)  
Bioactivation des nitrosamines  $\beta$ -oxydées — un modèle chimique et biochimique
- D<sup>r</sup> D. G. Longfellow, National Cancer Institute, Bethesda, MD (Etats-Unis d'Amérique)  
Le programme *extra-muros* de cancérogenèse chimique et physique du NCI
- Professeur R. MacLennan, Queensland Institute of Medical Research, Brisbane (Australie)  
Le cancer de la cavité buccale en Papouasie-Nouvelle-Guinée
- D<sup>r</sup> N. Marceau, Centre de recherche en cancérologie, Hôtel-Dieu de Québec, Québec (Canada)  
Bipotentialité des cellules épithéliales hépatiques fœtales observée dans des cultures primaires
- D<sup>r</sup> K. McPherson, Oxford University (Royaume-Uni)  
Les contraceptifs oraux et le cancer du sein
- D<sup>r</sup> C. A. Meanwell, Hoffman-La Roche, Bâle (Suisse)  
Etude longitudinale des néoplasmes cervicaux précoces et du virus du papillome humain
- D<sup>r</sup> B. Mechler, Institut de génétique, Mayence (République fédérale d'Allemagne)  
Les gènes du neuroblastome chez *Drosophila*: inhibition héréditaire du développement tumoral par transfert de gènes
- D<sup>r</sup> F. Ménégoz, registre du cancer de l'Isère, Grenoble (France)  
L'atlas du cancer du département de l'Isère: résultats pour 25 topographies; analyses par zone géographique
- Professeur L. Montagnier, Institut Pasteur, Paris  
Rétrovirus et physiopathologie du SIDA

- D<sup>r</sup> M. A. Moore, Faculté de médecine de l'Université de Nagoya (Japon)  
Recherches expérimentales sur les interactions entre la douve du foie et la cancérogenèse chez le hamster doré de Syrie
- D<sup>r</sup> M. Mori, Faculté de médecine de Sapporo (Japon)  
Utilisation d'animaux génétiquement mosaïques dans l'étude de l'hépatocarcinogénèse
- Professeur N. E. Morton, Cancer Research Campaign Research Group in Genetic Epidemiology, University of Southampton (Royaume-Uni)  
Epidémiologie génétique du cancer
- D<sup>r</sup> O. Møller-Jensen, registre danois du cancer, Copenhague  
Les données récentes du registre danois du cancer touchant l'épidémiologie du mélanome malin
- D<sup>r</sup> L. Mullenders, Université d'Etat de Leyde (Pays-Bas)  
Hétérogénéité de la réparation induite par la lumière ultraviolette dans les cellules de mammifères
- D<sup>r</sup> A. T. Natarajan, Université de Leyde (Pays-Bas)  
Techniques de surveillance de l'exposition des populations aux agents mutagènes
- D<sup>r</sup> P. Ngendahayo, Université du Rwanda, Butare (Rwanda)  
La prépondérance des lymphomes centroblastiques chez des malades ougandais atteints de lymphome autres que les lymphomes de Hodgkin et de Burkitt — séquelles du paludisme?
- D<sup>r</sup> S. Niu, Directeur de l'Institut d'hygiène du milieu, Beijing  
Pollution de l'air à l'intérieur des locaux et cancer du poumon en Chine
- D<sup>r</sup> H. Ohgaki, Institut de recherche du centre national du cancer, Tokyo  
Réponse proliférative différenciée dans la cancérogenèse gastrique induite par la MNNG chez des rats diversement prédisposés
- D<sup>r</sup> A. E. Pegg, Pennsylvania State University, Philadelphia, PA (Etats-Unis d'Amérique)  
Etudes récentes sur la régulation et la spécificité de l'alkyl-*O*<sup>6</sup>-guanine-ADN-alkyltransférase chez les mammifères
- D<sup>r</sup> R. Peto, Radcliffe Infirmary, Oxford (Royaume-Uni)  
Eviter les décès prématurés
- D<sup>r</sup> L. Philipson, Laboratoire européen de biologie moléculaire, Heidelberg (République fédérale d'Allemagne)  
Régulation négative de la croissance cellulaire
- D<sup>r</sup> L. A. Poirier, National Center for Toxicological Research, Jefferson, AR (Etats-Unis d'Amérique)  
Les donneurs physiologiques de méthyle dans la cancérogenèse
- D<sup>r</sup> M. Radman, Institut Jacques Monod, Paris  
Réparation des appariements défectueux de l'ADN dans la recombinaison mutagène et dans la cancérogenèse
- D<sup>r</sup> F. Rippmann, Centre allemand de recherche sur le cancer, Heidelberg (République fédérale d'Allemagne)  
Les doses seuil dans la promotion tumorale, en fonction des rapports quantitatifs dose-temps-réponse
- D<sup>r</sup> L. Rossi, Institut national du cancer, Gênes (Italie)  
Activité cancérogène des virus du sarcome murin chez des embryons de rongeurs
- D<sup>r</sup> R. H. C. San, Vancouver, BC (Canada)  
Activité antigénotoxique du rétinol et du  $\beta$ -carotène

- D<sup>r</sup> R. Schmauz, Université de Lübeck (République fédérale d'Allemagne)  
Infections multiples chez des malades atteintes de cancer du col utérin dans une zone de forte incidence
- D<sup>r</sup> M. Schwab, Centre allemand de recherche sur le cancer, Heidelberg (République fédérale d'Allemagne)  
L'amplification des oncogènes dans la progression tumorale
- D<sup>r</sup> Y. Shimizu, Fondation pour la recherche sur les effets des rayonnements, Hiroshima (Japon)  
Modification du coefficient de risque de cancer compte tenu de la révision des doses (DS-86) chez les personnes ayant survécu à l'explosion de la bombe A
- D<sup>r</sup> Yu Shun Zhang, Université médicale de Shanghai (République populaire de Chine)  
Le programme de lutte anticancéreuse en République populaire de Chine
- D<sup>r</sup> G. J. Smith, University of New South Wales, Kensington, NSW (Australie)  
Lignées cellulaires de poumons normaux de souris et d'adénomes pulmonaires induits par l'uréthane: un modèle pour l'étude moléculaire de la transformation maligne spontanée et chimique
- D<sup>r</sup> T. F. Smith, Molecular Biology Computer Research Resource, DFCI, Boston, MA (Etats-Unis d'Amérique)  
Estimation de l'«âge» du VIH
- D<sup>r</sup> C. Stiller, Childhood Cancer Research Group, Oxford (Royaume-Uni)  
Survie des enfants cancéreux: différences entre centres de traitement
- D<sup>r</sup> P. D. Stolley, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA (Etats-Unis d'Amérique)  
Hormones sexuelles femelles exogènes et cancer humain: le point sur les données épidémiologiques
- Professeur J. Sugar, Institut national d'oncologie, Budapest  
Etudes sur les caractéristiques pathobiologiques des cancers du sein et des cancers gastro-intestinaux
- D<sup>r</sup> T. Sugimura, Centre national du cancer, Tokyo  
Quelques aspects des études menées en collaboration par l'hôpital et l'Institut de recherche du Centre national du cancer
- Professeur F. W. Sunderman, University of Connecticut, Farmington, CT (Etats-Unis d'Amérique)  
La liaison des métaux au domaine de la boucle dans les protéines assurant la régulation de l'expression des gènes
- D<sup>r</sup> P. Tambourin, Centre hospitalier universitaire Cochin-Port Royal, Paris  
Identification d'oncogènes par l'étude des leucémies expérimentales
- D<sup>r</sup> A. Tavitian, INSERM U.248, Paris  
Gènes, oncogènes et anti-oncogènes de la superfamille *ras*
- D<sup>r</sup> D. C. Thomas, University of Southern California, Los Angeles, CA (Etats-Unis d'Amérique)  
Modèles de prédiction du risque que présentent les rayonnements (rapport BEIR V)
- D<sup>r</sup> J. Torrado, hôpital Nuestra Señora de Aranzazu, San Sebastian (Espagne)  
Les antigènes liés aux groupes sanguins dans le cancer de l'estomac
- D<sup>r</sup> K. Toyoshima, Institut des sciences médicales, Université de Tokyo  
Les proto-oncogènes de la famille *src* dans la superfamille des protéine-kinases
- D<sup>r</sup> L. Van't Veer, hôpital universitaire, Leyde (Pays-Bas)  
Le rôle des oncogènes dans les mélanomes et le cancer de l'ovaire

D<sup>r</sup> E. W. Vogel, Université de Leyde (Pays-Bas)

La sélectivité nucléophile des cancérogènes en tant qu'elle détermine la réponse mutagène chez des souches de drosophiles présentant une insuffisance de la réparation par excision

Professeur I. B. Weinstein, Columbia University, New York, NY (Etats-Unis d'Amérique)

Les mécanismes moléculaires de la cancérogenèse en plusieurs étapes: conséquences pour la prévention et le traitement du cancer

D<sup>r</sup> A. Weston, National Cancer Institute, Bethesda, MD (Etats-Unis d'Amérique)

La mise au point de nouvelles techniques pour la détermination des facteurs de risque de cancer chez l'homme

D<sup>r</sup> C. R. Wolf, Imperial Cancer Research Fund, Edimbourg (Royaume-Uni)

La génétique moléculaire et l'analyse fonctionnelle du système du cytochrome P450

D<sup>r</sup> C. Yang, University of New Jersey, Piscataway, NJ (Etats-Unis d'Amérique)

Le cytochrome P450 IIE1 : régulation et rôle dans le métabolisme des nitrosamines



## RAPPORTS INTERNES

Depuis 1989, cette série, naguère intitulée «rapports techniques internes», s'appelle plus brièvement «rapports internes».

Rapport technique interne du CIRC 88/001	Report of the Meeting on Cancer Risk Among Nuclear Industry Workers; Lyon, 9–10 juin 1988
Rapport technique interne du CIRC 88/002	Report of an IARC Working Group to review the approaches and processes used to evaluate the carcinogenicity of mixtures and groups of chemicals; Lyon, 29 nov.–1 <sup>er</sup> déc. 1988
Rapport interne du CIRC 89/001	CANREG — Cancer Registration Software for Microcomputers
Rapport interne du CIRC 89/002	European Childhood Leukemia Incidence Study — Protocol
Rapport interne du CIRC 89/003	Report of a Mortality and Cancer Incidence Follow-up of an Historical Cohort of European Welders
Rapport interne du CIRC 89/004	Chemicals, Groups of Chemicals, Mixtures and Exposure Circumstances to be evaluated in future <i>IARC Monographs</i> — Report of an ad hoc Working Group; Lyon, 4–7 avril 1989
Rapport interne du CIRC 89/005	Protocol — Combined Analysis of Cancer Mortality among Nuclear Industry Workers

## TRAVAUX PUBLIÉS PAR LE PERSONNEL ET LES BOURSIERS DU CIRC

- Adolph, S., Hameister, H., Henglein, B., Lipp, M., Hartl, P., Baas, F., Lenoir, G. M. & Bornkamm, G.W. (1989) t(2;8) variant translocation in Burkitt's lymphoma: mapping of chromosomal breakpoints by in situ hybridization. *Int. J. Cancer* (sous presse)
- Ahotupa, M., Béréziat, J.-C., Bussacchini, V., Camus, A.-M., Hietanen, E. & Bartsch, H. (1987) Studies on the role of lipid peroxidation in experimental carcinogenesis. In: Lapis, K. & Eckhardt, S., eds, *Carcinogenesis and Tumour Progression* (Lectures and Symposia, 14th Int. Cancer Congr., Budapest 1986), Budapest, Akademiai Kiado, Vol. 4, pp. 3-8
- Ahotupa, M., Bussacchini-Griot, V., Béréziat J.-C., Camus, A.-M. & Bartsch, H. (1987) Rapid oxidative stress induced by N-nitrosamines. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 146, 1047-1054
- 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. and Pelkonen, R. O., eds, *Enzyme Induction in Man*, Londres, New York, Taylor & Francis, pp. 165-176
- Aitio, A., Cabral, J.R.P., Camus, A.-M., Galendo, D., Bartsch, H., Aitio, M.-L., Norppa, H., Salomaa, S., Sorsa, M., Husgafvel-Pursiainen, K.H. & Nurminen, M. (1988) Evaluation of sister chromatid exchange as an indicator of sensitivity to N-ethyl-N-nitrosourea-induced carcinogenesis in rats. *Teratog. Carcinog. Mutag.*, 8, 273-286
- Alexandrov, K., Sala, M. & Rojas, M. (1988) Differences in the DNA adducts formed in cultured rabbit and rat dermal fibroblasts by benzo[a]pyrene and (-)benzo[a]pyrene-7,8-diol. *Cancer Res.*, 48, 7132-7139
- Armstrong, B., Jensen, O. M., Muñoz, N. & Bosch, F.X. (1988) Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*, i, 756-758
- Athanasίου, K., Arzimanoglou, I., Piccoli, C. & Yamasaki, H. (1987) Mutagenicity, clastogenicity and in-vitro transforming ability of particulates from Athens air. *Cell Biol. Toxicol.*, 3, 251-261
- Barbin, A. & Bartsch, H. (1989) Nucleophilic selectivity as a determinant of carcinogenic potency (TD<sub>50</sub>) in rodents: a comparison of mono- and bifunctional alkylating agents and vinyl chloride metabolites. *Mutat. Res.* (sous presse)
- Barbin, A., Béréziat, J.-C., Croisy, A., O'Neill, I. K. & Bartsch, H. (1989) Nucleophilic selectivity and reaction kinetics of chloroethylene oxide assessed by the 4-(p-nitrobenzyl)pyridine assay and proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chem.-Biol. Interactions* (sous presse)
- Barbin, A., Ciroussel, F. & Bartsch, H. (1989) Formation of 1,N<sup>6</sup>-ethenodeoxyadenosine and 3,N<sup>6</sup>-ethenodeoxycytidine in DNA from several organs of rats exposed to vinyl chloride. In: Lambert, M. V., Lambert, C. & Laval, J., eds, *DNA Repair Mechanisms and their Biological Implications in Mammalian Cells*, New York, Plenum Press (sous presse)
- Barek, J., Castegnaro, M., Malaveille, C., Brouet, I. & Zima, J. (1987) A method for the efficient degradation of melphalan into nonmutagenic products. *Microchem. J.*, 36, 192-197
- Baris, I., Simonato, L., Artvinli, M., Pooley, F., Saracci, R., Skidmore, J. & Wagner, J. C. (1987) Epidemiological and environmental evidence of the health effects of exposure to erionite fibres. *Resp. Dis. Digest*, 5, 17-18
- Barley, G. C., Graf, U., Higham, C. A., Jarrah, M. Y., Jones, E. R. H., O'Neill, I., Tachikawa, R., Thaller, V., Turner, J. L. & Hodge, A. V. (1987) Natural acetylenes. Part 61. Fungal polyacetylenes and the crepenynate pathway: the biosynthesis of some C<sub>9</sub>-C<sub>25</sub> polyacetylenes in fungal cultures. *J. Chem. Res. (S)*, 232-233
- Bartsch, H. & Malaveille, C. (1987) The Ames test. *IST Atlas of Science: Pharmacology*, 1 (1), 1-85
- Bartsch, H. & Malaveille, C. (1989) Prevalence of genotoxic chemicals among animal and human carcinogens evaluated in the IARC Monograph series. *Cell Biol. Toxicol.*, 5, 115-127
- Bartsch, H. & Malaveille, C. (1989) The role of short-term test (STT) in the identification of potential human carcinogens: an analysis of agents evaluated in the IARC Monographs, vol. 1-42. *Rev. Toxicol.*, 5, 7-13
- Barsch, H. & O'Neill, I. K. (1988) Meeting Report: Ninth International Meeting on N-Nitroso Compounds: Exposures, Mechanisms and Relevance to Human Cancer. *Cancer Res.*, 48, 4711-4714
- Bartsch, H., Hietanen, E. & Malaveille, C. (1989) Carcinogenic nitrosamines: Free radical aspects of their action. *Free Radical Biol. Med.* (sous presse)
- Bartsch, H., Hietanen, E., Ahotupa, M., Camus, A.-M. & Béréziat, J.-C. (1988) Modulation by polyunsaturated lipid diets of nitrosamine-induced cancers in rats: Effects of prooxidant state and drug metabolism. In: Feo, F., Pani, P., Columba-

- no, A. & Garcea, R., eds, *Chemical Carcinogenesis. Models and Mechanisms*, New York, Plenum Press, pp. 609-617
- Bartsch, H., Ohshima, H. & Pignatelli, B. (1988) Inhibitors of endogenous nitrosation. Mechanisms and implications in human cancer prevention. *Mutat. Res.*, 202, 307-324
- Bartsch, H., Ohshima, H., Muñoz, N., Calmels, S., Crespi, M., Cassale, V., Ramazzotti, V., Vincent, P., Leclerc, H. & Kamiyama S. (1987) Nitrosamines and gastric cancer: a research protocol for the characterization of individuals and areas of high risk. In: Crespi, M. et al., eds, *Epidemiology, Prevention and Early Detection of Gastric Cancer*. CIC Edizioni Internazionali, Rome, pp. 91-102
- Bartsch, H., Ohshima, H., Pignatelli, B. & Calmels, S. (1989) Human exposure to endogenous *N*-nitroso compounds: Quantitative estimates in subjects at high risk for cancer of the oral cavity, esophagus, stomach and urinary bladder. *Cancer Surveys*, 8, No. 2 (sous presse)
- Bartsch, H., Ohshima, H., Pignatelli, B., Shuker, D. & Calmels, S. (1989) Identification of high risk subjects for cancers possibly associated with increased endogenous nitrosamine synthesis. *Rev. Lat. Amer. Genet.* (sous presse)
- Bartsch, H., Ohshima, H., Shuker, D. E. G., Pignatelli, B. & Calmels, S. (1989) Exposure of humans to endogenous *N*-nitroso compounds: implications in cancer etiology. *Mutat. Res.* (sous presse)
- Bartsch, H., Ohshima, H., Shuker, D. E. G., Pignatelli, B. & Calmels, S. (1989) Human exposure to endogenous *N*-nitroso compounds: mechanisms of formation and implications in cancer etiology. In: *The Cellular and Molecular Biology of Human Carcinogenesis*, Londres, Academic Press (sous presse)
- Bartsch, H., Pr at, V., Aitio, A., Cabral, J. R. P. & Roberfroid, M. (1988) Partial hepatectomy of rats ten weeks before carcinogen administration can enhance liver carcinogenesis: preliminary observations. *Carcinogenesis*, 9, 2315-2317
- Bayo, S. & Parkin, D. M. (1988) *Le Cancer au Mali 1986-1987*, Lyon, Centre international de recherche sur le cancer
- Benito, E., Obrador, A. & Bosch, F. X. (1988) Epidemiologia del c ncer de budell gros. In: Grup d'estudi del c ncer colo-rectal. *El c ncer coloproctal a Mallorca (1982-1986)* (Monografies M diques 32), Barcelona, Acad mia de Ciències M diques de Catalunya i de Balears, pp. 19-43
- Benito, E., Obrador, A., Stiggelbout, A., Bosch, F. X., Mulet, M., Mu oz, N. & Kaldor, J. M. (1989) Diet and colorectal cancer: a population based case-control study in Majorca. *Int. J. Cancer* (sous presse)
- Berrino, F., Merletti, F., Zubiri, A., Del Moral, A., Raymond, L., Estève, J. & Tuyns, A. J. (1988) 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.* (sous presse)
- Bieber, C. A., Coleman, M. P. & Parkin, D. M. (1989) *CANREG: Cancer Registration Software for Microcomputers* (CIRC, Rapport interne N  89/001), Lyon. Centre international de recherche sur le cancer
- Bignami, M., Dogliotti, E., Aquilina, G., Zijno, A., Wild, C. P. & Montesano, R. (1989) *O*<sup>6</sup>-Methyltransferase-deficient and -proficient CHO cells differ in their responses to ethyl- and methyl nitrosourea-induced DNA alkylation. *Carcinogenesis*, 10, 1329-1332
- Bignami, M., Rosa, S., Falcone, G., Tato, F., Katoh, F. & Yamasaki, H. (1988) Specific viral oncogenes cause differential effects on cell-to-cell communication, relevant to the suppression of the transformed phenotype by normal cells. *Mol. Carcinog.*, 1, 67-75
- Billaud, M., Busson, P., Huang, D., Mueller-Lantzsch, N., Rousselet, G., Pavlish, O., Wakasugi, H., Tursz, T., Seigneurin, J. M. & Lenoir, G. M. (1989) Epstein-Barr virus (EBV) containing nasopharyngeal carcinoma cells express the B-cell activation antigen Blast2/CD23 but not the EBV/receptor/CR2. *J. Virol.* (sous presse)
- Billaud, M., Calender, A., Seigneurin, J. M. & Lenoir, G. M. (1987) LFA-1, LFA-3, and ICAM-1 expression in Burkitt's lymphoma. *Lancet*, ii, 1327-1328
- Blanche, S., Le Diest, F., Veber, F., Lenoir, G. M., Fischer, J., Brochier, J., Boucheix, C., Dalaage, M., Griscelli, C. & Fischer, A. (1988) Treatment of severe Epstein-Barr virus-induced polyclonal B-lymphocyte proliferation by anti-B-cell monoclonal antibodies. *Ann. Intern. Med.*, 108, 199-203
- Boice, J. D. Jr, Blettner, M., Kleinerman, R. A., Engholm, G., Stovall, M., Lisco, H., Austin, D. F., Bosch, A., Harlan, L., Krentz, E. T., Latourette, H. B., Merrill, J. A., Peters, L. J., Schulz, M. D., Wactawski, J., Storm, H. H., Bj rkholm, E., Pettersson, F., Bell, C. M. J., Coleman, M. P., Fraser, P., Neal, F. E., Prior, P., Choi, N. W., Hislop, T. G., Koch, M., Kreiger, N., Robb, D., Robson, D., Thomson, D. H., Lochm ller, H., von Fournier, D., Frischkorn, R., K rstad, K. E., Rimpela, A., Pejovic, M.-H., Pompe Kirn, V., Stankusova, H., Pisani, P., Sigurdsson, K., Hutchison, G. B. & MacMahon, B. (1989) Radiation dose and breast cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Int. J. Cancer* (sous presse)
- Boice, J. D. Jr, Engholm, G., Kleinerman, R. A., Blettner, M., Stovall, M., Lisco, H., Moloney, W. C., Austin, D. F., Bosch, A., Cookfair, D. L., Krentz, E. T., Latourette, H. B., Merrill, J. A., Peters, L. J., Schulz, M. D., Storm, H. H., Bj rkholm, E., Pettersson, F., Bell, C. M. J., Coleman, M. P., Fraser, P., Neal, F. E., Prior, P., Choi, N. W., Hislop, T. G., Koch, M., Kreiger, N., Robb, D., Robson, D., Thomson, D. H., Lochm ller, H., von Fournier, D., Frischkorn, R., K rstad, K. E., Rimpela, A., Pejovic, M.-H., Pompe Kirn, V., Stankusova, H., Berrino, F., Sigurdsson, K., Hutchison, G. B. & MacMahon, B. (1988) Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiation Res.*, 116, 3-55

