

C E N T R E
INTERNATIONAL
DE RECHERCHE
SUR LE CANCER
L Y O N

1992

RAPPORT BIENNAL

1993



ORGANISATION
MONDIALE
DE LA SANTÉ

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE



CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER

RAPPORT BIENNAL

1992–1993

POUR LA PERIODE
1er JUILLET 1991 – 30 JUIN 1993

CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER
LYON, FRANCE

ISBN 92 832 2093 5

ISSN 1017 3412

Imprimé en France

© Centre International de recherche sur le cancer, 1993
150 cours Albert-Thomas, 69372 Lyon, Cedex 08, France

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

TABLE DES MATIERES

SIGLES	x
INTRODUCTION	xi
PREMIERE PARTIE. RECUEIL, DIFFUSION ET ANALYSE DES DONNEES SUR LA FREQUENCE ET L'IMPACT DU CANCER	
1.1 Description de l'incidence et de la mortalité par cancer	1
1.1.1 <i>Cancer Incidence in Five Continents, Volume VI</i>	1
1.1.2 Base de données sur l'incidence et la mortalité par cancer en Europe (EUROCIM)	2
1.1.3 Analyse des données provenant des registres du cancer collaborateurs	3
1.1.4 L'impact mondial du cancer	4
1.1.5 Cartographie de l'incidence et de la mortalité par cancer	6
1.1.6 Tendances chronologiques du cancer	7
1.1.7 Etude de la survie dans les populations européennes	7
1.2 Description de l'incidence et de la mortalité par cancer par rapport à des traits ou facteurs de risque particuliers de la population	9
1.2.1 Incidence et mortalité par cancer chez des populations migrantes	9
1.2.2 Etude de l'incidence de la leucémie/lymphome chez l'enfant en Europe	10
1.2.3 Réseau de surveillance des UV et de l'incidence du cancer cutané	11
1.2.4 Surveillance des tendances de l'incidence des cancers liés au VIH	12
1.2.5 Autres études écologiques	12
1.3 Etudes descriptives des cancers de l'enfant	13
1.3.1 Etudes descriptives de types particuliers de cancers de l'enfant	13
1.3.2 Incidence du cancer dans la descendance des personnes ayant émigré en Israël	13
1.3.3 Cancers du nouveau-né	14
1.4 Appui aux registres du cancer	15
1.4.1 Association internationale des registres du cancer	15
1.4.2 Réseau européen de registres du cancer	15
1.4.3 Enregistrement et épidémiologie du cancer dans les pays de langue latine	16
1.4.4 Coordination des contributions des registres du cancer aux révisions de la CIM et examen des questions du secret professionnel	16
1.4.5 Fiabilité et validité des données des registres du cancer	17
1.4.6 Logiciels destinés aux registres du cancer	18
1.4.7 Autre appui aux registres du cancer	19
DEUXIEME PARTIE. DETERMINATION, ELUCIDATION ET EVALUATION DES CAUSES ENVIRONNEMENTALES DU CANCER	
2.1 Evaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme	23
2.1.1 <i>Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme</i>	23

2.1.2	Réseau international d'épreuves de cancérogénicité	29
2.2	Causes professionnelles de cancer	31
2.2.1	Cancers professionnels dans les pays industrialisés	31
2.2.2	Cancers professionnels dans les pays en développement industriel	40
2.3	Alimentation, nutrition et cancer	45
2.3.1	Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC)	45
2.3.2	Méthodologie employée pour l'étalonnage et la normalisation des mesures alimentaires en épidémiologie de la nutrition	48
2.3.3	Etude de la New York University sur la santé des femmes	50
2.3.4	Etude prospective de Malmö sur l'alimentation et le cancer	50
2.3.5	Etudes cas-témoins sur l'alimentation et le cancer de l'estomac dans différentes populations d'Europe	51
2.3.6	Etudes cas-témoins sur le cancer et les polypes côlorectaux et l'alimentation en France et en Belgique	51
2.3.7	Etudes cas-témoins et études familiales sur l'alimentation et le cancer et les polypes côlorectaux à Majorque	52
2.3.8	Dépistage par surveillance de l'effet de macrocomposants de l'alimentation humaine producteurs de lésions et d'adduits de l'ADN	53
2.3.9	Modulation de l'exposition côlorectale aux pyrolysats de protéines par les constituants de l'alimentation humain	53
2.3.10	Modulation alimentaire d'agents de pontage, d'espèces oxygénées réactives et de composés nitrosés dans les voies digestives	55
2.3.11	Mise au point de microcapsules récupérables contenant des gènes mammaliens	55
2.3.12	Mise au point de microcapsules récupérables contenant une substance-cible de type désoxyguanosine pour l'analyse structurale des génotoxines endogènes	56
2.3.13	Caractérisation de substances inductrices du virus d'Epstein-Barr provenant d'aliments associés à un risque élevé de cancer du rhinopharynx	56
2.4	Tabac et cancer	59
2.4.1	Etude cas-témoins du cancer du poumon et de la fumée de tabac présente dans l'environnement chez les non-fumeurs	59
2.4.2	Prédisposition génétique au cancer du poumon et fumée de tabac présente dans l'environnement	60
2.4.3	Tabagisme, alcoolisme et toxicomanie chez les adolescents français	60
2.4.4	Evaluation de l'efficacité de diverses stratégies de lutte contre le tabagisme	60
2.4.5	La législation anti-tabagique dans les pays de la CEE	61
2.4.6	Tabagisme en Afrique	61
2.4.7	Etude de cohortes sur l'usage du tabac et la mortalité à Bombay (Inde)	61
2.4.8	Adduits ADN pulmonaire-cancérogènes, enzymes du cytochrome P450, tabagisme et exposition professionnelle chez des Finlandais atteints de cancer du poumon	61
2.4.9	Capacité des adduits de l'ADN formés dans des bactéries à partir de la PhIP et du 4-aminobiphényle (ABP) à produire des mutations du cadre de lecture	63
2.4.10	Etude de la présence dans l'urine humaine de substances inhibant fortement le pouvoir mutagène de la PhIP et des amines hétérocycliques voisines chez la bactérie	63

2.5	Cancer des voies urinaires, néphropathie endémique des Balkans et exposition à l'ochratoxine A et à d'autres mycotoxines	66
2.5.1	Epidémiologie des cancers des voies urinaires en Bulgarie	66
2.5.2	Surveillance biologique de l'exposition à l'ochratoxine A chez l'homme	66
2.5.3	Mode d'action de l'ochratoxine A	67
2.5.4	Polymorphisme génétique et néphropathie endémique des Balkans	68
2.6	Rôle des virus dans l'étiologie du cancer humain	69
2.6.1	Collecte de matériel biologique en rapport avec le VEB et les lymphomes	69
2.6.2	Etudes sur les lymphomes chez les sidéens	69
2.6.3	Aspects moléculaires de l'immortalisation et de la transformation des cellules B induites par le VEB	70
2.6.4	Etude cas-témoins sur le cancer du rhinopharynx associé à l'infection à VEB et à l'exposition à d'autres agents en Asie du Sud-Est	70
2.6.5	Etudes cas-témoins sur le sarcome de Kaposi, le lymphome non hodgkinien et le cancer du col en Afrique par rapport à l'infection à VIH	71
2.7	Les cancérrogènes de formation endogène dans l'étiologie du cancer humain	72
2.7.1	Rôle de la synthétase du monoxyde d'azote dans la cancérogenèse chez l'homme	73
2.7.2	Composés <i>N</i> -nitrosés de formation endogène dans l'étiologie du cancer humain	75
2.7.3	Effet des anti-acides inhibant la sécrétion gastrique sur les concentrations intra-gastriques de bactéries, de composés <i>N</i> -nitrosés cancérrogènes et de leurs précurseurs	77
2.7.4	Concentrations de composés <i>N</i> -nitrosés, de génotoxines d'action directe et de leurs précurseurs dans le suc gastrique de malades souffrant ou non de lésions précancéreuses de l'estomac dans des zones à risque différent de cancer de l'estomac	77
2.7.5	Caractérisation des cancérrogènes et/ou des mutagènes d'origine alimentaire formés à partir de nitrites dans les zones à haut risque de cancer de l'estomac	78
2.7.6	La production bactérienne de monoxyde d'azote joue un rôle de médiateur dans la production de nitrosamines	79
2.7.7	Rôle de l'infection et de l'inflammation chronique des voies urinaires dans l'étiologie du cancer de la vessie : mise au point d'un modèle animal	79
2.8	Lésions de l'ADN et cancer	81
2.8.1	Recherche de mutations spécifiques d'un cancérogène donné au niveau des oncogènes et des gènes tumoro-suppresseurs avant l'apparition de la tumeur	82
2.8.2	Mutations au niveau des gènes <i>ras</i> et <i>p53</i> dans des tumeurs œsophagiennes induites chez le rat par la <i>N</i> -nitrosométhylbenzylamine	85
2.8.3	Activation du gène <i>ras</i> dans des cancers du foie induits par le chlorure de vinyle chez l'homme et le rat	87
2.8.4	Modifications du <i>p53</i> dans les tumeurs de sujets exposés à des cancérrogènes dans l'industrie et ayant des antécédents tabagiques reconnus	88
2.8.5	Deuxièmes cancers à la suite d'une chimiothérapie	89
2.8.6	Recherche des adduits de méthylation de l'ADN après exposition à des agents méthylants environnementaux	91
2.8.7	Prédiction du pouvoir cancérogène des produits chimiques génotoxiques	92
2.9	Cancer de l'œsophage	95
2.9.1	Etudes cas-témoins sur le cancer de l'œsophage chez des populations à haut risque en Amérique latine	95

2.9.2	Les altérations génétiques dans le cancer de l'œsophage	95
2.9.3	Auto-anticorps dirigés contre la protéine p53 dans les sérums de malades atteints d'un cancer de l'œsophage à Linxian (Chine)	97
2.9.4	Rôle éventuel des mutations du gène <i>ras</i> dans la cancérogenèse œsophagienne humaine	97
2.9.5	Prévalence de l'amplification du gène <i>ras</i> et des mutations du gène p53 dans les adénocarcinomes œsophagiens primitifs humains comparativement aux carcinomes spinocellulaires	98
2.9.6.	Cancérogénicité à long terme : effet de la température sur la cancérogenèse œsophagienne	99
2.10	Cancer de l'estomac	101
2.10.1	Etude cas-témoins du cancer de l'estomac à Tachira (Venezuela)	101
2.10.2	Etude de cohorte sur la métaplasie intestinale en Slovénie	101
2.10.3	Altération des gènes tumoro-suppresseurs et des micro-satellites dans les tumeurs gastriques ...	102
2.11	Cancer du foie	103
2.11.1	Etude de cohorte relative au carcinome hépatocellulaire chez les porteurs de l'HBsAg en Thaïlande	103
2.11.2	Suivi d'une cohorte de donneurs de sang HBsAg-positifs en Catalogne	104
2.11.3	Epidémiologie du cholangiocarcinome en Thaïlande	104
2.11.4	Exposition humaine à l'aflatoxine et son lien avec les lésions génétiques	105
2.11.5	Exposition à l'aflatoxine et métabolisme de l'aflatoxine, infection à VHB et enzymes hépatiques	106
2.11.6	Les enzymes métabolisant l'aflatoxine dans le foie de cancéreux	106
2.11.7	Etudes expérimentales sur le métabolisme et la cancérogénicité de l'aflatoxine	107
2.12	Cancer du col utérin	109
2.12.1	Etude cas-témoins sur le cancer du col utérin en Espagne et en Colombie	109
2.12.2	Etude cas-témoins multicentrique sur le cancer du col utérin	112
2.12.3	Enquête internationale sur la prévalence des marqueurs du VPH dans les biopsies de cancer du col et dans le sérum des malades.	113
2.12.4	Etudes sur des groupes à haut risque de cancer du col utérin en Espagne et en Colombie	115
2.13	Cancer du sein	116
2.13.1	Cancer du sein et facteurs génésiques et endocriniens chez des Chinoises pré-ménopausées ...	117
2.13.2	Etude cas-témoins européenne sur le cancer du sein chez l'homme	117
2.13.3	Enquête sur le cancer du sein dans le département du Rhône	118
2.13.4	Etude cas-témoins du cancer de l'endomètre après un cancer du sein	118
2.14	Autres cancers et facteurs de risque	119
2.14.1	Cancers du pancréas, de la vésicule biliaire et des voies biliaires	119
2.14.2	Tumeurs de l'encéphale chez l'enfant	120
2.14.3	Tumeurs de l'encéphale chez l'adulte	120
2.14.4	Etude cas-témoins sur le mélanome plantaire au Paraguay	121
2.14.5	Etude cas-témoins sur les sarcomes des tissus mous et les lymphomes non hodgkiniens au Viet Nam en rapport avec une exposition à des herbicides	121
2.14.6	Les altérations génétiques dans les cancers de la cavité buccale chez l'homme	122
2.15	Cancérogenèse transplacentaire et multigénération	124
2.15.1	Détection précoce de l'activation de l'oncogène <i>H-ras</i> dans des tissus murins non modifiés morphologiquement après exposition transplacentaire au DMBA	124

2.15.2	Rôle éventuel des mutations géniques au niveau des oncogènes/gènes tumoro-suppresseurs dans la transmission du risque cancérigène par la lignée germinale	124
2.16	Etudes sur certains mécanismes particuliers de la cancérogenèse	125
2.16.1	Le rôle de l'interaction intercellulaire dans la cancérogenèse	125
2.16.2	Indications d'un rôle du rayonnement infrarouge (thermique) dans la cancérogenèse cutanée humaine	132
2.16.3	Spécificité séquentielle de la formation d'O ⁶ -méthylguanine dans le gène H-ras	133

TROISIEME PARTIE. ETUDE DES FACTEURS D'HOTE DANS LE CANCER ET DE LEUR INTERACTION AVEC LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

3.1	Etudes sur le système enzymatique du cytochrome P450 et son rôle dans la cancérogenèse	137
3.1.1	Variabilité individuelle du CYP2A6 et du CYP2E1 et ses conséquences pour le métabolisme des nitrosamines	137
3.1.2	Expression de l'enzyme cancérogène-métabolisante Cyp2a-5 dans les hépatomes	137
3.1.3	Accroissement de l'expression de la Cyp2a-5 et métabolisme correspondant des cancérogènes dans différents types de lésions hépatiques	138
3.1.4	Expression de la CYP2A5 et métabolisme correspondant des cancérogènes dans l'épithélium nasal	138
3.2	Etudes des effets de la réparation de l'ADN sur la cancérogenèse	139
3.2.1	Mesure <i>in vitro</i> de la capacité de réparation des lésions de l'ADN induites par les UV : son utilisation en épidémiologie moléculaire	139
3.2.2	Contrôle de l'expression des enzymes de réparation de l'ADN lésé par alkylation au cours d'une exposition unique ou chronique à des cancérogènes chez des modèles animaux	140
3.2.3	Modulation de la réparation de l'ADN par lésions cellulaires	141
3.2.4	Modulation des enzymes de réparation de l'ADN dans les tissus humains	141
3.3	Etudes sur les déterminants génétiques de certains cancers	142
3.3.1	Syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X (XLP)	143
3.3.2	Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM 2)	144
3.3.3	Neurofibromatose de type 2	145
3.3.4	Etudes de liaison chez des familles à cancers du sein et de l'ovaire	146

QUATRIEME PARTIE. RECHERCHES SUR LA PREVENTION ET LE DEPISTAGE PRECOCE DU CANCER

4.1	Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie	151
4.1.1.	Suivi des effets de la vaccination contre l'infection à VHB	151
4.1.2	Enregistrement du cancer	152
4.1.3	Etudes auxiliaires	153
4.2	Autres études sur la prévention primaire du cancer	154
4.2.1	Examen des résultats des essais de chimioprévention du cancer	154
4.2.2	Essais de chimioprévention portant sur les lésions précancéreuses de l'estomac au Venezuela ...	154
4.3	Sécurité dans la manipulation des cancérogènes et dans la destruction des déchets cancérogènes	156
4.3.1	Validation et publication de méthodes pour la destruction sans risque de déchets cancérogènes ..	156
4.3.2	Sécurité dans la manipulation des substances génotoxiques	157

4.4	Etudes sur le dépistage du cancer	158
4.4.1	Dépistage du cancer du sein aux Philippines	158
4.4.2	Dépistage du cancer de l'estomac en Amérique latine	158
4.4.3	Dépistage du cancer du col utérin dans les pays en développement	159
4.4.4	Evaluation du dépistage du neuroblastome	159
CINQUIEME PARTIE. ELABORATION DE METHODES DE RECHERCHE SUR LE CANCER		
5.1	Méthodes de mesure et de surveillance de l'exposition à des cancérrogènes particuliers	161
5.1.1	Mise au point de méthodes pour la surveillance biologique de l'exposition à des cancérrogènes chimiques produisant des éthéno-adduits de l'ADN	161
5.1.2	Surveillance biologique de l'exposition humaine aux cancérrogènes alkylants par des méthodes non effractives	163
5.1.3	Validation d'une nouvelle méthode fluorimétrique de dosage des adduits du benzo[a]pyrène-diol-époxyde dans l'ADN de leucocytes humains	164
5.1.4	Surveillance biologique de l'exposition à la PhIP, cancérrogène d'origine alimentaire	165
5.1.5	Etude sur la méthodologie du postmarquage	165
5.1.6	Validation de la méthode d'analyse des fumonisines	166
5.1.7	Programme international de dosage des mycotoxines	166
5.1.8	Mise au point de méthodes générales pour la recherche des 7-alkylguanines	166
5.1.9	Analyse colorimétrique des composés <i>N</i> -nitrosés dans les liquides organiques et les aliments après photohydrolyse et séparation CLHP	167
5.1.10	Séparation des cellules du côlon obtenues par exfoliation	168
5.2	Méthodes de détection ou de mesure de certains types d'activité cancérrogène	170
5.2.1	Cancérogénicité non génotoxique	170
SIXIEME PARTIE. DIFFUSION DE L'INFORMATION, ET EDUCATION ET FORMATION EN MATIERE DE RECHERCHE SUR LE CANCER		
6.1	Publication de répertoires de la recherche sur le cancer	175
6.1.1	<i>Répertoire des recherches en cours en épidémiologie du cancer</i>	175
6.1.2	<i>Répertoire des agents soumis à des épreuves de cancérogénicité</i>	175
6.1.3	Publications sur support électronique	176
6.2	Autres publications scientifiques	176
6.3	Organisation de réunions scientifiques	177
6.3.1	Atelier sur la réparation des lésions de l'ADN provoquées par l'alkylation	177
6.3.2	Le cadmium dans l'environnement humain : toxicité et cancérogénicité	178
6.3.3	Rencontres sur <i>a</i>) la surveillance biologique et les marqueurs de sensibilité dans les cancers humains : applications en épidémiologie moléculaire et en évaluation du risque; et <i>b</i>) composés <i>N</i> -nitrosés : mécanismes biologiques, expositions et étiologie du cancer	178
6.3.4	Atelier sur le virus du papillome humain et le cancer du col utérin	178
6.3.5	Symposium sur les méthodes de postmarquage pour la détection des adduits de l'ADN	178
6.3.6	Symposium sur la biopersistance des fibres et minéraux inhalables	179
6.3.7	Symposium sur les adduits de l'ADN d'agents cancérrogènes et mutagènes : chimie, identification et signification biologique	179
6.3.8	Réunion sur l'épidémiologie moléculaire du cancer	179