- Boice, J. D., Blettner, M., Kleinerman, R. A., Stovall, M., Moloney, W. C., Engholm, G., Austin, D. F., Bosch, A., Cookfair, D. L., Krementz, E. T., Latourette, H. B., Peters, L.-J., Schulz, M. D., Lundell, M., Pettersson, F., Storm, H. H., Bell, C. M. J., Coleman, M. P., Fraser, P., Palmer, M., Prior, P., Choi, N. W., Hislop, T. G., Koch, M., Robb, D., Robson, D., Spengler, R. F., von Fournier, D., Frischkorn, R., Lochmüller, H., Pompe-Kirn, V., Rimpela, A., Kjørstad, K., Pejovic, M. H., Sigurdsson, K., Pisani, P., Kucera, H. & Hutchison, G. B. (1987) Radiation dose and leukaemia risk in patients treated for cancer of the cervix. *J. Natl Cancer Inst.*, 79, 1295-1311
- Borrás, J., Galceran, J., Anglada, L.I., Moreno, V., Creus, J., Bosch, F. X., Viladiu, P., Calbet, J., Lafuerza, A., Campillo, M., Arias, A. & Martín, M. (1988) *El Cáncer en Tarragona 1980-1985: Estudio Epidemiológico Descriptivo* (RCT Monografía No. 2.), Tarragone, Registre de Cáncer.
- Bosch, F. X., (1989) *Epidémiologie du cancer: une mise à jour des possibilités de prévention [en catalan]*. *Salut Catalunya* (sous presse)
- Bosch, F. X. (1989) Registro de Tumores del Principado de Asturias. In: Echeverría Rodríguez, M., García Tardón, A., Alonso de la Torre López, R. & Arrones Noval, L., eds, *Incendencia del cancer en Asturias 1982-1984*. Principado de Asturias, Consejería de Sanidad y Servicios Sociales, Registro de Tumores, p. 7
- Bosch, F. X. & Benito, E. (1989) *Epidémiologie du cancer du côlon et du rectum [en espagnol]* (sous presse)
- Bosch, F. X. & Muñoz, N. (1988) Perspectives en els estudis epidemiològics. In: Grup d'estudi del càncer colo-rectal. *El Càncer colo-rectal a Mallorca (1982-1986)* (Monografies Mèdiques 32), Barcelona, Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears, pp. 147-158
- Bosch, F. X. & Muñoz, N. (1988) Prospects for epidemiological studies on hepatocellular cancer as a model for assessing viral and chemical interactions. In: Bartsch, H., Hemminki, K. & O'Neill, I. K. eds, *Methods for Detecting DNA Damaging Agents in Humans: Applications in Cancer Epidemiology and Prevention* (CIRC, Publication scientifique N° 89), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 427-438
- Bosch, F. X. & Muñoz, N. (1989) Etiological factors on cervical cancer. In: Zatonski, W. & Boyle, P., eds, *Cancer: Descriptive Epidemiology through Prevention*, Varsovie, Interpresse (sous presse)
- Bosch, F. X. & Muñoz, N. (1989) Cervical cancer: Current epidemiological evidence and new hypothesis on risk factors [in Spanish]. *Revisiones en Salud Publica y Administracion Sanitaria* (sous presse)
- Bosch, F. X. & Muñoz, N. (1989) Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Bannasch, P., Keppler, D. & Weber, G., eds, *Liver Cell Carcinoma* (Falk Symposium No. 51), Dordrecht, Kluwer, pp. 3-14
- Bosch, F. X. & Muñoz, N. (1989) Human papilloma-virus and cervical neoplasia: Critical review of the available epidemiological evidence. In: Muñoz, N., Bosch, F. X. & Jensen, O. M., eds, *Human Papillomavirus and Cervical Cancer* (CIRC, Publication scientifique N° 94), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 135-151.
- Boutron, M.-C., Faivre, J., Milan, C., Lorcerie, B. & Estève, J. (1989) A comparison of two diet history questionnaires that measure usual food intake. *Nutr. Cancer*, 12, 83-91
- Bouvier, G., Polack, A., Traub, B., Bornkamm, G. W., Ohshima, H., Bartsch, H. & de-Thé, G. (1989) Food extracts from high risk areas induce an EBV early promoter. In: *Epstein-Barr Virus and Human Disease*, Vol. II. Clifton, NJ, Humana Press (sous presse)
- Boyle, P. (1988) The epidemiology of breast cancer. In: Veronesi, U., ed., *Baillière's Clinical Oncology*, 2, 1-58
- Boyle, P. (1989) Breast cancer—do dietary factors matter? *Hospital Update*, 38, 725-726 and 810
- Boyle, P. (1989) Diet and cancer. In: Garrow, J. & James, W. P. T., eds, *Passmore's Textbook of Nutrition*, Edimbourg, Churchill Livingstone (sous presse)
- Boyle, P. (1989) Relative value of incidence and mortality data in cancer research. In: Boyle P., Muir, C. & Grundmann, E., eds, *Cancer Mapping* (Recent Results in Cancer Research Vol. 114), Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, pp. 41-63
- Boyle, P. & Robertson, C. (1987) Age-period-cohort modelling of malignant melanoma incidence in Scotland, 1960-1984. *Am. J. Epidemiol.* 126, 766
- Boyle, P. & Robertson, C. (1987) Statistical modelling of colon cancer and breast cancer incidence in Scotland, 1960-1979. *J. Natl Cancer Inst.*, 79, 1175-1179
- Boyle, P. & Robertson, C. (1988) Re: Statistical modelling of cancer data. *Am. J. Epidemiol.* 129, 225-226
- Boyle, P., Hsieh, C.-C., Maisonneuve, P., La Vecchia, C., Macfarlane, G. J., Trichopoulos, D. & Walker, A. M. (1989) The epidemiology of pancreas cancer. *Int. J. Pancreatol.* (sous presse)
- Boyle, P., Macfarlane, G. J. & McGinn, R. (1989) The epidemiology of head and neck cancers. In: De Wries N. & Gluckman, J., eds, *Second Primary Cancers in Head and Neck* (sous presse)
- Boyle, P., Macfarlane, G. J., Maisonneuve, P., Scully, P. & Tedesco, B. (1989) Epidemiology of mouth cancer. *J. Roy. Soc. Med.* (sous presse)
- Boyle, P., Maisonneuve, P. & Hsieh, C.-C. (1989) Descriptive epidemiology of breast cancer. In: Zatonski, W. & Boyle P., eds, *Cancer. Descriptive Epidemiology through Prevention*, Varsovie, Interpresse
- Boyle, P., Muir, C. S., & Grundmann, E. (1989) Introduction. In: Boyle, P., Muir, C. & Grundmann, E., eds, *Cancer Mapping* (Recent Results in Cancer Research Vol. 114), Heidelberg, Spinger Verlag, pp. i-vii
- Boyle, P., Soukop, M., Scully, C., Robertson, A. G.,

- Burns, H. J. G. & Gillis, C. R. (1988) Improving prognosis of Hodgkin's disease in Scotland. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, **24**, 229-234
- Brent, T. P., Dolan, M.E., Fraenkel-Conrat, H., Hall, J., Karran, P., Laval, F., Margison, G. P., Montesano, R., Pegg, A. E., Potter, P. M., Singer, B., Swenberg, J. A. & Yarosh, D. B. (1988) Repair of O-alkylpyrimidines in mammalian cells: a present consensus. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **85**, 1759-1762
- Bycorez, A. I., Turusov, V. S., Wilbourn, J. & Shuker, L. (1988) Evaluation du risque de cancérogénicité pour l'homme des produits chimiques (Rapport d'un groupe de travail du CIRC, 10-18 mars 1987) [en Russe] *Exp. Oncol. (URSS)*, **10**, 73-74
- Cabral, J. R. P. (1987) Carcinogenicity of pesticides. In: Costa, L. G. *et al.*, eds, *Toxicology of Pesticides: Experimental, Clinical and Regulatory Aspects* (NATO ASI Series, Vol. H13), Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, pp. 125-145.
- Cabral, J. R. P. & Galendo, D. (1989) Carcinogenicity study of the pesticide fenvalerate in mice. *Toxicologist*, **9**, 211
- Cabral, J. R. P. & Neal, G. E. (1987) Modification of aflatoxin B<sub>1</sub> carcinogenesis by the antioxidant ethoxyquin. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **28**, 135
- Cabral, J. R. P. & Wilbourn, J. (1987) An approach to the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals—the IARC Monographs Programme. In: *Predictive Value of Carcinogenicity Testing in Drug Evaluation* (Nordic Workshop on Toxicology. NLN Publication No. 19), Uppsala, S Nordic Council on Medicines, pp. 147-169
- Calender, A., Billaud, M. & Lenoir, G. M. (1988) Cooperation between cellular and Epstein-Barr virus genes in the genesis of Burkitt's lymphoma. In: Kakunaga, T., Sugimura, T., Tomatis, L., & Yamasaki, H., eds, *Cell Differentiation, Genes and Cancer* (CIRC, Publication scientifique N° 92) Lyon, Centre International de recherche sur le cancer, pp. 159-164
- Calender, A., Billaud, M. & Lenoir, G. M. (1988) Induction of B cell activation markers by Epstein-Barr virus. In: Mani, J. C. & Dornand, J. eds, *Lymphocyte Activation and Differentiation*, Berlin, Walter de Gruyter, pp. 183-189
- Calender, A., Billaud, M., Aubry, J.-P., Banchereau, J., Vuillaume, M. & Lenoir, G. M. (1987) Epstein-Barr virus (EBV) induces expression of B-cell activation markers on in-vitro infection of EBV-negative B-lymphoma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 8060-8064
- Calmels, S., Ohshima, H. & Bartsch, H. (1988) Nitrosamine formation by denitrifying and non-denitrifying bacteria: implication of nitrite reductase and nitrate reductase in nitrosation catalysis. *J. Gen. Microbiol.*, **134**, 221-226
- Calmels, S., Ohshima, H., Crespi, M., Leclerc, H., Cattoen, C. & Bartsch, H. (1987) N-Nitrosamine formation by microorganisms isolated from human gastric juice and urine: biochemical studies on bacteria-catalysed nitrosation. 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. 391-395.
- Cardis, E. & Kaldor, J. (1989) Radiation and cancer: Overview and implication for prevention. In: Heller, T., Davey, B. & Bailey, L., eds, *Reducing the Risk of Cancer*, Londres, Hodder & Stoughton, pp. 51-57
- Carnevale, F., Montesano, R., Partensky, C. & Tomatis L. (1987) Comparison of regulations on occupational carcinogens in several industrialized countries. *Am. J. Ind. Med.*, **12**, 453-473
- Castegnaro, M. (1988) International N-nitrosamine check sample programme: report on the performance in the 1st study dedicated to determination of N-nitrosamines in beer and malt. *Food Add. Contam.*, **5**, 283-288
- Castegnaro, M. (1988) Rapport de synthèse du sous-groupe de travail sur la formation à la manipulation des substances génotoxiques. Paris, Institut national de recherche et de sécurité (sous presse)
- Castegnaro, M. (1989) Cancérogènes chimiques: traitement des déchets avant rejet. Paris, Institut national de recherche et de sécurité (sous presse)
- Castegnaro, M., Massey, R. C. & Walters, C. L. (1987) The collaborative evaluation of a procedure for the determination of N-nitroso compounds as a group. *Food Add. Contam.*, **4**, 37-43
- Castegnaro, M., Bartsch, H., Béréziat, J. C., Arvela, P., Michelon, J. & Broussolle, L. (1989) Polymorphic ochratoxin A hydroxylation in rat strains phenotyped as poor and extensive metabolizers of debrisoquine. *Xenobiotica*, **19**, 225-230
- Castegnaro, M., Bartsch, H. & Chernozemsky, I. (1987) Meeting Report: Endemic nephropathy and urinary tract tumors in the Balkans. *Cancer Res.*, **47**, 3608-3609
- Chen, J., Ohshima, H., Yang, H., Li, J., Campbell, T. C., Peto, R. & Bartsch, H. (1987) A correlation study on urinary excretion of N-nitroso compounds and cancer mortality in China: interim results. 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. 503-506
- Chouroulinkov, I., Lasne, C., Lowy, R., Wahrendorf, J., Becher, H., Day, N. E. & Yamasaki, H. (1989) Dose and frequency effect in mouse skin tumor promotion. *Cancer Res.*, **49**, 1964-1969
- Clayton, D. G. & Kaldor, J. M. (1987) Empirical Bayes estimates of age-standardized relative risks for use in disease mapping. *Biometrics*, **43**, 671-681
- Clayton, D. G. & Kaldor, J. M. (1988) Diagnostic plots for departures from proportional hazards in cohort study data. *J. Chron. Dis.* (sous presse)
- Clofent, G., Klein, B., Commes, T., Vincent, C., Ghanem, N., Lenoir, G. M., Lefranc, M. P. & Bataille, R. (1989) Limiting dilution cloning of B cells from

- patients with multiple myeloma: emergence of non malignant B-cell lines. *Int. J. Cancer*, 43, 578-586
- Cohen, J. H. M., Fischer, E., Kazatchkine, M. D., Lenoir, G. M., Lefevre-Delvincourt, C. & Revillard, J. P. (1987) Expression of CR1 and CR2 complement receptors following Epstein-Barr virus infection of Burkitt's lymphoma cell lines. *Scand. J. Immunol.*, 25, 587-598
- Coleman, M. P. & Beral, V. (1988) A review of epidemiological studies of the health effects of living near and working with electricity generation and transmission equipment. *In: J. Epidemiol.*, 17, 1-13
- Coleman, M. & Cardis, E. (1989) Extremely low frequency electric and magnetic field and human cancer risk, CIRC, Lyon, France, 2-3 Mai 1988. *Bioelectromagnetics* (sous presse)
- Coleman, M. P. & Démaret, E. (1988) Cancer registration in the European Community, *Int. J. Cancer*, 42, 339-345
- Coleman, M. P. & Démaret, E. (1988) *Cancer Registration in the European Economic Community* (CIRC, Rapport technique N° 3), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer
- Coleman, M. P. & Law, M. (1989) Prevention of cancer: review of the evidence from intervention trials: In: Hakama, M., Beral, V., Cullen, J. & Parkin, M., eds, *Evaluating Effectiveness of Primary Prevention for Cancer* (CIRC, Publication scientifique N° 103), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer (sous presse)
- Coleman, M. P. & Wahrendorf, J., eds (1988) *Directory of On-Going Research in Cancer Epidemiology 1988* (CIRC, Publication scientifique N° 93), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer
- Coleman, M. P. & Wahrendorf, J., eds (1989) *Directory of On-Going Research in Cancer Epidemiology 1989/90* (CIRC, Publication scientifique N° 101), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer (sous presse)
- Coleman, M. P., Bell, C. M. J., Taylor, H.-L. & Primic-Zakelj, M. (1989) Leukaemia and residence near electricity transmission equipment: a case-control study. *Br. J. Cancer* (sous presse)
- Conference report (1988) Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*, i, 756-758
- Cordioli, G., Guoghi, L., Solari, P. L., Berrino, F., Crosignani, P. & Riboli, E. (1987) Mortalité par cancer dans une cohorte d'ouvriers du verre [en italien]. *Epidemiologia e Prevenzione*, 30, 16-18
- Cuzick, J. & Boyle, P. (1988) Trends in cervix cancer mortality. *Cancer Surveys*, 7, 417-439
- Dayan, J., Plevin, C. & Castegnar, M. (1988) Manuel sur la prévention et la sécurité lors de la manipulation des substances génotoxiques utilisées au laboratoire. Paris, Institut national de recherche et de sécurité (sous presse)
- De Méo, M., Laget, M., Castegnar, M. & Duménil, G. (1989) Studies of procedures for the destruction of some alkylating agents. In: Proceedings of the Fifth International Conference on Environmental Mutagens, 10-15 July 1989. *Environ. Mol. Mutag.*, 14 (suppl. 15), 45 (résumé)
- De Turenne-Tessier, M., Ooka, T., Calender, A., de Thé, G. & Daillie, J. (1989) Relationship between nasopharyngeal carcinoma and high antibody titers to Epstein-Barr virus-specific thymidine kinase. *Int. J. Cancer*, 43, 45-48
- DeFlora, S., Hietanen, E., Bartsch, H., Camoirano, A., Izzotti, A., Bagnasco, M. & Millman, I. (1989) Enhanced metabolic activation of chemical hepatocarcinogens in woodchucks infected with hepatitis B virus. *Carcinogenesis*, 10, 1099-1106
- Degan, P., Montesano, R. & Wild, C. P. (1988) Antibodies against 7-methyldeoxyguanosine: its detection in rat peripheral blood lymphocyte DNA and potential applications to molecular epidemiology. *Cancer Res.*, 48, 5065-5071
- Delendi, M., Gardiman, D., Riboli, E. & Sasco, A. J. (1989) Prevalence of latent colorectal cancer discovered at necropsy (letter to the Editor). *Lancet* (sous presse)
- Den Engelse, L., Bax, J., Terheggen, P. M. A. B., Van Schooten, F.-J., Van Benthem, J., Wild, C. P. & Scherer, E. (1989) Single cell analysis of DNA modifications induced by chemical carcinogens and cytostatic drugs. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25, 11-20
- Den Engelse, L., Ploem, J. S., Wild, C. P. & Scherer, E. (1989) Visualization and computer-assisted quantification of DNA modifications in individual cells. In: Castellani, A., ed., *DNA Damage and Repair* (Proceedings of the First International Congress on DNA Damage and Repair, Rome 1987), New York, Plenum Press, pp. 251-262
- Donnan, S. P. B., Wong, F. W. S., Ho, S. C., Lau, E. M. C., Takashi, K. & Estève, J. (1989) Reproductive and sexual risk factors and human papilloma virus infection in cervical cancer among Hong Kong Chinese. *Int. J. Epidemiol.* (sous presse)
- Duperray, C., Klein, B., Durie, B. G. M., Zhang, X., Jourdan, M., Poncet, P., Favier, F., Vincent, C., Brochier, J., Lenoir, G. M. & Bataille, R. (1989) Phenotypic analysis of human myeloma cell lines. *Blood*, 73, 566-572
- Eberle, G., Barbin, A., Laib, R. J., Ciroussel, F., Thomale, J., Bartsch, H. & Rajewsky, M. F. (1989) 1, N<sup>6</sup>-Etheno-2'-deoxyadenosine and, 3, N<sup>4</sup>-deoxycytidine detected by monoclonal antibodies in lung and liver DNA of rats exposed to vinyl chloride. *Carcinogenesis*, 10, 209-212
- Elovaara, E., Zitting, A., Nickels, J. & Aitio, A. (1987) m-Xylene inhalation destroys cytochrome P-450 in rat lung at low exposure. *Arch. Toxicol.*, 67, 21-26
- Enomoto, K., Katoh, F., Montesano, R. & Yamasaki, H. (1988) Oncogene alterations and intercellular communication in transformed and non-transformed rat liver epithelial cell lines. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 29, 141
- Ernst, H., Ohshima, H., Bartsch, H., Mohr, U. & Reichart, P. (1987) Tumorigenicity study in Syrian hamsters fed areca nut together with nitrite. *Car-*

- cinogenesis, 8, 1843-1845
- Estève, J. (1987) Evaluation of screening programmes: Methodology. In: Faivre, J. & Hill, M. J., eds, *Colorectal Cancer: Etiology, Causes and Prevention*, Amsterdam, Elsevier, pp. 163-172
- Estève, J. & Tuyns, A. J. (1988) Models for combined action of alcohol and tobacco on risk of cancer: What do we really know from epidemiological studies? In: Feo, F., Pani, P., Columbano, A. & Garcea, R., eds, *Chemical Carcinogenesis: Models and Mechanisms*, New York, Plenum Press
- Favrot, M. C., Philip, T., Coze, C. & Lenoir, G. M. (1989) Déficit immunitaire et cancer. *Pédiatrie*, 44, 11-18
- Ferguson, M. M., Hart, D. McK., Boyle, P. & Lindsay, R. (1988) Influence of oestrogen therapy on climacteric symptoms in oophorectomised women. *Maturitas* (sous presse)
- Ferrer, A. & Cabral, J. R. P. (1987) Critical review of pesticide-related alimentary outbreaks. In: Costa, L. G., et al., eds, *Toxicology of Pesticides: Experimental, Clinical and Regulatory Aspects* (NATO ASI Series, Vol. H13), Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, pp. 273-278
- Ferrer, A. & Cabral, J. R. P. (1989) Epidemics of poisoning caused by the contamination of foods with pesticides. *Toxicologist*, 9, 224
- Fishbein, L. & Cabral, J. R. P. (1987) Perspectives on toxicity of inert pesticidal ingredients. *Toxicologist*, 7, 14.
- Fishbein, L. & O'Neill, I. K. (1987) Metals in indoor environments: Sources and aspects of bioavailability. In: Seifert, B., Esdorn, H., Fischer, M., Rüdén, H. & Wegner, J., eds, *Indoor Air '87* (Proceeding of the 4th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, West Berlin, 17-21 August 1987), Berlin, Institut d'hygiène de l'eau, du sol et de l'air, Vol. 1, pp. 501-508
- Fishbein, L., O'Neill, I. K. & Tossavainen, A. (1987) Past and present exposure determination techniques for benzene, toluene and xylene in work-place and ambient air. In: Fishbein, L. & O'Neill, I. K., eds, *Environmental Carcinogens: Methods of Analysis and Exposure Measurement*, Volume 10: *Benzene and Alkylated Benzenes* (CIRC, Publication scientifique N° 85), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 123-148.
- Fitzgerald, D. J. & Yamasaki, H. (1989) The role of inhibited gap junction function in carcinogenesis. *Toxicology In Vitro* (sous presse)
- Fitzgerald, D. J. & Yamasaki, H. (1989) Tumor promotion: models and assay systems. *Teratog. Carcinog. Mutag.* (sous presse)
- Fitzgerald, D. J., Mesnil, M., Oyamada, M., Tsuda, H., Ito, N. & Yamasaki, H. (1989) Changes in gap junction protein (connexin 32) gene expression during rat liver carcinogenesis. *J. Cell. Biochem.* (sous presse)
- Fitzgerald, D. J., Piccoli, C. & Yamasaki, H. (1989) Detection of nongenotoxic carcinogens in the BALB/c 3T3 cell transformation/mutation assay system. *Mutagenesis* (sous presse)
- Friesen, M., Cabral, J. R. P., Galendo, D., Garren, L. & Bartsch, H. (1989) Carcinogenicity studies in rodents of morphine pyrolysate (MO) implicated in the aetiology of oesophageal cancer. *Toxicologist*, 9, 213
- Friesen, M., Maru, G., Bussacchini, V., Bartsch, H., Nair, U., Nair, J. & Floyd, R. A. (1988) Formation of reactive oxygen species and of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in DNA *in vitro* with betel-quid ingredients. In: Bartsch, H., Hemminki, K. & O'Neill, I. K., eds, *Methods for Detecting DNA Damaging Agents in Humans: Applications in Cancer Epidemiology and Prevention* (CIRC, Publication scientifique N° 89), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 417-421
- Friksen, U. & Yamasaki, H. (1987) Enhancement of transformation and continuous inhibition of intercellular communication by 1-oleoyl acetyl glycerol in BALB/c 3T3 cells. *Carcinogenesis*, 8, 1101-1104
- Galloway, D. J., Jarret, F., Boyle, P., Indran, W., Carr, K. & George, W. D. (1989) Dietary manipulation during experimental colorectal carcinogenesis: an ultrastructural study. *Int. J. Colorectal Dis.* (sous presse)
- Gardner, M. J. & Saracci, R. (1989) Effects on health of non-occupational exposure to airborne mineral fibres. In: Bignon, J., Peto, J. & Saracci, R., eds, *Non-occupational Exposure to Mineral Fibres* (CIRC, Publication scientifique N° 90), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 375-379
- Geser, A., Brubaker, G. & Draper, C. C. (1989) Effect of a malaria suppression program on the incidence of African Burkitt's lymphoma. *Am. J. Epidemiol.*, 120, 740-752
- Gillis, C. R., Hole, D. J. & Boyle, P. (1988) Cigarette smoking and male lung cancer in an area of very high incidence: report of a case-control study in the West of Scotland. *J. Epidemiol. Commun. Health*, 42, 38-43
- Giroldi, L., Hollstein, M. & Yamasaki, H. (1988) Cellular oncogene expression in Friend erythroleukemia cells: relationship to differentiation, commitment, and TPA effects. *Carcinogenesis*, 9, 817-821
- Goddard, M. J., Krewski, D. & Boyle, P. (1987) SEARCH-A Programme of IARC. *Chronic Disease in Canada*, 9, 31-34
- Gonzales, C. A., Riboli, E. & Lopez-Abente, G. (1988) Bladder cancer among workers in the textile industry. Results of a Spanish case-control study. *Am. J. Ind. Med.*, 14, 673-680
- Gonzalez, C. A., Lopez-Abente, G., Errezola, M., Escobar, A., Riboli, E., Izarzugaza, I. & Nebot, M. (1989) Occupation and bladder cancer in Spain: A multi-centre case-control study. *Int. J. Epidemiol.* (sous presse)
- Goudie, B. M., Burt, A. D., Macfarlane, G. J., Boyle, P., Gillis, C. R. & Watkinson, G. (1989) Prognostic factors in primary biliary cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.*, 84, 713-720
- Green, M. H. L., Lowe, J. E., Petit-Frère, C., Karran, P., Hall, J. & Kataoka, H. (1989) Properties of

- N*-methyl-*N*-nitrosourea-resistant, Mex<sup>-</sup> derivatives of an SV 40-immortalized human fibroblast cell line. *Carcinogenesis*, 10, 893-898
- Gurtsevitch, V., O'Connor, G. T. & Lenoir, G. M. (1988) Burkitt's lymphoma cell lines reveal different degrees of tumorigenicity in nude mice. *Int. J. Cancer*, 41, 87-95
- Hakama, M., Beral, V., Cullen, J. & Parkin, M. (1989) UICC Workshop on evaluating interventions to reduce cancer risk. Meeting held at Reykjavik, Iceland, September 21-24, 1988. *Int. J. Cancer*, 43, 967-969
- Hakama, M., Beral, V., Cullen, J. & Parkin, M., eds (1989) *Evaluating Effectiveness of Primary Prevention of Cancer* (CIRC, Publication scientifique No. 103), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer (sous presse)
- Haley, N. J. & O'Neill, I. K. (1987) Collection of urine for prospective studies in passive smoking. In: O'Neill, I. K., Brunnerman, K. D., Dodet, B. & Hoffmann, D., eds, *Environmental Carcinogens—Methods of Analysis and Exposure Measurement*, Volume 9: *Passive Smoking* (CIRC Publication scientifique N° 81), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 293-297
- Hall, A. J., Inskip, H. M., Loik, F., Day, N. E., O'Connor, G., Bosch, X., Muir, C. S., Parkin, D. M., Muñoz, N., Tomatis, L., Greenwood, B., Whittle, H., Ryder, R., Oldfield, F. S. J., Njie, A. B. H., Smith, P. G. & Coursaget, P. (1987) The Gambia Hepatitis Intervention Study. *Cancer Res.*, 47, 5782-5787
- Hall, A. J., Inskip, H. M., Loik, F., Chotard, J., Jawara, M., Vall Mayans, M., Greenwood, B. M., Whittle, H., Njie, A. B. H., Cham, K., Bosch, F. X. & Muir, C. S. (1989) Hepatitis B vaccine in the Expanded Programme of Immunisation: The Gambian Experience. *Lancet*, i, 1057-1060
- Hall, J., Brésil, H., Martel-Planche, G., Serres, M., Wild, C. P., & Montesano, R. (1989) Differential repair of O4-methylthymine and O6-methylguanine in rat and hamster liver. In: Lambert, M. W., Lambert, C. & Laval, J., eds, *DNA Repair Mechanisms and their Biological Implications in Mammalian Cells*, New York, Plenum Press (sous presse)
- Hall, J., Karran, P., Kataoka, H., Macpherson, P. & Stephenson, C. (1989) Mechanisms of alkylating agent induced cytotoxicity in *E. coli* and mammalian cells. In: Castellani, A., ed., *DNA Damage and Repair* (Proceedings of the First International Congress on DNA Damage and Repair, Rome 1987), New York, Plenum Press, pp. 97-106.
- Hall, J., Kataoka, H., Stephenson, C. & Karran, P. (1988) The contribution of O<sup>6</sup>-methylguanine and methylphosphotriesters to the cytotoxicity of alkylating agents in mammalian cells. *Carcinogenesis*, 9, 1587-1593
- Hamel, E., Katoh, F., Mueller, G., Birchmeier, W. & Yamasaki, H. (1988) Transforming growth factor beta is a potent promoter in two-stage BALB/c 3T3 cell transformation. *Cancer Res.*, 48, 2832-2836
- Hamel, E., Tayot, J.-L. & Yamasaki, H. (1988) Modulation of cellular phorbol ester binding and/or protein kinase C activity by human placental fractions. *Biochim. Biophys. Acta*, 970, 172-176
- Hanai, A., Benn, T., Fujimoto, I. & Muir, C. S. (1988) Comparison of lung cancer incidence rates by histological type in high and low incidence countries, with reference to the limited role of smoking. *Jpn. J. Cancer Res.*, 79, 445-452
- Harris, A., Lenoir, G. M. & Lankester, S. A. (1988) X-linked lymphoproliferative disease: linkage studies using DNA probes. *Clin. Genet.*, 33, 162-168
- Hayoz, D., Lenoir, G. M., Nicole, A., Pugin, P. & Regamey, C. (1988) X-linked lymphoproliferative syndrome: Identification of a large family in Switzerland. *Am. J. Med.*, 84, 529-534
- Henry, I., Grandjouan, S., Couillin, P., Barichard, F., Huerre-Jeanpierre, C., Glaser, T., Philip, T., Lenoir, G., Chaussain, J. L. & Junien, C. (1989) Tumor-specific loss of 11p15.5 alleles in del(11p13) Wilms tumor and in familial adrenocortical carcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86, 3247-3251
- Hietanen, E. (1988) Reactive species and other mediators of phototoxic damage. In: Douglas, R., Moan, J. & Dall'acqua, eds, *Light in Biology and Medicine*, Vol. 1, New York, Plenum Press, pp. 273-279
- Hietanen, E., Ahotupa, M., Béréziat, J.-C., Park, S. S., Gelboin, H. V. & Bartsch, H. (1987) Monoclonal antibody characterization of hepatic and extrahepatic cytochrome P450 activities in rats treated with phenobarbital or methylcholanthrene and fed various cholesterol diets. *Biochem. Pharmacol.*, 36, 3973-3980
- Hietanen, E., Bartsch, H., Camus, A.-M., Béréziat, J.-C., DeFlora, S., Park, S. S. & Gelboin, H. V. (1989) Elevated Ah-locus-linked monooxygenases in woodchuck livers as a predisposing factor to carcinogenesis. In: Schuster, L., ed., *Cytochrome P450: Biochemistry and Biophysics*, Londres, Taylor & Francis, pp. 511-514
- Hietanen, E., Castegnaro, M. & Bartsch, H. (1989) Inhaled carcinogens and DNA adducts. Proceedings of the 2nd Conference on Pneumopathies. Paris, 14-15 March 1989. (Série des publications de l'INSERM) (sous presse)
- Hietanen, E., Ståhlberg, M. R. & Mäki, M. (1989) Development of intestinal drug-metabolizing enzymes in man. *Progr. Pharmacol. Clin. Pharmacol.*, 7, 267-274
- Higginson, J., Muir, C. S. & Sheriden, M. J. (1989) The role of epidemiology in toxicology. In: Clayton, D. B. & Shubik, P., eds, *Progress in Predictive Toxicology*, Amsterdam, Elsevier (sous presse)
- Hollstein, M. & Yamasaki, H. (1987) Tumor promoter-mediated modulation of cell differentiation and communication: the phorbol ester-oncogene connection. In: Aarbakke, J., Chiang, P. K. & Koefler, H. P., eds, *Tumor Cell Differentiation*, Clifton, NJ, Humana Press, pp. 317-339
- Hollstein, M. & Yamasaki, H. (1989) Understanding multi-stage carcinogenesis at the molecular level: Notes on recent progress. In: Travis, C. C., ed.,