6.3.9	Symposium Ole Møller Jensen sur la nutrition et le cancer	179
6.4	Bourses de recherche sur le cancer	180
6.4.1	Bourses de formation à la recherche	180
6.4.2	Allocations pour chercheurs extérieurs	181
6.5	Cours de formation	184
6.5.1	Méthodes statistiques de pointe en épidémiologie	184
6.5.2	Détection des dangers pour la santé que courent les populations humaines exposées à des mutagènes et cancérogènes chimiques	184
6.5.3	Sécurité dans la manipulation des médicaments cytostatiques pour les travailleurs de santé	184
6.5.4	Pathologie du cancer pour non-pathologistes	184
6.5.5	Programme européen de formation en épidémiologie – cinquième et sixième cours d'été en résidence	184
6.5.6	Epidémiologie du cancer, notamment des cancers professionnels, et enregistrement du cancer ..	184
6.5.7	Epidémiologie du cancer (en langue française)	185
6.5.8	Epidémiologie de la nutrition et du cancer	185
6.5.9	Epidémiologie du cancer	185

SEPTIEME PARTIE. ACTIVITES DE DEVELOPPEMENT ET DE SOUTIEN SCIENTIFIQUE

7.1	Service informatique	187
7.2	Services d'information et de bibliothèque	187
7.3	Banques de matériel biologique	188
7.4	Services communs de soutien en laboratoire	189
7.5	Service de soutien aux publications et présentations	189

ANNEXES

1.	Etats participants et représentants à la trente-troisième et à la trente-quatrième session du Conseil de Direction du CIRC	191
2.	Membres du Conseil scientifique du CIRC à ses vingt-huitième et vingt-neuvième sessions	197
3.	Personnel du CIRC	201
4.	Chercheurs en visite et stagiaires.	209
5.	Accords de Recherche conclus par le CIRC avec diverses institutions	215
6.	Réunions et ateliers organisés par le CIRC	229
7.	Conférenciers venus au CIRC	235
8.	Rapports internes	241
9.	Autres travaux publiés par le personnel et les boursiers	243
	Index des collaborateurs extérieurs	249
	Index des matières	255

PRINCIPAUX SIGLES EMPLOYES DANS CE RAPPORT

AGT	<i>O</i> ⁶ -alkylguanine-ADN-alkyltransférase	ICRF	<i>Imperial Cancer Research Fund</i> (Fonds impérial britannique de recherche sur le cancer)
AHH	Aryl-hydrocarbure-hydroxylase	ILC	Indice de liaison covalente
BP	Benzo[<i>a</i>]pyrène	IQ	2-amino-3-méthylimidazo[4,5- <i>f</i>]-quinoline
BPDE	BP-diol-époxyde	LB	Lymphome de Burkitt
CBC	Carcinome basocellulaire	LCR	<i>Ligase Chain Reaction</i> (Réaction en chaîne-catalysée par la ligase)
CCA	Cholangiocarcinome	LPS	Lipopolysaccharide
CCE	Commission des Communautés européennes	MeIQ	2-amino-3,4-diméthylimidazo[4,5- <i>f</i>]-quinoline
CD-ROM	Disque compact à mémoire morte	MeIQx	2-amino-3,8-diméthylimidazo[4,5- <i>f</i>]-quinoxaline
CE	Communauté européenne	NDMA	Nitrosodiméthylamine
CFES	Comité Français d'Education pour la Santé	NOS	Synthétase du monoxyde d'azote
CICJ	Communication intercellulaire par les canaux de jonction	NPRO	Nitrosoproline
CIM	Classification internationale des Maladies	OPS	Organisation panaméricaine de la Santé
CIM-O	Classification internationale des Maladies-Oncologie	OR	<i>Odds ratio</i> (Risque relatif approché)
CIPR	Commission internationale pour la protection radiologique	PCR	Réaction en chaîne catalysée par la polymérase
CLHP	Chromatographie en phase liquide à haute performance	PhIP	2-amino-1-méthyl-6-phénylimidazo-[4,5- <i>b</i>]pyridine
CMT	Cancer médullaire de la thyroïde	PNA	Polysaccharides non amylacés
CPS	Commission du Pacifique Sud	RCI	Rapport comparatif d'incidence
CSC	Carcinome spinocellulaire	SNC	Système nerveux central
CV	Chlorure de vinyle	SSCP	<i>Single-strand conformation polymorphism</i> (Polymorphisme de conformation monobrin)
DDT	Dichlorodiphényltrichloroéthane	TCDD	Tétrachlorodibenzo- <i>p</i> -dioxine
DMBA	7,12-diméthylbenz[<i>a</i>]anthracène	TLE	Transfert linéique d'énergie
EGCP	Electrophorèse en gel à champ pulsé	UICC	Union internationale contre le Cancer
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i> (Dosage par voie immunoenzymatique)	UISN	Union internationale des Sciences de la Nutrition
EPIC	<i>European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i> (Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)	VEB	Virus d'Epstein-Barr
ERR	Excès de risque relatif	VHB	Virus de l'hépatite B
ET	Ecart-type	VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
FES	Fédération européenne de la Science	VPH	Virus du papillome humain
HAP	Hydrocarbures aromatiques polycycliques	YAC	<i>Yeast Artificial Chromosome</i> (Chromosome artificiel de levure)
IC	Intervalle de confiance		

INTRODUCTION

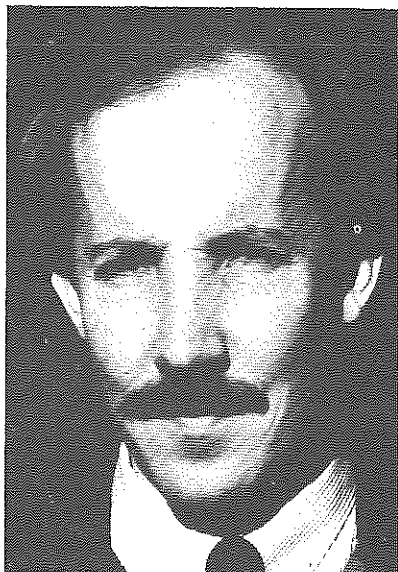
Ce rapport biennal étant le dernier qu'il me sera donné de signer, je saisis cette occasion pour brièvement réfléchir sur certains changements et certaines nouvelles orientations qui sont intervenus dans le travail du CIRC au cours des 12 ans où j'ai eu l'honneur de diriger ses activités.

La mise en place de la recherche en laboratoire parallèlement à l'épidémiologie a été une décision d'orientation clairvoyante lors de la création du CIRC au milieu des années 60, mais ce n'est qu'assez récemment qu'il est devenu possible d'exiger une réelle intégration de ces deux démarches de la recherche cancérologique pour former ce que l'on appelle, d'un terme encore mal défini, l'épidémiologie biochimique et moléculaire. Dans ce domaine, le CIRC se place au tout premier plan grâce à ses projets, dans lesquels des mesures biologiques précises ont été faites en laboratoire des niveaux d'infection par le virus du papillome humain et le virus de l'hépatite B, de l'exposition aux aflatoxines et de la capacité de nitrosation, dans le cadre de projets épidémiologiques particulièrement importants. De telles mesures affinent la précision de l'évaluation de l'exposition et contribuent ainsi à mieux répondre à la demande croissante de preuves étiologiques du cancer chez l'homme lorsqu'on évalue la cancérogénicité de certaines substances. Ceci se reflète dans l'importance croissante que l'on accorde aux données épidémiologiques dans les évaluations de cancérogénicité réalisées dans le programme des Monographies du CIRC, et dans l'importance accrue que l'on donne à l'information portant sur les mécanismes d'action de ces cancérogènes.

On trouve une autre orientation dans l'expansion des études des facteurs hérités dans la prédisposition génétique au cancer. Ces études comportent encore une fois des éléments épidémiologiques et biologiques, pour lesquels il a été difficile de trouver des ressources suffisantes, étant donné les récentes difficultés financières, mais des succès remarquables ont été réalisés dans un petit nombre de secteurs, et tout particulièrement ceux de la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 et du cancer familial du sein.

Les progrès réalisés par la recherche étiologique ont atteint le stade où l'on peut organiser systématiquement des interventions préventives, mais des interventions de ce type nécessitent le plus souvent des ressources dont le CIRC ne dispose pas. L'étude d'intervention contre l'hépatite en Gambie, rendue possible par un financement extrabudgétaire généreux de la part du Gouvernement italien, a été un très bon exemple de programme de recherche à visée de santé publique, mené pour un coût raisonnable pour le Centre et au bénéfice de la population concernée comme de la recherche cancérologique en général.

Un signe particulièrement encourageant pour le CIRC a été l'arrivée de cinq nouveaux Etats membres, à savoir le Canada, le Danemark, la Finlande, la Norvège et la Suisse, au cours des 12 dernières années, qui ont apporté avec eux leurs compétences et ont ainsi renforcé l'engagement international pour la mission du CIRC. Malgré cela, au cours de la période biennale, un certain nombre de projets n'ont pas pu démarrer ou, pire, ont dû être interrompus uniquement en raison d'un manque de financement suffisant. Le facteur le plus important de cette difficulté a été l'incapacité d'un Etat membre à payer ses contributions au budget ordinaire du Centre, problème qui n'est toujours pas résolu. L'importante baisse supplémentaire du budget pour la période biennale qui commence, décidée par le Conseil de



Prof. K.K. Alitalo
(1992–95)



Dr V. Beral
(1993–96)



Dr A. Green
(1993–96)



Dr E. Lynge
(1993–96)

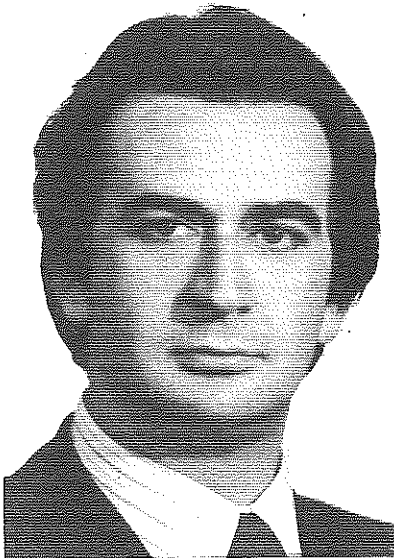
Nouveaux membres du Conseil scientifique en 1992 et 1993



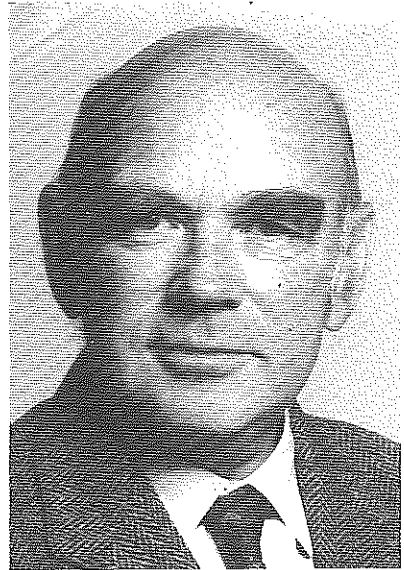
Prof. H. Marquardt
(1992–95)



Prof. F. Mitelman
(1992–95)



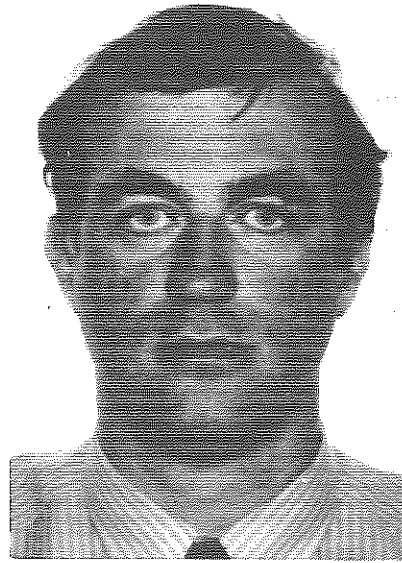
Dr P. Pasquini
(1992–95)



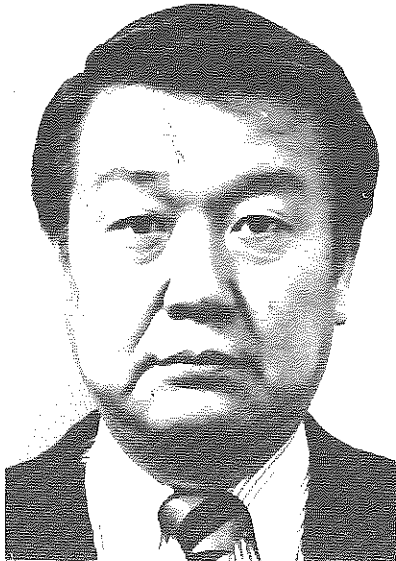
Prof. T. Sanner
(1992–95)



Dr A.R. Sarasin
(1992-97)



Dr B. Standaert
(1993-96)



Dr M. Terada
(1993-96)

Direction lors de sa dernière réunion, se traduit par le fait qu'un grand nombre de travaux souhaitables devront demeurer au point mort, et que l'on consacrerait davantage d'un temps précieux à la recherche de financement auprès de sources extérieures. En outre, l'entretien essentiel des bâtiments du Centre est repoussé, ce qui peut avoir des conséquences très graves pour le fonctionnement du CIRC.

Un des points positifs de la dernière réunion du Conseil de Direction du CIRC, en avril 1993, a été l'élection d'un nouveau Directeur à la tête du Centre, qui entrera en fonctions lorsque mon mandat viendra à expiration à la fin de cette année. Le Professeur Paul Kleihues, neuropathologiste réputé de Zurich (Suisse) a été choisi par le Conseil parmi de nombreux candidats; le personnel du CIRC tout entier se joint à moi pour lui souhaiter une chaleureuse bienvenue et le plus grand succès dans la conduite des activités du Centre.

La fin de 1993 a été également marquée par une réduction limitée, mais tout à fait pénible, de personnel, et par le départ de deux chercheurs confirmés. Le Dr H. Bartsch rejoint le *Deutsches Krebsforschungszentrum* à Heidelberg, où il a été nommé chef de la Division de toxicologie et de cancérogenèse de l'environnement. Le Dr Bartsch, qui est arrivé au Centre en 1972, a grandement contribué à bâtir l'excellente réputation dont jouit le CIRC dans la communauté scientifique internationale. Le Professeur Bruce Armstrong, épidémiologiste de renommée mondiale, et Directeur adjoint depuis deux ans et demi, prendra le poste de Directeur de l'*Australian Institute of Health and Welfare* en décembre 1993. Sa contribution à la gestion et au travail scientifique du Centre au cours de cette brève période a été exceptionnelle.

Une conférence annuelle à la mémoire du Professeur Roger Sohier, décédé en décembre 1991, a été instituée. La première a été présentée en juin 1993 par le Professeur G. Orth, sur "Papillomavirus et cancer humain".

Pendant les 25 ans où j'ai été associé au CIRC, l'enthousiasme et la volonté du personnel, qu'il soit chercheur, technicien, administrateur ou des services généraux sont demeurés aussi élevés et n'ont pas fait défaut, même au cours de la difficile période de la fermeture du bâtiment principal pour l'enlèvement de l'amiante. La compétence du personnel, son attitude professionnelle et sa productivité se sont affirmées au cours de toutes ces années et n'ont pas peu contribué à bâtir la réputation mondiale dont le Centre jouit aujourd'hui.

Parallèlement aux nombreuses appréciations positives des réalisations de ces 25 ans d'activité, il faut cependant noter, de façon bien moins positive, que les considérations altruistes et humanitaires des fondateurs du CIRC, qui ont pendant des années inspiré les gouvernements et les Etats participants au Centre, semblent s'être érodées chez certains au contact de raisonnements financiers moins altruistes. Bien qu'il ne faille sans doute pas ignorer les limites que la récession économique peut imposer, il n'en demeure pas moins que le budget annuel total du Centre, partagé par les pays les plus riches du monde, est à peine égal au coût de quelques kilomètres d'autoroute ou d'une aile d'avion de guerre. A ce propos, il est tout à fait pertinent de rappeler qu'une somme correspondant à peu près au budget annuel du Centre serait économisée en coûts de soins de santé si l'on pouvait prévenir environ 1000 cas de cancer par an. Si l'on pense en outre que les systèmes de soins de santé, même dans les pays industrialisés, suffisent à peine à satisfaire la demande actuelle, en dépit de la proportion croissante des budgets nationaux qu'ils absorbent, la prévention primaire du cancer, à laquelle le Centre s'est totalement engagé, apparaît comme la meilleure, et peut-être la seule façon de réduire vraiment les dépenses tout en diminuant la souffrance humaine. J'adjure le Centre et son nouveau Directeur ainsi que ses Conseils scientifique et de Direction de continuer à remplir leurs engagements originaux pour satisfaire les grands espoirs que les pays

développés, comme les pays en développement, fondent sur le rôle que le CIRC peut jouer dans la prévention et la lutte contre le cancer humain.

On trouvera ci-dessous la description des principales activités scientifiques du Centre au cours des deux dernières années.

Epidémiologie descriptive

L'activité la plus remarquable en épidémiologie descriptive est la publication quinquennale de *Cancer Incidence in Five Continents*, dont le volume VI est paru à la fin de 1992, auquel était jointes des disquettes contenant les données des volumes V et VI. Ce dernier volume comprend les données couvrant 170 populations dans 46 pays, principalement pour la période 1983-1987 mais aussi quelques ensembles de données jusqu'à 1989. Pour la première fois depuis de nombreuses années, plusieurs registres d'Afrique ont fourni des données d'une qualité suffisante pour en faire partie. En outre, on a évalué l'impact global du cancer pour 1985, sur la base des données d'incidence connues, et l'on a calculé les extrapolations à partir des données de mortalité, de population et de survie. Il en ressort que 7,62 millions de cas de cancer sont survenus cette année-là, partagés à peu près également entre les hommes et les femmes.

L'analyse des tendances chronologiques du cancer, qui se fondent sur la série *Cancer Incidence in Five Continents* et sur les chiffres de mortalité de la banque de données de l'OMS, a été élargie de façon à prendre en compte le dernier volume de la publication précédente, et ses résultats ont été publiés. Les graphiques en couleur et les tableaux qui les complètent montrent clairement, par exemple, une diminution presque générale du cancer de l'estomac et des augmentations du mélanome malin, et mettent en évidence une répartition diverse du cancer du poumon qui reflète étroitement les tendances connues du tabagisme entre les différentes populations.

Une autre étude descriptive s'intéresse aux populations migrantes originaires d'Italie dans 10 pays environ, et montre comment l'incidence du cancer sur différentes localisations change avec le temps de ce qu'elle était en Italie pour se rapprocher des tendances qui caractérisent la population du pays d'accueil.

On continue d'apporter un soutien important aux activités d'enregistrement du cancer dans le monde entier, grâce à une assistance active pour l'installation et le fonctionnement des registres dans 10 pays africains, six pays d'Amérique du Sud et de la région du Pacifique et six pays d'Asie, une participation active au réseau européen de registres du cancer, financée par le Programme "L'Europe contre le Cancer" de la CEE, et la fourniture du service de secrétariat de l'Association internationale des registres du cancer.

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

Six réunions se sont tenues au cours de la période considérée. La première, en octobre 1991, a étudié les expositions professionnelles aux brouillards d'acide, et a décidé qu'on disposait de preuves suffisantes indiquant que l'exposition professionnelle à des brouillards d'acides minéraux forts contenant de l'acide sulfurique peut provoquer des cancers des voies respiratoires supérieures. Au cours de la même réunion, l'étude de nouvelles données épidémiologiques sur la cancérogénicité du 1,3-butadiène a amené la reclassification de cette substance comme probablement cancérogène pour l'homme (Groupe 2A).

La réunion de février 1992 s'intéressait en particulier aux rayonnements solaire et ultraviolet, notamment par rapport aux cancers cutanés non mélanocytaires et au mélanome malin de la peau et de l'œil. On a classé le rayonnement solaire comme cancérogène pour l'homme et les ultraviolets A, B et C ont chacun été évalués comme probablement cancérogènes. Le groupe d'étude a également estimé que l'utilisation de lampes ou de lits à

bronzer entraînait des expositions probablement cancérogènes pour l'homme, mais que l'exposition à l'éclairage fluorescent ne pouvait pas être classée quant à sa cancérogénicité pour l'homme.

Un grand nombre de substances naturelles contenues dans les aliments, et notamment un certain nombre de mycotoxines, ont été étudiées lors d'une réunion en juin 1992. On a conclu que le poisson salé à la chinoise était cancérogène pour l'homme, tout comme les mélanges naturels d'aflatoxines. Plusieurs amines polyhétérocycliques qui se forment souvent dans la cuisson des aliments, ont été estimées probablement ou peut-être cancérogènes.

L'évaluation des études épidémiologiques concernant les coiffeurs et barbiers (octobre 1992) a indiqué que les expositions professionnelles de ces métiers entraînent probablement des risques cancérogènes. Un grand nombre de matières colorantes artificielles ont également été examinées, et il a été estimé que certaines d'entre elles pouvaient être cancérogènes pour l'homme; il a été jugé que la fabrication de magenta entraîne des risques cancérogènes pour l'homme.

Sur la foi des données épidémiologiques et expérimentales de la tumorigénicité pour le poumon, le béryllium et ses composés ont été classés comme cancérogènes pour l'homme lors de la réunion de février 1993. On est arrivé à une conclusion semblable pour le cadmium et ses composés; quand au mercure et à ses composés, seul le méthylmercure a pu être classé, selon les données disponibles, comme peut-être cancérogène.

La réunion de juin 1993 a fait preuve d'esprit novateur en évaluant les risques de cancérogénicité d'agents biologiques, à savoir les virus de l'hépatite. La conclusion en a été que les infections chroniques par les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C sont cancérogènes pour l'homme; l'infection par le VHD n'a pas pu être classée.

Cancer professionnel

Un certain nombre d'études à long terme du cancer professionnel dans les pays industrialisés se poursuivent, notamment celles des travailleurs exposés aux herbicides à base d'acides phénoxylés, au styrène et aux fibres minérales artificielles; de même, celles concernant l'industrie du papier et de la pâte à papier, l'industrie du plomb et les laboratoires de recherche biologique. L'étude du styrène semble indiquer que l'exposition à cette substance est un facteur de risque accru de leucémies et de lymphomes. On a organisé ou lancé de nouvelles études sur le risque lié aux vapeurs d'asphalte et au mercure, et sur les risques des industries du bois, du cuir et des textiles. Les premiers résultats du projet portant sur les travailleurs du bois confirment un risque élevé de cancers du rhinopharynx et du nez et de la fosse nasale.

La grande réanalyse des travailleurs des industries nucléaires au Canada, aux Etats-Unis d'Amérique et au Royaume-Uni est pratiquement terminée et ses résultats seront bientôt publiés : ils amélioreront notre compréhension des effets des faibles doses de rayonnements ionisants. L'étude des enfants dans les populations exposées aux rayonnements lors de l'accident de Tchernobyl en 1986, se poursuit; les premiers résultats n'indiquaient pas d'augmentation des leucémies jusqu'en 1988 par rapport à l'estimation de l'exposition.

Parallèlement, un très gros effort est consacré à l'identification des risques professionnels dans les pays en développement, où les expositions sont souvent très élevées. Des études ont démarré sur une série d'expositions professionnelles au Brésil, en Chine, en Egypte, en Pologne et en Uruguay.

Des études sont en cours pour évaluer les gammes de mutations du gène p53 dans les tumeurs survenant chez les travailleurs dont l'exposition à certains cancérogènes est connue (amines aromatiques et cancer de la vessie; chlorure de vinyle et hémangiosarcome du foie).

Alimentation et cancer

L'enquête prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC), financée par le Programme "L'Europe contre le Cancer" de la CEE, est à présent passée de la phase pilote des tests méthodologiques à la phase proprement prospective du recueil des données en Espagne, en France, en Italie, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni; l'étude complète débutera très bientôt en Allemagne et en Grèce. Les questionnaires alimentaires ont été testés, les tableaux de composition alimentaire ont été préparés là où ils manquaient, et les problèmes logistiques de la manipulation et du stockage du très grand nombre d'échantillons sanguins ont été pratiquement tous résolus.

D'autres études cas-témoins portant sur l'alimentation et le cancer sont en cours. Une d'entre elles a comparé les estimations de doses de nitrosamines ingérées au risque de cancer de l'estomac, et a amené à des conclusions soutenant l'hypothèse que ces agents jouent un rôle dans l'étiologie de la maladie.

Tabac et cancer

S'il n'existe aucun doute raisonnable sur la capacité de la fumée de tabac à provoquer le cancer, un certain nombre de projets sont en cours pour améliorer notre compréhension de cette association, et pour évaluer ses conséquences et d'éventuelles mesures de prévention. La grande étude portant sur le tabagisme passif est à présent bien avancée, et l'on attend ses résultats en 1994. Une éventuelle sensibilité génétique liée au polymorphisme des enzymes métabolisant les cancérogènes est à l'étude, à l'aide d'échantillons sanguins de certains des sujets. Le rôle de ces enzymes est également à l'étude dans des échantillons provenant de patients soumis à chirurgie pulmonaire pour diverses maladies, et d'autres aspects de la biochimie du lien entre le tabac et le cancer sont activement étudiés dans les études de laboratoire.

Le tabagisme dans les pays en développement est en cours d'évaluation, étant donné que l'ampleur du problème est essentiellement inconnue, bien qu'il soit tout à fait clair que le tabac fasse l'objet d'une forte promotion de la part de l'industrie du tabac, parallèlement au déclin que l'on note aujourd'hui dans de nombreux pays développés.

Virus et cancer

Bien qu'il n'ait pas été possible de maintenir le même rythme de travail en laboratoire sur les mécanismes de la cancérogenèse virale en raison de pressions concurrentes sur les ressources, les virus sont au centre d'une série de projets, outre l'examen des virus de l'hépatite dans une réunion des Monographies (voir plus haut) et l'étude de la prévention du cancer du foie en Gambie grâce à la vaccination contre l'hépatite (voir plus bas).

La collection, unique en son genre, de matériel biologique lié au virus d'Epstein-Barr (VEB) et au lymphome de Burkitt est maintenue. On a étudié les interactions entre le virus d'immunodéficience humaine (VIH) et le VEB par rapport au lymphome de Burkitt et autres, et on s'intéresse actuellement aux liens épidémiologiques entre le cancer du rhinopharynx et le VEB et d'autres agents. L'étude épidémiologique sur les cancers liés à l'infection à VIH n'a pas beaucoup progressé en l'absence d'un financement suffisant, mais elle a démarré au Rwanda et en Ouganda.

Les résultats de diverses études du virus du papillome humain et du cancer du col utérin ont confirmé le rôle crucial de cet agent infectieux, notamment le VPH de type 16, dans la maladie. On a à présent terminé le prélèvement de tissu cancéreux du col et des échantillons de sérum pour une grande enquête sur la prévalence du VPH dans 22 pays; la plupart des échantillons sont porteurs de l'ADN du VPH mais la distribution des divers types de virus varie d'un pays à l'autre.

Cancérogènes de formation endogène

Le monoxyde d'azote (NO), synthétisé enzymatiquement à partir de la L-arginine par l'enzyme NO-synthétase, a été identifié comme étant une molécule essentielle de signalisation cellulaire. Les expériences menées sur des rats ont montré que l'induction de la NO-synthétase par une inflammation ou des infections bactériennes ou parasitaires mène à une formation accrue de nitrosamines endogènes. On procède à l'heure actuelle à des mesures de l'activité de l'enzyme dans une série d'échantillons tissulaires humains prélevés chirurgicalement sur des organes comme le foie, la vessie, l'estomac, le côlon et l'encéphale où cette induction de l'enzyme peut intervenir à la suite d'infections chroniques ou répétées.

D'autres applications du test, en Chine, basées sur l'excrétion de nitrosoproline ont donné de nouvelles indications de la corrélation entre une exposition aux composés *N*-nitrosés et le risque de cancer du rhinopharynx et de l'œsophage.

Génétique et cancer

De nombreuses recherches semblent indiquer que les enzymes du cytochrome P450 jouent un rôle dans l'activation de substances chimiques en métabolites cancérogènes actifs. Les différences de phénotypes interindividuels quant aux différentes isozymes du P450 sont donc étudiées en détail de façon à éclairer les mécanismes d'action de certains cancérogènes et à identifier les individus ayant une grande sensibilité à leurs effets. Les isozymes qui semblent avoir des affinités particulières pour certaines nitrosamines et aflatoxines sont aujourd'hui au centre de l'attention et sont étudiées par rapport au cancer du foie en Gambie et en Thaïlande, et chez un modèle rongeur de cancérogenèse nasale. L'hypothèse, selon laquelle les lésions hépatiques provoquées par le VHB peuvent amener à une formation accrue de métabolites actifs des aflatoxines, est en cours de vérification.

On pense que le processus de réparation de l'ADN contrôlé génétiquement affecte la sensibilité individuelle à la cancérogenèse, et l'expression des enzymes concernées est étudiée dans des modèles animaux et dans des échantillons tissulaires humains. Les variations individuelles de la capacité des lymphocytes humains à réparer les produits résultant de l'irradiation par les UV solaires sont étudiées dans le cadre d'une étude cas-témoins du cancer cutané en Australie, mais aucune différence significative entre les cas et les témoins n'a jusqu'à présent été décelée.

On a appliqué une analyse de liaison à l'identification des gènes responsables du syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X, de la néoplasie endocrinienne multiple de type 2, de la neurofibromatose de type 2 et du cancer familial du sein et de l'ovaire. Bien que les cartes génétiques aient été affinées, les gènes spécifiques n'ont pas encore été identifiés, et l'on poursuit le travail dans ce but. En ce qui concerne le cancer du sein, il semble que, bien qu'un gène (ou des gènes) sur le chromosome 17q soit en cause dans la majorité des familles affectées par un cancer du sein de déclaration précoce et par un cancer de l'ovaire; il existe d'autres gènes prédisposant au cancer du sein.

Mécanismes de la cancérogenèse

Le CIRC mène des recherches mécanistiques non pas pour leur propre intérêt académique, mais dans la mesure où elles complètent les études étiologiques, éclairent les origines des cas de cancer inexplicables autrement ou éclairent les différences individuelles quant à la susceptibilité au cancer. De même, de nombreux projets, mentionnés ailleurs dans ce résumé, produisent des informations de cet ordre, notamment les études génétiques décrites plus haut.

Différents projets ont étudié la survenue et le rôle des altérations génétiques dans les oncogènes et les gènes tumoro-suppresseurs dans des cancers particuliers. Les altérations peuvent nous renseigner sur les voies moléculaires menant au cancer et les agents

responsables, et peuvent également être utilisées comme biomarqueurs moléculaires pour identifier les individus à haut risque de cancer en recherche épidémiologique. Les mutations du gène tumoro-suppresseur p53 ont été mesurées dans plusieurs pays sur des tissus tumoraux de l'œsophage et laissent entrevoir une typologie des mutations différente de celle du cancer colorectal ou du poumon. Les mutations semblent dans l'ensemble intervenir toujours avant que les lésions ne deviennent invasives, et peuvent s'observer parfois à des stades très précoces de la formation tumorale. On étudie également les mutations ou les altérations dans l'expression d'autres gènes (*EGFR*, *c-myc*, *Rb*, *mdm2* et *cycline D1*), de façon à mieux comprendre l'histoire naturelle du cancer de l'œsophage. On a décelé des anticorps dirigés contre la protéine p53 dans le sérum de patients. On a également trouvé des gènes *ras* mutés dans des lignées cellulaires constituées à partir de tumeurs de l'œsophage mais non dans les échantillons tissulaires correspondants, et l'on étudie cette différence plus en détail. On a pu identifier différentes fréquences d'altération dans les deux gènes entre les adénocarcinomes et les carcinomes spinocellulaires de l'œsophage. Des mutations du gène p53 ont également été découvertes dans des tumeurs de l'estomac (exclusivement dans les adénocarcinomes), et semblent intervenir à un stade tardif de la cancérogenèse.

La découverte de nombreuses altérations des microsatellites (répétitions CA) dans des échantillons de tumeurs gastriques, laisse penser que l'instabilité génétique peut jouer un rôle dans la cancérogenèse de l'estomac.

On a observé des mutations spécifiques du p53 attribuables à l'exposition aux aflatoxines dans des carcinomes hépatocellulaires humains et les études portant sur des souris transgéniques porteuses du VHB montrent que l'hépatite provoque une expression accrue des enzymes du P450 responsables du métabolisme des aflatoxines.

Le rôle de la communication intercellulaire par canaux de jonction dans la cancérogenèse continue d'être étudié. Une méthode de mesure de la communication dans des coupes de foie humain fraîchement excisées a été mise au point. Il semble que les gènes qui codent pour des connexines formant des canaux de jonction entre les cellules peuvent se comporter comme des gènes tumoro-suppresseurs; une communication intercellulaire rendue plus efficace par un accroissement de la production de canaux de jonction contenant des connexines viendrait étayer l'hypothèse que cette communication exerce un contrôle de la croissance et de la prolifération cellulaires.

Les expériences *in vitro* dans lesquelles des kératinocytes humains ont été irradiés par des UVB incitent à penser que les UV induisent directement une mutation du p53, avec pour conséquence une capacité acquise d'expansion clonale sélective des cellules portant ces mutations. En outre, il a été montré que le rayonnement UV solaire induit des mutations spécifiques du p53 dans la peau humaine normale. La mesure de ces mutations pourrait être très utile à l'évaluation de l'exposition aux UV.

Prévention du cancer

Bien que toute sa recherche ait pour but de déterminer les causes du cancer de façon à pouvoir adopter des mesures préventives, le CIRC n'a pas les moyens de lancer de grands programmes de prévention du cancer. Par conséquent, ses activités se concentrent principalement sur la recherche des meilleures façons de mener des programmes de prévention, activité limitée par son incapacité à s'assurer un financement pour nombre de projets possibles.

En Gambie, la vaccination de tous les nouveau-nés contre l'hépatite B est à présent une routine, et les activités principales de l'étude d'intervention sont de suivre la cohorte vaccinée au cours la période préliminaire. Sur les enfants vaccinés testés en 1992, 95% demeuraient

indemnes d'infection à cinq ans. L'enregistrement du cancer fonctionne de façon efficace à présent, et les premières données du pays ont été incorporées au Volume VI de *Cancer Incidence in Five Continents*. L'étude d'intervention en Gambie continue d'être généreusement financée par le Gouvernement italien et par une contribution du Conseil suédois de la recherche médicale.

Un essai d'approche préventive active a été mis au point au Venezuela pour étudier les effets des antioxydants (β -carotène et vitamines C et E) sur l'interruption éventuelle du processus de dégradation entre la gastrite chronique et le cancer de l'estomac. Un autre objectif de cet essai, consistant à évaluer l'effet de l'élimination de l'infection à *Helicobacter pylori* s'est heurté à la difficulté d'éradiquer cette infection à l'aide d'une thérapie standard; un nouvel essai, de portée limitée, est en cours pour évaluer l'activité thérapeutique d'autres traitements. On mène dans la même population des projets auxiliaires, comme une étude cas-témoins du cancer de l'estomac et un projet d'évaluation d'un programme de dépistage du cancer de l'estomac.