- Biologically Based Methods for Cancer Risk Assessment*, New York, Plenum Press (sous presse)
- Hollstein, M., Bos, J., Galiana, C., Mandard, A., Yamasaki, H. & Montesano, R. (1989) Mutation and amplification of cellular oncogenes in human esophageal cancer. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 29, 260
- Hollstein, M. C., Smits, A. M., Galiana, C., Yamasaki, H., Bos, J. L., Mandard, A., Partensky, C. & Montesano, R. (1988) Amplification of EGF receptor gene but no evidence of *ras* mutations in primary human esophageal cancers. *Cancer Res.*, 48, 5119-5123
- Horiguchi, Y., Couchman, J. R., Ljubimov, A. V., Yamasaki, H. & Fine, J.-D. (1989) Distribution, ultrastructural localization, and ontogeny of the core protein of a heparan sulfate proteoglycan in human skin and other basement membranes. *J. Histochem. Cytochem.* (sous presse)
- Hours, M., Cardis, E., Marciniak, A., Quelin, P. & Fabry, J. (1989) A further follow-up of a cohort for mortality in a polyamide-polyester factory in Lyon. *Br. J. Ind. Med.* (sous presse)
- Iscovich, J., Castelletto, R., Estève, J., Muñoz, N., Colanzi, R., Coronel, A., Deamezola, I., Tassi, V. & Arslan, A. (1987) Tobacco smoking, occupational exposure and bladder cancer in Argentina. *Int. J. Cancer*, 40, 734-740
- Iscovich, J. M., Iscovich, R. B., Howe, G., Shiboski, S. & Kaldor, J. M. (1989) Case-control study of diet and breast cancer in Argentina. *Int. J. Cancer* (sous presse)
- Jongen, W., Fitzgerald, D. J. & Yamasaki, H. (1989) Use of cell culture systems to study mechanisms of tumor promotion. *Toxicology In Vitro* (sous presse)
- Kalandidi, A., Trichopoulos, D., Hatzakis, A., Tzannes, S. & Saracci, R. (1987) Passive smoking and chronic obstructive lung disease. *Lancet*, ii, 1325-1326
- Kaldor, J. M. (1987) Cross-species comparison of carcinogenic potency: the example of anticancer drugs. *Proceedings of the Course on Quantitative Risk Assessment for Human Health*, Istituto Superiore di Sanità, Rome, May 1987, pp. 199-213
- Kaldor, J. M. (1988) The problem of measurement error in cancer epidemiology, with particular reference to cohort studies of diet. In: Riboli, E. & Saracci, R., eds. *Diet and Cancer: Methodological Issues for Prospective Studies* (CIRC, Rapport technique No. 4), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 65-70
- Kaldor, J. M. (1989) Statistical methods for complex exposure histories in epidemiological studies. In: Dwyer, J. H., ed., *Statistical Models for Longitudinal Studies of Health*, Oxford, Oxford University Press (sous presse)
- Kaldor, J. M. & Bosch, F. X. (1989) Multistage theory of carcinogenesis: The epidemiological evidence for liver cancer. In: Proceedings of symposium on Hepatic Tumour Promotion: Role of Environmental Factors, Paris, 27-28 avril 1989. *Bull. Cancer* (sous presse)
- Kaldor, J. & Byar, D. P. (1989) Quantification of the effects of preventive measures. In: Hakama, M., Beral, V., Cullen, J. & Parkin, M., eds, *Evaluating Effectiveness of Primary Prevention for Cancer* (CIRC, Publication scientifique No. 103), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer (sous presse)
- Kaldor, J. M. & Clayton, D. G. (1988) The role of advanced statistical techniques in cancer mapping. In: Boyle, P., Muir, C. & Grundmann, E., eds, *Cancer Mapping* (Recent Results in Cancer Research Vol. 114), Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, pp. 87-98
- Kaldor, J. M. & Day, N. E. (1987) Interpretation of epidemiological studies in the context of the multistage model of carcinogenesis. In: Barrett, J. C., ed., *Mechanisms of Environmental Carcinogenesis*, Volume II, *Multistep Models of Carcinogenesis*, Boca Raton, Florida, CRC Press, pp. 21-57
- Kaldor, J. M. & Day, N. E. (1988) Epidemiological studies of the relationship between carcinogenicity and DNA damage. In: Bartsch, H., Hemminki, K. & O'Neill, I. K., eds, *Methods for Detecting DNA Damaging Agents in Humans: Applications in Cancer Epidemiology and Prevention* (CIRC, Publication scientifique No. 89), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 460-468
- Kaldor, J. M. & Day, N. E. (1989) Estimation of temporal effects in drug-induced leukaemia. *Stat. Med.* (sous presse)
- Kaldor, J. M. & Parkin, D. M. (1988) IARC-coordinated study of cancer incidence following the Chernobyl accident. *Compte rendu d'une réunion de travail de l'OCDE sur l'épidémiologie et la radioprotection, Paris, Octobre 1987*, Paris, OCDE
- Kaldor, J. M. & Shuker, D.E.G. (1989) Risk estimation for leukaemogenic drugs. In: Travis, C. C., ed., *Biologically Based Methods for Cancer Risk Assessment* (NATO Advanced Study Institute Series), Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, pp. 339-348
- Kaldor, J. M. & Tomatis, L. (1988) The use of animal experiments in cancer risk assessment. *Stat. Sci.*, 3, 41-43
- Kaldor, J. M., Day, N. E. & Hemminki, K. (1988) Quantifying the carcinogenicity of antineoplastic drugs. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 24, 703-711
- Kaldor, J. M., Schmähl, D. & Bartsch, H. (1987) International Symposium on the carcinogenicity of alkylating cytostatic drugs (meeting report). *Cancer Res.*, 47, 2749-2751
- Karran, P. & Hall, J. (1989) Repair of cytotoxic lesions introduced into DNA by methylating agents. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 25, 21-26
- Katsouyani, K., Willett, W., Trichopoulos, D., Boyle, P., Trichopoulos, A., Vasilarios, S., Papadiamantis, J. & MacMahon, B. (1988) Risk of breast cancer among Greek women in relation to nutrient intake. *Cancer*, 61, 181-185
- Kaye, S. B. & Boyle, P. (1989) The impact of chemotherapy in germ-cell tumours. *Cancer Surveys* (sous presse)
- Khan, S., Martin, M., Bartsch, H. & Rahimtula, A. D.

- (1989) Perturbation of liver microsomal calcium homeostasis by ochratoxin A. *Biochem. Pharmacol.*, **38**, 67-72
- Klann, R. C., Fitzgerald, D. J., Piccoli, C., Slaga, T. J. & Yamasaki, H. (1989) Characterization of gap-junctional intercellular communication in SEN-CAR mouse epidermal cell lines. *Cancer Res.*, **49**, 699-705
- Kouzarides, T. & Ziff, E. (1989) The role of the leucine zipper in the fos-jun interaction. *Nature*, **336**, 646-651
- L'Abbé, K. A., Hoey, J. R., Hanley, J. A., Wacholder, S. & Nantel, A. (1988) Visits to a physician before and after exposure to urea-formaldehyde foam insulation. *Am. J. Public Health*, **78**, 1489-1491
- La Vecchia, C., Boyle, P., Cislaghi, C., Decarli, A. & Negri, E. (1989) Descriptive epidemiology of Hodgkin's disease in Italy. *Tumori* (sous presse)
- La Vecchia, C., Negri, E. & Boyle, P. (1989) Reproductive factors and breast cancer: An overview. *Med. Soc. Prev.*, **34**, 101-107
- La Vecchia, C., Negri, E., d'Avanzo, B., Ferraroni, M., Gramenzi, A., Savoldelli, R., Hsieh, C.-C., Boyle, P. & Franceschi, S. (1989) Medical history, diet and pancreatic cancer. *Oncology* (sous presse)
- La Vecchia, C., Parazzini, F., Negri, E., Boyle, P., Gentile, A., Decarli, A. & Franceschi, S. (1989) Breast cancer and combined oral contraceptives: an Italian case-control study. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* (sous presse)
- Laib, R. J., Bolt, H. M., Cartier, R. & Bartsch, H. (1989) Increased alkylation of DNA and cell turnover in young versus old rats exposed to vinyl chloride correlates with cancer susceptibility. *Toxicol. Lett.*, **45**, 231-239
- Laitinen, M., Juvonen, R. & Hietanen, E. (1988) The effect of selenium on the hepatic drug metabolism and inducibility in rat. *Int. J. Biochem.*, **20**, 675-681
- Laudico, A. V., Esteban, D. & Parkin, D. M. (1989) *Cancer in the Philippines* (CIRC, Rapport technique No. 5), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer
- Laval, G., Souillet, G., Philippe, N. & Tuyns, A. J. (1988) Environmental factors in childhood leukaemia. *Pédiatrie*, **43**, 59-65
- Lee, H. P., Gourley, L., Duffy, S. W., Estève, J., Lee, J. & Day, N. E. (1989) Colorectal cancer and diet in an Asian population—A case-control study among Singapore Chinese. *Int. J. Cancer* (sous presse)
- Lenoir, G. M. & Délécuse, H. J. (1989) Lymphoma and immunocompromised host. In: Revillard, J.-P. & Wierzbicki, N., eds, *Immune Disorders and Opportunistic Infections, Local Immunity*, 5, Fondation Franco-Allemande, Suresnes, France, pp. 173-183
- Levi, F., Maisonneuve, P., Filiberti, R., La Vecchia, C. & Boyle, P. (1989) Cancer incidence and mortality in Europe. *Med. Soc. Prev.* (sous presse)
- Lingao, A. L., Torres, N. T., Muñoz, N., Lansang, M.A.D., West, S. K., Bosch, F. X. & Domingo, E. O. (1989) Mother to child transmission of hepatitis B virus in the Philippines. *Infection* (sous presse)
- Lunn, G., Castegnaro, M. & Sansone, E. B. (1988) Decontamination and destruction of chemical carcinogens. In: Woo, Y. T., Lai, D. Y., Arcos, J. C. & Argus, M. F., eds, *Chemical Induction of Cancer*, Vol. IIIC, San Diego, Academic Press, pp. 711-740
- Macfarlane, G. J., Boyle, P. & Scully, C. (1987) Rising mortality from cancer of the tongue in young Scottish males (letter). *Lancet*, **ii**, 912
- Mack, T., Boyle, P. & Pour, P. (1989) Pancreas cancer: integration of epidemiology and laboratory. *Int. J. Pancreatol.* (sous presse)
- Macquart-Moulin, G., Riboli, E., Cornée, J., Kaaks, R. & Berthezene, P. (1987) Colorectal polyps and diet: A case-control study in Marseilles. *Int. J. Cancer*, **40**, 179-188
- Malaveille, C., Brun, G., Park, S. S., Gelboin, H. V. & Bartsch, H. (1987) A monoclonal antibody against cytochrome P-450 enhances mutagen activation of N-nitrosodimethylamine by mouse liver S9: studies on the mode of action. *Carcinogenesis*, **8**, 1775-1779
- Malaveille, C., Vincis, P., Estève, J., Ohshima, H., Brun, G., Hautefeuille, A., Gallet, P., Ronco, G., Terracini, B. & Bartsch, H. (1989) Levels of mutagens in the urine of smokers of black and blond tobacco correlate with their risk of bladder cancer. *Carcinogenesis*, **10**, 577-586
- Mark-Vendel, E., Philip, I., Philip, T., Lenoir, G. M., Berger, R. & Mitelman, F. (1988) Cytogenetic evaluation of bone marrow involvement in Burkitt's lymphoma. *Leukemia Res.*, **12**, 263-265
- Mastrangelo, G., Zambon, P., Simonato, L. & Ricci, P. (1988) A case-referent study investigating the relationship between exposure to silica dust and lung cancer. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **60**, 299-302
- Masui, T., Fukushima, S., Katoh, F., Yamasaki, H. & Ito, N. (1988) Effects of sodium L-ascorbate, uracil, butylated hydroxyanisole and extracellular pH on junctional intercellular communication of BALB/c 3T3 cells. *Carcinogenesis*, **9**, 1143-1146
- McCann, J., Gold, L. S., Horn, L., McGill, R., Graedel, T. E. & Kaldor, J. (1988) Statistical analysis of Salmonella test data and comparison to results of animal cancer tests. *Mutat. Res.*, **205**, 183-195
- Mesnil, M. & Yamasaki, H. (1988) Selective gap junctional communication capacity of transformed and nontransformed rat-liver epithelial cell lines. *Carcinogenesis*, **9**, 1499-1502
- Mesnil, M. & Yamasaki, H. (1989) Rôle de la communication jonctionnelle intercellulaire lors de la cancérogénèse hépatique chez le rat. *Cancer Bull.* (sous presse)
- Mesnil, M., Fitzgerald, D. J. & Yamasaki, H. (1988) Phenobarbital specifically reduces gap junction protein mRNA level in rat liver. *Mol. Carcinog.*, **1**, 79-81
- Mesnil, M., Frassin, 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.*, 173, 524-533
- Miller, G., Grogan, E., Rowe, D., Rooney, C., Heslon, L., Eastman, R., Andiman, W., Niederman, J., Lenoir, G., Henle, W., Sullivan, J., Schooley, R., Vossen, J., Strauss, S. & Issekutz, T. (1987) Selective lack of antibody to a component of EB nuclear antigen in patients with chronic active Epstein-Barr virus infection. *J. Infect. Dis.*, 156, 26-35
- Monroe, J. E., Calender, A. & Mulder, C. (1988) Epstein-Barr virus positive and negative B-cell lines can be infected with human immunodeficiency virus types 1 and 2. *J. Virol.*, 62, 3497-3500
- Montesano, R. & Wild, C. P. (1988) Repair of alkylated DNA in rodent and human tissues. In: Iversen, O. H., ed., *Theories of Carcinogenesis*, Washington, Hemisphere, pp. 99-117
- Montesano, R., Brésil, H., Degan, P., Martel-Planche, G., Serres, M. & Wild, C. P. (1988) Detection in human cells of alkylated macromolecules attributable to nitrosamine exposure. In: Bartsch, H., Hemminki, K. & O'Neill, I. K., eds, *Methods for Detecting DNA Damaging Agents in Humans: Applications in Cancer Epidemiology and Prevention* (CIRC, Publication scientifique No. 89), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 75-82
- Montesano, R., Cabral, J. R. P. & Wilbourn, J. (1988) Environmental carcinogens: using pesticides and nitrosamines as paradigms. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 534, 67-73.
- Montesano, R., Parkin, D. M. & Tomatis, L. (1989) Carcinogenesis producida por agentes ambientales. In: Barbacid, M., Mayor, F. & Ochoa, S., eds, *Recientes Progresos en Etiología del Cancer y Patología Molecular*, Madrid, Fundacion Ramon Areces, pp. 241-272
- Montesano, R., Degan, P., Serres, M. & Wild, C. P. (1989) DNA alkylation adducts in human cells attributable to exposure to alkylating agents. In: Castellani, A., ed., *DNA Damage and Repair* (Proceedings of the First International Congress on DNA Damage and Repair, Rome, 1987), New York, Plenum Press, pp. 83-86
- Muir, C. S. (1989) Changing international patterns of cancer incidence. In: Rhoads, J. E., ed., *Accomplishments in Cancer Research, 1988*, Philadelphia, Lippincott, pp. 126-144
- Muir, C. S. (1989) Geographical patterns of cancer: role of environment. In: Macieira-Coelho, A., ed., *Cancer and Aging*, Boca Raton, FL, CRC Press (sous presse)
- Muir, C. S. (1989) The cancer burden with special reference to Europe and the EEC countries. In: Heller, T., Davey, B. & Bailey, L., eds, *Reducing the Risk of Cancer*, Londres, Hodder & Stoughton, pp. 38-50
- Muir, C. S. & Gran, M.-C. (1989) Cancer epidemiology. In: Veronesi, U., Arnesjo, B., Burn, I., Denis, L. & Mazzi, F., eds, *European Handbook of Surgical Oncology—the Present State of the Art in Europe*, Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, pp. 31-43
- Muir, C. S. & Staszewski, J. (1989) Oropharyngeal cancer—pointers to aetiology from *Cancer Incidence in Five Continents*. In: Smith, C. J. & Pindborg, J. J., eds, *Oral Cancer in Western Countries, Epidemiology, Etiology and Pathology*, Genève, Union internationale contre le cancer (sous presse)
- Muir, C. S. & Whelan, S. (1989) International cancer registration. In: Zatonski, W. & Steffen, J., eds, *Proceedings of the Symposium on Cancer Prevention—Vital Statistics to Intervention, Warsaw, October 1988*, Varsovie, Centre anticancéreux Sklodowska-Curie
- Muir, C. S. & Zaridze, D. (1987) Tobacco-associated non lung cancers. In: *Proceedings of the 14th International Cancer Congress, August 1986*, Budapest, Akademiai Kiado
- Muir, C. S. & Zaridze, D. G. (1988) Smokeless tobacco and cancer. In: Eylenbosch, W. J., Van Larebeker, N. & Depoorter, A. M., eds, *Primary Prevention of Cancer* (Monograph Series of the European Organization for Research and Treatment of Cancer, Vol. 19), New York, Raven Press, pp. 93-104
- Muir, C. S., Nectoux, J. & Staszewski, J. (1988) L'épidémiologie du cancer de la prostate: répartition géographique et évolution dans le temps. In: Khoury, S., ed., *Cancer de la prostate*, Paris, Fondation internationale pour l'information scientifique (FIIS)
- Muir, C. S., Powell, J., Nectoux, J., Whelan, S. & Malhotra, A. (1988) Cancer registration in Europe: Coordination and role in cancer control. In: Eylenbosch, W. J., Van Larebeker, N. & Depoorter, A. M., eds, *Primary Prevention of Cancer* (Monograph Series of the European Organization for Research and Treatment of Cancer, Vol. 19), New York, Raven Press, pp. 1-36
- Muir, C. S., Waterhouse, J., Mack, T., Powell, J. & Whelan, S., eds (1987) *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. V (CIRC, Publication scientifique No. 88), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer
- Muñoz, N. (1988) Descriptive epidemiology of stomach cancer. In: Reed, P. I. & Hill, M. J., eds, *Gastric Carcinogenesis*, Amsterdam, Excerpta Medica, pp. 51-69
- Muñoz, N. & Bosch, F. X. (1987) Epidemiology of hepatocarcinoma. In: Okuda, K. & Ishak, K. G., eds, *Neoplasms of the Liver*, Tokyo, Springer, pp. 3-19
- Muñoz, N. & Bosch, F. X. (1988) Epidemiological studies implicating human papillomavirus in the causation of carcinoma of the lower genital tract. In: De Palo, G., Rilke, F. & zur Hausen, H., eds, *Herpes and Papilloma Viruses: Their Role in the Carcinogenesis of the Lower Genital Tract*, Vol. II (Serono Symposia Publications, Vol. 46), New York, Raven Press, pp. 97-114
- Muñoz, N. & Bosch, F. X. (1989) Epidemiology of cervical cancer. In: Muñoz, N., Bosch, F. X. & Jensen, O. M., eds, *Human Papillomavirus and*

- Cervical Cancer* (CIRC, Publication scientifique No. 94), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 9-39
- Muñoz, N., & Bosch, F. X. (1989) Épidémiologie moléculaire des papillomavirus et cancers génitaux. In: *M.S.T.: Herpès et papillomavirus* (compte rendu de «Euromédecine 88», Montpellier (France), 8-12 novembre 1988), Paris, SN Éditel, pp. 212-213
- Muñoz, N., Bosch, F. X. & Kaldor, J. M. (1988) Does human papillomavirus cause cervical cancer? The state of the epidemiological evidence. *Br. J. Cancer*, 47, 1-5
- Muñoz, N., Bosch, F. X. & Kaldor, J. M. (1989) Does human papillomavirus cause cervical cancer? The state of the epidemiological evidence (résumé). *Ob/Gyn. Digest*, 3, 22-24
- Muñoz, N., Hayashi, M., Lu, J. B., Wahrendorf, J., Crespi, M. & Bosch, F. X. (1987) The effect of riboflavin, retinol and zinc on micronuclei of buccal mucosa and of oesophagus: A randomized double-blind intervention study in China. *J. Natl Cancer Inst.*, 79, 687-691
- Muñoz, N., Wahrendorf, J. & Bosch, F. X. (1987) Intervention studies in cancer research prevention: some methodological issues of randomised intervention studies. In: Faivre, J. & Hill, M. J., eds, *Colorectal Cancer: Etiology, Causes and Prevention*, Amsterdam, Elsevier, pp. 141-153
- Muñoz, N., Wahrendorf, J., Lu, B. J., Crespi, M. & Grassi, A. (1988) Vitamin intervention on precancerous lesions of the oesophagus in a high-risk population of China. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 534, 618-619
- Murray, R. J., Young, L. S., Calender, A., Gregory, C. D., Rowe, M., Lenoir, G. M. & Rickinson, A. B. (1988) Different patterns of EBV gene expression and of cytotoxic T-cell recognition in B-cell lines infected with transforming (B95.8) or nontransforming (P3HR1) virus strains. *J. Virol.*, 62, 894-901
- Nair, J., Nair, U. J., Ohshima, H., Bhide, S. V. & Bartsch, H. (1987) Endogenous nitrosation in the oral cavity of chewers while chewing betel quid with or without tobacco. 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 No. 84), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 465-469
- Nair, U., Floyd, R. A., Nair, J., Bussacchini, V., Friesen, M. & Bartsch, H. (1987) Formation of reactive oxygen species and of 8-hydroxydeoxyguanosine in DNA *in vitro* with betel quid ingredients. *Chem. Biol. Interactions*, 63, 157-169
- Nakamura, Y., Mathew, C. G. P., Sobol, H., Easton, D. F., Telenius, H., Bragg, T., Chin, K., Clark, J., Jones, C., Lenoir, G. M., White, R. & Ponder, B. A. J. (1989) Linked markers flanking the gene for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Genomics*, 5, 199-203
- Napalkov, N., Loktionov, A., Likhachev, A., Anisimov, V., Zabezhinski, M. & Tomatis, L. (1987) Persistence of carcinogenic effect in intact progeny of mice treated transplacentally with 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Cancer Lett.*, 38, 231-234
- Napalkov, N. P., Anisimov, V. N., Likhachev, A. J. & Tomatis, L. (1989) 5-Bromodeoxyuridine-induced carcinogenesis and its modification by persistent estrus syndrome, unilateral nephrectomy, and X-irradiation in rats. *Cancer Res.*, 49, 318-323
- Narod, S. A., Sobol, H., Nakamura, Y., Calmettes, C., Baulieu, J. L., Bigorgne, J. C., Chabrier, G., Couette, J., de Gennes, J. L., Duprey, J., Gardet, P., Guillausseau, P. J., Guilloteau, D., Houdet, C., Lefebvre, J., Modigliani, E., Parmentier, C., Pugeat, M., Siame, C., Tourniaire, J., Vandroux, J. C., Vinot, J. M. & Lenoir, G. M. (1989) Linkage analysis of hereditary thyroid carcinoma with and without pheochromocytoma. *Hum. Genet.* (sous presse)
- Neal, G. E., Mandel, H. G., Manson, M. M. & Cabral, J. R. P. (1989) The increased formation of altered foci in the livers of aflatoxin B<sub>1</sub> treated partially hepatectomised rats resulting from ethoxyquin administration. *Toxicologist*, 9, 209
- Nectoux, J., Muir, C. S. & Parkin, D. M. (1989) Profil international du cancer. In: Zaridze, D. G., MacMahon, B. & Maclure, K. M., eds, *L'épidémiologie du cancer* [en russe] (sous presse)
- Negri, E., Piolatto, G., Pira, E., Decarli, A., Kaldor, J. & La Vecchia, C. (1989) Cancer mortality in a Northern Italian cohort of rubber workers. *Br. J. Ind. Med.* (sous presse)
- Ngendahayo, P., Mets, T., Bugingo, G. & Parkin, D. M. (1989) Le sarcome de Kaposi au Rwanda: aspects clinico-pathologiques et épidémiologiques. *Bull. Cancer*, 76, 383-394
- O'Neill, I. K., Castegnaro, M., Brouet, I. & Povey, A. C. (1987) Magnetic semipermeable polyethyleneimine microcapsules for monitoring of *N*-nitrosation in the gastrointestinal tract. *Carcinogenesis*, 8, 1469-1474
- O'Neill, I. K., Povey, A. C., Bingham, S., Brouet, I. & Béréziat, J.-C. (1988) Recoverable semipermeable microencapsulated DNA surrogates for monitoring the colorectal cavity; *in situ* effects of fibre/meat in human diets on benz[a]pyrene and possible endogenous crosslinking agents. In: Bartsch, H., Hemminki, K. & O'Neill, I. K., eds, *Methods for Detecting DNA Damaging Agents in Humans: Applications in Cancer Epidemiology and Prevention* (CIRC, Publication scientifique No. 89), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 107-112
- Ohshima, H. & Bartsch, H. (1988) Urinary *N*-nitrosamino acids as an index of exposure to *N*-nitroso compounds. In: Bartsch, H., Hemminki, K. & O'Neill, I. K., eds, *Methods for Detecting DNA Damaging Agents in Humans: Applications in Cancer Epidemiology and Prevention* (CIRC, Publication scientifique No. 89), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 83-91
- Ohshima, H., Friesen, M. & Bartsch, H. (1989) Identification in rats of *N*-nitrosonepeotic acid as