Au nombre des évaluations des programmes de dépistage, il faut noter l'organisation, à Manille, d'une grande étude du dépistage du cancer du sein par examen physique et l'évaluation des programmes de dépistage du cancer du col, à Manille et en Inde méridionale.

Bourses d'études, cours et publications

Au cours de la période visée par ce rapport, un total de 23 bourses de formation à la recherche ont été attribuées par le CIRC (sur 104 candidatures considérées), dont cinq dans le domaine de l'épidémiologie, cinq en cancérogenèse chimique, une en oncologie virale, huit en biologie cellulaire ou en génétique et quatre en biochimie ou biologie moléculaire. Les candidats retenus viennent de 12 pays différents.

Dix cours de formation ont eu lieu, auxquels ont participé 426 personnes au total. Des cours d'épidémiologie et de biostatistique ont eu lieu à Lyon, à Florence (Italie) et à Ostrava (République tchèque), sur le cancer professionnel à Ahmedabad (Inde), sur la détection des dangers sanitaires dans les populations humaines à Harare (Zimbabwe) et un autre à Lyon, pour la première fois, sur la nutrition. Une autre innovation, un cours sur la pathologie des tumeurs pour non-pathologistes, qui s'est tenu à Oslo, a été accueillie avec enthousiasme.

Treize nouveaux volumes de la série des publications scientifiques du CIRC sont parus, parmi lesquels le Volume VI de *Cancer Incidence in Five Continents*, mentionné plus haut; quatre volumes des Monographies du CIRC et six Rapports techniques du CIRC ont été publiés.

Le budget ordinaire approuvé pour la période biennale 1992–1993 était de 32 487 000 dollars des Etats-Unis d'Amérique. Au 30 juin 1993, le personnel du CIRC comptait 57 membres de la catégorie professionnelle (51 scientifiques et six administratifs), 87 membres du personnel d'appui scientifique et de laboratoire et 32 membres du personnel de soutien administratif et d'entretien.

Dr Lorenzo Tomatis
Directeur

PREMIERE PARTIE. RECUEIL, DIFFUSION ET ANALYSE DES DONNEES SUR LA FREQUENCE ET L'IMPACT DU CANCER

Il est crucial de connaître l'ampleur et la nature du problème cancéreux dans le monde pour prévoir et évaluer des mesures de lutte appropriées, et le travail du Centre à cet égard représente un complément essentiel au travail du Siège de l'OMS.

Les études des variations du risque de différents cancers selon la situation géographique continuent de fournir d'importantes indications quant aux éventuels facteurs étiologiques. Les variations du risque dans le temps et entre différents groupes de populations (définis en termes d'éthnicité, de statut socio-économique, de lieu de naissance, etc.) offrent des perspectives supplémentaires à l'interprétation des tendances géographiques. Ces études d'épidémiologie descriptive constituent une part très importante du travail du Centre.

Etant donné que la valeur des études descriptives dépend de leur degré d'achèvement et de la qualité des données utilisées, on consacre d'importants efforts à l'amélioration de l'enregistrement du cancer dans le monde entier.

1.1 Description de l'incidence et de la mortalité par cancer

1.1.1 Cancer Incidence in Five Continents, Volume VI

[D.M. Parkin, S. Whelan et J. Ferlay; avec le concours de C.S. Muir, Edimbourg (R-U); Y.T. Gao, Shangai (Chine); et J. Powell, Birmingham (R-U)]

Le sixième volume de la série *Cancer Incidence in Five Continents* (Parkin *et al.*, 1992) présente les données d'incidence du cancer à l'échelle mondiale pour les années 1983 à 1987. Les données de 142 registres du cancer, couvrant 170 groupes de populations dans 46 pays figurent dans ce volume.

Pour la première fois, les données transmises à la rédaction ont pu subir une série de vérifications de qualité et de validité au Centre, la plupart des registres collaborateurs ayant envoyé leurs données sous la forme de listes de cas (dénuées d'informations permettant une identification des personnes), comprenant la localisation topographique de la tumeur, le diagnostic morphologique et le fondement du diagnostic pour chaque cas. Ceci a permis d'éliminer les combinaisons localisation/histologie ou sexe et âge/localisation et/ou histologie improbables ou impossibles. Après correction, les taux calculés et les divers indicateurs de qualité ont été soigneusement passés en revue par les rédacteurs de façon à savoir si chaque registre atteint une bonne couverture de sa population. Le but de la série *Cancer Incidence in Five Continents* est de présenter des données qui puissent être comparées en confiance entre différentes zones géographiques : sur les 156 registres ayant soumis leurs données pour le Volume VI, 14 n'ont pas été retenus pour la publication.

Dans le précédent volume (Volume V), un astérisque suivait le titre du registre pour indiquer qu'il fallait exercer une certaine prudence dans l'interprétation des résultats. Ce conseil de prudence provenait généralement de quelque indication d'un sous-enregistrement, bien que cela ne fût pas suffisant pour interdire la publication des données. Cette pratique s'est

poursuivie dans le Volume VI; en outre, pour les registres dont les données n'ont pas été vérifiées au Centre (les détails morphologiques nécessaires n'étant pas disponibles), on a employé un petit drapeau pour indiquer qu'en dépit du fait que des données pussent avoir été vérifiées au registre, elles ne l'avaient pas été au cours du processus de vérification à la rédaction.

Ce volume comprend une section développée sur les procédures de qualité et de contrôle de la qualité. Plusieurs indicateurs d'exhaustivité et de validité y sont tabulés : la proportion des cas vérifiés par histologie, le nombre de cas enregistrés sur la seule foi du certificat de décès, les rapports mortalité/incidence par localisation et par sexe, la proportion des néoplasmes enregistrés pour lesquels la localisation primaire n'était pas connue avec certitude et le nombre de cas enregistrés sans mention d'âge. L'importance d'une information exacte sur la population à risque a été soulignée dans un chapitre à part sur le dénominateur. Pour les taux d'incidence normalisés au niveau mondial, très fréquemment utilisés, l'erreur type du taux accompagne les chiffres, permettant d'évaluer la signification probable des différences entre registres.

Autre innovation, la préparation d'une disquette contenant tous les résultats publiés (chiffres démographiques et mortalité et incidence pour les cotes à trois chiffres de la CIM) équipée d'un logiciel convivial permettant la visualisation des résultats, ou leur transfert sur un fichier informatique aux fins d'analyse. Cette disquette est diffusée avec le volume imprimé, ainsi qu'avec une disquette comprenant les données du Volume V de la série. Il est maintenant prévu de livrer sur disquette les données des quatre premiers volumes de cette série.

1.1.2 Base de données sur l'incidence et la mortalité par cancer en Europe (EUROCIM)

[D.M. Parkin, J. Ferlay, M.T. Valdivieso et J. Estève; avec le concours de F. Berrino, Milan (Italie); M.P. Coleman, Sutton (R-U); T. Hakulinen, Stockholm (Suède); F. Ménégoz, Grenoble (France); C.S. Muir, Edimbourg (R-U); B. Noble, Bristol (R-U); R. Otter, Groningue (Pays-Bas); E. Schiffers et A. de Coninck, Namur (Belgique); H.H. Storm, Copenhague (Danemark); A.J. Swerdlow, Londres (R-U); H. Tulinius, Reyjavik (Islande)]

La base de données EUROCIM a été créée dans le cadre des activités du Réseau européen de registres du cancer (voir section 1.4.2). Son objectif était de faciliter l'accès aux données des registres du cancer en Europe, permettant ainsi leur utilisation dans des études comparatives. Le logiciel d'accès et d'analyse des données a été élaboré en sous-traitance, et une version prototype comprenant les données de *Cancer Incidence in Five Continents* (Volume V) et des ensembles de données limités en provenance du Danemark, de Varese (Italie) et d'Angleterre et du Pays de Galles a été livrée en 1991.

Ce prototype sera remplacé au cours de 1993 par la version 1.0 d'EUROCIM, qui consistera en une base de données d'incidence et de mortalité par cancer ainsi qu'en un logiciel d'analyse et de visualisation des données. Ces données proviennent de 35 registres de la CE et de huit autres registres situés en Europe et qui ont contribué à l'élaboration du Volume VI de *Cancer Incidence in Five Continents*.

Ce logiciel donnera accès aux données d'incidence par sexe, âge, combinaison localisation-histologie et année d'enregistrement. Les registres du cancer peuvent utiliser EUROCIM pour examiner leurs propres données et les comparer à celles d'autres registres, et les épidémiologistes peuvent utiliser ce logiciel pour créer des tableaux descriptifs ou des rapports, et calculer des taux, des tendances et des projections à l'aide des fonctions d'analyse statistique.

La base de données de cette première version sera régulièrement mise à jour. Les programmes permettant de vérifier et de convertir les données d'incidence ont été mis au point au Centre.

1.1.3 Analyse des données provenant des registres du cancer collaborateurs

Plusieurs études ont été entreprises avec le concours des chercheurs de registres du cancer du monde entier pour analyser et présenter des ensembles de données d'incidence et de mortalité présentant un intérêt particulier.

1.1.3.1 Afrique

[D.M. Parkin, M.P. Coleman, A. Vizcaino, J. Ferlay et R. Sankaranarayanan; avec le concours de L. Levy et E. Chokunonga, Harare (Zimbabwe), M.E.G. Skinner, précédemment à Bulawayo et H. Wabinga, Kampala (Ouganda)]

L'analyse des informations du registre du cancer de Bulawayo (Zimbabwe) pour la période 1963-1977 est terminée et publiée sous forme de Rapport technique du CIRC : *Cancer in the African Population of Bulawayo (Zimbabwe) 1963-1977* (Skinner *et al.*, 1993). Cette analyse comprend non seulement l'épidémiologie descriptive et les tendances de l'incidence sur cette période, mais aussi une appréciation de l'importance de certains facteurs environnementaux (emploi, consommation de tabac et d'alcool, sexualité) sur le risque de sept cancers (œsophage, poumon, foie, vessie, sein, col et corps de l'utérus).

Les premiers résultats du registre du cancer recréé à Kampala (Wabinga *et al.*, 1993) reflètent d'intéressants changements depuis les débuts de l'enregistrement (dans les années 50 et 60), y compris une incidence accrue des cancers de l'œsophage, du poumon et de la prostate chez les hommes, et du sein et du col de l'utérus chez les femmes. Le sarcome de Kaposi, lié au SIDA, est devenu le premier cancer chez les hommes, et le second chez les femmes.

L'analyse des résultats du registre du cancer de Harare (Zimbabwe) couvrant les années 1989-1992 a commencé.

1.1.3.2 Asie

[D.M. Parkin, J. Ferlay, S. Olivier, P. Boffetta et M. Kogevinas; avec le concours de N.C. Martin, Chiang Mai (Thaïlande); H.A. Pham, Hanoï (Viet Nam); L. Reyes, Manille (Philippines); S. Sontipong, Bangkok (Thaïlande); H. Sriplung, Songkla (Thaïlande); V. Vatanasapt, S. Sriamporn, Khon Kaen (Thaïlande); et Q.S. Wang, Tianjin (Chine)]

La Monographie intitulée *Cancer in Thailand 1988-1991* (Vatanasapt *et al.*, 1993) est achevée, et sera publiée dans la série des rapports techniques du CIRC. L'analyse se fonde sur les résultats de trois registres du cancer dans la population (Chiang Mai, Khon Kaen et Songkla), et sur une enquête *ad hoc* sur le cancer dans la zone métropolitaine de Bangkok pour 1988-1990 : y figurent les estimations de l'incidence du cancer dans l'ensemble du pays.

L'analyse des données couvrant les années 1983 à 1987 et provenant de trois registres du cancer des Philippines (Manille, Rizal et Cebu) a été achevée par un boursier en visite (Dr Lilia Reyes). Ses résultats seront présentés dans une publication de l'UICC.

Les données des trois premières années du registre du cancer récemment créé à Hanoï (Viet Nam) ont été analysées par un boursier du CIRC (Dr Pham Hoang Anh). Les résultats indiquent des taux relativement élevés de cancer de l'estomac et du poumon chez les hommes, et des taux étonnamment faibles de cancer du col chez les femmes.

Les données provenant du registre du cancer de Tianjin (Chine) ont été analysées par un chercheur en visite (Dr Q.S. Wang) qui a étudié tout particulièrement les risques liés à l'emploi et au statut économique. Des rapports de mortalité proportionnels pour 32 localisations de

cancer, selon 33 différents emplois ou 33 industries, ont été calculés et seront présentés dans un Rapport technique. Les résultats concernant le cancer du poumon ainsi que ceux concernant les facteurs socio-économiques ont été réunis pour une publication séparée et sont corrigés en fonction de la prévalence du tabagisme dans différents groupes professionnels.

1.1.3.3 *Océanie*

[S. Whelan et D.M. Parkin; avec le concours de F. Bach, Nouméa (Nouvelle-Calédonie)]

L'analyse des données des registres du cancer de plusieurs villes du Pacifique a démarré (Fidji, Guam, les Iles Cook et Nioué, les Iles Marshall, les Iles Salomon, Kiribati, les Mariannes, Nauru, la Nouvelle-Calédonie, Palau, la Papouasie-Nouvelle Guinée, Pitcairn, la Polynésie française, les Samoa américaines, les Samoa occidentales, Tokélaou, les Tonga, le Vanuatu et Wallis et Futuna). Une fois réunies, ces informations formeront le premier volume d'une nouvelle série sur *l'Incidence du cancer dans les pays en développement*.

1.1.3.4 *Amérique du Sud*

[D.M. Parkin et C. Bouchardy, Genève (Suisse); avec le concours de A.-P. Mirra, São Paulo (Brésil)]

Les résultats d'une analyse du risque de cancer, selon la situation sociale (mesurée par niveau d'instruction) à São Paulo (Brésil), ont été publiés (Bouchardy *et al.*, 1993).

1.1.4 **L'impact mondial du cancer**

(D.M. Parkin, P. Pisani et J. Ferlay)

L'incidence et la mortalité annuelles de tous les cancers et de 18 localisations particulières ont été évaluées pour 1985 dans 24 régions du globe. Les estimations des taux d'incidence par âge et par sexe se fondent, selon l'importance et la qualité des données disponibles pour chaque pays, sur les données réelles signalées par les registres du cancer, les modèles de régression de l'incidence sur la mortalité et la fréquence relative de localisations cancéreuses particulières. Les principales sources de données étaient le Volume VI de *Cancer Incidence in Five Continents* et la banque de données de l'OMS pour la mortalité. Elles ont été intégrées aux données d'enquêtes par sondages provenant de diverses sources. Les données de mortalité sont disponibles pour quelque 30% de la population mondiale. Pour le restant, les chiffres ont été estimés en combinant l'incidence obtenue précédemment avec le taux de survie par sexe et par âge pour chacune des localisations cancéreuses examinées.

Les taux bruts et corrigés de l'âge et le nombre de cas et de décès ont été calculés pour 24 régions du monde comme moyennes pondérées des taux des pays composant chaque région. La figure 1 donne l'estimation du total mondial des cas d'incidence et de décès, par sexe et par localisation.

Le nombre total de nouveaux cas (hormis les cancers cutanés non mélanomes) était de 7,62 millions, partagés presque également (48% contre 52%) entre les pays développés et les pays en développement. Le cancer le plus fréquent chez les hommes était le cancer du poumon (17,6% des 3,85 millions de cas chez les hommes), suivi par le cancer de l'estomac (12,3%), du côlon/rectum (8,6%) et de la prostate (7,6%). Le cancer du sein demeure la première localisation de cancer chez les femmes (19,1% des 3,77 millions de cas), suivi par le cancer du col (11,6%), du côlon/rectum (9,2%), de l'estomac (7,5%) et du poumon (5,8%).

Chez les hommes, le risque de cancer du poumon, du côlon/rectum et de la prostate est le plus élevé dans les zones les plus industrialisées du monde : l'Amérique du Nord, l'Europe et l'ex-URSS. C'est en revanche le risque de cancer de l'estomac qui est le plus élevé dans toute

l'Asie orientale, le Japon ayant les taux les plus élevés du monde pour les deux sexes : 74,8 (H) et 35,2 (F) nouveaux cas pour 100 000. Chez les femmes, le risque de cancer du sein est le plus élevé dans les pays les plus développés, tandis que la localisation la plus fréquente chez les femmes vivant dans les parties les moins développées du monde est le col utérin.

La tendance de la mortalité suit en parallèle celle de l'incidence, bien que la fréquence élevée de certains des cancers les plus mortels (comme ceux de l'estomac, de l'œsophage, du foie et du poumon), combinée à des probabilités de survie plus faibles, placent certaines zones en développement plus haut dans les catégories de risque de mortalité par cancer. Sur un total de 5 millions de décès, 2,8 millions (56 %) sont enregistrés dans les pays en développement, et 2,2 millions (44%) dans les pays développés. Le cancer du poumon est la cause la plus fréquente de décès par cancer, avec un total de 785 000 décès par an dans le monde, suivi par le cancer de l'estomac pour les deux sexes. Chez les femmes, le cancer du sein est de loin la cause de décès par cancer la plus fréquente malgré une thérapie relativement efficace (que reflète un rapport global mortalité/incidence de 0,43).