- a major urinary metabolite of the areca-nut alkaloid-derived nitrosamines, *N*-nitrosoguvacoline and *N*-nitrosoguvacine. *Cancer Lett.*, *44*, 211-216
- Ohshima, H., Friesen, M., Malaveille, C., Brouet, I., Hauteuille, A. & Bartsch, H. (1989) Formation of direct-acting genotoxic substances in nitrosated smoked fish and meat products: Identification of simple phenolic precursors and phenyldiazonium ions as reactive products. *Food Chem. Toxicol.*, *27*, 193-203
- Ohshima, H., Furihata, C., Matsushima, T. & Bartsch, H. (1989) Evidence of potential tumour-initiating and -promoting activities of hickory smoke condensate when given alone or with nitrite to rats. *Food Chem. Toxicol.* (sous presse)
- Ohshima, H., Pignatelli, B., Malaveille, C., Friesen, M., Calmels, S., Shuker, D., Muñoz, N. & Bartsch, H. (1988) Markers for intragastric nitrosamine formation and resulting DNA damage. In: Reed, P. I. & Hill, M. J., eds, *Gastric Carcinogenesis*, Amsterdam, Excerpta Medica, pp. 175-185
- Olaya, F. & Nectoux, J., eds (1987) *Le Cancer en Ardèche du Nord—Incidence 1983-1986*, Lyon, Centre international de recherche sur le cancer
- Paci, E., Buiatti, E., Constantini, A., Miligi, L., Pucci, N., Scarpelli, A., Petrioli, G., Simonato, L., Winkelmann, R. & Kaldor, J. (1989) Aplastic anaemia, leukaemia and other cancer mortality in a cohort of shoe workers exposed to benzene. *Scand. J. Work Environ. Health* (sous presse)
- Parfenov, Y. 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*, NS. 56-60
- Parkin, D. M. (1988) Surveillance of cancer. In: Eysenbosch, W. J. & Noah, N. D., eds, *Surveillance in Health and Disease*, Oxford, Oxford University Press, pp. 143-165
- Parkin, D. M. (1989) Cancer detection and screening: High risk groups. In: Veronesi, U., ed., *European Handbook of Surgical Oncology*, Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag (sous presse)
- Parkin, D. M. (1989) Trends in lung cancer incidence worldwide. *Chest* (sous presse)
- Parkin, D. M. & Coleman, M. P. (1989) Changes in diet and changes in cancer risk: observational studies. In: Hakama, M., Beral, V., Cullen, J. & Parkin, M., eds, *Evaluating Effectiveness of Primary Prevention of Cancer* (CIRC, Publication scientifique No. 103), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer (sous presse)
- Parkin, D. M., Läärä, E. & Muir, C. S. (1988) Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int. J. Cancer*, *41*, 184-187
- Parkin, D. M., Stiller, C. A., Draper, G. J. & Bieber, C. A. (1988) The international incidence of childhood cancer. *Int. J. Cancer*, *42*, 511-520
- Parkin, D. M., Stiller, C. A., Draper, G. J., Bieber, C. A., Terracini, B. & Young, H. L., eds (1988) *International Incidence of Childhood Cancer* (CIRC, Publication scientifique No. 87), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer
- Parkin, D. M., Nectoux, J., Stiller, C. A., & Draper, G. J. (1989) L'incidence des cancers de l'enfant dans le monde. *Pédiatrie* (sous presse)
- Pavenello, S., Rojas, M., Paleologo, M., Levis, A. G. & Alexandrov, K. (1989) Evidence for substantial formation of *r*-7,1-8-dihydroxy-*c*-9,10-oxy-7,8,9,10-tetrahydrobenz[*a*]pyrenedeoxyguanosine in human lymphocytes treated *in vitro* with benz[*a*]pyrene. *Carcinogenesis*, *10*, 945-947
- Percy, C. & Muir, C. S. (1989) The international comparability of cancer mortality data: results of an international death certificate study. *Am. J. Epidemiol.*, *129*, 934-946
- Petkova-Bocharova, T., Chernozemsky, I. N. & Castegnaro, M. (1988) Ochratoxin A in human blood in relation to Balkan endemic nephropathy and urinary system tumours in Bulgaria. *Food Addit. Contam.*, *5*, 299-301
- Petruzzelli, S., Camus, A.-M., Carrozzi, L., Ghelarducci, L., Rindi, M., Menconi, G., Angeletti, C. A., Ahotupa, M., Hietanen, E., Aitio, A., Saracci, R., Bartsch, H. & Giuntini, C. (1988) Long-lasting effects of tobacco smoking on pulmonary drug-metabolizing enzymes: A case-control study on lung cancer patients. *Cancer Res.*, *48*, 4695-4700
- Petruzzelli, S., DeFlora, S., Bagnasco, M., Hietanen, E., Camus, A.-M., Saracci, R., Izzotti, A., Bartsch, H. & Giuntini, C. (1989) Carcinogen metabolism studies in human bronchial and lung parenchymal tissues. *Am. Rev. Resp. Dis.* (sous presse)
- Péquignot, G., Crosignani, P., Terracini, B., Ascunze, N., Zubiri, A., Raymond, L., Estève, J. & Tuyns, A. J. (1988) A comparative study of smoking, drinking and dietary habits in population samples in France, Italy, Spain and Switzerland. III. Consumption of alcohol. *Rev. Santé Publ. Epidémiol.* (sous presse)
- Picot, A. & Castegnaro, M. (1989) Sécurité et prévention. II. Risques liés à la manipulation des produits cancérigènes. B. Liste réactualisée des principaux produits génotoxiques utilisés au laboratoire. *L'Actualité chimique*, janvier-février, 12-27
- Picot, A., Zajdela, F. & Castegnaro, M. (1989) Liste des produits génotoxiques utilisés au laboratoire. Paris, Institut national de recherche et de sécurité (sous presse)
- Pignatelli, B., Calmels, S., Malaveille, C., Ohshima, H., Muñoz, N. & Bartsch, H. (1989) Bactéries, nitrosation intragastrique et lésions précancéreuses de l'estomac. Compte rendu d'une réunion sur *Campylobacter pylori* à Nancy, janvier 1988 (sous presse)
- Pignatelli, B., Chen, C.-S., Thuillier, P. & Bartsch, H. (1989) An improved method for the analysis of total *N*-nitroso compounds (NOC) in biological matrices including human gastric juice. Proceedings of a symposium 'The significance of *N*-nitrosation of drugs', Titisee, (RF d'Allemagne) septembre 1988 (sous presse)
- Pignatelli, B., Chen, C.-S., Thuillier, P. & Bartsch, H. (1989) Group-selective determination of total *N*-

- nitroso compounds (NOC) in nitrate-containing human urine samples. *Analyst* (sous presse)
- Pignatelli, B., Malaveille, C., Friczen, M., Haute-feuille, A. & Bartsch, H. (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.*, **25**, 669–680
- Pignatelli, B., Richard, I., Bourgade, M.-C. & Bartsch, H. (1987) Improved group determination of total *N*-nitroso compounds in human gastric juice by chemical denitrosation and thermal energy analysis. *Analyst*, **112**, 945–949
- Poirier, S., Hubert, A., De-Thé, G., Ohshima, H., Bourgade, M.-C. & Bartsch, H. (1987) Occurrence of volatile nitrosamines in food samples collected in three high-risk areas for nasopharyngeal carcinoma. 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 No. 84), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 415–422
- Povey, A. C. & O'Neill, I. K. (1988) A microencapsulated target system capable of intercepting labile metabolites formed *in situ* within the intestinal lumen. In: *Gnotobiology and its Applications*, Lyon, Editions Fondation Marcel Mérieux, pp. 157–159
- Povey, A. C., Bingham, S., Brouet, I., Béréziat, J.-C. & O'Neill, I. K. (1987) The effect of fibre and meat in human diets upon binding of benz(a)pyrene metabolites *in vivo* to magnetic polyethylenimine (PEI) microcapsules. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **28**, 110
- Povey, A. C., Godeneche, D. & O'Neill, I. K. (1988) Time-dependent distribution and excretion of radio-labelled semi-permeable, stable magnetic microcapsules. *J. Pharm. Pharmacol.*, **40**, 431–433
- Povey, A. C., Nixon, J. R. & O'Neill, I. K. (1987) Membrane formation and characterization of semi-permeable polyhexamethyleneterephthalamide microcapsules containing polyethylenimine (PEI) for trapping carcinogens. *J. Microencaps.*, **4**, 299–314
- Rahimtula, A. D., Béréziat, J.-C., Bussacchini-Griot, V. & Bartsch, H. (1988) Lipid peroxidation as a possible cause of ochratoxin A toxicity. *Biochem. Pharmacol.*, **37**, 4469–4477
- Rahimtula, A. D., Castegnar, M., Béréziat, J.-C., Bussacchini-Griot, V., Broussolle, L., Michelon, J. & Bartsch, H. (1989) Lipid peroxidation as a possible cause of ochratoxin A toxicity. In: Bach, P. H. & Lock, E. A., eds, *Nephrotoxicity: Extrapolation from in vitro to in vivo, and Animals to Man*, New York, Plenum Press, pp. 617–622
- Raymond, L., Infante, F., Tuyns, A. J. & Lowenfels, A. B. (1987) Alimentation et cancer du pancréas. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, **11**, 488–492
- Riboli, E. (1987) Epidemiology of colorectal cancer and diet. In: Hill, M. & Faivre, J., eds, *Colorectal Cancer: Etiology, Prevention and Early Diagnosis*, Amsterdam, Elsevier, pp. 49–60
- Riboli, E. (1987) Questionnaire used in the International Study on Exposure to Other People's Smoke and Urinary Cotinine Levels in Nonsmokers. In: O'Neill, I. K., Brunemann, K. D., Dodet, B. & Hoffmann, D., eds, *Environmental Carcinogens. Methods of Analysis and Exposure Measurement*, Vol. 9, *Passive Smoking* (CIRC, Publication scientifique No. 81), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 353–372
- Riboli, E. (1989) Methodological issues in the investigation of diet and cancer in humans. In: Miller, A. B., ed., *Diet and the Aetiology of Cancer* (ESO Monograph Series), Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, pp. 55–63
- Riboli, E. & Saracci, R., eds, (1988) *Diet, Hormones and Cancer: Methodological Issues for Prospective Studies* (CIRC, Rapport technique No. 4), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer
- Riboli, E., Péquignot, G., Repetto, F., Axerio, M., Raymond, L., Boffetta, P., Zubiri, A., Del Moral, A., Estève, J. & Tuyns, A. J. (1988) A comparative study of smoking, drinking and dietary habits in population samples in Italy, Spain, Switzerland and France: I. Study design and dietary habits. *Rev. Epidemiol. Santé Publ.*, **36**, 151–165
- Riboli, E., Rönholm, M. & Saracci, R. (1987) Biological markers of diet. *Cancer Surveys*, **6**, 685–718
- Robertson, J., Boyle, P. & Imrie, C. W. (1988) Patients with ampullary carcinoma are prone to other malignant tumours. *Br. J. Cancer*, **58**, 216–218
- Rousset, F., Billaud, M., Figdor, C., Blanchard, D., Lenoir, G. M., Spitz, H. & de Vries, J. E. (1989) IL-4 induces LFA-1 and LFA-3 expression on Burkitt's lymphoma cell lines: Requirement of LFA-1 activation for induction of homotypic cell adhesions. *J. Immunol.*, **143**, 1490–1498
- Saracci, R. (1987) The interactions of tobacco smoking and other agents in cancer etiology. *Epidemiol. Rev.*, **9**, 175–193
- Saracci, R. (1988) Prospective studies on diet and cancer: reasons and opportunities for international collaboration. In: Riboli, E. & Saracci, R., eds, *Diet, Hormones and Cancer: Methodological Issues for Prospective Studies* (CIRC, Rapport technique No. 4), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 1–11
- Saracci, R. (1989) The health hazards of man-made mineral fibers. In: Mohr, U., ed., *Assessment of Inhalation Hazards*, Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag (sous presse)
- Saracci, R. & Riboli, E. (1989) Passive smoking and lung cancer: Current evidence and ongoing studies at the International Agency for Research on Cancer. *Mutat. Res.*, **222**, 117–127
- Sasco, A. (1988) Cancer risk in biology laboratory workers. In: *Proceedings 1988 European Meeting of the Toxicology Forum*, Lyon, 1988, pp. 215–222
- Sasco, A. J. (1988) Etiologic and prevented fractions in case-control studies for the evaluation of screen-

- ing (letter to the editor). *J. Clin. Epidemiol.*, 41, 809-811
- Sasco, A. J. (1988) Lead time and length bias in case-control studies for the evaluation of screening (letter to the editor). *J. Clin. Epidemiol.*, 41, 103-104
- Sasco, A. J. (1988) Screening for lung cancer. In: Lapis, K. & Eckhardt, S., eds, *Epidemiology, Diagnosis, Prevention. Lectures and Symposia of the 14th International Cancer Congress, Budapest, 1986*, Vol. 6, Budapest, Akademiai Kiado, pp. 177-185
- Sasco, A. J. (1989) Risques pour la santé dans les laboratoires de recherche biomédicale. In: Fridman, W. H., ed., *Risques liés à la manipulation des produits mutagènes et génotoxiques* (Bulletin Officiel No. 89, 8 bis), Paris, Ministère de la solidarité, de la santé et de la protection sociale
- Sasco, A. J. (1989) Migrations et cancers. *Rev. Med. Int.* (sous presse)
- Sasco, A. J. (1989) Risques pour la santé dans les laboratoires de recherche biomédicale. Le point sur les connaissances épidémiologiques actuelles. *Médecine/Science* (sous presse)
- Sasco, A. J., Van der Elst, P. & Dalla-Vorgia, P. (1989) *Etude comparative des législations anti-tabac dans les pays de la Communauté économique européenne* (Rapport technique CIRC-CEE) (sous presse)
- Saul, C., Crespi, M., Braga, N., Victora, C. G. & Muñoz, N. (1987) Lésions peptiques de la muqueuse gastro-duodénale chez des volontaires participant à un programme d'investigation endoscopique [en portugais]. *Revista Brasileira de Medicina*, 44, 265-268
- Scully, C., Boyle, P. & Prime, S. (1989) Oral cancer (editorial). *Lancet*, ii, 311-312
- 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 (EBNA2) in different groups of individuals. *Int. J. Cancer*, 40, 349-353
- Shao, Y. M., Poirier, S., Ohshima, H., Malaveille, C., Zeng, Y., de Thé, G. & Bartsch, H. (1988) Epstein-Barr virus activation in Raji cells by extracts of preserved food from high risk areas for nasopharyngeal carcinoma. *Carcinogenesis*, 9, 1455-1457
- Shiba, Y., Yamasaki, H. & Kanno, Y. (1987) Tumor-promoting phorbol esters, but not carcinogens, rapidly inhibit bud formation in hydra. *Roux's Arch. Develop. Biol.*, 196, 445-449
- Shuker, D. E. G. (1987) Determination of urinary alkylated nucleic acid bases by immunoassay. *Br. J. Cancer*, 56, 191-192
- Shuker, D. E. G. (1987) Reliable exposure assessment. *Nature*, 329, 582-583
- Shuker, D. E. G. (1988) Determination of N7-methylguanine by immunoassay. In: Bartsch, H., Hemminki, K. & O'Neill, I. K., eds, *Methods for Detecting DNA Damaging Agents in Humans: Applications in Cancer Epidemiology and Prevention* (CIRC, Publication scientifique No. 89), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 296-300
- Shuker, D. E. G. (1989) Detection of adducts arising from human exposure to N-nitroso compounds. *Cancer Surveys*, 8, No. 2 (sous presse)
- Shuker, D. E. G. (1989) Nucleic acid-carcinogen adducts in human dosimetry. *Arch. Toxicol.* (sous presse)
- Shuker, D. E. G. & Farmer, P. B. (1988) Urinary excretion of 3-methyladenine in humans as a marker of nucleic acid methylation. In: Bartsch, H., Hemminki, K. & O'Neill, I. K., eds, *Methods for Detecting DNA Damaging Agents in Humans: Applications in Cancer Epidemiology and Prevention* (CIRC, Publication scientifique No. 89), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 92-96
- Siemiątycki, J., Wacholder, S., Dewar, R., Cardis, E. & Greenwood, C. (1988) The degree of confounding bias related to smoking, ethnic group and socio-economic status in estimates of the associations between occupation and cancer. *J. Occup. Med.*, 30, 617-625
- Sierra, R., Parkin, D. M. & Muñoz Leiva, G. (1989) Cancer in Costa Rica. *Cancer Res.*, 49, 717-724
- Sierra, R., Parkin, D. M., Barrantes, R., Bieber, C. A., Muñoz Leiva, G. & Muñoz Calero, N. (1988) *Cancer in Costa Rica* (CIRC, Rapport technique No. 1), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer
- Simonato, L., Baris, I., Saracci, R., Skidmore, J. & Winkelmann, R. (1989) Relation of environmental exposure to erionite fibres to the risk of respiratory cancer. In: Bignon, J., Peto, J. & Saracci, R., eds, *Non-occupational Exposure to Mineral Fibres* (CIRC, Publication scientifique No. 90), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 398-405
- Simonato, L., Fletcher, A. C., Cherric, J., Andersen, A., Bertazzi, P., Bolander, A. M., Charnay, N., Claude, J., Estève, J., Frenzel-Beyme, R., Gardner, M. J., Jensen, O., Olsen, J., Saracci, R., Teppo, L., Westerholm, P., Winkelmann, R., Winter, P. D. & Zochetti, C. (1988) Mortality among a cohort of man-made mineral fibres (MMMf) production workers in seven countries: extension of the follow-up until 1982. *Ann. Occup. Hyg.*, 32, 725-734
- Simonato, L., Vincis, P. & Fletcher, A. C. (1988) Estimates of the proportion of lung cancer attributable to occupational exposure. *Carcinogenesis*, 9, 1159-1165
- Skare, J., Grierson, H. L., Sullivan, J. L., Nussbaum, R. L., Purtilo, D. T., Sylla, B. S., Lenoir, G. M., Reilly, D. S., White, B. N. & Milunsky, A. (1989) Linkage analysis of seven kindreds with the X-linked lymphoproliferative syndrome confirms that the XLP locus is near DXS42 and DXS37. *Hum. Genet.*, 82, 354-358
- Smans, M., Boyle, P. & Muir, C. S. (1989) Cancer mortality atlas of the European Economic Community. In: Boyle, P., Muir, C. & Grundmann, E.,

- eds, *Cancer Mapping* (Recent Results in Cancer Research Vol. 114), Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag, pp. 253-268
- Smith, A. G., Francis, J. E., Carthew, P., Manson, M. M. & Cabral, J. R. P. (1989) Carcinogenicity of iron with hexachlorobenzene in C57BL/10SCSN mice. *Toxicologist*, *9*, 209
- Smith, G. A., Dinsdale, D., Cabral, J. R. P. & Wright, A. L. (1987) Goitre and wasting induced in hamsters by hexachlorobenzene. *Arch. Toxicol.*, *60*, 343-349
- Sobol, H., Narod, S. A., Nakamura, Y., Boneu, A., Calmettes, C., Chadenas, D., Charpentier, G., Chatal, J. F., Dupond, J. L., Delepine, N., Delisle, M. J., Gardet, P., Godefroy, H., Guillausseau, P. J., Guillausseau-Scholer, C., Houdent, C., Lalau, J. D., Mace, G., Parmentier, C., Soubrier, F., Tourniaire, J., & Lenoir, G. M. (1989) The screening for multiple endocrine neoplasia type 2A by DNA polymorphism analysis. *New Engl. J. Med.*, *321*, 996-1001
- Sobol, H., Salvetti, A., Bonnardel, C. & Lenoir, G. M. (1988) Screening multiple endocrine neoplasia type 2A families using DNA markers. *Lancet*, *i*, 62
- Srivistanakul, P., Sontipong, S., Chotiwan, P. & Parkin, D. M. (1988) Liver cancer in Thailand. Temporal and geographic variations. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, *3*, 413-420
- Ståhlberg, M.-R., Hietanen, E. & Mäki, M. (1988) Mucosal biotransformation rates in the small intestine of children. *Gut*, *29*, 1058-1063
- Steinitz, R., Parkin, D. M., Young, J. L., Bieber, C. A. & Katz, L., eds (1989) *Cancer Incidence in Jewish Migrants to Israel, 1961-1981* (CIRC, Publication scientifique No. 98), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer (sous presse)
- Sundqvist, K., Liu, Y., Nair, J., Bartsch, H., Arvidson, K. & Grafström, R. C. (1988) Cytotoxic and genotoxic effects of aurea nut-related compounds in cultured human buccal epithelial cells. *Cancer Res.* (sous presse)
- Sylla, B. S., Wang, Q., Hayoz, D., Lathrop, G. M. & Lenoir, G. M. (1989) Multipoint linkage mapping of the Xq25-q26 region in a family affected by the X-linked lymphoproliferative syndrome. *Clinical Genetics*, *36* (sous presse)
- Szajnert, M. F., Saule, S., Bornkamm, G. W., Wajzman, H., Lenoir, G. M. & Kaplan, J. C. (1987) Clustered somatic mutations in and around first exon of non-rearranged c-myc in Burkitt lymphoma with t(8;22) translocation. *Nuc. Acids Res.*, *15*, 4553-4565
- The Gambia Hepatitis Study Group (1989) Hepatitis B vaccine in the expanded programme of immunisation: the Gambian experience. *Lancet*, *i*, 1057-1060
- Thurnham, D. I., Muñoz, N., Lu, J. B., Wahrendorf, J., Zheng, S.-F., Hambidge, K. M. & Crespi, M. (1988) Nutritional and haematological status of Chinese farmers: the influence of 13.5 months treatment with riboflavin, retinol and zinc. *Eur. J. Clin. Nutr.*, *42*, 647-660
- Tomatis, L. (1987) An efficient primary prevention of cancer requires an integrated approach: Muhlbock Memorial Lecture. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, *23*, 1571-1575
- Tomatis, L. (1987) L'identification des facteurs de risque de cancer et les possibilités de prévention [en russe]. *Vopr. Oncol.*, XXXIII (12), 3-12
- Tomatis, L. (1988) Cancro professionale: rassegna storica e occasione attuali di prevenzione. *Medicine dei Lavatori*, *9*, 135-147
- Tomatis, L. (1988) Contro l'epatite in Gambia. *Cooperazione*, *76*, 47-48
- Tomatis, L. (1988) Environmental cancer risk factors (a review). *Acta Oncologica*, *27*, 1-8
- Tomatis, L. (1988) Prenatal carcinogenesis. In: Kakunaga, T., Sugimura, T., Tomatis, L. & Yamasaki, H., eds, *Cell Differentiation, Genes and Cancer* (CIRC, Publication scientifique No. 92), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 121-132
- Tomatis, L. (1988) The contribution of the IARC Monographs program to the identification of cancer risk factors. In: Maltoni, C. & Selikoff, I. J., eds, *Living in a Chemical World—Occupational and Environmental Significance of Industrial Carcinogens* (Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 534), New York, New York Academy of Sciences, pp. 31-38
- Tomatis, L. (1989) Factores de riesgo ambientales en el cáncer. *Revisión Oncología*, *5*, 221-230
- Tomatis, L. (1989) Overview on perinatal and multigeneration carcinogenesis. In: Napalkov, N. P., Rice, J. M., Tomatis, L. & Yamasaki, H., eds, *Perinatal and Multigeneration Carcinogenesis* (CIRC, Publication scientifique No. 96, Lyon), Centre international de recherche sur le cancer, pp. 1-16
- Tomatis, L., Aitio, A., Wilbourn, J. & Shuker, L. (1989) Human carcinogens so far identified. *Jpn J. Cancer Res.* (sous presse)
- Tomatis, L., Turusov, V. S., Cardis, E. & Cabral, J. R. P. (1989) Tumour incidence in the progeny of male rats exposed to ethylnitrosourea before mating. *Mutat. Res.* (sous presse)
- Toniolo, P., Riboli, E., Protta, F., Charrel, M. & Cappa, A. P. M. (1989) Calorie-providing nutrients and risk of breast cancer. *J. Natl Cancer Inst.*, *81*, 278-286
- Touraine, J. L., Deteix, P., El Yafi, M., Traeger, J., Dubernard, J. M., LeFrançois, N., Lenoir, G. & de-Thé, G. (1987) Virus-induced lymphomas in transplant patients under immunosuppressive therapy. *Transplantation Proceedings*, Vol. XIX, pp. 4087-4088
- Trillet, V., Wang, Q., Moro, D., Mornex, J. F., Brambilla, E., Brambilla, C., Brune, J. & Lenoir, G. M. (1989) Molecular analysis on primary lung cancer biopsies: feasibility of a systematic approach. *Bull. Cancer* (sous presse)
- Turc-Carel, C., Aurias, A., Mugneret, F., Lizard, S., Sidaner, I., Volk, C., Thiery, J.-P., Olschwang, S., Philip, I., Berger, M. P., Philip, T., Lenoir, G. M., & Mazabraud, A. (1988) Chromosomes in Ewing's



- sarcoma. I. An evaluation of 85 cases and remarkable consistency of t(11;22)(q24;q12). *Cancer Genet. Cytogenet.*, 32, 229-238
- Turusov, V. S. (1988) Histogénèse des neurinomes induits chez des rats par l'éthylnitroso-urée [en russe]. *Vopr. Oncol. (URSS)*, 34, 699-704
- Turusov, V. S. & Cabral, J. R. P. (1988) Histogénèse des tumeurs de l'endocarde chez les rats [en russe]. *Exp. Oncol. (URSS)*, 10 (1), 23-27
- Turusov, V. & Cardis, E. (1988) Review of experiments on multigeneration carcinogenicity: design, experimental models and analysis. In: Napalkov, N. P., Rice, J. M., Tomatis, L. & Yamasaki, H., eds, *Perinatal and Multigeneration Carcinogenesis* (CIRC, Publication scientifique No. 96), pp. 105-120
- Turusov, V., Tomatis, L., Cabral, R., Cardis, E. & Tiutiunnik, N. F. (1988) Transzygotic carcinogenic effect of nitrosoethylurea in rats. *Exp. Oncol. (Kiev)*, 10 (3), 25-28
- Turusov, V. S., Cardis, E., Tomatis, L. & Cabral, J. R. P. (1989) Tumour incidence in the progeny of male rats exposed to ethylnitrosourea before mating. *Exp. Oncol. (Kiev)* (sous presse)
- Tuyns, A. J. (1987) Cancer risks derived from alcohol. *Med. Oncol. Tumour Pharmacol.*, 4, 241-244
- Tuyns, A. J. (1988) Beer consumption and rectal cancer. *Rev. Epidémiol. Santé Publ.*, 36, 144-145
- Tuyns, A. J. (1988) Drinking sensibly. *Br. J. Addict.*, 83, 35-43
- Tuyns, A. J. (1988) Prévention des cancers induits par l'alcool et le tabac. *Encycl. Med. Chir. (Paris)*, 1-5
- Tuyns, A. J. (1988) Salt and gastrointestinal cancer. *Nutr. Cancer*, 11, 229-232
- Tuyns, A. J. (1989) Tobacco, alcohol and diet as cancer risk factors, with particular reference to cancer of the upper aero-digestive tract. In: Maskens, A. P., Molimard, R., Preussman, R. & Wilmer, J. W., eds., *Tobacco and Cancer: Perspectives in Preventive Research*, Amsterdam, Elsevier, pp. 131-134
- Tuyns, A. J. & Péquignot, G. (1989) Alcohol, cirrhosis and cancer. The dose-response relationship. Practical implications. In: Waahlberg, R. B., ed., *Prevention and Control/Realities and Aspirations*, Vol. IV, Oslo, National Directorate for the Prevention of Alcohol and Drug Problems, pp. 671-673
- Tuyns, A. J. & Péquignot, G. (1989) Recent findings on alcohol use in relation to laryngeal cancer in four latin European countries. In: Waahlberg, R. B., ed., *Prevention and Control/Realities and Aspirations*, Vol. IV, Oslo, National Directorate for the Prevention of Alcohol and Drug Problems, pp. 674-683
- Tuyns, A. J., Haelterman, M. & Kaaks, R. (1987) Colorectal cancer and the intake of nutrients: Oligosaccharides are a risk factor, fats are not: A case-control study in Belgium. *Nutr. Cancer*, 10, 181-196
- Tuyns, A. J., Estève, J., Raymond, L., Berrino, F., Benhamou, E., Boffetta, P., Crosignani, P., Del Moral, A., Lehmann, W., Merletti, F., Péquignot, G., Riboli, E., Sancho-Garnier, H., Terracini, B., Zubiri, A. & Zubiri, L. (1988) Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol. *Int. J. Cancer*, 41, 483-491
- Tuyns, A. J., Kaaks, R. & Haelterman, M. (1988) Colorectal cancer and the consumption of foods: A case-control study in Belgium. *Nutr. Cancer*, 11, 189-204
- Vainio, H. (1987) Occupational cancer prevention. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 113, 403-412
- Vainio, H., Parkin, D. M. & Tomatis, L. (1989) Cancer. In: Lambo, T. & Day, S. B., eds, *Issues in International Health*, New York, Plenum Press (sous presse)
- Van Benthem, J., Wild, C. P., Vermeulen, E., Winterwerp, H. H. K., Den Engelse, L. & Scherer, E. (1988) Immunocytochemical localization of DNA adducts in rat tissues following treatment with N-nitrosomethylbenzylamine. In: Bartsch, H., Hemminki, K. & O'Neill, I. K., eds, *Methods for Detecting DNA Damaging Agents in Humans: Applications in Cancer Epidemiology and Prevention* (CIRC, Publication scientifique No. 89), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 102-106
- Van der Esch, E. P., Muir, C. S., Nectoux, J., Macfarlane, G., Maisonneuve, P., Bharucha, H., Briggs, J., Cooke, R. A., Dempster, A. G., Essex, W. B., Hofer, P. A., Hood, A. F., Ironside, P., Larsen, T. E., Little, J. H., Philipps, R., Pfau, R. S., Prade, M., Pozharisski, K. M., Rilke, F. & Schafner, K. (1989) Temporal change in diagnostic criteria as a cause of the increase of malignant melanoma over time is unlikely. *Int. J. Cancer* (sous presse)
- Viladiu, P. & Bosch, F. X. (1987) Les enjeux de la recherche épidémiologique [en espagnol]. *Medicina Integral*, 10, 84-90
- Villard-Mackintosh, L., Coleman, M. P. & Vessey, M. P. (1988) The completeness of cancer registration in England: an assessment from the Oxford-FPA contraceptive study. *Br. J. Cancer*, 58, 507-511
- Vineis, P., Fletcher, A. & Simonato, L. (1987) Estimates of the proportion of lung cancer attributable to occupation. *Scand. J. Work Environ. Health*, 13, 158
- Wahrendorf, J., Muñoz, N., Lu, J. B., Thurnham, D. I., Crespi, M. & Bosch, F. X. (1988) Blood, retinol and zinc riboflavin status in relation to precancerous lesions of the esophagus: findings from a vitamin intervention trial in the People's Republic of China. *Cancer Res.*, 48, 2280-2283
- 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., Brunemann, K. D., Dodet, B. & Hoffmann, D., eds, *Environmental Carcinogens—Methods of Analysis and Exposure Measurement*, Volume 9, *Passive Smoking* (CIRC, Publication scientifique No. 81), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 87-103

- 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.*, **43**, 126-134
- Wild, C. P., Chapot, B. & Montesano, R. (1988) Highly specific aflatoxin (AF) antibodies recognise antigenic epitopes on human serum albumin obtained from populations exposed to aflatoxin. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **29**, 259
- Wild, C. P., Chapot, B., Scherer, E., Den Engelse, L. & Montesano, R. (1988) Application of antibody methods to the detection of aflatoxin in human body fluids. In: Bartsch, H., Hemminki, K. & O'Neill, I. K., eds, *Methods for Detecting DNA Damaging Agents in Humans: Applications in Cancer Epidemiology and Prevention* (CIRC, Publication scientifique No. 89), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 67-74
- Wild, C. P., Degan, P., Brésil, H., Serres, M., Montesano, R., Gershanovitch, M. & Likhachev, A. (1988) Quantitation of 7-methyldeoxyguanosine (7-medG) in peripheral blood cell DNA after exposure to methylating agents. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **29**, 260
- Wild, C. P., Jiang, Y. Z., Montesano, R., Parkin, M., Khat, M. & Srivatanakul, P. (1989) Correlation study of aflatoxin exposure and liver cancer incidence in five geographical regions of Thailand. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **30**, 317
- 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*, **40**, 328-333
- Wild, C. P., Stich, H. F. & Montesano, R. (1989) Presence of alkylated DNA in oral mucosal cells from cigarette smokers. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **30**, 318
- Wilson, V. L., Weston, A., Manchester, D. K., Trivers, G. E., Roberts, D. W., Kadlubar, F. F., Wild, C. P., Montesano, R., Willey, J. C., Mann, D. L. & Harris, C. C. (1989) Alkyl and aryl carcinogen adducts detected in human peripheral lung. *Carcinogenesis* (sous presse)
- Wilson, V. L., Weston, A., Manchester, D. K., Trivers, G. E., Roberts, D. W., Kadlubar, F. F., Serres, M., Wild, C. P., Montesano, R., Willey, J. C., Mann, D. L. & Harris, C. C. (1988) Alkyl and aryl carcinogen DNA adducts detected in human peripheral lung. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **29**, 261
- Yamasaki, H. (1987) La cancérogénèse comme résultat d'une disruption de la société cellulaire [en japonais] *Oncologia*, **20**, 57-70
- 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* (Banbury Report No. 25), Cold Spring Harbor, CSH Press, pp. 297-309
- Yamasaki, H. (1988) Multi-stage carcinogenesis: Implications for risk estimation. *Cancer Metastasis Rev.*, **7**, 5-18
- Yamasaki, H. (1988) Role of gap-junctional intercellular communication in malignant cell transformation. In: Hertzberg, E. L. & Johnson, R. G., eds, *Gap Junctions* (Modern Biology, Vol. 7), New York, Alan R. Liss, pp. 449-465
- Yamasaki, H. (1988) Tumor promotion: from the view point of cell society. In: Iversen, O. H., ed., *Theories of Carcinogenesis*, New York, Hemisphere, pp. 143-157
- Yamasaki, H. (1989) Molecular and cellular mechanisms of multistage carcinogenesis: role of oncogenes and intercellular communication. In: Galli, C. L., Marinovich, M. & Hensby, C. N., eds, *Skin Pharmacology and Toxicology*, New York, Plenum Press (sous presse)
- Yamasaki, H. (1989) Role of cell-cell communication in tumour suppression. In: Klein, G., ed., *Tumor Suppression*, New York, Marcel Dekker (sous presse)
- Yamasaki, H. (1989) Short-term assays to detect tumor-promoting activity of environmental chemicals. In: Slaga, T. J., Klein-Szanto, A. J. P., Boutwell, R. K., Stevenson, D. E., Spitzer, H. L. & D'Motto, B., eds, *Skin Carcinogenesis: Mechanisms and Human Relevance* (Progress in Clinical and Biological Research, Vol. 298), New York, Alan R. Liss, pp. 265-279
- Yamasaki, H. & Fitzgerald, D. J. (1988) The role of selective junctional communication in cell transformation. In: Langenbach, R., Barrett, J. C. & Elmore, E., eds, *Tumor Promoters, Biological Approaches for Mechanistic Studies and Assay Systems*, New York, Raven Press, pp. 131-147
- Yamasaki, H. & Fitzgerald, D. J. (1989) Possible role of selective gap junctional intercellular communication in multistage carcinogenesis. In: Moolgavkar, S. & Thomsen, D., eds, *Scientific Issues in Quantitative Cancer Risk Assessment*, Boston, Birkhauser (sous presse)
- Yamasaki, H. & Katoh, F. (1988) Further evidence for the involvement of gap-junctional intercellular communication in induction and maintenance of transformed foci in BALB/c 3T3 cells. *Cancer Res.*, **48**, 3490-3495
- Yamasaki, H. & Katoh, F. (1988) Novel method for selective killing of transformed rodent cells through intercellular communication, with possible therapeutic applications. *Cancer Res.*, **48**, 3203-3207
- Yamasaki, H. & Mesnil, M. (1987) Cellular communication in cell transformation. In: Milman, H. A. & Elmore, E., eds, *Biochemical Mechanisms and Regulation of Intercellular Communication in Toxicology*, Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishing, pp. 181-207
- Yamasaki, H., Hollstein, M., Cabral, J. R. P. & Tomatis, L. (1989) Role of oncogene activation during prenatal (transplacental) initiation and postnatal promotion of mouse skin tumours. In: Napalkov, N. P., Rice, J. M., Tomatis, L. & Yamasaki, H., eds, *Perinatal and Multigeneration Carcinogenesis* (CIRC, Publication scientifique No. 96), pp. 221-237
- Yamasaki, H., Enomoto, K., Fitzgerald, D. J., Mes-

- nil, M., Katoh, F. & Hollstein, M. (1988) Role of intercellular communication in the control of critical gene expression during multistage carcinogenesis. In: Kakunaga, T., Sugimura, T., Tomatis, L. & Yamasaki, H., eds, *Cell Differentiation, Genes and Cancer* (CIRC, Publication scientifique No. 92), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 57-75
- Yamasaki, H., Hollstein, M., Cabral, J. R. P., Martel, N., Galendo, D. & Tomatis, L. (1987) Activation of *H-ras* gene in mouse skin tumors produced by transplacental initiation and postnatal promotion. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 28, 148
- Yamasaki, H., Hollstein, M., Hamel, E., Girolodi, L., Rivedal, E., Sanner, T. & Kakunaga, T. (1988) Use of cell variants to study the molecular and cellular determinants of tumor promotion. In: Colburn, N., Moses, H. & Stanbridge, E., eds, *Growth Factors, Tumor Promoters, and Cancer Genes*, New York, Alan R. Liss, pp. 283-293
- 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*, 40, 818-822
- Yamasaki, H., Hollstein, M., Mesnil, M., Martel, N. & Aguelon, A. M. (1987) 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.*, 47, 5658-5664
- Zaridze, D. G. & Boyle, P. (1989) Colorectal cancer: descriptive epidemiology. In: Zatonski, W. & Boyle, P., eds, *Cancer: Descriptive Epidemiology through Prevention*, Varsovie, Interpresse (sous presse)
- Zhang, Z.-F., Parkin, D. M., Yu, S.-Z., Estève, J. & Yang, X.-Z. (1989) Risk factors for cancer of the cervix in a rural Chinese population. *Int. J. Cancer*, 43, 762-767
- Zhang, Z. F., Parkin, D. M., Yu, S. Z., Estève, J., Yang, X. Z. & Day, N E. (1989) Cervical screening attendance and its effectiveness in a rural population in China. *Cancer Detec. Prev.*, 13, 337-342

## INDEX DES COLLABORATEURS EXTERIEURS

- Abid, L., 153  
Adami, H.-O., 78  
Agapitos, M., 70  
Ahlbom, A., 82  
Ahlendorf, W., 13  
Ahrens, W., 18  
Aiuti, F., 107  
Alexander, F., 86  
Alihonou, E., 70  
Alizon, M., 181  
Alonso de Ruiz, P., 67  
Alsay, N., 152  
Alvarez, N., 65, 113  
Amos, C., 95  
Andersen, A., 14, 15  
Anderson, K., 15  
Anderson, L.H., 159  
Anh, Pham Hoang, 152  
Aristizabal, N., 67, 70, 185  
Arvela, P., 98  
Ascunce, N., 62, 67, 70, 184  
Ashwell, M., 170  
Assouline, D., 21  
Astrup-Jensen, A., 15  
Bach, F., 152  
Baghurst, P., 80  
Band, P., 19  
Barek, J., 175  
Baris, Y.I., 12  
Baur, H.-J., 157  
Bayo, S., 6, 70, 152  
Beaune, P., 127  
Becher, H., 16  
Beck, B., 13  
Becker, N., 15  
Becking, G., 186  
Bell, J., 19  
Belli, S., 14  
Benhamou, E., 62, 161  
Benhamou, S., 18  
Benito, E., 89, 184  
Beral, V., 47, 112  
Berg, J.W., 158  
Berglund, G., 87  
Berrino, F., 62, 87  
Bertazzi, P., 16  
Bharucha, H., 77  
Bhide, S.V., 34, 36  
Bianchi, N., 186  
Bignami, M., 144  
Bille, H., 159  
Bingham, S., 168  
Biocca, M., 15  
Birch, J.M., 11, 86  
Blair, V., 81  
Blettner, M., 18  
Bobin, J.-Y., 70  
Bornkamm, G.W., 30, 115  
Borras, J., 75, 184  
Bos, J., 123, 124  
Boutron, M.C., 163  
Boyle, J.M., 130  
Bréart, G., 185  
Breslow, N., 186  
Briggs, J., 77  
Bron, D., 23  
Buckley, J., 86  
Bueno de Mesquita, H.B.,  
16, 80, 83  
Buiatti, E., 9, 187  
Burny, A., 181  
Cairns, J., 185  
Callmer, E., 87  
Calmettes, C., 94  
Caporaso, N., 76  
Carde, P., 23  
Carpenter, L., 48  
Cartwright, R.A., 21, 84  
Casas, M., 57  
Castelletto, R., 59  
Cayolla da Motta, L., 184  
Cebrián, M., 186  
Cham, K., 107  
Chen, J.-S., 25  
Cherif Mokhtar, H., 70  
Chernozemsky, I.N., 43  
Chetsanga, C., 152  
Chieco-Bianchi, L., 107  
Choi, N.W., 21, 80, 81, 82  
Cicovic, D., 159  
Cislaghi, C., 159  
Clarke, E.A., 21  
Claude, J., 15, 31, 59  
Clavel, F., 87  
Clayton, D., 161, 185, 187  
Coebergh, J.W., 11  
Coggon, D., 16  
Colimon, K., 186  
Collet, J.-P., 84  
Collette, H., 83, 87  
Companys, A., 74  
Cooke, R.A., 77  
Cooper, D.P., 130  
Cordier, S., 81  
Cornee, J., 89  
Correa, P., 25, 59, 63, 65,  
181, 184, 186  
Cortinas de Nava, C., 186  
Cotter, M., 63  
Cova, L., 41  
Cowper, G., 47  
Crespi, M., 59, 63  
Croasdale, M., 161  
Cuello, C., 186  
Cullen, J.W., 112  
Cuzick, J., 21, 86  
Darby, S.C., 18  
Dargent, D., 70  
Daudt, A., 61  
Day, N.E., 21, 91, 185  
De Flora, S., 101  
de Stefani, E., 9, 59, 75, 181  
de Waard, F., 83  
de-Thé, G., 30, 181  
del Moral, A., 62  
Delendi, M., 11  
De Méo, M., 174, 175  
Dempster, A.G., 77  
DiGiovanni, J., 137  
Doneux, A., 159  
Douglas, A., 48  
Draper, G.J., 9, 11, 23, 47,  
86  
Duffy, S.W., 91  
Dumenil, G., 174  
Durako, S.J., 23  
Eberle, G., 165  
Ellen, G., 172  
Ellison, T.D., 186  
Elorrieta, J.I., 184  
Elwood, J.M., 85, 185  
Engholm, G., 14  
English, D., 164  
Enomoto, K., 148  
Eremin, O., 91  
Errezola, M., 74  
Escolar Pujolar, A., 74

## INDEX DES COLLABORATEURS EXTERIEURS

- Espinosa, J., 186  
 Essex, W.B., 72  
 Esteban, D., 6, 112, 152, 156  
 Fabry, J., 73, 163  
 Faivre, J., 163  
 Farmer, P., 31, 170  
 Fichtinger-Schepman, A.M., 22  
 Filipe, M.I., 64  
 Filippini, G., 81  
 Fingerhut, M., 16  
 Fiorentino, M., 21  
 Fishbein, L., 173  
 Fix, J., 47  
 Fletcher, A.C., 15  
 Fong, N.P., 56  
 Fontanière, B., 73  
 Forichon, J., 25  
 Forman, D., 39, 67  
 Franceschi, S., 83  
 Fraser, P., 21  
 Fremy, J.-M., 175  
 Frenzel-Beyme, R., 15  
 Fry, S., 48  
 Fujiki, H., 137, 146  
 Furihata, C., 27  
 Fusenig, N.E., 141  
 Gaillard, J., 63  
 Galasso, M.M., 70  
 Galceran, C., 75  
 Gallagher, R.P., 84, 85, 164  
 Gallen, M., 57  
 Gao, Y.T., 1, 18  
 Garcia Benavides, F., 184  
 Gauthier, P., 70  
 Geddes, M., 9  
 Gelboin, H.V., 97, 98, 101, 102, 165  
 Gérin, M., 15, 165  
 Gershanovitch, M., 116  
 Gey, K.F., 67  
 Ghadirian, P., 70, 80, 83  
 Giarelli, L., 11  
 Gilbert, E., 47  
 Gili, M., 67  
 Giuntini, C., 97  
 Godeneche, D., 171  
 Goldberg, M., 169  
 Golding, B., 170  
 Gonzales, C., 18, 74, 87, 90, 194  
 Gonzalez, L.C., 68, 70  
 Gonzalez, S., 83  
 Goodfellow, P., 92  
 Gourley, L., 91  
 Graftström, R.C., 36  
 Grassi, A., 63  
 Gray, C., 15  
 Green, L.M., 16  
 Greenwood, B.M., 07  
 Groopman, J.D., 38  
 Grufferman, S., 185  
 Guerrero, E., 68, 186  
 Guijon, B., 70  
 Gunnarson, T., 47  
 Gurevicius, R., 63, 82, 84, 185  
 Gurgel Carlos da Silva, M., 61  
 Hagenbeek, A., 22  
 Hagmar, L., 14  
 Hakama, M., 21, 112  
 Hakulinen, T., 185  
 Haley, N.J., 72, 73  
 Hamdi Cherif, M., 153  
 Harris, C.C., 133  
 Hayoz, D., 92  
 Hemsworth, B.N., 149  
 Henckes, P., 159  
 Henry-Amar, M., 21  
 Hernandez, A., 186  
 Hernandez, S., 66  
 Hernandez, J.M., 57  
 Hietanen, E., 83  
 Hill, C., 187  
 Hills, M., 187  
 Hirose, M., 27  
 Hofer, P.A., 77  
 Hofman, A., 187  
 Holland, W., 160  
 Holly, E., 81  
 Holmberg, B., 127  
 Hood, A.F., 77  
 Hours, M., 163  
 Howe, G.R., 18, 47, 80, 82, 83, 164  
 Hsieh, C.-C., 86  
 Hu, M.-X., 72  
 Hubert, A., 30  
 Hudson, G., 38  
 Huerre, M., 151  
 Hunter, W., 159  
 Ironside, P., 77  
 Iscovich, J., 8, 59, 164  
 Ito, N., 27, 29, 140  
 Iversen, O., 185  
 Izarzugaza, I., 68, 70, 184  
 Jambon, M., 19  
 James, P.D., 105  
 James, W.P.T., 83  
 Javelaud, B., 12  
 Jensen, O.M., 85, 156  
 Lu, Jian-Bang, 63  
 Jimenez, I., 186  
 Jindal, S.K., 18  
 Jones, W., 23  
 Jussawalla, D.J., 63  
 Jutersek, A., 64  
 Kadlubar, F., 76, 83  
 Kakunaga, T., 180  
 Karjalainen, S., 21, 47  
 Katsouyanni, K., 83  
 Katz, L., 7, 8  
 Kauppinen, T., 16  
 Kaye, S., 23  
 Keil, U., 185  
 Keleti, J., 47  
 Kern, K., 159  
 Kinsella, A., 141  
 Kitinya, J., 153  
 Klann, R., 141  
 Klein, G., 181  
 Kodell, R., 186  
 Koch, M., 21  
 Konetzke, G., 13  
 Kromhout, D., 87  
 Kubik, A., 113  
 Kuroki, T., 138  
 Kurppa, K., 15  
 Läärä, E., 3  
 Lachlan, G.W., 39  
 Lafuerza, A., 75  
 Lambert, R., 25  
 Lang, M., 98  
 Lang, N., 83  
 Langard, S., 14, 15  
 Langmark, F., 21, 47  
 Larsen, T.E., 77  
 Laudico, A.V., 6, 152, 156  
 Laudon, F., 152  
 La Vecchia, C., 83, 86  
 Leake, R.E., 83  
 Lee, H.P., 56, 91  
 Lee, J., 56, 91  
 Legator, M., 186  
 Lehmann, W., 62