Pour compléter la description de l'impact mondial du cancer, on prépare les estimations de la prévalence du cancer sur ces mêmes 18 localisations. En raison de la difficulté qu'il y a à

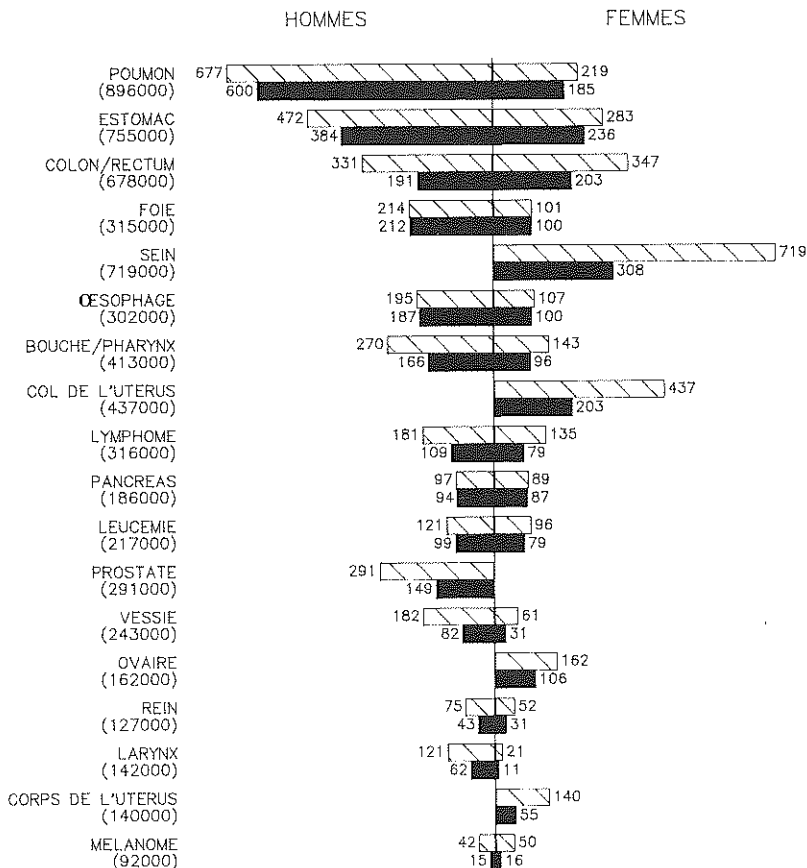


Figure 1. Incidence et décès par cancer dans le monde en 1985

définir les cas "guéris" parmi les survivants du cancer, on limite la prévalence aux cas diagnostiqués au cours des cinq années précédentes. La méthode d'estimation est celle de l'analyse par table de mortalité appliquée aux cohortes de nouveaux cas annuels précédemment estimés, et représentant la survie nette.

Une étude précédente (Parkin et Sasco, 1992) évaluait la proportion des cas de cancer du poumon dans le monde en 1980 que l'on pouvait attribuer au tabagisme. A l'aide des nouveaux chiffres pour 1985, on produira les estimations de l'impact total de la morbidité et de la mortalité par cancer liées au tabac. On déterminera en outre la proportion de nouveaux cas et de décès par cancer résultant de l'infection par certains virus et parasites.

1.1.5 Cartographie de l'incidence et de la mortalité par cancer

(M. Smans et J. Estève)

Les atlas de l'incidence du cancer dans l'ex-République démocratique allemande pour 1978 à 1982 (Mehnert *et al.*, 1992) et de la mortalité par cancer dans la Communauté économique européenne, principalement entre 1976 et 1980 (Smans *et al.*, 1992) ont été publiés en 1992.

Un atlas de la mortalité par cancer en Europe centrale est à présent presque terminé (Figure 2), grâce à une bourse accordée au Dr J. Tyczynski au CIRC. Lors d'une réunion à Varsovie en juin 1993, ces informations ont été passées en revue par toutes les instances ayant participé à la réunion des données. Le contenu de la publication a été approuvé et l'on envisage la fin du travail d'ici à juin 1994.

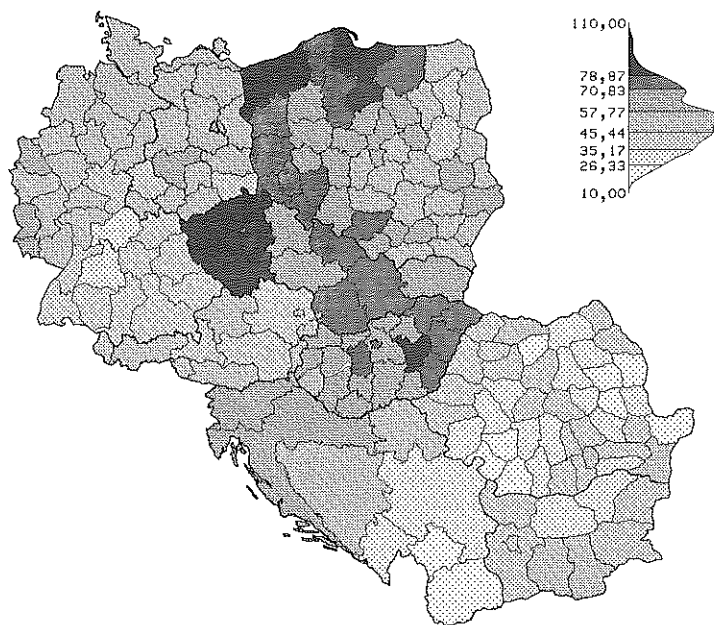


Figure 2. Mortalité par cancer du poumon chez les hommes en Europe centrale et orientale

Le Dr Tamara Men, de l'Institut de cancérogenèse du Centre de recherche sur le cancer à Moscou, a passé deux mois au Centre à préparer un atlas préliminaire de l'incidence et de la mortalité par cancer dans l'ex-URSS. On procède à présent à l'analyse des tendances géographiques qui s'en dégagent.

1.1.6 Tendances chronologiques du cancer

[J. Estève, P. Damiecki, A. Arslan et H. Renard; avec le concours de M.P. Coleman, Londres (R-U); et E. Schiffers, Namur (Belgique)]

La Monographie consacrée aux tendances chronologiques du cancer (Coleman *et al.*, 1993) est sous presse. Elle donne les tendances de l'incidence et de la mortalité par cancer pour 28 localisations, s'appuyant sur des données provenant de 43 registres ayant publié des informations dans trois volumes au moins de *Cancer Incidence in Five Continents* (y compris le Volume VI; voir ci-dessus), et provenant de tous les pays pour lesquels la banque de données de l'OMS dispose de chiffres de mortalité d'une qualité raisonnable.

Les données ont été analysées à l'aide d'un modèle âge-période-cohorte, et les résultats sont résumés, en tendances du taux corrigé de l'âge par période civile de l'incidence et du décès (1960–1985) et tendances des risques cumulés par date de naissance (1900–1940). Y figure aussi l'augmentation linéaire par groupe d'âge dans la période qui a suivi (Figure 3).

Cette monographie est la première analyse complète des tendances internationales du cancer qui applique une démarche systématique à l'analyse de toutes les données disponibles et d'une qualité suffisante.

1.1.7 Etude de la survie dans les populations européennes

[J. Estève; avec le concours de F. Berrino et M. Sant, Milan (Italie); J.W. Coebergh, Eindhoven (Pays-Bas); M.P. Coleman, Sutton (R-U); J. Faivre, Dijon (France); T. Hakulinen, Helsinki (Finlande); C. Martinez, Grenade (Espagne); A. Verdicchia, R. Capocaccia, Rome (Italie); et S. Wilson, Manchester (R-U)]

Une action concertée (baptisée EURO CARE) financée par la Communauté européenne a démarré en 1989 avec, pour objectif, l'évaluation de la survie pour certains cancers par assemblages normalisés des données des registres. Les résultats de cette étude coordonnée par le Registre du cancer de Varèse (Italie) sont en cours de préparation pour être publiés dans la série des Publications scientifiques du CIRC, début 1994.

1.1 Publications du personnel du CIRC

- Bouchardy, C., Mirra, A.P., Khlát, M., Parkin, D.M., Pacheco de Souza, J.M. & Davidson Gotlieb, S.L. (1991) Ethnicity and cancer risk in São Paulo, Brazil. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, **1**, 21–27
- Bouchardy, C., Parkin, D.M., Khlát, M., Mirra, A.P., Kogevinas, M., Dias de Lima, F. & de Carvalho Ferreira, C.E. (1993) Education and mortality from cancer in São Paulo, Brazil. *Ann. Epidemiol.*, **3**, 64–70
- Coleman, M.P., Estève, J., Damiecki, P., Arslan, A. & Renard, H. (1993) *Time Trends in Cancer Incidence and Mortality* (Publications scientifiques du CIRC, No. 121), Lyon, CIRC (sous presse)
- Estève, J. (1993) Background mortality in clinical survival studies (lettre au rédacteur). *Lancet*, **341**, 1416–1417
- Paksoy, N., Bouchardy, C. & Parkin, D.M. (1991) Cancer incidence in Western Samoa. *Int. J. Epidemiol.*, **20**, 634–641
- Parkin, D.M., Muir, C.S., Whelan, S.L., Gao, Y.T., Ferlay, J. & Powell, J., eds (1992) *Cancer Incidence in Five Continents*, Volume VI (Publications scientifiques du CIRC, No. 120), Lyon, CIRC
- Parkin, D.M. & Sasco, A.J. (1992) Lung cancer: worldwide variation in occurrence and proportion attributable to tobacco use. *Lung Cancer*, **9**, 1–16
- Parkin, D.M., Pisani, P. & Ferlay, J. (1993) Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int. J. Cancer*, **54**, 594–606
- Pham, H.A., Parkin, D.M., Nguyen, T.H. & Nguyen, B.D. (1993) Cancer in the population of Hanoi, Viet Nam 1988–1990. *Br. J. Cancer* (sous presse)

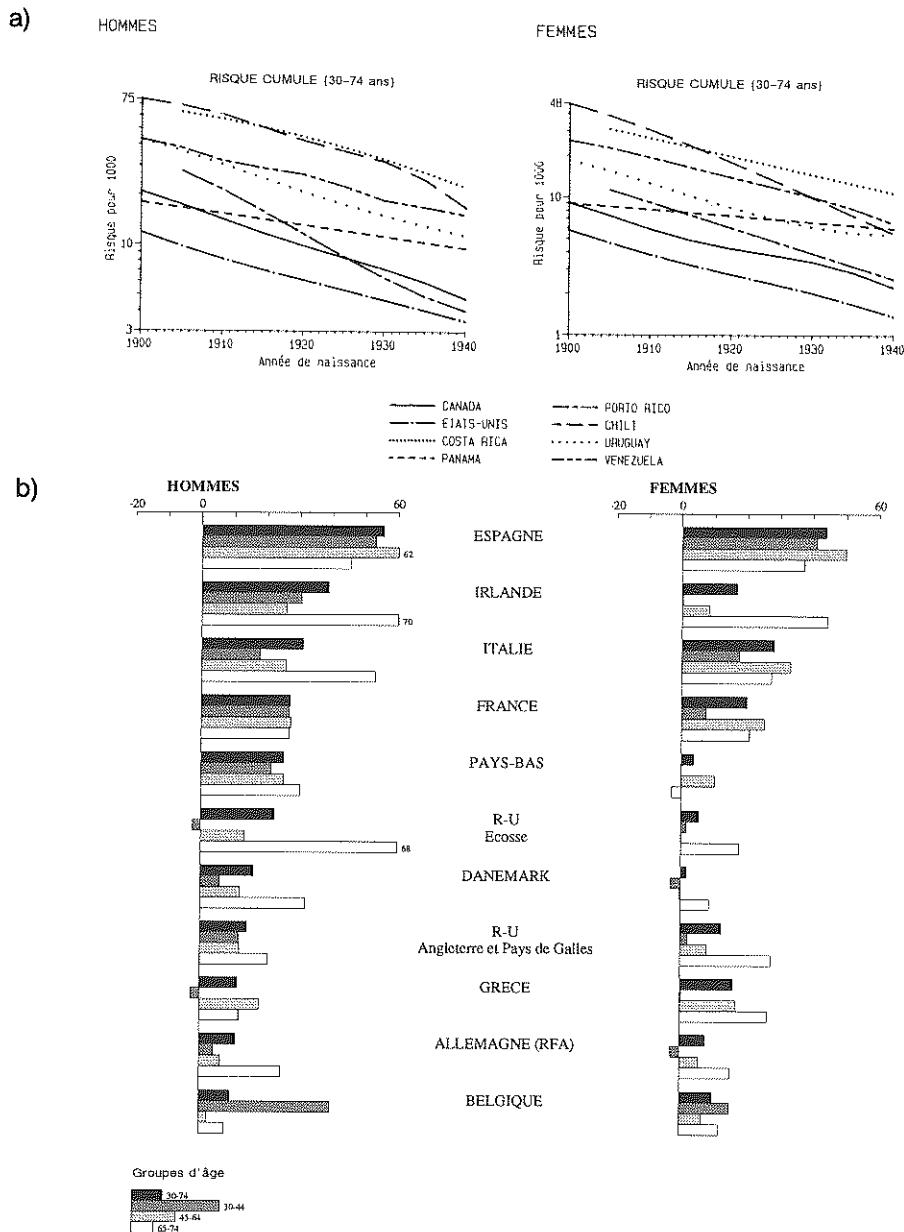


Figure 3. Tendances du cancer : a) mortalité par cancer de l'estomac dans les Amériques - risque cumulé, de 30 à 74 ans; b) mortalité par mélanome malin dans la Communauté européenne : évolution des taux par période quinquennale, 1975 à 1988, et par groupe d'âge.

- Pisani, P., Parkin, D.M. & Ferlay, J. (1993) Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention, and projections of future burden. *Int. J. Cancer* (sous presse)
- Skinner, M.E.G., Parkin, D.M., Vizcaino, A.P. & Ndhlovu, A. (1993) *Cancer in the African Population of Bulawayo, Zimbabwe, 1963-1977: Incidence, Time Trends and Risk Factors* (Rapport technique du CIRC No. 15), Lyon, CIRC (sous presse)
- Smans, M. & Estève, J. (1992) Practical approaches to disease mapping. In: Elliott, P., Cuzick, J., English, D. & Stern, R., eds, *Geographical and Environmental Epidemiology: Methods for Small Area Studies*, Oxford, Oxford University Press, pp. 141-150
- Smans, M., Muir, C.S. & Boyle, P. (1992) *Atlas of Cancer Mortality in the European Economic Community* (Publications scientifiques du CIRC, No. 107), Lyon, CIRC
- Vatanasapt, V., Martin, N., Sriplung, H., Sontipong, S., Sriamporn, S., Parkin, D.M. & Ferlay, J. (1993) *Cancer in Thailand 1988-1991* (Rapport technique du CIRC No. 16), Lyon, CIRC (sous presse)
- Wabinga, H.R., Parkin, D.M., Wabwire-Mangen, F. & Mugerwa, J.W. (1993) Cancer in Kampala, Uganda, in 1989-91: changes in incidence in the era of AIDS. *Int. J. Cancer*, **54**, 26-36

1.2 Description de l'incidence et de la mortalité par cancer par rapport à des traits ou facteurs de risque particuliers de la population

1.2.1 Incidence et mortalité par cancer chez des populations migrantes

(D.M. Parkin et E. Masuyer)

Les études de populations migrantes sont particulièrement utiles pour estimer la part relative des facteurs génétiques et environnementaux dans l'étiologie du cancer. Dans ces études, le risque de cancer, au sein d'une population migrante est comparé à celui des personnes de même origine génétique (vivant dans la région d'origine des migrants) ou à des personnes du pays hôte partageant le même environnement. L'objectif est de voir dans quelle mesure le risque de cancer varie entre le pays d'origine et le pays hôte, et de déterminer la rapidité de ces changements. Les résultats facilitent la formulation d'hypothèses sur l'importance relative de facteurs environnementaux dans l'étiologie, et sur le stade probable de cancérogenèse auquel ils interviennent.

Un examen de la méthodologie des études des migrants et l'interprétation de leurs résultats a été publié (Parkin, 1992).

1.2.1.1 *Le cancer chez des populations migrantes originaires d'Italie*

[Avec le concours de M. Geddes, E. Buiatti, D. Balzi, Florence (Italie) et M. Khlut, Paris (France)]

Les résultats complets de cette étude sur le risque de cancer au sein de populations d'origine italienne dans neuf pays, tirés des données d'incidence et de mortalité, ont été publiés au cours de 1993 (Geddes *et al.*, 1993).

1.2.1.2 *Le cancer chez des populations migrantes originaires de Pologne*

[Avec le concours de L. Bernstein, Los Angeles (Etats-Unis d'Amérique); A. Brancker, Ottawa (Canada); J. Iscovich, Jérusalem (Israël); E. Matos, Buenos Aires (Argentine), et W. Zatonski, J. Tyczynski, W. Tarkowski, Varsovie (Pologne)]

L'objectif de cette étude est de comparer le risque de cancer chez les populations migrantes originaires de Pologne à celles de leur pays d'accueil. Les pays étudiés sont l'Angleterre et le Pays de Galles, l'Argentine, l'Australie, le Canada, les Etats-Unis d'Amérique, la France et

Israël. Pour ce qui concerne les immigrants d'Australie, des Etats-Unis d'Amérique et d'Israël, le risque de cancer fera l'objet d'une étude par rapport à la durée de résidence dans le pays hôte; pour le Canada, on compare le risque des immigrants de première génération (nés en Pologne) à celui des populations nées au Canada de parents polonais. Les résultats concernant les immigrants en France et en Australie ont été publiés (Tyczynski *et al.*, 1992, 1993).

1.2.1.3 *Cancer chez les populations migrantes par rapport à l'âge à la migration ou à la durée du séjour*

[Avec le concours de J. Iscovich, Jérusalem (Israël), et M. Khlat, Paris (France)]

Les études de migrants sont d'autant plus valables qu'on peut estimer la façon dont le risque varie chez les migrants suivant l'âge auquel ils ont migré, ou suivant la durée de leur séjour dans le nouvel environnement. Ces aspects peuvent être étudiés dans des ensembles de données fournissant la date de la migration. En Australie, les certificats de décès enregistrent cette information, et le risque de mélanome chez les populations migrantes a été étudié selon ces deux variables (Khlat *et al.*, 1992).

En Israël, le registre du cancer donne la date d'immigration pour tous les cas de cancer. L'ensemble de données utilisé jusque là pour étudier le cancer chez les migrants en Israël de 1961 à 1981 est en cours de mise à jour jusqu'en 1989, et l'effet de l'âge à l'arrivée et de la durée du séjour sur le risque de certains cancers importants (estomac, gros intestin, sein, prostate, mélanome) fera l'objet d'une investigation pour les plus grandes populations migrantes.