## INDEX DES COLLABORATEURS EXTERIEURS

- Lejeune, F., 85  
 LeMarchand, L., 18  
 Levi, F., 18  
 Li, F., 86  
 Likhachev, A., 132, 134, 180  
 Lind, I., 68  
 Linet, M., 84  
 Linnainmaa, K., 137, 143  
 Little, J.H., 77  
 Littorin, M., 16  
 Lopez-Abente, G., 74, 184  
 Lu, S.H., 25  
 Lundberg, I., 13, 15  
 Lutz, J.-M., 47  
 Lynch, H., 95  
 Lyngé, E., 15, 16  
 Macfarlane, G.J., 86  
 Mack, T.M., 1  
 Mackenzie-Peers, A., 173  
 MacLennan, R., 35, 156  
 MacMahon, B., 83  
 Maguin, P., 158  
 Mak, R., 18  
 Makarananda, K., 40  
 Malik, M.O.A., 70  
 Mandard, A.M., 123, 124  
 Manolov, G., 43  
 Mansourian, B., 180  
 Marcos, G., 90  
 Marion, M.-J., 165  
 Marmot, M., 187  
 Marshall, J., 75  
 Martin, N., 152  
 Martín-Moreno, J.M., 83  
 Martos, C., 68  
 Massey, R., 172  
 Mathews, J.D., 17  
 Matko, I., 64  
 Matos, E., 8  
 Matsushima, T., 27  
 McConnell, E., 186  
 McCredie, M., 81  
 McMichael, A.J., 80, 82  
 McKnight, B., 186  
 Mehnert, W.H., 13, 21, 47, 159  
 Mehrotra, R., 41  
 Menegoz, F., 82  
 Merletti, F., 185, 187  
 Merlo, F., 15  
 Michaelis, J., 47  
 Miller, A.B., 80, 180  
 Mirra, A.P., 8, 63  
 Mitelman, R., 84  
 Modan, B., 70  
 Mohner, M., 13  
 Mohr, U., 102  
 Montero, R., 186  
 Moore, M., 29  
 Moreno, V., 75  
 Morganti, P., 159  
 Mori, M., 148  
 Mortimer, P., 181  
 Moulin, J.-J., 13, 15  
 Moulinier, B., 25  
 Mulet, M., 89  
 Muller, W., 13  
 Mullins, J., 185  
 Mulvihill, J.J., 23  
 Muñoz, A., 160  
 Muñoz Leiva, G., 6  
 Mutchinik, O., 186  
 Nair, J., 36  
 Nakamura, Y., 94  
 Napalkov, N.P., 149, 158  
 Natarajan, A.T., 165  
 Navarro, C., 68, 184  
 Neal, F., 21  
 Neal, G.E., 40, 41  
 Neuberger, M., 17  
 Newhouse, M.L., 15  
 Ngelangel, C., 112  
 Ngendahayo, P., 152  
 Nikolov, I., 43  
 N'jic, A.B.H., 107  
 Obe, G., 36  
 Obrador, A., 89  
 O'Connor, G.T., 84, 158  
 O'Higgins, N., 83  
 Oliver, W.E., 65, 113  
 Olsen, J., 185, 187  
 Orfila, J., 68  
 Osborn, J., 185, 187  
 Osterlind, A., 85  
 Ostrosky, P., 186  
 Owor, R., 153  
 Pacheco de Souza, J.-M., 186  
 Palacio, V., 70  
 Palli, D., 187  
 Pannett, B., 15  
 Partensky, C., 123, 124, 140  
 Parvanova, L., 43  
 Pearce, N., 17  
 Pejovic, M.H., 159  
 Peña, A.S., 66  
 Percy, C., 158, 159  
 Peris-Bonet, R., 81, 184  
 Pershagen, G., 18  
 Petcharin, S., 38  
 Petkova-Bocharova, T., 43  
 Peto, J., 15, 70  
 Petruzzelli, S., 97  
 Petterson, F., 21  
 Pettersson, B., 78  
 Péter, Z., 159  
 Pfau, R.S., 77  
 Pfeiffer, R., 21  
 Philipps, R., 21  
 Phillips, D., 168  
 Pietinen, P., 83, 185  
 Pirastù, R., 14  
 Pita, S., 90  
 Plasencia, A., 57  
 Plesko, I., 47, 159  
 Polack, A., 30  
 Poland, A., 97  
 Pollock, J.R.A., 172  
 Pompe-Kirn, V., 21, 47  
 Ponder, B., 94, 185  
 Pontén, J., 133, 180, 185  
 Portier, C., 161, 186  
 Potter, J., 83  
 Powell, J., 1  
 Pozhariski, K.M., 77  
 Pracilio, H., 9  
 Prade, M., 77  
 Prior, P., 21  
 Puig Tintoré, Ll. M., 70  
 Punthumchiuda, P., 56  
 Qing, Liu, 72  
 Raedsch, R., 59  
 Rajewsky, M.F., 165, 185  
 Rahimtula, A.D., 46  
 Raphael, M., 115  
 Raudrant, D., 70  
 Raymond, L., 47, 62, 155, 161  
 Restrepo, H., 186  
 Rezvani, A., 159  
 Rickinson, A., 118  
 Rilke, E., 77, 158  
 Rios-Dalenz, J.L., 70, 153  
 Riveros, M., 181  
 Rizzetto, M., 107  
 Robertson, L.W., 137

## INDEX DES COLLABORATEURS EXTERIEURS

- Robertson, R.L., 107  
 Robertson, C., 86  
 Robison, L., 84  
 Rodriguez, M.C., 57  
 Rolón, P.A., 59, 70, 78, 153, 181  
 Romieu, I., 83  
 Rose, D.P., 72, 73  
 Rossi, L., 172  
 Sabbioni, G., 37  
 Salmon, L., 48  
 Salmond, D., 159  
 Salonen, J.T., 83  
 Salzburg, M., 82  
 Sancho-Garnier, H., 62, 184  
 Sans, M., 90  
 Santamaria, M., 68  
 Sawada, N., 148  
 Schaffer, P., 63  
 Schaffer, K., 77  
 Schiffers, E., 7, 78, 83, 161  
 Schlaefel, K., 157  
 Schneider, A., 70  
 Schraub, S., 63  
 Schulte-Hermann, R., 47  
 Sciortino, V., 73  
 Scully, C.M., 181  
 Sébastien, P., 12  
 Sebban, C., 21  
 Segnan, N., 18  
 Segura, A., 184  
 Seruvatu, L.M., 151  
 Shah, K., 68  
 Shanmugaratnam, K., 154  
 Shao, Y.M., 30  
 Shirai, T., 41  
 Shiru, N., 83  
 Sierra, R., 6, 28, 66  
 Simonato, L., 14, 15  
 Sjögren, B., 15  
 Skare, J., 92  
 Skeet, R., 156  
 Skegg, D., 84  
 Slaga, T.J., 141, 180  
 Sleijfer, D., 23  
 Smith, S., 48  
 Smith, P., 21  
 Sobin, L.H., 158  
 Somers, R., 22  
 Qui Song-Liang, 59  
 Sontipong, S., 152  
 Sorsa, M., 186  
 Srivatanakul, P., 29, 56, 58  
 Stagis-Hansen, K., 15  
 Staneczek, W., 13  
 Stanford, J., 81  
 Stanta, G., 11  
 Steinitz, R., 7  
 Stephens, J., 159  
 Stich, H., 131  
 Stiggebout, A., 89  
 Stiller, C., 9, 11  
 Storm, H.H., 21, 47  
 Stoter, G., 22  
 Stovall, M., 21  
 Sugimura, T., 137, 146  
 Sundquist, K., 36  
 Swenberg, J., 165  
 Swerdlow, A.J., 164  
 Tafur, L., 67, 70  
 Takahashi, H., 148  
 Tannenbaum, S.R., 76  
 Tatmatsu, M., 27  
 Tato, F., 144  
 Tavitian, A., 180  
 Tayot, J.-L., 135  
 Teich, N., 185  
 ten Bokkel Huinink, G., 23  
 Tenkhoff, N., 14  
 Terracini, B., 10, 47, 62  
 Testa Paredes, R., 70  
 Teyssie, A.R., 70  
 Thamavit, W., 29  
 Thomas, D.B., 154  
 Thomas, P., 14, 15, 17  
 Thurnham, D., 59, 63  
 Tiollais, P., 181  
 Todorov, D., 43  
 Toniolo, P., 91  
 Torroella, M., 70  
 Tortajada, R., 184  
 Trapeznikov, N.N., 185  
 Trépo, C., 41, 165, 181  
 Trichopoulou, A., 87  
 Trichopoulos, D., 18, 58, 73, 82, 83, 181, 185, 187  
 Tsuda, H., 140  
 Tursz, T., 115  
 Urquhart, J., 84  
 Vainio, H., 92  
 van der Does-van den Berg, A., 47  
 van der Esch, E.P., 77  
 van Ginneken, J.K.S., 159  
 Van Holten, V., 158  
 van Leeuwen, F.E., 18, 21, 22  
 Vasiliev, J., 147  
 Vatanasapt, V., 152  
 Victora, C., 59, 181, 184  
 Vila Tapia, A., 70  
 Viladiu, P., 68, 184  
 Vineis, P., 76, 87  
 Voelz, G.L., 48  
 Vonka, V., 181  
 Vutuc, C., 18  
 Wahren, B., 68  
 Wahrendorf, J., 31, 59, 82, 87, 157, 186  
 Walker, A.M., 80  
 Walter, P., 154  
 Walter, S., 85  
 Watanabe, S., 180  
 Waterhouse, J.A.H., 1  
 Weinstein, B., 186  
 Weiss, R., 181  
 Weston, A., 133  
 White, R., 95  
 Whittle, H.C., 38, 107  
 Wiggs, L., 48  
 Wild, P., 15  
 Wilson, S., 63  
 Wogan, G.N., 38  
 Wolf, C.R., 43  
 Wright, D.H., 158  
 Yang G.-R., 59  
 Young, J., 7, 10  
 Yu, S.Z., 71, 83, 112  
 Zanetti, R., 155  
 Zaridze, D.G., 83, 84, 185  
 Zatonski, W., 18, 29, 47, 70, 80, 159  
 Zeng, Y., 30  
 Zhang, Z.F., 71, 112  
 Zhoun, T., 153  
 Zubiri, A., 62  
 zur Hausen, H., 181

## INDEX DES MATIERES

- Accords de recherche en collaboration, 214-225
- N*-Acétyl-*S*-(hydroxy-2-éthyl)cystéine, 165
- Acide ascorbique (*voir* Vitamine C)
- Acide chlorendique, 54
- Acide nitrilotriacétique, 54
- Acide okadaïque, 146
- Acide thiazolidine-carboxylique-4, 27, 30
- Acridines, 175
- Adduits, (*voir* ADN, Hémoglobine, adduits)
- Administration et finances, Division, 204, 207
- ADN
- adduits, xx, 126-134
    - chlorure de vinyle, 165
    - composés *N*-nitrosés, 66, 67
    - localisation immunocytochimique, 131
    - nitrosamines dérivées du tabac, 91
    - nitrosamines spécifiques de la noix d'arec, 35
    - titrage immunologique, 131, 133
    - dans l'urine des fumeurs, 76 (*voir aussi* Bases alkylées)
  - alkylation, 37, 129-134, 170
  - altérations,
    - à la suite d'une chimiothérapie, 23, 133
    - chique de bétel et tabac, 34-36
  - réparation, 126-129
  - virus du papillome, 68-70
- Adriamycine, 22
- Aflatoxine
- anticorps, 38, 41
  - cancer du foie, 37-43, 56-58
  - contamination des aliments, 38, 39
  - douve du foie, 40
  - excrétion, 38, 39
  - lait, 41
  - liaison à l'albumine, 37-38, 58
  - métabolisme, 42
  - méthodes analytiques de détection, 37
  - virus de l'hépatite B, 38, 107
- Agents alkylants, 126, 128, 174
- Air à l'intérieur des locaux, 174
- Alcool
- cancer côlorectal, 89
  - cancer du foie, 58
  - cancer du larynx, 62-63
  - cancer de l'oesophage, 60
  - cancer du pharynx, 62
  - cancer du sein, 83, 91
  - cancérogénicité chez le rat, 165
  - effets sur la réparation de l'ADN, 127
  - Monographie* du CIRC, xvii, 50
  - tabac, 19, 60, 62, 162
- Alcool polyvinylique, 283
- Algérie, 153
- Alimentation, xv, 86-92
- cancer côlorectal, 83, 89-91
  - cancer de l'encéphale, 82
  - cancer de l'estomac, 63, 66, 90
  - cancer du pancréas, 80
  - cancer du sein, 73, 83, 91
  - effet sur la peroxydation des lipides, 104-106
  - études prospectives, 87-89
  - graisses, 61, 91, 104, 105
  - piégeage des microcapsules, 168-170
  - questionnaire, 73, 83, 89
- Aliments
- aflatoxine, 38-40
  - fumés, 27
  - ochratoxine A, 43,44 (*voir aussi* Alimentation)
- Alkyladénine, 24 (*voir aussi* Méthyl-3 adénine)
- Allemagne, République fédérale d', 20, 88
- Amérique du Sud, 151
- cancer de l'oesophage, 59-62
  - migrants, 9
- Amiante, 98, 137



## INDEX DES MATIERES

- Analyse  
des aflatoxines, 37, 171  
du benzène et des benzènes alkylés, 173  
des composés *N*-nitrosés, 33, 173-174  
des contaminants de l'air à l'intérieur  
des locaux, 174  
des dioxines, 173  
de la fumée de tabac dans  
l'environnement, 173  
de la méthyl-3 adénine, 37  
des mycotoxines, 171
- Anions superoxydes, 36
- Années de vie perdues, xiii, 3-6
- Anthraline, 137
- Anticorps  
aflatoxines, 38, 41  
bases méthylées, 36, 128, 130  
*Campylobacter pylori*, 66  
cytochromes P450, 99, 101, 103, 167  
protéoglycane à sulfate d'héparane,  
147
- Antinéoplasique, agent (*voir*  
Chimiothérapie)
- Arécoline, 37
- Argentine, 60, 164
- Arylhydrocarbure-hydroxylase, 97, 98, 100,  
102
- Association internationale des registres du  
cancer, 151, 154
- Atlas (*voir* Cartographie)
- Atrazine, 165
- Australie, migrants, 9, 88
- Autriche, 20
- Balkans, néphropathie endémique, 43-45
- Bases alkylées, 31-32, 126-134
- Belgique, 20
- Benzène, 84, 146, 173
- Benz[a]pyrène, 100, 168
- Bénin, 153
- Bétel, chique, 34-36
- Bibliographiques, système de recherches,  
178
- Bibliothèque, 178
- Biologie, chercheurs en, xiv, 17
- Biphényle polychloré, 173
- Bleu dispersé 1, xvii, 54
- Boissons  
alcoolisées (*voir* Alcool)  
très chaudes, 60 (*voir aussi* Maté)
- Bolivie, 153
- Bouche, cavité buccale  
cellules épithéliales, 36, 131  
cellules de la muqueuse, 131, 132
- Bourses de formation à la recherche, xiv,  
177-184
- Brésil, 60
- Bulletin d'information sur l'enquête sur les  
substances chimiques faisant l'objet  
d'épreuves de cancérogénicité*, 160
- Cadhérine, 141
- Calorique, apport, 164, 168
- Campylobacter pylori*, 28, 29, 63-67
- Canada, 20
- Canard, virus de l'hépatite, 41
- Canaux de jonction  
ARNm dans les tumeurs hépatiques,  
140  
communication intercellulaire, xx, 137,  
139-145  
protéines, 140, 141, 142
- Cancer (*voir aussi les différentes  
localisations*)  
années de vie perdues, xiii, 3-6  
cartographie, 159  
dépistage précoce (*voir* Dépistage)  
deuxièmes cancers, ix, xiv, 10-23  
données de mortalité, 159  
impact mondial, 3  
incidence (*voir* Incidence du cancer)  
prévention, 107, 113  
registre (*voir* Registre, cancer)  
survie, 162
- Cancer Incidence in Five Continents*, xiii, 1,  
2
- Cancer Registration: Principles and Methods*,  
156
- Cancérogenèse  
mécanismes, xix-xx, 114-150  
périnatale, 149-150  
en plusieurs étapes, 141  
transplacentaire, 149

## INDEX DES MATIERES

- Cancérogènes  
déchets, 174–176  
mesure de l'exposition (*voir* Analyse)  
piégeage, 167–170  
sécurité de la manipulation, 176  
(*voir aussi* Tests de cancérogénicité)
- Cancérogènes de l'environnement et  
facteurs d'hôte, Unité, 202, 206
- Cancérogènes de l'environnement : méthodes  
d'analyse et de mesure de l'exposition*,  
173
- CANREG, système microinformatique,  
151–155
- Carbazoles, 175
- Carcinome hépatocellulaire (*voir* Foie,  
cancer)
- Carcinome médullaire de la thyroïde,  
94–95
- Carotène, 62, 64, 66, 69, 164
- Carrières d'ardoise, travailleurs, 13
- Cartographie  
atlas de l'incidence du cancer, 160  
atlas de la mortalité, 160  
gène, génétique, 95
- Catalogne, 57
- Cellule  
adhérence, 119, 141  
BALB/c 3T3, 136, 145, 146  
buccale, 36, 131  
communication (*voir* Communication  
intercellulaire)  
différenciation, 134  
érythroleucémie de Friend, 134  
fibroblastes, 147  
follicules pileux humains, 100–101, 146  
hépatocytes, 148  
immortalisation, 115  
lymphocytes, 133  
lymphome de Burkitt, 114, 118  
NIH 3T3, 124  
prolifération, 148  
du sang périphérique, 129, 132, 133  
transformée (*voir* Transformation  
cellulaire)  
(*voir aussi* Lignée cellulaire)
- Céréales, consommation de, 90
- Champs électromagnétiques, basse  
fréquence, 46
- Chimiothérapie  
adduits de l'ADN, 133, 134  
risque, ix, xiv, 19–23  
effets génétiques, 23
- Chine  
cancer du col utérin, 71, 112  
cancer de l'estomac, 63–64  
cancer de l'oesophage, 31, 59  
cancer du sein, 72  
tabagisme passif, 20
- Chique (*voir* Bétel)
- Chlamydia*, 69
- Chlorambucil, 22
- Chloréthylène, oxyde de, 166
- p*-Chloro-*o*-toluidine, 54
- Chlorpromazine, 139
- Chlorure de vinyle, 14  
surveillance de l'exposition, 165
- Cholangiosarcome (*voir* Foie)
- Chrome, xvii, 16, 53
- Chromosome  
aberration, 45  
gène de la MEN IIA, 94  
X, 93
- Cigarette (*voir* Tabac)
- Cisplatine, 22, 23
- Citrinine, 43, 175
- Classification internationale des maladies,  
151, 154  
révision, 158  
oncologie, 158
- Col utérin, cancer, xvi, 67–72  
banque de tissus cancéreux, 70  
comportement sexuel masculin,  
67–69  
dépistage, 71, 112  
incidence, 6, 71  
infection au virus du papillome,  
67–72
- Colombie, 68–70
- Côlon, cancer, 57, 92  
autopsie, 12  
incidence, 67
- Côlorectum, cancer, 83, 89, 92, 163

## INDEX DES MATIERES

- Communauté économique européenne, 160  
  programme "L'Europe contre le cancer", xiv, 18, 87, 160  
  registres du cancer, 155
- Communication intercellulaire, 137-138, 139-145
- Composés *N*-nitrosés, ix, xvi, 23-34  
  adduits de l'ADN, 35, 65, 67  
  analyse, 33, 171, 172  
  cancer du foie, 29-30  
  formation (*voir* Nitrosation)  
  tumeurs de l'encéphale, 81  
  (*voir aussi N-Nitrosamines*)
- Connexine, 139
- Conseil de Direction du CIRC, 192-196
- Conseil scientifique du CIRC, x-xii, 197-199
- Costa Rica, 6, 28, 66
- Cours de formation, xxi, 181, 184-187
- Croissance (*voir* Facteur de croissance)
- Cyclophosphamide, 22, 32
- Cytochrome P450, 99-103  
  induction, 103, 167  
  métabolisme de l'aflatoxine, 42  
  métabolisme des *N*-nitrosamines, 103  
  métabolisme de l'ochratoxine, 45, 46
- Cytomégalovirus, 69
- Cytostatiques et deuxièmes cancers, ix, xiv, 19-23
- Dacarbazine, 133
- Danemark, 87, 88, 155
- DDT, 146
- Débrisoquine, 43, 45, 99
- Déchets cancérigènes, 174-176
- Dégradation des déchets cancérigènes, 174-176
- Dépistage  
  cancer du col utérin, 71, 112  
  cancer de l'estomac, 63, 113  
  cancer du poumon, 113  
  évaluation, xvii, 112-113  
  néoplasie endocrinienne multiple, 94-95
- Deuxièmes cancers après chimiothérapie, ix, xiv, 19-23
- Diagnostic, 11
- Diazoïques, composés, 28
- Diesel  
  fiouls, 51  
  gaz d'échappement, 52
- Diéthylstilbestrol, 146
- Différenciation cellulaire, 134
- Diméthyl-7,12 benz[*a*]anthracène (DMBA), 121, 142
- Dioxine, 17, 173
- Enfant  
  cancer, xiii, 9-11  
  leucémie, 47, 84  
  tabagisme, 19  
  tumeurs de l'encéphale, 81
- Enquête du CIRC sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité, 160
- Enquête endoscopique, 59
- Enzyme (*voir aussi les différentes enzymes*)  
  métabolisant les cancérogènes, 97-103, 169
- Enzymes alkyltransférases, 126-129
- Epices, 30
- Epidémiologie  
  collecte des données sur le cancer, 151-160  
  cours, 181, 184-187  
  des mutations, 135  
  répertoire des recherches en cours, 157
- Epidémiologie analytique, Unité, 201-206
- Epidémiologie descriptive, Unité, 151, 202, 206
- Epoxyde hydrolase, 98, 100
- Epreuve  
  activité de l'alkyltransférase, 128  
  aflatoxines, 37  
  altérations de l'ADN, 31, 34, 36 (*voir aussi* ADN)  
  cancérogénicité, 145, 147, 160, 164  
  cytotoxicité, 145  
  dépistage rapide, xx, 145  
  ELISA, 32, 130  
  à long terme, 160, 164  
  mutagénicité, 145  
  mutation du *H-ras*, 147

## INDEX DES MATIERES

- Epreuve (*suite*)  
postmarquage au <sup>32</sup>P, 35, 44, 76, 97, 115, 168  
*Salmonella typhimurium*, 30, 35, 76, 103, 174, 175  
transformation, 145  
tumorigénicité du lymphome de Burkitt, 119
- Epstein-Barr, virus (virus EB) xix, 114-119  
gènes, 115-119  
induction par les composés *N*-nitrosés, 30, 31  
syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X, 93
- Erionite, 12
- Espagne, 20, 57, 62, 68-69, 70, 74, 87, 160
- Essence, 51  
gaz d'échappement des moteurs, 52
- Ester de phorbol, 134 (*voir aussi* *O*-Tétradécanoyl-12 phorbol acétate-13)
- Estomac  
cancer, 63-67  
activation des oncogènes, 123  
alimentation, 90  
autopsie, 12  
chimio-prévention, 65  
composés *N*-nitrosés, 23, 27-28  
dépistage, 113  
incidence, 3, 6  
lésions précancéreuses, 25, 63, 67
- Etats-Unis d'Amérique  
cancer du sein, 72  
migrants, 9  
tabagisme passif, 20
- 1,*N*<sup>6</sup>-Éthénodésoxyadénosine, 165
- 3,*N*<sup>4</sup>-Éthénodésoxycytidine, 165
- Ethoxycoumarine-*O*-déséthylase, 97, 98
- Ethoxyrésorufine-*O*-déséthylase, 100, 102, 169
- Etudes sur le terrain et d'intervention, Unité, 202, 206
- EUROGAST, 67
- Expositions professionnelles, xiv, 13-18  
cancer de la vessie, 163  
carrières d'ardoise, 13  
chlorure de vinyle, 14, 165-167  
chrome, 16, 53  
fabrication du complexe verre-résine, 15  
fabrication de peintures, 53  
herbicides, 17  
industrie nucléaire, xiv, 48, 49  
industrie du nylon et du tergal, 163  
industrie textile, xvii, 53, 54, 74, 163  
leucémie chez l'enfant, 84  
mélanome malin, 85  
mines d'or, 14  
nickel, 16, 53  
peinture xvii, 53  
poterie, 13  
raffinage du pétrole, xvii, 51  
recherche biologique, xiv, 17  
soudure xiv, 15-16, 53  
styrène, 15
- Expression des gènes, 135
- Facteur de croissance (TGF), 124, 135-136
- Facteurs endocriniens (*voir* Hormones)
- Fibres minérales, xvii, 12, 50 (*voir aussi* Amiante)
- Fibres, teneur des aliments en, 83, 92, 164, 168, 169
- Fidji, 151
- Foie  
cancer, ix, 56-58  
aflatoxines, 37-43, 56  
angiosarcome, 165-167  
ARNm des canaux de jonction dans des échantillons tumoraux, 139-141  
chlorure de vinyle, 165-167  
cholangiocarcinome, 29  
composés *N*-nitrosés, 29, 30  
facteurs hormonaux, 58  
incidence, 6, 58  
mutation des oncogènes, 121-123  
prévention, 107  
spontané, 148  
virus de l'hépatite B, 56, 102, 107  
douve du foie, 40  
lignée de cellules épithéliales, 141
- Follicules pileux, 100, 146

## INDEX DES MATIERES

- France, 20, 62, 73, 87, 176
- Fruits, consommation de,  
cancer du larynx, 62  
cancer de l'oesophage, 59-61
- Fumée de tabac dans l'environnement  
(FTE) (*voir* Tabagisme passif)
- Gabon, 152
- Gambie, xviii, 30, 38, 107-112
- Gastrique  
cancer (*voir* Estomac, cancer)  
dysplasie, 64  
suc, 25
- Gastrite, 39, 64, 67
- Gaz d'échappement des moteurs, xvii, 52
- Gènes (*voir* Oncogènes)  
Gènes associés à la fonction  
lymphocytaire, 117, 119
- Généétique et cancer, ix, xix, 92-96
- $\beta$ -Globine, gène de la, 135
- Glutathion S-transférase, 97, 98
- Graisses, 169  
alimentaires et cancer, 61, 92  
polyinsaturées, 104-106  
saturées, 92, 104-106
- Grèce, 20, 73, 88, 160
- Gros intestin (*voir* Côlorectum)
- Hémoglobine, adduits, 77, 91
- Herbicides, 17
- Herpèsvirus, 69
- Hormones  
cancer du pancréas, 80  
cancer du sein, 72-73
- Hybridation, tests, 68, 70
- Hydroxy-4 ochratoxine A, 44
- Hydroxy-8 désoxyguanosine, 35
- Hypopharynx, cancer, 62
- Identification et évaluation des  
cancérogènes, Unité, 204, 207
- Ignifuges, 53
- Immunitaire, réponse au virus EB, 118-119
- Immunité et leucémie, 84
- Immunodéficience, 115
- Immunosuppresseur, traitement, 115
- Incidence du cancer, 1  
atlas, 160  
chez l'enfant, 10  
chez les populations migrantes, 7-9  
tendances chronologiques, 7  
(*voir aussi les différentes localisations*)
- Inde, 20, 36
- Industrie (*voir* Expositions  
professionnelles)
- Inhibition tumorale, 136
- Intervention, étude d'  
hépatite B et cancer du foie, 107-112
- Israël, migrants, 7-8
- Italie, 9, 20, 62, 73, 87, 88
- Italiens, migrants, 9
- Jaune dispersé 3, 54
- Kenya, 39
- Kérosène, 51
- Laboratoire, travailleurs en, 17
- Lait, aflatoxines, 41
- Laitiers, produits, xv, 90, 164
- Larynx, cancer, 62-63
- Légumes, consommation  
cancer côlorectal, xiv, xv, 83, 89-90, 92  
cancer du larynx, 62  
cancer de l'oesophage, 59-62  
cancer du sein, 83, 91, 164
- Lésion précancéreuse  
estomac, 25, 63, 66  
oesophage, 59
- Leucémie  
après chimiothérapie anticancéreuse,  
xiv, 21-22  
chez l'enfant, 11, 47, 84  
raffinage du pétrole, 51  
travail dans l'industrie du raffinage du  
pétrole, 51  
virus à cellules T de type 1 (HTLV-1),  
xx, 120
- Lignée cellulaire  
carcinome pulmonaire, 136  
épiderme de souris, 141  
épithéliale du foie de rat, 121, 141  
foie humain, 143  
lymphome de Burkitt, 114  
mésothéliome humain, 143

## INDEX DES MATIERES

- Lipides  
  alimentaires (*voir* Graisses)  
  peroxydation, 46, 98, 104–106, 170
- Lymphome (*voir aussi* Lymphome de Burkitt, Maladie de Hodgkin, Lymphome non hodgkinien)  
  chez les enfants, 11  
  chez les malades atteints du SIDA, 115  
  syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X, 93
- Lymphome de Burkitt, ix, 114, 115  
  cellules, 118, 119
- Lymphome non hodgkinien, 158
- Macrophages, formation de nitrosamines, 24, 30, 32
- Maladie de Hodgkin  
  deuxièmes cancers après traitement, 21–22
- Mali, 6, 152
- Marmotte d'Amérique (*Marmota monax*), 102
- Maté*, 60–62
- Mécanismes de la cancérogenèse, Unité, 180, 203, 207
- Médicaments  
  cytostatiques, 21–23, 133  
  métabolisme, 45, 99, 104
- Mélanges complexes, risque de cancer, 55
- Mélanome, 164  
  diagnostic, 77  
  malin, 85  
  oculaire, 77, 85  
  plantaire, 78
- Melphalan, 22
- Mésothéliome, 12–13  
  lignée cellulaire, 143–144
- Mesure de l'exposition (*voir* Analyse)
- Métaplasie intestinale, 64–65
- Métastasiantes, propriétés des cellules du lymphome de Burkitt, 119
- Méthylation (*voir* ADN, alkylation)
- Méthyl-3 adénine, 31, 37, 129
- Méthyl-3 cholanthrène, 101, 136, 146
- Méthyl-*O*<sup>6</sup> désoxyguanosine, 130–133
- Méthyl-7 désoxyguanosine, 130–133
- Méthyl-*O*<sup>6</sup> guanine, 126, 128
- Méthyl-7 guanine, 32, 129
- Méthyl-7 guanosine, 130
- Méthyl-*O*<sup>4</sup> thymine, 126, 128
- Micro-informatisation des registres du cancer (*voir* CANREG)
- Microcapsules de piégeage d'agents cancérogènes, 167–170
- Micronoyaux, 36, 59
- Mines d'or, travailleurs, 13
- Mono-oxygénase, activité (*voir* Cytochrome P450)
- Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme*, xvii, 50–55
- Monomères de résine, 53
- MOPP (polychimiothérapie), xiv, 22, 134
- Morpholine, 27
- Mortalité par cancer, 3  
  années de vie perdues, 3–6  
  données, 159  
  chez les populations migrantes, 9  
  tendances chronologiques, 7
- Multigénération, cancérogenèse, 149–150
- Mutagenèse des cellules germinales, xiv, 23
- Mutagenicité  
  des composés *N*-nitrosés, 30, 35  
  épreuves, 145, 147  
  résidus de dégradation, 174–175  
  de l'urine de fumeurs, 76  
  (*voir aussi* *Salmonella typhimurium*)
- Mutation  
  *H-ras*, 121–123, 142–144
- Mycotoxines, 43, 171, 175  
  (*voir aussi* Aflatoxine, Citrinine, Ochratoxine)
- Myélome multiple, 48
- Naevus, 77, 85, 164
- Naphta, 51
- Nasopharynx, cancer, 30, 92, 118
- Nécropsiques, études, xiv, 11–12
- Neisseria*, 27
- Néoplasie endocrinienne multiple type IIa (MENIIa), xix, 94–95
- Néphropathie endémique des Balkans, 43–46
- Nickel, xvii, 16, 53

## INDEX DES MATIERES

- Nitrate, 26–29, 33, 82  
Nitrite, 27, 28, 34, 82  
Nitroarènes, 52  
N-Nitrosamines (*voir aussi* Composés  
*N-Nitrosés et les différentes  
N-nitrosamines*)  
activation par le cytochrome P450, 103  
alkylantes, 126  
formation (*voir* Nitrosation)  
programme de dosage, 172  
spécifiques de la noix d'arec, 35–37  
spécifiques du tabac, 35  
volatiles, 26, 172  
Nitrosation  
bactérienne, 25–27  
endogène, xvi, 24–31, 58  
par les macrophages, 24, 30, 32  
N-Nitroso-méthylamino-3  
propionaldéhyde, 35, 37  
N-Nitrosométhylamino-4 (pyridyl-3)-  
butanone-1, 35, 129  
N-Nitrosodiéthanolamine, 172  
N-Nitrosodiéthylamine, 99, 103  
N-Nitroso-N-éthylurée, 149  
N-Nitrosodiméthylamine, 102, 103,  
104–105, 129, 146  
N-Nitroso-N-méthylurée, 35, 134, 146, 149  
N-Nitrosomorpholine, 27, 103  
N-Nitrosoprolin (NPRO), test, 24, 28, 29  
Nitrotyrosine, 33  
Noix d'arec, 34–36  
Nouvelle-Calédonie, 151  
Nucléaire, travailleurs de l'industrie, xiv,  
48, 49  
Nutrition (*voir aussi* Alimentation,  
Aliments)  
cancer, ix, xiv, 86–92  
Nylon, industrie, 163  
Ochratoxine A, 43–46, 171, 175  
Oesophage  
cancer, 59–62, 162  
activation des oncogènes, 123–125  
composés N-nitrosés, 24, 31  
lésions thermiques, 60–62  
lésions précancéreuses, 59  
Oncogènes, xx, 120–125, 134, 144–145, 167  
*erb B*, 124  
*fos*, 134, 144  
*hst*, 124, 125  
*int*, 124  
*myb*, 134  
*myc*, 96, 115, 123, 134, 146  
*raf*, 123  
*ras*, xx, 120–124, 142, 144, 147  
*spi-1*, 135  
*src*, 144  
SV-40 à grand T, 115, 144  
grand T du polyome, 144  
T moyen du polyome, 144  
*vav*, 135  
*Opisthorchis viverrini*, 29, 41, 58  
Ordinateur, 177  
programme BRAINCHECKER, 82  
programme de calcul de la survie  
relative, 162  
programme CANREG, 152, 154  
registres du cancer, 151, 154  
Ouganda, 153  
Ovaire, cancer, 95  
deuxièmes cancers après traitement,  
21–22  
Oxydes d'azote, 33  
Pancréas, cancer, xvi, 80, 123  
Papouasie-Nouvelle-Guinée, 36  
Paraffines chlorées, 54  
Paraguay, 62, 78, 153  
Parasite (*voir Opisthorchis viverrini*)  
Particules inhalables, 12–14 (*voir aussi les  
différentes substances*)  
Pays-Bas, 20, 73, 88, 155  
Pays en développement, incidence du  
cancer, 6  
PCR, réaction en chaîne catalysée par la  
polymérase, 123, 147  
Peau  
cancer, 77, 85, 164  
cancérogènes, 141  
papillomes, 121  
Peinture, xvii, 53

## INDEX DES MATIERES

- Personnel du CIRC, 200-207
- Personnes-années de vie perdues, xiii, 3-6
- Pesticides, 17
- Pétrole brut, 51
- Pétrole, produits pétroliers  
  carburacteur, 51  
  fioul, 51
- Pharmacogénétiques, effets, xix, xx, 96-101
- Pharynx, cancer, 62
- Phénobarbital, 102, 103, 137, 138
- Phénoxyacides, herbicides, 16
- Phéochromocytome, 93, 95
- Philippines, 6, 152
- Pigments, 53
- Placenta humain, 135
- Poisson salé, 30, 92
- Pologne, 20, 29
- Polyéthylénimine, 168, 170
- Polymorphisme, 99
- Populations migrantes, xiii, 7-9, 88, 162
- Portugal, 160
- Postmarquage au <sup>32</sup>P, 35, 44, 76, 97, 133, 168
- Poterie, travailleurs, 13
- Poumon, cancer  
  après une maladie de Hodgkin, 22  
  chez les non-fumeurs, 19-20  
  chez les soudeurs, 15  
  dépistage, 113  
  ériorite, 12  
  incidence, 6  
  mutation des oncogènes, 121  
  niveaux d'enzymes chez les malades, 97, 100  
  poussière de silice, 13  
  prédisposition, 97  
  tabagisme passif, 18-20  
  usage du tabac, 74
- Prédisposition au cancer, xix, 92-96
- Prédisposition génétique, 92-103
- Prévention du cancer, xvii, 107-113
- Procarbazine, 20, 129, 133, 134
- Programme de dépistage précoce (*voir* Dépistage)
- Programme international sur la sécurité chimique, 164, 186
- Promotion tumorale, 134, 138, 146, 149  
  activité, test de dépistage, 137-138
- Prooxydant, état, 104
- Prostitution, 69
- Protéines, consommation, 59, 91 (*voir aussi* Viande)
- Protéine-kinase C, 138
- Proto-oncogène (*voir* Oncogène)
- Pseudomonas aeruginosa*, 26, 27
- Publications  
  comité consultatif, 187  
  du personnel du CIRC, 237-254  
  programme du Centre, xix, 187-191
- Quantification du risque, 161
- Quartz (*voir* Silice)
- Quercétine, 139
- Questionnaire  
  alimentation, 87-91  
  consommation de *maté*, 60  
  étude sur les tumeurs de l'encéphale, 82  
  étude sur le cancer de l'estomac, 90  
  étude sur le cancer colorectal, 89, 90  
  étude sur le cancer du sein, 72, 83  
  tabagisme chez les adolescents français, 19  
  tabagisme passif, 18
- Radiothérapie (*voir* Rayonnements)
- Radon, *Monographie*, xvii, 50
- Raffinage du pétrole, xvii, 51
- Rapports techniques internes, 187, 236
- Rayonnements  
  champs électromagnétiques de basse fréquence, 46  
  deuxièmes cancers, 21-22  
  exposition chronique à de faibles doses, 47-48
- Récepteur du facteur de croissance, 124
- Recherche biostatistique et informatique, Unité, xx, 201, 206
- Registre  
  cancer, 151-157  
  à l'échelle des populations, 11, 151  
  Communauté économique européenne, 155  
  confidentialité, 156



## INDEX DES MATIERES

- Registre, cancer (*suite*)  
ordinateurs, 151-154  
dans les pays latins, 155  
soutien aux pays en développement,  
151-153, 156  
personnes exposées aux herbicides  
phénoxyacides, 16  
personnes exposées à des substances  
contaminées par la dioxine, 16
- Rein, cancer, 10, 11, 43-45
- Répertoire des recherches en cours en  
épidémiologie du cancer*, 157
- Reproduction, facteurs liés à la, 72, 78
- République démocratique allemande, 13,  
160
- Réseau international d'épreuves de  
cancérogénicité, 164
- Rétinol (*voir* Vitamine A)
- Réunions et journées d'étude, 226-229
- Rhinopharynx (*voir* Nasopharynx)
- Rhône, département du, 73
- Royaume-Uni, 20, 87, 88, 155
- Rwanda, 152
- Salmonella typhimurium*, 30, 35, 75, 103,  
174
- Sang  
adduits alkylés de l'ADN, 129, 132, 133  
anticorps HTLV-1, 120  
antigène de surface de l'hépatite B, 30,  
109, 110  
dosage des aflatoxines, 38, 39, 56-58  
dosage des hormones, 72-73  
dosage de la nitrotyrosine, 33  
malades ayant un cancer de l'estomac,  
91  
ochratoxine A, 44  
recherche sérologique des virus, 69  
travailleurs exposés au chlorure de  
vinyle, 166
- SEARCH (Surveillance de l'environnement  
dans ses aspects relatifs au cancer  
chez l'homme, xv, 46, 78-86
- Sécurité  
manipulation des produits  
génétoxiques, 176  
microcapsules, 171
- Sein  
cancer du, 72-74  
alimentation, 83, 91, 92, 164  
autopsie, 12  
chez l'homme, 73  
étude génétique, 95  
étude SEARCH, 83  
facteurs hormonaux, 72-73  
incidence, 6  
lait, 41  
Sérum (*voir* Sang)
- Sexuel, comportement, 68-70
- Sexuelle, infections transmises par voie, 68
- SIDA, 115
- Silice, 13
- Simazine, 165
- Singapour, 56, 91-92
- Slovénie, 64-65
- Solvants, 53
- Soudure, xiv, 15, 53
- Statistique, méthodologie, xx, 161-164  
effets d'interaction, 162  
erreur de mesure, 161  
études sur les migrants, 162  
quantification des risques, 161  
registres du cancer, 154  
survie, 162
- Staurosporine, 139
- Stérigmatocystine, 175
- Stress oxydatif, 46, 104
- Styrène, 15
- Suède, 20, 78, 87, 160
- Suisse, 20, 62, 93, 160
- Sulfate de diéthyle, 174
- Sulfate de diméthyle, 174
- Syndrome d'immunodéficience acquise  
(*voir* SIDA et Virus de  
l'immunodéficience humaine)
- Syndrome lymphoprolifératif lié au  
chromosome X (XLP), xix, 92-93
- Tabac, xv, 18-19  
et alcool, 19, 60, 62, 162  
brun ou blond, 60, 75-76  
cancer du larynx, 62  
cancer de l'oesophage, 59  
cancer du pancréas, 80

## INDEX DES MATIERES

- Tabac (*suite*)  
cancer de la vessie, 74-77  
chique de bétel, 34  
composés *N*-nitrosés, 25  
fumeurs  
  cellules sanguines, 133  
  muqueuse buccale, 131  
  tissu pulmonaire, 97, 133  
  urine, 33, 76  
habitudes, 19  
interactions, 162  
nitrosamines spécifiques, 35  
prédisposition individuelle, 97  
tabagisme, 18-19 (*voir aussi* Tabagisme passif),  
Tabagisme (*voir* Tabac)  
Tabagisme passif, 18-19, 82, 173  
Tahiti, 151  
Tanzanie, 153  
Tchécoslovaquie, 73, 113  
Tendances chronologiques, 7  
Tergal, industrie, 163  
Tests de cancérogénicité, 145, 147, 160, 164  
Testicule, cancer, 23  
*O*-Tétradécanoyl-12 phorbol acétate-13 (TPA), 121, 134, 138-139  
Textile  
  industrie, xvi, 53, 54  
  produits chimiques, xvii, 53, 54  
Thaïlande, 29, 38, 57, 58, 152  
Thio-tepa, 22  
Thyroïde, cancer, 78, 94-95  
  incidence, 6  
Transformation cellulaire, 135, 145, 146  
  évaluation, 145  
  marqueurs, 147  
  rôle du virus EB, 115  
Travailleurs (*voir* Expositions professionnelles)  
Tréosulphan, 22  
Tube digestif (*voir* Voies digestives)  
Tumeurs de l'encéphale  
  chez l'adulte, 82  
  chez l'enfant, 81  
Turquie, 12-13  
Union des Républiques socialistes soviétiques, 120  
Uridine 5'-diphosphoglucuronosyl transférase, 97, 98  
Urinaire (*voir* Voies urinaires)  
Urine  
  acides aminés *N*-nitrosés, 29-33  
  bases alkylées, 31-32, 37  
  épreuves de mutagénicité, 76  
  fumeurs, 33  
  métabolites de la warfarine, 99  
  ochratoxine A, 43, 76  
  personnes exposées au chlorure de vinyle monomère, 165  
  teneur en aflatoxine B<sub>1</sub>, 37-41  
Uruguay, 60, 75  
Vaccin antihépatite B, 107-112  
Vaccination, 107-112  
Venezuela, 65  
Vésicule biliaire, cancer, 80  
Vessie, cancer de la, 74-77  
  après chimiothérapie, 22  
  composés *N*-nitrosés, 24  
  expositions professionnelles, 163  
Viande, consommation, xv, 59, 61, 90, 92, 145  
Vietnam, 152  
Virus (*voir aussi les différents virus*)  
  et cancer, 114-120  
Virus de l'hépatite B (virus HB)  
  aflatoxines, 37, 38, 40, 56, 58  
  canard, 41  
  cancer du foie, 56, 102, 107  
  étude sur la vaccination, 107-112  
  métabolisme des cancérogènes, 102  
  marmotte (d'Amérique), 102  
  vaccin, 107-111  
Virus de l'immunodéficience humaine, 115, 158  
Virus de la leucémie à cellules T chez l'homme, xx, 120  
Virus delta de l'hépatite, 107  
Virus du papillome humain, 67-72

## INDEX DES MATIERES

- Visiteurs scientifiques ix, 180, 208-213,  
230-235
- Vitamine
- A (rétinol), 64, 69
  - C (acide ascorbique), 28, 29, 62, 66, 82
  - E ( $\alpha$ -tocophérol), 62, 69
- Voies biliaires, cancer des, 80
- Voies digestives
- cancer (*voir* Oesophage, Estomac,  
Côlorectum)
  - cancérogènes, 167-170
  - métaplasie, 64-65
- Voies respiratoires (*voir* Poumon)
- Voies urinaires
- infection, 74-75
  - tumeur, 43-44
- Warfarine, 99
- Wilms, tumeur de, 10
- Yougoslavie, 64, 73
- Zimbabwe, 152

# PUBLICATIONS DU CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER

## SÉRIE DES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

*(Distribuée par Oxford University Press)*

No. 1 LIVER CANCER  
1971; 176 pages; épuisé

No. 2 ONCOGENESIS AND HERPESVIRUSES  
Edited by P. M. Biggs, G. de-Thé & L. N. Payne  
1972; 515 pages; épuisé

No. 3 *N*-NITROSO COMPOUNDS: ANALYSIS  
AND FORMATION  
Edited by P. Bogovski, R. Preussmann & E. A. Walker  
1972; 140 pages; épuisé

No. 4 TRANSPLACENTAL CARCINOGENESIS  
Edited by L. Tomatis & U. Mohr  
1973; 181 pages; épuisé

\* No. 5 PATHOLOGY OF TUMOURS IN  
LABORATORY ANIMALS. VOLUME 1.  
TUMOURS OF THE RAT. PART 1  
Editor-in-Chief V. S. Turusov  
1973; 214 pages

\* No. 6 PATHOLOGY OF TUMOURS IN  
LABORATORY ANIMALS. VOLUME 1.  
TUMOURS OF THE RAT. PART 2  
Editor-in-Chief V. S. Turusov  
1976; 319 pages  
\* réédités en un volume; prix £ 50.00

No. 7 HOST ENVIRONMENT INTERACTIONS IN  
THE ETIOLOGY OF CANCER IN MAN  
Edited by R. Doll & I. Vodopija  
1973; 464 pages; £ 32.50

No. 8 BIOLOGICAL EFFECTS OF ASBESTOS  
Edited by P. Bogovski, J. C. Gilson, V. Timbrell  
& J. C. Wagner  
1973; 346 pages; épuisé

No. 9 *N*-NITROSO COMPOUNDS IN THE  
ENVIRONMENT  
Edited by P. Bogovski & E. A. Walker  
1974; 243 pages; £ 16.50

No. 10 CHEMICAL CARCINOGENESIS ESSAYS  
Edited by R. Montesano & L. Tomatis  
1974; 230 pages; épuisé

No. 11 ONCOGENESIS AND HERPESVIRUSES II  
Edited by G. de-Thé, M. A. Epstein & H. zur Hausen  
1975; Part 1, 511 pages; Part 2, 403 pages; £ 65.-

No. 12 SCREENING TESTS IN CHEMICAL  
CARCINOGENESIS  
Edited by R. Montesano, H. Bartsch & L. Tomatis  
1976; 666 pages; £ 12.-

No. 13 POLLUTION DE L'ENVIRONNEMENT  
ET RISQUES CANCÉROGÈNES  
Edited by C. Rosenfeld & W. Davis  
1976; 454 pages; épuisé

No. 14 ENVIRONMENTAL *N*-NITROSO  
COMPOUNDS: ANALYSIS AND FORMATION  
Edited by E. A. Walker, P. Bogovski & L. Griciute  
1976; 512 pages; £ 37.50

No. 15 CANCER INCIDENCE IN FIVE  
CONTINENTS. VOLUME III  
Edited by J. Waterhouse, C. Muir, P. Correa  
& J. Powell  
1976; 584 pages; épuisé

No. 16 AIR POLLUTION AND CANCER IN MAN  
Edited by U. Mohr, D. Schmähl & L. Tomatis  
1977; 311 pages; épuisé

No. 17 DIRECTORY OF ON-GOING RESEARCH  
IN CANCER EPIDEMIOLOGY 1977  
Edited by C. S. Muir & G. Wagner  
1977; 599 pages; épuisé

No. 18 ENVIRONMENTAL CARCINOGENS:  
SELECTED METHODS OF ANALYSIS  
Editor-in-Chief H. Egan  
VOLUME 1. ANALYSIS OF VOLATILE  
NITROSAMINES IN FOOD  
Edited by R. Preussmann, M. Castegnaro, E. A. Walker  
& A. E. Wassermann  
1978; 212 pages; épuisé

No. 19 ENVIRONMENTAL ASPECTS OF  
*N*-NITROSO COMPOUNDS  
Edited by E. A. Walker, M. Castegnaro, L. Griciute  
& R. E. Lyle  
1978; 566 pages; épuisé

No. 20 NASOPHARYNGEAL CARCINOMA:  
ETIOLOGY AND CONTROL  
Edited by G. de-Thé & Y. Ito  
1978; 610 pages; épuisé

---

Les prix, qui sont ceux d'octobre 1988, sont sujets à  
modification sans préavis

## RAPPORT BIENNAL

**No. 21 CANCER REGISTRATION AND ITS TECHNIQUES**

Edited by R. MacLennan, C. Muir, R. Steinitz & A. Winkler  
1978; 235 pages; £ 35.-

**No. 22 ENVIRONMENTAL CARCINOGENS: SELECTED METHODS OF ANALYSIS**

Editor-in-Chief H. Egan  
VOLUME 2. METHODS FOR THE MEASUREMENT OF VINYL CHLORIDE IN POLY (VINYL CHLORIDE), AIR, WATER AND FOODSTUFFS  
Edited by D. C. M. Squirrell & W. Thain  
1978; 142 pages; épuisé

**No. 23 PATHOLOGY OF TUMOURS IN LABORATORY ANIMALS. VOLUME II. TUMOURS OF THE MOUSE**

Editor-in-Chief V. S. Turusov  
1979; 669 pages; épuisé

**No. 24 ONCOGENESIS AND HERPESVIRUSES III**

Edited by G. de-Thé, W. Henle & F. Rapp  
1978; Part 1, 580 pages; Part 2, 522 pages, épuisé

**No. 25 RISQUES CANCÉROGÈNES — STRATÉGIES D'INTERVENTION**

Edited by W. Davis & C. Rosenfeld  
1979; 283 pages; épuisé

**No. 26 DIRECTORY OF ON-GOING RESEARCH IN CANCER EPIDEMIOLOGY 1978**

Edited by C. S. Muir & G. Wagner,  
1978; 550 pages; épuisé

**No. 27 MOLECULAR AND CELLULAR ASPECTS OF CARCINOGEN SCREENING TESTS**

Edited by R. Montesano, H. Bartsch & L. Tomatis  
1980; 371 pages; £ 22.50

**No. 28 DIRECTORY OF ON-GOING RESEARCH IN CANCER EPIDEMIOLOGY 1979**

Edited by C. S. Muir & G. Wagner  
1979; 672 pages; épuisé

**No. 29 ENVIRONMENTAL CARCINOGENS: SELECTED METHODS OF ANALYSIS**

Editor-in-Chief H. Egan  
VOLUME 3. ANALYSIS OF POLYCYCLIC AROMATIC HYDROCARBONS IN ENVIRONMENTAL SAMPLES  
Edited by M. Castegnaro, P. Bogovski, H. Kunte & E. A. Walker  
1979; 240 pages; épuisé

**No. 30 EFFETS BIOLOGIQUES DES FIBRES MINÉRALES**

Editor-in-Chief J. C. Wagner  
1980; Volume 1, 494 pages; Volume 2, 513 pages; £ 55.-

**No. 31 N-NITROSO COMPOUNDS: ANALYSIS, FORMATION AND OCCURRENCE**

Edited by E. A. Walker, L. Griciute, M. Castegnaro & M. Börzsönyi  
1980; 841 pages; épuisé

**No. 32 STATISTICAL METHODS IN CANCER RESEARCH. VOLUME I. THE ANALYSIS OF CASE-CONTROL STUDIES**

By N. E. Breslow & N. E. Day  
1980; 338 pages; £ 20.-

**No. 33 HANDLING CHEMICAL CARCINOGENS IN THE LABORATORY: PROBLEMS OF SAFETY**

Edited by R. Montesano, H. Bartsch, E. Boyland, G. Della Porta, L. Fishbein, R. A. Griesemer, A. B. Swan & L. Tomatis  
1979; 32 pages; épuisé