1.2.1.4 *Autres études de populations migrantes*

[Avec le concours de C. Bouchardy, Genève (Suisse) et M. Khlat, Paris (France)]

Les ensembles de données obtenues dans le cadre des études mentionnées plus haut ont permis l'étude de populations migrantes pour lesquelles on ne disposait pas d'informations jusqu'alors. Il s'agit de migrants européens à São Paulo (Brésil) (Bouchardy *et al.*, 1993), de migrants de Méditerranée orientale en Australie (Khlat *et al.*, 1993), et de migrants d'Afrique en France (Bouchardy *et al.*, 1992). On trouvera à la section 1.3.2 une étude sur le cancer des descendants d'immigrants en Israël.

1.2.2 **Etude de l'incidence de la leucémie/lymphome chez l'enfant en Europe**

[D.M. Parkin et E. Masuyer; avec le concours de J. Augustin, Brno (République tchèque); L. Barlow, Stockholm (Suède); B. Bennett, Vienne (Autriche); D. Bobev, Sofia (Bulgarie); J.W. Coebergh, La Haye (Pays-Bas); G.J. Draper, Oxford (R-U); H. Hansluwka et H. Friedl, Vienne (Autriche); E. Ivanov, Minsk (Biélorus); S. Karjalainen, Helsinki (Finlande); R. Kriauciunas, Vilnius (Lituanie); F. Langmark, Oslo (Norvège); J.-M. Lutz, Meylan (France); V. Merabishvili, St Pétersbourg (Fédération de Russie); J. Michaelis, Mayence (Allemagne); M. Möhner, Berlin (Allemagne); I. Plesko, Bratislava (Slovaquie); V. Pompe-Kirn, Ljubljana (Slovénie); M. Rahu, Tallin (Estonie); L. Raymond, Genève (Suisse); D. Schuler, Budapest (Hongrie); J. Sinnaeve, Bruxelles (Belgique); H.H. Storm, Copenhague (Danemark); B. Terracini, Turin (Italie); et J. Tyczynski, Varsovie (Pologne)]

Ce projet a démarré en 1988 avec le soutien du programme de radioprotection de la CE, et fait intervenir des représentants des registres du cancer de 21 pays européens. Son objectif est de suivre les tendances géographiques et chronologiques de l'incidence de la leucémie de l'enfant en Europe de 1980 jusqu'au milieu des années 1990 et d'étudier si l'on peut attribuer certains changements à l'exposition aux produits radioactifs à la suite de l'accident de Tchernobyl, en avril 1986.

En 1992, cette étude a été élargie suivant le protocole convenu (Rapport interne du CIRC n° 89/002 Rév. 1) pour englober presque toutes les parties occidentales de l'ex-URSS.

Les registres du cancer communiquent les données sur les cas de leucémie et de lymphome 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 avec le concours du 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.

Les premiers résultats basés sur les données portant sur la leucémie à la fin de 1988 (8 à 32 mois après l'accident) ont été publiés (Parkin *et al.*, 1992). Il ne semble pas y avoir de changements apparents dans l'incidence en relation avec l'exposition estimée. Une analyse à jour, incorporant les données jusqu'à la fin de 1990 (8 à 54 mois après l'accident) s'achèvera en 1993.

1.2.3 Réseau de surveillance des UV et de l'incidence du cancer cutané

[B.K. Armstrong, A. Kricker, D.M. Parkin, H. Yamasaki, H. Nakazawa et J. Hall); avec le concours de H.N.B. Gopalan, Nairobi (Kenya); T. Kjellström, Genève (Suisse); et E. Weatherhead, Chicago, IL (Etats-Unis d'Amérique)]

Les projets de développement du programme international de recherche sur la santé, le rayonnement ultra-violet et les changements environnementaux (INTERSUN) ont été approuvés par le Conseil scientifique en novembre 1992. Depuis, l'intérêt pour les effets sur la santé du rayonnement UV solaire s'est élargi et comprend à présent, outre le cancer cutané, les effets oculaires et immunologiques. Le programme se développe avec le concours de la Division d'hygiène du milieu de l'OMS et le Programme des Nations Unies pour l'Environnement (PNUE).

Ses objectifs généraux sont d'évaluer avec précision la relation quantitative entre le rayonnement UV solaire à la surface de la terre et ses effets sur la santé de l'homme, de mettre au point des prédictions fiables sur les conséquences pour la santé des changements intervenant dans le rayonnement UV, d'offrir des estimations de base des conséquences pour la santé du rayonnement UV dans des populations représentatives dans le monde entier, et de mettre au point des façons pratiques de surveiller l'évolution de ces effets dans le temps par rapport aux changements environnementaux et comportementaux.

Une réunion d'experts s'est tenue à Lyon en octobre 1992 pour passer en revue une ébauche de protocole et formuler des recommandations. La documentation préparée pour cette réunion a été publiée [Rapport technique du CIRC n° 13 (Kricker *et al.*, 1993)] et une ébauche de plan de protocole a été envoyée aux chercheurs intéressés pour qu'ils forment leurs commentaires et suggestions au début de 1993.

En janvier 1993, le Conseil scientifique a proposé de mener des études de faisabilité et un réexamen de ce projet. A la suite de cette recommandation, des progrès ont été réalisés pour ce qui est du recueil d'ensembles de données sur les tendances de l'irradiance UV à la surface de la terre et le protocole d'une analyse internationale normalisée des tendances de l'irradiance UV a été élaboré. Il n'a pas été possible d'entreprendre les études de faisabilité recommandées, en raison d'un manque de ressources.

1.2.4 Surveillance des tendances de l'incidence des cancers liés au VIH

[D.M. Parkin; avec le concours de V. Beral, Oxford (R-U)]

Ce projet n'ayant pas réussi à réunir un financement extérieur, peu de progrès ont été enregistrés. Quelques informations sur l'évolution du profil du cancer en Afrique commencent à se dégager des données provenant des registres du cancer soutenus par le CIRC (voir section 1.4.7).

1.2.5 Autres études écologiques

(P. Pisani, B.K. Armstrong)

On a planifié une étude visant à corrélérer la prévalence des expositions, données provenant de statistiques de routine faites par des organismes internationaux (bilan alimentaire, production et consommation de tabac, indicateurs de fécondité et projet MONICA de l'OMS), au niveau de la population, et les données d'incidence et de mortalité par cancer déjà assemblées et couvrant la même région et la même période. L'examen des sources des données est en cours.

1.2 Publications du personnel du CIRC

- Armstrong, B.K. (1993) Implications of increased solar UVB for cancer incidence. In: Chanin, M.-L. ed., *The Role of the Stratosphere in Global Change* (NATO Advanced Study Institute Series. I: Global Environmental Change, Volume 8), Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, pp. 517-540
- Armstrong, B.K. (1993) The epidemiology of melanoma. Where do we go from here? In: Gallagher, R.P. & Elwood, J.M., eds, *Epidemiology of Melanoma*, Dordrecht, Kluwer (sous presse)
- Armstrong, B.K. & Krickler, A. (1993) Cutaneous melanoma. *Cancer Surveys* (sous presse)
- Armstrong, B.K. & Krickler, A. (1993) How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res.* (sous presse)
- Bouchardy, C., Khlal, M. & Parkin, D.M. (1992) Mortalité par cancer chez les immigrés du Maghreb, d'Afrique noire et d'Asie du Sud-Est en France : quelques résultats préliminaires. *Bull. suisse cancer*, 3, 90-94
- Bouchardy, C., Khlal, M., Mirra, A.P. & Parkin, D.M. (1993) Cancer risks among European migrants in São Paulo, Brazil. *Eur. J. Cancer*, 29 A, 1418-1423
- Burton, R.C., Coates, M.S., Hersey, P., Roberts, G., Chetty, M.P., Chen, S., Hayes, M.H., Howe, C.G. & Armstrong, B.K. (1993) An analysis of a melanoma epidemic. *Int. J. Cancer* (sous presse)
- Estève, J., Benhamou, E. & Raymond, L. (1993) *Méthodes statistiques en épidémiologie descriptive*, Paris, Editions INSERM
- Geddes, M., Parkin, D.M., Khlal, M., Balzi, D. & Buiatti, E., eds (1993) *Cancer in Italian Migrant Populations* (Publications scientifiques du CIRC, No. 123), Lyon, CIRC
- Khlal, M., Vail, A., Parkin, M. & Green, A. (1992) Mortality from melanoma in migrants to Australia: variation by age at arrival and duration of stay. *Am. J. Epidemiol.*, 135, 1103-1113
- Khlal, M., Bouchardy, C. & Parkin, D.M. (1993) Mortalité par cancer des immigrés du Proche-Orient en Australie. *Rev. Epidémiol. Santé Publ.*, 41, 208-217
- Krickler, A., Armstrong, B.K., Jones, M.E. & Burton, R.C. (1993) *Health, Solar UV Radiation and Environmental Change* (Rapport technique du CIRC No. 13), Lyon, CIRC
- Krickler, A., Armstrong, B.K. & Parkin, D.M. (1993) Measurement of skin cancer incidence. *Health Rep.* 5, 63-66
- Matos, E.L., Khlal, M., Loria, D.I., Vilensky, M. & Parkin, D.M. (1991) Cancer in migrants to Argentina. *Int. J. Cancer*, 49, 805-811
- Parkin, D.M. (1992) Studies of cancer in migrant populations: methods and interpretation. *Rev. Epidémiol. Santé Publ.*, 40, 410-424
- Parkin, D.M., Cardis, E., Masuyer, E. & 34 others (1993) Childhood leukaemia following the Chernobyl accident: the European Childhood Leukaemia-Lymphoma Incidence Study (ECLIS). *Eur. J. Cancer*, 29A, 87-95

Tyczynski, J., Parkin, D., Zatonski, W. & Tarkowski, W. (1992) Cancer mortality among Polish migrants to France. *Bull. Cancer*, 79, 789-800

Tyczynski, J., Tarkowski, W., Parkin, D.M. & Zatonski, W. (1993) Cancer mortality among Polish migrants to Australia. *Eur. J. Cancer* (sous presse)

1.3 *Etudes descriptives des cancers de l'enfant*

1.3.1 **Etudes descriptives de types particuliers de cancers de l'enfant**

[D.M. Parkin, J. Ferlay et J. Nectoux; avec le concours de G.J. Draper et C.A. Stiller, Oxford (R-U)]

On a utilisé la grande base de données recueillies pour l'étude de "International Incidence of Childhood Cancer" (Parkin *et al.*, 1988) pour terminer un examen détaillé des différences géographiques et ethniques des cancers de l'enfance les plus fréquents. Au cours de l'exercice, les résultats de ces analyses pour le neuroblastome et les tumeurs des os ont été publiés (Stiller et Parkin, 1992; Parkin *et al.*, 1993), et trois autres études ont été achevées (encéphale et système nerveux, sarcome des tissus mous et carcinome de l'enfance).

Les taux d'incidence des neuroblastomes sont les plus élevés dans les populations à prédominance blanche de type européen et les plus faibles en Afrique et en Asie. La variation du risque, pour l'essentiel, est liée à la première année de la vie, au cours de laquelle près de 30% des cas sont diagnostiqués dans les populations blanches (par rapport à environ 20%, par exemple, au Japon).

Les tumeurs des os chez l'enfant sont essentiellement des ostéosarcomes ou des tumeurs d'Ewing, et dans les deux cas sont les plus fréquentes au cours de la fin de l'enfance (10 à 14 ans) (Figure 4). L'ostéosarcome semble être légèrement plus fréquent chez les populations noires, et son apparition favorise les localisations osseuses (et les âges) de croissance maximale. Par contraste, la tumeur d'Ewing est relativement rare chez les populations noires, ainsi que dans les populations originaires d'Asie orientale, et est assez susceptible d'affecter le squelette axial.

L'élaboration de la deuxième édition de *International Incidence of Childhood Cancer* a débuté. Elle comprendra le recueil des données pour les années 1980, et des révisions mineures à la classification.

1.3.2 **Incidence du cancer dans la descendance des personnes ayant immigré en Israël**

[D.M. Parkin et E. Masuyer; avec le concours de J. Iscovich, Jérusalem (Israël)]

L'objectif de cette étude est d'examiner le risque de cancer dans la population juive née en Israël, selon le lieu de naissance des parents, et de comparer ces risques à ceux que l'on observe chez les immigrants de la première génération. La population née en Israël est encore très jeune, et pour cette raison, entre autres, l'analyse se limite aux cancers survenant chez les jeunes (avant 30 ans). Des études antérieures de migrants juifs (Steinitz *et al.*, 1989) faisaient ressortir de grandes différences dans l'incidence selon le lieu de naissance : la persistance d'un différentiel dans la descendance de ces immigrants, lorsqu'on la compare aux individus dont les parents sont nés en Israël, implique un élément héréditaire important dans l'étiologie.

Les données comprennent tous les enregistrements de cas de cancer âgés de 0 à 29 ans de 1961 à 1989 (10 256 cas). Parmi eux, 2660 sont des immigrants, 6554 sont des descendants d'immigrants, les autres étant la "troisième génération" (nés en Israël, de parents nés eux-mêmes en Israël). Les principaux cancers étudiés sont ceux qui frappent la population jeune : leucémie, maladie de Hodgkin et lymphome non hodgkinien, néoplasmes du SNC, tumeurs malignes des os, sarcomes des tissus mous, mélanomes et carcinomes de la thyroïde, du sein et des testicules. L'analyse des résultats a démarré en 1993.

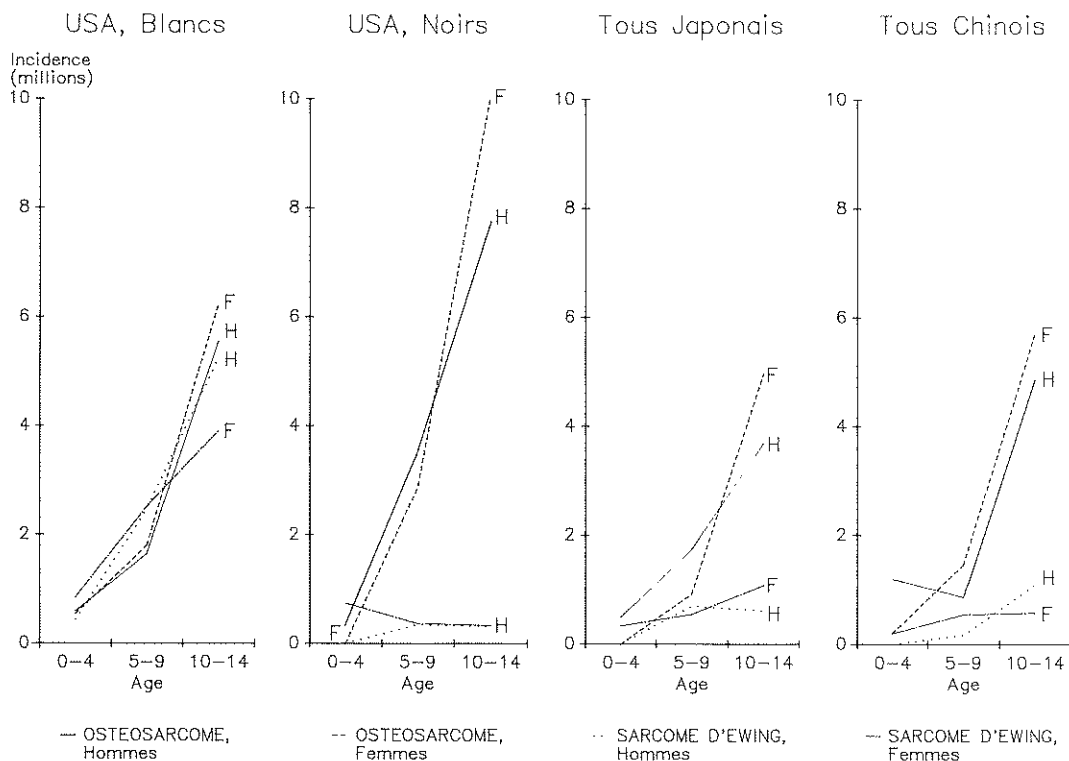


Figure 4. Taux d'incidence par âge (en millions) et par sexe de l'ostéosarcome et du sarcome d'Ewing, dans plusieurs populations (tiré de Parkin *et al.*, 1993)

1.3.3 Cancers du nouveau-né

[A.J. Sasco, J. Little et O. Chatard; avec le concours de D. Frappaz et E. Robert, Lyon (France); D. Satgé, Tulle (France); et B. Terracini, Turin (Italie)]

Les cancers du nouveau-né, étant rares, sont très difficiles à évaluer à l'échelle d'une population. Les données des registres du cancer généraux offrent souvent insuffisamment de détails sur les cancers du nouveau-né ou survenant chez les enfants de moins d'un an, et les registres du cancer spécialisés dans l'enfance ne couvrent que des parties limitées de la population (Sasco et Little, 1992). Les registres des malformations à la naissance reçoivent parfois notification de tumeurs, bénignes ou malignes. Pour quantifier et étudier la survenue de cancers chez le nouveau-né, nous avons planifié une étude pour comparer les données de diverses sources de ce type dans une région, afin d'effectuer une évaluation exhaustive de tous les cas et pour comparer et, à terme, normaliser les méthodes de recueil de données de diverses sources (Sasco *et al.*, 1993).