**No. 34 PATHOLOGY OF TUMOURS IN LABORATORY ANIMALS. VOLUME III. TUMOURS OF THE HAMSTER**

Editor-in-Chief V. S. Turusov  
1982; 461 pages; £ 32.50

**No. 35 DIRECTORY OF ON-GOING RESEARCH IN CANCER EPIDEMIOLOGY 1980**

Edited by C. S. Muir & G. Wagner  
1980; 660 pages; épuisé

**No. 36 CANCER MORTALITY BY OCCUPATION AND SOCIAL CLASS 1851-1971**

By W. P. D. Logan  
1982; 253 pages; £ 22.50

**No. 37 LABORATORY DECONTAMINATION AND DESTRUCTION OF AFLATOXINS B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> IN LABORATORY WASTES**

Edited by M. Castegnaro, D. C. Hunt, E. B. Sansone, P. L. Schuller, M. G. Siriwardana, G. M. Telling, H. P. Van Egmond & E. A. Walker  
1980; 59 pages; £ 6.50

**No. 38 DIRECTORY OF ON-GOING RESEARCH IN CANCER EPIDEMIOLOGY 1981**

Edited by C. S. Muir & G. Wagner  
1981; 696 pages; épuisé

**No. 39 HOST FACTORS IN HUMAN CARCINOGENESIS**

Edited by H. Bartsch & B. Armstrong  
1982; 583 pages; £ 37.50

**No. 40 ENVIRONMENTAL CARCINOGENS: SELECTED METHODS OF ANALYSIS**

Editor-in-Chief H. Egan  
VOLUME 4. SOME AROMATIC AMINES AND AZO DYES IN THE GENERAL AND INDUSTRIAL ENVIRONMENT  
Edited by L. Fishbein, M. Castegnaro, I. K. O'Neill & H. Bartsch  
1981; 347 pages; £ 22.50

## SÉRIE DES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

- No. 41 *N*-NITROSO COMPOUNDS:  
OCCURRENCE AND BIOLOGICAL EFFECTS  
Edited by H. Bartsch, I. K. O'Neill, M. Castegnaro  
& M. Okada  
1982; 755 pages; £ 37.50
- No. 42 CANCER INCIDENCE IN FIVE  
CONTINENTS, VOLUME IV  
Edited by J. Waterhouse, C. Muir,  
K. Shanmugaratnam & J. Powell  
1982; 811 pages; £ 37.50
- No. 43 LABORATORY DECONTAMINATION  
AND DESTRUCTION OF CARCINOGENS IN  
LABORATORY WASTES: SOME *N*-NITROSAMINES  
Edited by M. Castegnaro, G. Eisenbrand, G. Ellen,  
L. Keefer, D. Klein, E. B. Sansone, D. Spincer,  
G. Telling & K. Webb  
1982; 73 pages; £ 7.50
- No. 44 ENVIRONMENTAL CARCINOGENS:  
SELECTED METHODS OF ANALYSIS  
Editor-in-Chief H. Egan  
VOLUME 5. SOME MYCOTOXINS  
Edited by L. Stoloff, M. Castegnaro, P. Scott,  
I. K. O'Neill & H. Bartsch  
1983; 455 pages; £ 22.50
- No. 45 ENVIRONMENTAL CARCINOGENS:  
SELECTED METHODS OF ANALYSIS  
Editor-in-Chief H. Egan  
VOLUME 6. *N*-NITROSO COMPOUNDS  
Edited by R. Preussmann, I. K. O'Neill, G. Eisenbrand,  
B. Spiegelhalder & H. Bartsch  
1983; 508 pages; £ 22.50
- No. 46. DIRECTORY OF ON-GOING RESEARCH  
IN CANCER EPIDEMIOLOGY 1982  
Edited by C. S. Muir & G. Wagner  
1982; 722 pages; épuisé
- No. 47 CANCER INCIDENCE IN SINGAPORE  
1968-1977  
Edited by K. Shanmugaratnam, H. P. Lee & N. E. Day  
1982; 171 pages; épuisé
- No. 48 CANCER INCIDENCE IN THE USSR  
Second Revised Edition  
Edited by N. P. Napalkov, G. F. Tserkovny,  
V. M. Merabishvili, D. M. Parkin, M. Smans  
& C. S. Muir,  
1983; 75 pages; £ 12.-
- No. 49 LABORATORY DECONTAMINATION AND  
DESTRUCTION OF CARCINOGENS IN  
LABORATORY WASTES: SOME POLYCYCLIC  
AROMATIC HYDROCARBONS  
Edited by M. Castegnaro, G. Grimmer, O. Hutzinger,  
W. Karcher, H. Kunte, M. Lafontaine, E. B. Sansone,  
G. Telling & S. P. Tucker  
1983; 81 pages; £ 9.-
- No. 50 DIRECTORY OF ON-GOING RESEARCH  
IN CANCER EPIDEMIOLOGY 1983  
Edited by C. S. Muir & G. Wagner  
1983; 740 pages; épuisé
- No. 51 MODULATORS OF EXPERIMENTAL  
CARCINOGENESIS  
Edited by V. Turusov & R. Montesano  
1983; 307 pages; £ 22.50
- No. 52 SECOND CANCER IN RELATION TO  
RADIATION TREATMENT FOR CERVICAL  
CANCER  
Edited by N. E. Day & J. D. Boice, Jr  
1984; 207 pages; £ 20.-
- No. 53 NICKEL IN THE HUMAN ENVIRONMENT  
Editor-in-Chief F. W. Sunderman, Jr  
1984; 530 pages; £ 32.50
- No. 54 LABORATORY DECONTAMINATION  
AND DESTRUCTION OF CARCINOGENS IN  
LABORATORY WASTES: SOME HYDRAZINES  
Edited by M. Castegnaro, G. Ellen, M. Lafontaine,  
H. C. van der Plas, E. B. Sansone & S. P. Tucker  
1983; 87 pages; £ 9.-
- No. 55 LABORATORY DECONTAMINATION  
AND DESTRUCTION OF CARCINOGENS IN  
LABORATORY WASTES: SOME *N*-NITROSAMIDES  
Edited by M. Castegnaro, M. Benard,  
L. W. van Broekhoven, D. Fine, R. Massey,  
E. B. Sansone, P. L. R. Smith, B. Spiegelhalder,  
A. Stacchini, G. Telling & J. J. Vallon  
1984; 65 pages; £ 7.50
- No. 56 MODELS, MECHANISMS AND ETIOLOGY  
OF TUMOUR PROMOTION  
Edited by M. Börszönyi, N. E. Day, K. Lapis  
& H. Yamasaki  
1984; 532 pages; £ 32.50
- No. 57 *N*-NITROSO COMPOUNDS:  
OCCURRENCE, BIOLOGICAL EFFECTS  
AND RELEVANCE TO HUMAN CANCER  
Edited by I. K. O'Neill, R. C. von Borstel, C. T. Miller,  
J. Long & H. Bartsch  
1984; 1011 pages; £ 80.-
- No. 58 AGE-RELATED FACTORS IN  
CARCINOGENESIS  
Edited by A. Likhachev, V. Anisimov & R. Montesano  
1985; 288 pages; £ 20.-
- No. 59 MONITORING HUMAN EXPOSURE TO  
CARCINOGENIC AND MUTAGENIC AGENTS  
Edited by A. Berlin, M. Draper, K. Hemminki  
& H. Vainio  
1984; 457 pages; £ 27.50
- No. 60 BURKITT'S LYMPHOMA: A HUMAN  
CANCER MODEL  
Edited by G. Lenoir, G. O'Connor & C. L. M. Olweny  
1985; 484 pages; £ 22.50

## RAPPORT BIENNAL

No. 61 LABORATORY DECONTAMINATION AND DESTRUCTION OF CARCINOGENS IN LABORATORY WASTES: SOME HALOETHERS  
Edited by M. Castegnaro, M. Alvarez, M. Iovu, E. B. Sansone, G. M. Telling & D. T. Williams  
1984; 53 pages; £ 7.50

No. 62 DIRECTORY OF ON-GOING RESEARCH IN CANCER EPIDEMIOLOGY 1984  
Edited by C. S. Muir & G. Wagner  
1984; 728 pages; £ 26.-

No. 63 LES CANCERS ASSOCIÉS AUX VIRUS EN AFRIQUE  
Edited by A. O. Williams, G. T. O'Connor, G. B. de-Thé & C. A. Johnson  
1984; 774 pages; £ 22.-

No. 64 LABORATORY DECONTAMINATION AND DESTRUCTION OF CARCINOGENS IN LABORATORY WASTES: SOME AROMATIC AMINES AND 4-NITROBIPHENYL  
Edited by M. Castegnaro, J. Barek, J. Dennis, G. Ellen, M. Klibanov, M. Lafontaine, R. Mitchum, P. Van Roosmalen, E. B. Sansone, L. A. Sternson & M. Vahl  
1985; 85 pages; £ 6.95

No. 65 INTERPRÉTATION OF NEGATIVE EPIDEMIOLOGICAL EVIDENCE FOR CARCINOGENICITY  
Edited by N. J. Wald & R. Doll  
1985; 232 pages; £ 20.-

No. 66 THE ROLE OF THE REGISTRY IN CANCER CONTROL  
Edited by D. M. Parkin, G. Wagner & C. Muir  
1985; 155 pages; £ 10.-

No. 67 TRANSFORMATION ASSAY OF ESTABLISHED CELL LINES: MECHANISMS AND APPLICATION  
Edited by T. Kakunaga & H. Yamasaki  
1985; 225 pages; £ 20.-

No. 68 ENVIRONMENTAL CARCINOGENS: SELECTED METHODS OF ANALYSIS VOLUME 7. SOME VOLATILE HALOGENATED HYDROCARBONS  
Edited by L. Fishbein & I. K. O'Neill  
1985; 479 pages; £ 20.-

No. 69 DIRECTORY OF ON-GOING RESEARCH IN CANCER EPIDEMIOLOGY 1985  
Edited by C. S. Muir & G. Wagner  
1985; 756 pages; £ 22.-

No. 70 THE ROLE OF CYCLIC NUCLEIC ACID ADDUCTS IN CARCINOGENESIS AND MUTAGENESIS  
Edited by B. Singer & H. Bartsch  
1986; 467 pages; £ 40.-

No. 71 ENVIRONMENTAL CARCINOGENS: SELECTED METHODS OF ANALYSIS VOLUME 8. SOME METALS: As, Be, Cd, Cr, Ni, Pb, Se, Zn  
Edited by I. K. O'Neill, P. Schuller & L. Fishbein  
1986; 485 pages; £ 20.-

No. 72 ATLAS OF CANCER IN SCOTLAND 1975-1980: INCIDENCE AND EPIDEMIOLOGICAL PERSPECTIVE  
Edited by I. Kemp, P. Boyle, M. Smans & C. Muir  
1985; 282 pages; £ 35.-

No. 73 LABORATORY DECONTAMINATION AND DESTRUCTION OF CARCINOGENS IN LABORATORY WASTES: SOME ANTINEOPLASTIC AGENTS  
Edited by M. Castegnaro, J. Adams, M. Armour, J. Barek, J. Benvenuto, C. Confalonieri, U. Goff, S. Ludeman, D. Reed, E. B. Sansone & G. Telling  
1985; 163 pages; £ 10.-

No. 74 TOBACCO: A MAJOR INTERNATIONAL HEALTH HAZARD  
Edited by D. Zaridze & R. Peto  
1986; 324 pages; £ 20.-

No. 75 CANCER OCCURRENCE IN DEVELOPING COUNTRIES  
Edited by D. M. Parkin  
1986; 339 pages; £ 20.-

No. 76 SCREENING FOR CANCER OF THE UTERINE CERVIX  
Edited by M. Hakama, A. B. Miller & N. E. Day  
1986; 315 pages; £ 25.-

No. 77 HEXACHLOROBENZENE: PROCEEDINGS OF AN INTERNATIONAL SYMPOSIUM  
Edited by C. R. Morris & J. R. P. Cabral  
1986; 668 pages; £ 50.-

No. 78 CARCINOGENICITY OF ALKYLATING CYTOSTATIC DRUGS  
Edited by D. Schmähl & J. M. Kaldor  
1986; 338 pages; £ 25.-

No. 79 STATISTICAL METHODS IN CANCER RESEARCH. VOLUME III. THE DESIGN AND ANALYSIS OF LONG-TERM ANIMAL EXPERIMENTS  
By J. J. Gart, D. Krewski, P. N. Lee, R. E. Tarone & J. Wahrendorf  
1986; 219 pages; £ 20.-

No. 80 DIRECTORY OF ON-GOING RESEARCH IN CANCER EPIDEMIOLOGY 1986  
Edited by C. S. Muir & G. Wagner  
1986; 805 pages; £ 22.-

## SÉRIE DES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

No. 81 ENVIRONMENTAL CARCINOGENS: METHODS OF ANALYSIS AND EXPOSURE MEASUREMENT. VOLUME 9. PASSIVE SMOKING

Edited by I. K. O'Neill, K. D. Brunnemann, B. Dodet & D. Hoffmann  
1987; 379 pages; £ 30.-

No. 82 STATISTICAL METHODS IN CANCER RESEARCH. VOLUME II. THE DESIGN AND ANALYSIS OF COHORT STUDIES

By N. E. Breslow & N. E. Day  
1987; 404 pages; £ 30.-

No. 83 LONG-TERM AND SHORT-TERM ASSAYS FOR CARCINOGENS: A CRITICAL APPRAISAL

Edited by R. Montesano, H. Bartsch, H. Vainio, J. Wilbourn & H. Yamasaki  
1986; 575 pages; £ 32.50

No. 84 THE RELEVANCE OF *N*-NITROSO COMPOUNDS TO HUMAN CANCER: EXPOSURES AND MECHANISMS

Edited by H. Bartsch, I. K. O'Neill & R. Schulte-Hermann  
1987; 671 pages; £ 50.-

No. 85 ENVIRONMENTAL CARCINOGENS: METHODS OF ANALYSIS AND EXPOSURE MEASUREMENT. VOLUME 10. BENZENE AND ALKYLATED BENZENES

Edited by L. Fishbein & I. K. O'Neill  
1988; 318 pages; £ 35.-

No. 86 DIRECTORY OF ON-GOING RESEARCH IN CANCER EPIDEMIOLOGY 1987

Edited by D. M. Parkin & J. Wahrendorf  
1987; 685 pages; £ 22.-

No. 87 INTERNATIONAL INCIDENCE OF CHILDHOOD CANCER

Edited by D. M. Parkin, C. A. Stiller, G. J. Draper, C. A. Bieber, B. Terracini & J. L. Young  
1988; 402 pages; £ 35.-

No. 88 CANCER INCIDENCE IN FIVE CONTINENTS. VOLUME V

Edited by C. Muir, J. Waterhouse, T. Mack, J. Powell & S. Whelan  
1988; 1004 pages; £ 50.-

No. 89 METHODS FOR DETECTING DNA DAMAGING AGENTS IN HUMANS: APPLICATIONS IN CANCER EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION

Edited by H. Bartsch, K. Hemminki & I. K. O'Neill  
1988; 518 pages; £ 45.-

No. 90 NON-OCCUPATIONAL EXPOSURE TO MINERAL FIBRES

Edited by J. Bignon, J. Peto & R. Saracci  
1988; 530 pages; £ 45.-

No. 91 TRENDS IN CANCER INCIDENCE IN SINGAPORE 1968-1982

Edited by H. P. Lee, N. E. Day & K. Shanmugaratnam  
1988; 160 pages; £ 25.-

No. 92 CELL DIFFERENTIATION, GENES AND CANCER

Edited by T. Kakunaga, T. Sugimura, L. Tomatis and H. Yamasaki  
1988; 204 pages; £ 25.-

No. 93 DIRECTORY OF ON-GOING RESEARCH IN CANCER EPIDEMIOLOGY 1988

Edited by M. Coleman & J. Wahrendorf  
1988; 662 pages; £ 26.-

No. 94 HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND CERVICAL CANCER

Edited by N. Muñoz, F. X. Bosch & O. M. Jensen  
1989; 154 pages; £ 18.-

No. 95 CANCER REGISTRATION: PRINCIPLES AND METHODS

Edited by O. M. Jensen, D. M. Parkin, R. MacLennan, C. S. Muir & R. G. Skeet  
c. 200 pages (sous presse)

No. 96 PERINATAL AND MULTIGENERATION CARCINOGENESIS

Edited by N. P. Napalkov, J. M. Rice, L. Tomatis & H. Yamasaki  
1989; 436 pages; £ 48.-

No. 97 OCCUPATIONAL EXPOSURE TO SILICA AND CANCER RISK

Edited by L. Simonato, A. C. Fletcher, R. Saracci & T. L. Thomas  
c. 160 pages (sous presse)

No. 98 CANCER INCIDENCE IN JEWISH MIGRANTS TO ISRAEL, 1961-1981

Edited by R. Steinitz, D. M. Parkin, J. L. Young, C. A. Bieber & L. Katz  
c. 300 pages (sous presse)

No. 99 PATHOLOGY OF TUMOURS IN LABORATORY ANIMALS, VOL. I. TUMOURS OF THE RAT (2nd edition).

Edited by V. S. Turusov & U. Mohr  
c. 700 pages (sous presse)



## RAPPORT BIENNAL

### MONOGRAPHIES DU CIRC SUR L'ÉVALUATION DES RISQUES DE CANCÉROGÉNICITÉ POUR L'HOMME

(Edition anglaise seulement)

(Disponibles en librairie par l'intermédiaire des dépositaires de l'OMS\*)

**Volume 1**

*Some inorganic substances, chlorinated hydrocarbons, aromatic amines, N-nitroso compounds, and natural products*  
1972; 184 pages; épuisé

**Volume 2**

*Some inorganic and organometallic compounds*  
1973; 181 pages; épuisé

**Volume 3**

*Certain polycyclic aromatic hydrocarbons and heterocyclic compounds*  
1973; 271 pages; épuisé

**Volume 4**

*Some aromatic amines, hydrazine and related substances, N-nitroso compounds and miscellaneous alkylating agents*  
1974; 286 pages;  
FS 18.-

**Volume 5**

*Some organochlorine pesticides*  
1974; 241 pages; épuisé

**Volume 6**

*Sex hormones*  
1974; 243 pages; épuisé

**Volume 7**

*Some anti-thyroid and related substances, nitrofurans and industrial chemicals*  
1974; 326 pages; épuisé

**Volume 8**

*Some aromatic azo compounds*  
1975; 357 pages; FS 36.-

**Volume 9**

*Some aziridines, N-, S- and O-mustards and selenium*  
1975; 268 pages; FS 27.-

**Volume 10**

*Some naturally occurring substances*  
1976; 353 pages; épuisé

**Volume 11**

*Cadmium, nickel, some epoxides, miscellaneous industrial chemicals and general considerations on volatile anaesthetics*  
1976; 306 pages; épuisé

**Volume 12**

*Some carbamates, thiocarbamates and carbazides*  
1976; 282 pages; FS 34.-

**Volume 13**

*Some miscellaneous pharmaceutical substances*  
1977; 255 pages; FS 30.-

**Volume 14**

*Asbestos*  
1977; 106 pages; épuisé

**Volume 15**

*Some fumigants, the herbicides 2,4-D and 2,4,5-T, chlorinated dibenzodioxins and miscellaneous industrial chemicals*  
1977; 354 pages; FS 50.-

**Volume 16**

*Some aromatic amines and related nitro compounds — hair dyes, colouring agents and miscellaneous industrial chemicals*  
1978; 400 pages; FS 50.-

**Volume 17**

*Some N-nitroso compounds*  
1978; 365 pages; FS 50.-

**Volume 18**

*Polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls*  
1978; 140 pages; FS 20.-

**Volume 19**

*Some monomers, plastics and synthetic elastomers, and acrolein*  
1979; 513 pages; FS 60.-

**Volume 20**

*Some halogenated hydrocarbons*  
1979; 609 pages; FS 60.-

**Volume 21**

*Sex hormones (II)*  
1979; 583 pages, FS 60.-

\* On peut se procurer la liste de ces dépositaires en écrivant à l'Organisation mondiale de la santé, Service de distribution et de vente, 1211 Genève 27 (Suisse)

## SÉRIE DES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

- Volume 22  
*Some non-nutritive sweetening agents*  
1980; 208 pages; FS 25.-
- Volume 23  
*Some metals and metallic compounds*  
1980; 438 pages; FS 50.-
- Volume 24  
*Some pharmaceutical drugs*  
1980; 337 pages; FS 40.-
- Volume 25  
*Wood, leather and some associated industries*  
1981; 412 pages; FS 60.-
- Volume 26  
*Some antineoplastic and immunosuppressive agents*  
1981; 411 pages; FS 62.-
- Volume 27  
*Some aromatic amines, anthraquinones and nitroso compounds, and inorganic fluorides used in drinking-water and dental preparations*  
1982; 341 pages; FS 40.-
- Volume 28  
*The rubber industry*  
1982; 486 pages; FS 70.-
- Volume 29  
*Some industrial chemicals and dyestuffs*  
1982; 416 pages; FS 60.-
- Volume 30  
*Miscellaneous pesticides*  
1983; 424 pages; FS. 60.-
- Volume 31  
*Some food additives, feed additives and naturally occurring substances*  
1983; 14 pages; FS 60.-
- Volume 32  
*Polynuclear aromatic compounds, Part 1, Chemical, environmental and experimental data*  
1984; 477 pages; FS 60.-
- Volume 33  
*Polynuclear aromatic compounds, Part 2, Carbon blacks, mineral oils and some nitroarenes*  
1984; 245 pages; FS 50.-
- Volume 34  
*Polynuclear aromatic compounds, Part 3, Industrial exposures in aluminium production, coal gasification, coke production, and iron and steel founding*  
1984; 219 pages; FS. 48.-
- Volume 35  
*Polynuclear aromatic compounds, Part 4, Bitumens, coal-tars and derived products, shale-oils and soots*  
1985; 271 pages; FS 70.-
- Volume 36  
*Allyl compounds, aldehydes, epoxides and peroxides*  
1985; 369 pages; FS 70.-
- Volume 37  
*Tobacco habits other than smoking; betel-quid and areca-nut chewing; and some related nitrosamines*  
1985; 291 pages; FS 70.-
- Volume 38  
*Tobacco smoking*  
1986; 421 pages; FS 75.-
- Volume 39  
*Some chemicals used in plastics and elastomers*  
1986; 403 pages; FS 60.-
- Volume 40  
*Some naturally occurring and synthetic food components, furocoumarins and ultraviolet radiation*  
1986; 444 pages; FS 65.-
- Volume 41  
*Some halogenated hydrocarbons and pesticide exposures*  
1986; 434 pages; FS 65.-
- Volume 42  
*Silica and some silicates*  
1987; 289 pages; FS 65.-
- \*Volume 43  
*Man-made mineral fibres and radon*  
1988; 300 pages; FS 65.-
- Volume 44  
*Alcohol and alcoholic beverages*  
1988; 416 pages; FS 65.-
- Volume 45  
*Occupational exposures in petroleum refining; crude oil and major petroleum fuels*  
1989; 322 pages; FS 65.-
- Volume 46  
*Diesel and gasoline engine exhausts and some nitroarenes*  
1989; 458 pages; FS 65.-

---

\* A partir du volume 43 et du supplément No. 6, la série, précédemment intitulée MONOGRAPHIES DU CIRC SUR L'ÉVALUATION DE LA CANCÉROGÉNÉICITÉ POUR L'HOMME DES SUBSTANCES CHIMIQUES a pour titre MONOGRAPHIES DU CIRC SUR L'ÉVALUATION DES RISQUES DE CANCÉROGÉNÉICITÉ POUR L'HOMME

## RAPPORT BIENNAL

### Supplement No. 1

*Chemicals and industrial processes associated with cancer in humans (IARC Monographs, Volumes 1 to 20)*  
1979; 71 pages; épuisé

### Supplement No. 2

*Long-term and short-term screening assays for carcinogens: a critical appraisal*  
1980; 426 pages; FS 40.-

### Supplement No. 3

*Cross index of synonyms and trade names in Volumes 1 to 26*  
1982; 199 pages; épuisé

### Supplement No. 4

*Chemicals, industrial processes and industries associated with cancer in humans (IARC Monographs, Volumes 1 to 29)*  
1982; 292 pages; épuisé

### Supplement No. 5

*Cross index of synonyms and trade names in Volumes 1 to 36*  
1985; 259 pages; FS 60.-

### \*Supplement No. 6

*Genetic and related effects: An updating of selected IARC Monographs from Volumes 1-42*  
1987; 730 pages; FS 80.-

### Supplement No. 7

*Overall evaluations of carcinogenicity: And updating of IARC Monographs Volumes 1-42*  
1987; 440 pages; FS 65.-

## BULLETINS D'INFORMATION DE L'ENQUÊTE SUR LES SUBSTANCES CHIMIQUES FAISANT L'OBJET D'ÉPREUVES DE CANCÉROGÉNITÉ\*

### No. 8 (1979)

Edited by M.-J. Ghess, H. Bartsch  
& L. Tomatis  
604 pages; FS 40.-

### No. 9 (1981)

Edited by M.-J. Ghess, J. D. Wilbourn,  
H. Bartsch & L. Tomatis  
294 pages; FS 41.-

### No. 10 (1982)

Edited by M.-J. Ghess, J. D. Wilbourn  
& H. Bartsch  
362 pages; FS 42.-

### No. 11 (1984)

Edited by M.-J. Ghess, J. D. Wilbourn,  
H. Vainio & H. Bartsch  
362 pages; FS 50.-

### No. 12 (1986)

Edited by M.-J. Ghess, J. D. Wilbourn,  
A. Tossavainen & H. Vainio  
385 pages; FS 50.-

### No. 13 (1988)

Edited by M.-J. Ghess, J. D. Wilbourn  
& A. Aitio  
404 pages; FS 43.-

## PUBLICATIONS HORS SÉRIE

(Disponibles auprès du CIRC)

### ALCOOL ET CANCER

A. Tuyns  
1978; 42 pages; FF 35.-

### CANCER MORBIDITY AND CAUSES OF DEATH AMONG DANISH BREWERY WORKERS

By O.M. Jensen  
1980; 143 pages; FF 75.-

### DIRECTORY OF COMPUTER SYSTEMS USED IN CANCER REGISTRIES

By H. R. Menck & D. M. Parkin  
1986, 236 pages; FF 50.-

\* Disponibles auprès du CIRC, du Service de distribution et de vente de l'OMS (1211 Genève 27, Suisse) et des dépositaires de l'OMS