1.3 Publications du personnel du CIRC

Draper, G.J. & Parkin, D.M. (1992) Cancer incidence data for children. In: Elliott, P., Cuzick, D., English, D. & Stern, R., eds, *Geographical and Environmental Epidemiology: Methods for Small-Area Studies*, Oxford University Press, Londres, pp. 63-71

Little, J. & Boyle, P. (1991) Some aspects of the epidemiology of cancer in children. In: Petridou, E. & Nakou, S., eds, *ESSOP European Congress. Children and Families with Special Needs: The Right to Hope* (Actes, décembre 1991), Athènes, European Society for Social Pediatrics, pp. 107-112

- Parkin, D.M., Stiller, C.A. & Nectoux, J. (1993) International variations in the incidence of childhood bone tumours. *Int. J. Cancer*, **53**, 371-376
- Sasco, A.J. & Little, J. (1992) Epidémiologie des tumeurs de l'enfant. *Cancérologie Aujourd'hui*, **1**, 23-31
- Sasco, A.J., Chatard, O., Robert, E., Frappaz, D. & Magnani, C. (1993) L'enregistrement des tumeurs chez l'enfant de moins de 1 an. In: *Epidémiologie du cancer dans les pays de langue latine* (sous presse)
- Steinitz, R., Parkin, D.M., Young, J.L., Bieber, C.A. & Katz, L., eds (1989) *Cancer Incidence in Jewish Migrants to Israel 1961-1981* (Publications scientifiques du CIRC, No. 98), Lyon, CIRC
- Stiller, C.A. & Parkin, D.M. (1992) International variations in the incidence of neuroblastoma. *Int. J. Cancer*, **52**, 538-543

1.4 Appui aux registres du cancer

1.4.1 Association internationale des registres du cancer

[D.M. Parkin et S.L. Whelan; avec le concours de A. Hanai, Osaka (Japon) et C.S. Muir, Edimbourg (R-U)]

L'Association internationale des registres du cancer, qui comprend maintenant 260 registres du cancer répartis dans 87 pays, en plus de 91 membres individuels, poursuit une étroite collaboration avec le Centre, qui lui fournit le secrétariat. Le secrétariat du Centre publie une note d'information régulière et des bulletins d'information pour les membres de l'Association. Les registres membres participent à de nombreux projets et publications du Centre, et notamment à la préparation des Rapports techniques du CIRC *Training Manual for Cancer Registry Personnel* et *Quality Control in the Cancer Registry* (voir section 1.4.4).

Les membres de l'Association collaborent avec le Centre dans divers aspects de l'épidémiologie du cancer et de la lutte anti-cancéreuse (y compris en qualité de consultants experts) et participent à l'élaboration de pratiques communes concernant divers aspects méthodologiques de l'enregistrement du cancer. L'Association est représentée en tant qu'organisation non gouvernementale lors de réunions de l'OMS.

Depuis 1982 se tiennent des réunions scientifiques annuelles de l'Association, qui concernent les détails techniques de l'enregistrement du cancer, ainsi que la publication de recherches épidémiologiques menées à partir du registre du cancer. En 1991, cette réunion s'est tenue à Quito (Equateur). Son thème principal était "Pauvreté et Cancer" et concernait les problèmes particuliers des pays en développement : infections, alimentation, tabac, et dépistage. Un atelier de trois jours sur l'enregistrement du cancer précédait la réunion. La réunion annuelle de 1992 a eu lieu à Ottawa (Canada), et était parrainée par le Conseil canadien des registres du cancer : parmi les thèmes abordés, le cancer et l'environnement, les registres et la lutte anti-cancéreuse, le cancer et les jeunes, et le cancer dans des populations particulières.

1.4.2 Réseau européen de registres du cancer

[D.M. Parkin, J. Estève, J. Ferlay et E. Démaret; avec le concours de F. Berrino, Milan (Italie); E. Grundmann, Münster (Allemagne); T. Hakulinen, Stockholm (Suède); F. Ménégoz, Meylan (France); C. Navarro, Murcie (Espagne); R. Otter, Groningue (Pays-Bas); D. Pheby, Bristol (R-U); E. Schiffers, Namur (Belgique); H.H. Storm, Copenhague (Danemark); A.J. Swerdlow, Londres (R-U) et H. Tulinius, Reykjavik (Islande)]

C'est en 1989 qu'a été créé un réseau européen de registres du cancer, financé par le programme "L'Europe contre le cancer" de la CE, dans le but d'améliorer la qualité et la

comparabilité des données des registres et de les rendre plus facilement et rapidement disponibles.

Les participants au réseau sont actuellement tous des registres du cancer dans la population des pays de la CE. Les registres dans la population d'autres pays d'Europe, ou ceux ne s'intéressant qu'à certaines localisations ou à certains groupes d'âge peuvent devenir membres associés du réseau. Les activités du réseau sont coordonnées grâce à des réunions régulières d'un comité d'orientation composé de personnes nommées par les associations de registres du cancer en Europe, et d'individus directement élus par les membres du réseau. Le CIRC fournit le secrétariat de ce comité.

Les principales activités du réseau comprennent : 1) Des "mini-bourses", qui ont pour but de permettre au personnel des registres appartenant au réseau de visiter d'autres registres pour y étudier certaines méthodes ou activités particulières. Un de leurs objectifs est de réduire les variations des résultats des registres, causées par des procédures non normalisées; 2) des consultations : les registres peuvent demander la visite d'un consultant pour les conseiller sur un sujet ou une difficulté particulière; 3) des cours d'enregistrement du cancer, dont le premier se tiendra à Copenhague en janvier 1994; 4) des publications : une brève publication des "faits et chiffres du cancer dans la Communauté européenne" présente les données d'incidence et de mortalité pour les principales localisations du cancer d'une façon simple et concise; et 5) EUROCIM, une base de données électronique sur l'incidence et la mortalité a été mise au point : elle est décrite à la section 1.1.2.

Une enquête détaillée a été effectuée sur les pratiques d'enregistrement du cancer dans la CE. Dans sa première phase, les caractéristiques élémentaires des registres, leurs sources d'information, l'encodage, l'exhaustivité et la validité des données, la notification, etc. ont été analysés. La seconde phase, qui s'intéresse à l'encodage et à la classification d'une façon plus détaillée, est presque terminée, et les réponses sont actuellement en cours de saisie informatique. Cette enquête est menée par le registre danois du cancer.

1.4.3 Enregistrement et épidémiologie du cancer dans les pays de langue latine

[J. Estève et A. Rivoire; avec le concours de L. Raymond, Genève (Suisse); A. Tuyns, Lyon (France) et R. Zanetti, Turin (Italie)]

Le CIRC soutient le Groupe pour l'Epidémiologie du Cancer dans les Pays de Langue latine, notamment pour l'organisation de réunions et d'ateliers de méthodologie annuels, ainsi que pour la publication des actes de ces réunions sous forme de Rapports techniques du CIRC. La réunion de 1992, à Rapallo (Italie) était organisée par le Professeur Santi, Directeur du Registre des tumeurs de Gênes, et le Professeur Amadori, Directeur du Registre des tumeurs de Romagne (Italie). Un séminaire s'est tenu à cette occasion sur l'épidémiologie géographique, sous la direction du Dr C. Cislaghi, Milan (Italie). La réunion de 1993 s'est tenue à Dijon (France) sur l'invitation des Drs J. Faivre, P.M. Carli et G. Chaplain. Avant cette réunion, s'est tenu un séminaire sur l'analyse des tendances chronologiques. Plusieurs des idées discutées depuis un certain temps dans ces séminaires méthodologiques sont à présent disponibles dans un ouvrage publié par l'INSERM (Estève *et al.*, 1993).

1.4.4 Coordination des contributions des registres du cancer aux révisions de la CIM et examen des questions du secret professionnel

[S. Whelan et D.M. Parkin; avec le concours de M.P. Coleman, Londres (R-U); F. Ménégoz, Meylan (France); C.S. Muir, Edimbourg (R-U) et C. Percy, Bethesda, MD (Etats-Unis d'Amérique)]

Le Centre était représenté au comité responsable du chapitre sur les néoplasmes dans la 10ème Révision de la *Classification internationale des Maladies, Traumatismes et Causes de Décès* (CIM-10), dont le Volume I a été imprimé en 1992. L'index à la 10ème Révision paraîtra en 1994. S'il est probable que peu de pays mettront en œuvre la CIM-10 pour encoder les données de mortalité avant 1995, de nombreux registres utilisent la seconde édition de la CIM-O, qui comprend les codes topographiques de la CIM-10, depuis 1992. Le Centre diffusera les programmes de conversion pour les différentes révisions de la CIM et de la CIM-O en 1993.

Les registres du cancer ont été étroitement associés à la production d'un code de confidentialité appliqué à l'enregistrement des données sur le cancer (Rapport interne N° 92/003; Coleman *et al.*, 1992). Ce code a été diffusé aux registres pour les aider à formuler des procédures garantissant la confidentialité. Les registres de la CE ont tenté de faire modifier les termes d'une directive de la CE sur la confidentialité pour permettre le stockage d'informations sur les malades et leur utilisation pour la recherche des causes et pour la prévention de la maladie.

1.4.5 Fiabilité et validité des données des registres du cancer

1.4.5.1 *Contrôle de la qualité dans les registres du cancer*

[D.M. Parkin, S.L. Whelan et J. Ferlay; avec le concours de V. Chen, La Nouvelle Orléans, LA (Etats-Unis d'Amérique); J. Galceran, Tarragone (Espagne); et H. Storm, Copenhague (Danemark)]

La valeur des données des registres du cancer pour la recherche épidémiologique et pour la planification et l'évaluation des programmes de lutte contre le cancer dépend de l'exactitude et de l'exhaustivité des données enregistrées sur les cas et la population à risque. Si certains registres ont effectué des études sur le contrôle de la qualité, des enquêtes ont montré que l'exhaustivité ou la couverture et la validité des données ne sont pas régulièrement surveillées ou ne le sont pas suivant des méthodes normalisées, et que peu d'informations méthodologiques sont disponibles. Afin d'encourager la comparabilité des définitions et des pratiques entre les registres du cancer dans la population au niveau mondial, on a préparé un manuel qui donnera une description complète des méthodes offertes aux registres du cancer pour s'assurer de la comparabilité des données, de l'exhaustivité de l'enregistrement (y compris l'évitement des doublons) et de la validité de l'information enregistrée.

Ce manuel sera publié en 1993 comme Rapport technique du CIRC, et comprendra une disquette qui contiendra des vérifications de routine, principalement des combinaisons des éléments d'information enregistrés, qui ont été utilisées lors de la préparation de *Cancer Incidence in Five Continents*. La disquette comprendra également une série de programmes qui permettront aux registres d'effectuer les conversions standard des codes de la CIM-Oncologie, 1ère et 2ème éditions, à la CIM-9 et la CIM-10.

1.4.5.2 *Manuel de formation destiné au personnel des registres du cancer*

[S. Whelan et D.M. Parkin; avec le concours de D. Badger, Ottawa (Canada); D. Esteban et A.V. Laudico, Manille (Philippines); S. Gravestock, Liverpool (R-U); et A.L. Maya, Miami, FL (Etats-Unis d'Amérique)]

Les manuels de formation et de procédures destinés au personnel de bureau et au personnel technique des registres du cancer sont souvent beaucoup trop complexes et spécialisés pour les besoins de l'enregistrement du cancer dans les pays en développement. Un manuel en deux volumes est en préparation et doit paraître comme Rapport technique du CIRC en 1993, le premier volume étant un cours de terminologie médicale et le second une description des

différentes étapes de l'enregistrement d'un cas de cancer. Reconnaissance est faite des problèmes particuliers auxquels sont confrontés les personnels des registres dans les pays en développement.

1.4.6 Logiciels destinés aux registres du cancer

(D.M. Parkin et S. Olivier)

Le logiciel CANREG consiste en un ensemble de programmes de micro-ordinateur destinés à l'enregistrement du cancer dans les registres fonctionnant au niveau de la population. Il s'agit d'un logiciel puissant et intégré, simple d'utilisation et donc convenant à de nombreux registres, particulièrement dans les pays en développement où le personnel peut avoir une formation et une expérience limitées, voire inexistantes, en informatique. Le personnel des registres est quelquefois en mesure de se rendre au CIRC pour un stage de formation; le plus souvent, c'est un membre du CIRC qui rend visite aux registres collaborateurs pour adapter le système à leurs besoins et former le personnel à son utilisation.

Le système CANREG permet la saisie et la gestion des données concernant les cas dans une base de données conçue spécifiquement pour l'enregistrement du cancer, et qui comprend toute une série de fonctions de contrôle. Les variables à saisir, les codes et les définitions à utiliser aux fins de vérification, et le formatage de l'écran de saisie sont adaptés aux besoins du registre. Le système comporte aussi des fonctions d'analyse par procédures normalisées de sélection, de tabulation par âge, sexe et localisation, et par transfert du fichier de base dans EPI-INFO, logiciel bien connu et permettant de nombreuses analyses *ad hoc*.

Le système CANREG a été mis au point dans de nombreuses langues (anglais, espagnol, français, thaïlandais et turc). Il a été fourni à de nombreux registres dans les pays en développement et à plusieurs en Europe. Sa deuxième version, mise au point au cours des deux dernières années, a déjà été installée dans 25 registres (plus de 45 registres utilisent CANREG), y compris plusieurs nouveaux membres du réseau.

Le système CANREG a été installé dans les centres des pays suivants :

Afrique :

Johannesbourg (Afrique du Sud), Alger (3 centres), Oran et Sétif (Algérie), Abidjan (Côte d'Ivoire), Fajara (Gambie), Blantyre (Malawi), Bamako (Mali), Rabat (Maroc), Niamey (Niger), Kampala (Ouganda), Butare (Rwanda), Dar es Salaam (Tanzanie) et Harare (Zimbabwe)

Amérique :

Bahia Blanca (Argentine), La Paz (Bolivie), Cali (Colombie), San José (Costa Rica), Asunción (Paraguay), Trujillo (Pérou)

Europe :

Santa Cruz de Tenerife (Espagne), Mulhouse (France), Luxembourg (Luxembourg)

Asie méridionale :

Al Khobar (Arabie Saoudite); Shiraz (Iran); Inde

Asie occidentale :

Izmir et Ankara (Turquie)

Asie du Sud-Est :

Semarang (Indonésie), Kuala Lumpur (Malaisie), Manille (2), Davao et Cebu (Philippines), Bangkok, Khon Kaen et Hat Yai (Thaïlande), Hanoï et Ho Chi Minh Ville (Viet Nam)

Pacifique Sud :

Suva (Fidji), Guam (Micronésie), Nouméa (Nouvelle-Calédonie), Papeete (Polynésie française), Port Vila (Vanuatu)

1.4.7 Autre appui aux registres du cancer

(D.M. Parkin, P. Pisani, R. Sankaranarayanan, S. Olivier et S. Whelan)

Un service de conseil est offert aux organisations souhaitant mettre en place des registres du cancer, et aux registres en exercice en matière de méthodologie d'enregistrement et d'analyse des données. Le personnel du service d'épidémiologie descriptive a rendu visite à plusieurs registres du cancer au cours de l'exercice, et nombre d'employés de registres sont venus au CIRC pour des discussions ou pour y recevoir une formation.

Les registres collaborateurs en Europe ont apporté une assistance sous la forme de formation de personnel. Il s'agit entre autres du registre régional de Mersey (Mme S. Gravestock) et du registre de l'Est-Anglie (Dr T. Davies et Mme M. Paige) au Royaume-Uni, des registres du Bas-Rhin (Dr P. Schaffer) et de l'Isère (Dr F. Ménégoz) en France, de Tarragone (Dr J. Galceran) en Espagne, de Varèse (Dr F. Berrino) en Italie et du registre danois du cancer (Dr H. Storm).

Les résumés des rapports soumis par les registres du cancer ont à présent été saisis sur ordinateur pour faciliter la recherche de l'information et permettre de rechercher des éléments particuliers en combinant les paramètres d'intérêt, puis en interrogeant le système.

Plusieurs programmes informatiques d'utilisation courante sont gracieusement mis à la disposition des registres, notamment pour la vérification (par exemple localisation tumorale pour l'âge, le sexe, l'histologie), un programme de conversion de la CIM-O à la CIM-9 (qui se base sur une conversion conçue par C. Percy en 1979) et la conversion des codes de la CIM-O vers les catégories de la classification des cancers de l'enfance.

Le service d'épidémiologie descriptive offre également un soutien et un encouragement plus directs aux activités d'enregistrement du cancer en Afrique, en Amérique centrale et en Amérique du Sud, en Asie et en Océanie.

1.4.7.1 Afrique

Afrique du Sud (F. Sitas) : aucune donnée d'incidence du cancer provenant d'Afrique du Sud n'a été publiée depuis le Volume II de *Cancer Incidence in Five Continents*, et le registre national ne s'intéresse actuellement qu'à l'enregistrement des cancers diagnostiqués de façon histopathologique. Un nouveau réseau de registres du cancer en zone rurale est en cours de création et une assistance technique a été fournie pour ce projet.

Algérie : Sétif (H. Cherif) : les résultats pour la période allant de 1986 à 1989 ont été publiés dans le Volume VI de *Cancer Incidence in Five Continents*.

Alger (D. Hammouda) : Mlle Messaouda Aoun et Mlle Lynda Rezzig ont passé deux semaines au CIRC pour y apprendre les techniques d'enregistrement du cancer et l'utilisation du logiciel CANREG.

Alger (L. Abid) : le Registre des Cancers Digestifs d'Alger fonctionne depuis deux ans à l'aide de CANREG.

Burundi (V. Bigirimara et L. Ngendahayo) : un registre du cancer permanent est en cours de création pour la province de Bujumbura. Il jouera un rôle particulier comme point de départ de l'étude sur l'association entre le VIH et le cancer (voir section 2.6.5).

Côte d'Ivoire (A. Ahnoux) : le chercheur principal a effectué un stage de formation d'un an en France (deux semaines au CIRC) pour préparer la création en 1993 d'un registre fonctionnant au niveau de la population à Abidjan.

Malawi (L.T. Banda) : un registre du cancer créé en 1985 recueille l'information sur les cas diagnostiqués par histopathologie. En 1993, décision a été prise de lui offrir un soutien supplémentaire pour lui permettre de recueillir son information de toutes les sources possibles sur une région particulière du pays (le district de Blantyre). L'archiviste a obtenu une bourse de l'ICRETT et a effectué un stage de formation au Royaume-Uni et à Lyon.

Mali (S. Bayo) : le soutien financier au registre s'est poursuivi, et le micro-ordinateur, de conception dépassée, a été remplacé. Le registre poursuit activement depuis sept ans le recueil des données, et les résultats pour 1987-1989 ont été publiés dans le Volume VI de *Cancer Incidence in Five Continents*.

Niger (H. Nouhou) : le chercheur principal est retourné dans son pays en 1992 et y a terminé le plan d'un registre du cancer couvrant la région de Niamey. Un accord de recherche collective a été signé en novembre 1992 pour assurer un soutien financier et le recueil des données a démarré en 1993.

Ouganda (H. Wabinga et R. Owor) : le registre a continué de fonctionner à l'aide d'un archivage manuel jusqu'à la fourniture d'un ordinateur en 1993. L'archiviste des tumeurs (Mlle S. Nambooze) a reçu une formation au Royaume-Uni et à Lyon en 1992. Un véhicule a été fourni en 1993 pour aider au recueil des données. Les premiers résultats du registre pour la période 1989-1991 ont été publiés (voir section 1.1.3).

Rwanda (P.-J. Ngilimana et B. Sindikubwabo) : le personnel du registre a été complété avec la nomination d'un archiviste et d'un responsable des entretiens au cours de 1992. Un véhicule a également été fourni pour aider au recueil des données auprès des hôpitaux les plus éloignés. Les résultats pour 1992 sont complets et le recueil des données s'est poursuivi en 1993 malgré une situation politique instable.

Zimbabwe (L. Levy, E. Chokunonga, B. Mauchaza et M. Bassett) : le registre a continué de bien fonctionner malgré un rapide renouvellement du personnel. L'archiviste (M. E. Chokunonga) a bénéficié d'un complément de formation en Europe. L'ordinateur de conception dépassée qui équipait jusqu'alors Harare a été remplacé. L'enregistrement a redémarré en 1993 à Bulawayo (hôpital de Mpilo), et un nouvel ordinateur est prêt à être installé après formation du personnel local. Les méthodes permettant d'élargir la couverture du registre actuel à toute la population ont été passées en revue au cours de la visite d'un consultant en mai 1993.

1.4.7.2 *Asie*

Inde (C.R. Ramachandran et A. Nandakumar) : la visite d'un consultant en 1992 a permis de passer en revue le programme des activités d'enregistrement soutenu par l'*Indian Council for Medical Research*. Un soutien est accordé pour rééquiper plusieurs registres en micro-ordinateurs, et pour fournir le logiciel CANREG ainsi qu'une formation de son personnel à son utilisation (voir section 1.4.5). Un accord a été conclu pour soutenir un projet de registre du cancer rural à Barshi (Maharashtra).

Oman (G. Sarfaty) : la visite d'un consultant à Oman (au nom de l'OMS) a débouché sur un certain nombre de conseils sur les changements à apporter pour améliorer la couverture et la qualité du registre national du cancer. Le cancer de l'estomac semble avoir une incidence plus importante dans ce pays qu'on ne le pensait.

Philippines (A. Laudico, D. Esteban et B. Talaver) : les registres de Manille et de Rizal ont été visités au cours de 1991 et leurs méthodes ont été passées en revue. Les résultats du registre du cancer de Cebu ont été analysés et des suggestions ont été formulées pour améliorer la couverture de l'enregistrement et le contrôle de la qualité des données. Un nouveau registre est en cours de création à Davao (Mindanao) à la suite de la formation en Angleterre et au

CIRC en 1991 d'un boursier de l'OMS, le Dr G. Martinez. Les résultats combinés des deux registres du Grand Manille (PCS-Manille et *Department of Health-Rizal*) sont en cours de préparation en vue d'une publication de l'UICC (voir section 1.1.3).

Thaïlande (N. Martin, S. Sontipong, S. Sriamporn, H. Sriplung et V. Vatanasapt) (Figure 5): dans le cadre du projet de publier les résultats combinés des registres sous la forme d'une monographie (voir section 1.1.3), les directeurs des registres ont tenu des réunions régulières au cours de la période biennale. Une enquête sur le cancer dans la zone métropolitaine de Bangkok a été effectuée en 1992. Le soutien au registre de Songkla s'est poursuivi jusqu'en 1992; les premiers résultats de ce nouveau registre sont à présent disponibles.

Turquie (S. Sahin et G. Aydemir) : le registre du cancer d'Izmir a été mis sur pied pour centraliser les données du cancer de divers hôpitaux de la région d'Izmir, et doit à terme fonctionner au niveau de la population. Le logiciel CANREG y a été installé.

Viet Nam (Pham Hoang Ahn, Nguyen Chan Hung et Le Cao Dai) : les activités d'enregistrement à Hanoï se sont poursuivies en dépit de l'absence du chercheur principal, en bourse de formation du CIRC à Londres. Un consultant a passé en revue la méthodologie du registre en 1992 et le soutien se poursuit. A Ho Chi Minh Ville, l'extension du registre hospitalier au Centre d'oncologie vers un registre fonctionnant au niveau de la population pour toute la ville a réalisé certains progrès. Le personnel du registre a participé à un cours du CIRC en épidémiologie du cancer à Ahmedabad (voir section 6.5.6). On a fait le projet de lancer un nouveau registre du cancer à Bien Hoa, près d'Ho Chi Minh Ville, dans une zone contaminée de façon particulièrement intense par des herbicides et des dioxines à la fin des années 60, dans la mesure où l'on pourra trouver un financement.

1.4.7.3 *Amériques*

En association avec l'UICC et l'OPS, et à l'aide d'une bourse de l'*American Cancer Society*, un séminaire/atelier de trois jours sur l'enregistrement du cancer en Amérique latine s'est tenu à Quito (Equateur) en octobre 1992. Une session spéciale a étudié une collaboration potentielle en matière de recherche entre les registres d'Amérique latine et des partenaires en Espagne ou au Etats-Unis d'Amérique. A la suite de cet atelier, un consultant a visité les registres du Costa Rica et du Honduras pour formuler des conseils en vue d'améliorer leurs méthodes de travail.

Argentine (E. Laura) : un nouveau registre du cancer a démarré à Bahia Blanca et un soutien financier lui est fourni.

Bolivie (J. Rios Dalenz) : le soutien s'est poursuivi et un consultant (Dr J. Galceran) s'y est rendu au nom du CIRC en 1993 pour formuler des conseils sur les méthodes d'enregistrement et de calcul. Les résultats portant sur trois ans (1988 à 1990) confirment l'incidence élevée des cancers de la vésicule biliaire et du col utérin, incidence déjà constatée précédemment. L'incidence globale demeure faible.

Brésil (M.P. Curado) : un soutien a été offert au registre du cancer couvrant la ville de Goiana, site d'un accident dans lequel la population avait été exposée à du cæsium radioactif (d'origine médicale) en 1987.

Costa Rica (C. Bratti) : à la suite des recommandations d'un consultant en octobre 1992, une visite a été faite dans ce pays pour y installer le logiciel CANREG (voir section 1.4.6).

Paraguay (P.A. Rolon) : le soutien au registre d'Asunción s'est poursuivi. Les résultats pour les années 1988-1989 ont été publiés dans le Volume VI de *Cancer Incidence in Five Continents*. Un consultant (Dr J. Galceran) a visité ce registre en mai 1993.

Pérou (P.J. Albuja) : le soutien au registre de Trujillo s'est poursuivi et les premiers résultats portant sur la période 1984–1987 ont été publiés dans le Volume VI de *Cancer Incidence in Five Continents*.

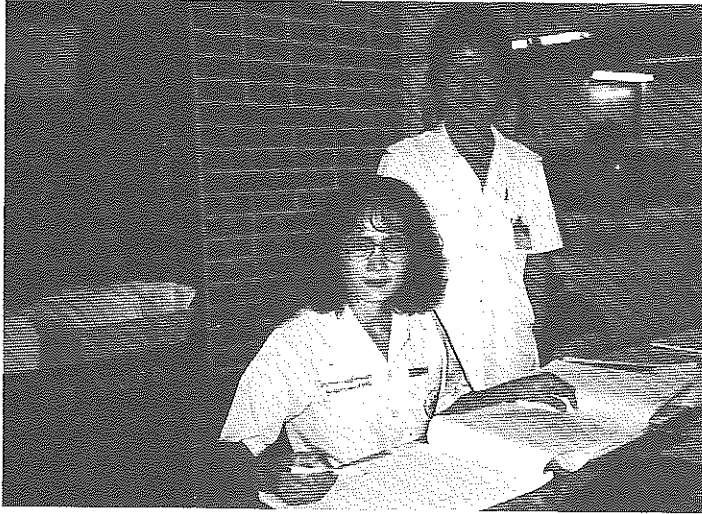


Figure 5. Le personnel du Registre du cancer de Khon Kaen se rend régulièrement dans les hôpitaux pour recueillir sur place les informations requises à partir des dossiers médicaux

1.4.7.4 Océanie

Un soutien pour le développement de l'enregistrement du cancer dans la région du Pacifique a été fourni grâce à un accord de recherche collective passé avec la CPS (chercheur principal : Dr F. Bach). Cet accord a permis la nomination de consultants locaux et d'archivistes du cancer en visite pour aider au recueil des données. Une information provenant de 19 populations insulaires est à présent disponible, et est en cours d'analyse (voir section 1.1.3).

Des membres du personnel du CIRC ont participé à un atelier de formation destiné aux personnels des registres du cancer, organisé par la CPS à Papeete, du 2 au 12 juillet 1991.

1.4 Publications du personnel du CIRC

Armstrong B.K. (1993) The role of the cancer registry in cancer control. *Cancer Causes Control*, **3**, 569-579

Coleman, M.P., Muir, C.S. & Ménégoz, F. (1992) Confidentiality in the cancer registry. *Br. J. Cancer*, **66**, 1138-1149

DEUXIEME PARTIE. DETERMINATION, ELUCIDATION ET EVALUATION DES CAUSES ENVIRONNEMENTALES DU CANCER

2.1 *Evaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme*

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

(H. Vainio, D. McGregor, H. Møller, C. Partensky, I. Peterschmitt et J. Wilbourn. Les membres d'autres services, dont les noms suivent, ont également participé à ce programme : B.K. Armstrong, H. Bartsch, P. Boffetta, F.X. Bosch, J.R.P. Cabral, E. Cardis, M. Castegnaro, M. Friesen, J. Hall, M. Kogevinas, V. Krutovskikh, J. Little, C. Malaveille, R. Montesano, N. Muñoz, H. Nakazawa, I.K. O'Neill, D.M. Parkin, R. Saracci, D.E.G. Shuker, C.P. Wild et H. Yamasaki)

Le programme des *Monographies du CIRC* a pour but de déterminer quels agents accroissent le risque de cancer chez les sujets humains qui y sont exposés. Les groupes de travail d'experts en cancérogenèse, pour formuler leurs évaluations, suivent les directives établies au cours de plusieurs réunions. Les réunions qui ont eu lieu du 1er juillet 1991 au 30 juin 1993 ont abouti à la préparation des volumes 54 à 59 des *Monographies du CIRC*.

2.1.1.1 *Volume 54*

Un groupe de travail réuni par le CIRC en octobre 1991 a évalué le risque cancérogène en cas d'exposition professionnelle à de fortes vapeurs et brouillards d'acides minéraux forts, utilisés dans de nombreuses industries. Il a estimé que l'exposition professionnelle à des brouillards contenant de l'acide sulfurique comportait un risque cancérogène (Groupe 1). Cette classification résulte de ce qu'il est régulièrement fait état de cancers des voies respiratoires supérieures, notamment de cancers du poumon et du larynx, chez les travailleurs exposés à ces vapeurs lors de la fabrication de l'isopropanol, de l'éthanol de synthèse, des savons ainsi que pendant les opérations de décapage à l'acide. En se fondant sur l'existence de *preuves suffisantes* de leur pouvoir cancérogène chez l'animal de laboratoire, on a classé le sulfate de diisopropyle comme peut-être cancérogène pour l'homme (Groupe 2B) et le sulfate de diéthyle comme probablement cancérogène pour l'homme (Groupe 2A), en raison de sa génotoxicité pratiquement constante. Les autres substances examinées que l'on rencontre sur les lieux de travail (dioxyde de soufre, métabisulfites, sulfites, bisulfites et acide chlorhydrique) n'ont pas pu être classés quant à leur cancérogénicité pour l'homme (Groupe 3). Les résultats de l'évaluation à laquelle a procédé le groupe de travail figurent au tableau 1.

Ce même groupe de travail a réévalué un important monomère, le 1,3-butadiène, employé principalement dans le caoutchouc. De nouvelles données épidémiologiques ne fournissent que des *preuves limitées* de sa cancérogénicité pour l'homme; on dispose en revanche de *preuves suffisantes* de sa cancérogénicité chez l'animal. L'évaluation globale de cette substance, à partir des résultats des études expérimentales et épidémiologiques a donc conduit le groupe à conclure que le 1,3-butadiène était probablement cancérogène pour l'homme (Groupe 2A).

Tableau 1. Résumé de l'évaluation finale — exposition professionnelle à des brouillards et à des vapeurs d'acides minéraux forts ainsi qu'à d'autres produits chimiques industriels

Exposition	Caractère de la preuve de cancérogénicité		Evaluation globale de la cancérogénicité pour l'homme ^a
	Homme	Animal	
Bisulfites	Insuffisante	Insuffisante	3
1,3-butadiène	Limitée	Suffisante	2A
Chlorhydrique, acide	Insuffisante	Insuffisante	3
Diéthyle, sulfate de	Insuffisante	Suffisante	2A ^b
Diisopropyle, sulfate de	Insuffisante	Suffisante	2B
Métabisulfites	Insuffisante	Insuffisante	3
Exposition professionnelle à des brouillards d'acides minéraux forts contenant de l'acide sulfurique	Suffisante	Sans objet	1
Sulfites	Insuffisante	Insuffisante	3
Soufre, dioxyde de	Insuffisante	Limitée	3

^a Groupe 1 : cancérogène pour l'homme; Groupe 2A : probablement cancérogène pour l'homme; Groupe 2B; peut-être cancérogène pour l'homme; et Groupe 3 : non classable quant à sa cancérogénicité pour l'homme.

^b Pour l'évaluation globale, on a tenu compte d'un certain nombre d'autres données pertinentes.

2.1.1.2 Volume 55

En février 1992, un groupe de travail du CIRC s'est réuni à Lyon afin de préparer une monographie sur les risques cancérogènes pour l'homme de l'exposition au rayonnement solaire et ultra-violet (UV). Les principaux domaines du spectre ultra-violet sont constitués par les UVC (100-280 nm), les UVB (280-315 nm) et les UVA (315-400 nm). Tous les UVC solaires sont filtrés par la couche d'ozone et d'autres constituants de l'atmosphère. Les UVB, qui sont responsables des coups de soleil, ont été considérés jusqu'ici comme constituant le domaine biologiquement le plus important du spectre UV terrestre. C'est pour le bronzage et la photothérapie que l'on utilise le plus fréquemment des sources artificielles de rayonnement UV. Les lampes solaires utilisées jusque dans les années 70 émettaient des quantités relativement importantes d'UVB et d'UVC. Elles ont par la suite été remplacées par des lampes qui émettaient essentiellement des UVA et de petites quantités d'UVB. Les lampes utilisées en photothérapie émettent surtout des UVB; les lampes émettant des UVA sont employées conjointement à l'administration de psoralènes en photochimiothérapie. La population dans son ensemble est également exposée à de petites quantités de rayonnement UV provenant de l'éclairage fluorescent et des lampes à halogènes avec filament de tungstène.

Les données épidémiologiques sur les expositions au rayonnement solaire et aux sources artificielles de rayonnement UV ont été examinées séparément par rapport aux cancers cutanés non mélanocytaires et au mélanome malin de la peau et de l'œil. Les données expérimentales ont fait l'objet d'une évaluation de larges spectres et de longueurs d'ondes individuelles. Après examen de toutes les données de cancérogénicité épidémiologiques et expérimentales pertinentes, ainsi que d'autres informations sur la toxicité et les mécanismes toxicologiques, le groupe de travail est parvenu aux conclusions suivantes : le rayonnement solaire est cancérogène pour l'homme (Groupe 1), il peut provoquer des mélanomes malins de la peau et des cancers cutanés non mélanocytaires. Les UV A, B et C sont considérés comme probablement cancérogènes pour l'homme (Groupe 2A) : pour l'évaluation globale, on a tenu

compte des données de génotoxicité; l'emploi de lampes ou de tables à bronzer entraîne une exposition probablement cancérigène pour l'homme (Groupe 2A). L'exposition à l'éclairage fluorescent n'a pas pu être classée quant à sa cancérigénicité pour l'homme (Groupe 3).

2.1.1.3 *Volume 56*

Un groupe de travail du CIRC a évalué en juin 1992 le risque cancérigène pour l'homme de certaines substances naturelles, et notamment de deux produits alimentaires (le poisson salé et les légumes au vinaigre), deux produits d'origine végétale (l'acide caféique et le *d*-limonène), des amines aromatiques hétérocycliques (IQ, MeIQ, MeIQx et PhIP), et quelques mycotoxines (aflatoxines, toxines de *Fusarium*, et ochratoxine A). Les conclusions de la réunion sont résumées au tableau 2. Les aflatoxines et le poisson salé (façon chinoise) ont été classés comme cancérigènes pour l'homme (Groupe 1).

2.1.1.4 *Volume 57*

Un groupe de travail du CIRC s'est réuni en octobre 1992 pour examiner des informations concernant l'évaluation du risque cancérigène pour l'homme provenant d'expositions professionnelles chez les coiffeurs et les barbiers ainsi que l'utilisation personnelle de colorants de coiffure; le groupe de travail a également examiné les risques liés à l'exposition à certaines teintures de cheveux, colorants cosmétiques, teintures industrielles et amines aromatiques. Le tableau 3 résume les évaluations du groupe de travail : on trouvera ci-après celles qui considéraient des données humaines.

Bien que les expositions professionnelles des coiffeurs et barbiers soient multiples et donc difficiles à déterminer, les études épidémiologiques ont donné des indications limitées d'un risque accru chez eux de cancer de la vessie. Aussi le groupe de travail a-t-il conclu que travailler comme coiffeur ou barbier entraîne des expositions qui sont probablement cancérigènes (Groupe 2A). Il n'a pas été possible de classer l'utilisation personnelle de produits colorants de coiffure quant au risque cancérigène (Groupe 3).

Le magenta, mélange variable d'aniline et d'*ortho*-toluidine, est employé depuis le 19^{ème} siècle pour teindre les textiles, dans l'encre d'imprimerie et les colorants biologiques. Le groupe a confirmé une évaluation précédente selon laquelle la fabrication de magenta entraîne des expositions cancérigènes (Groupe 1). Etant donné qu'un composé connu du magenta, le CI Basic Red 9, est nettement cancérigène pour l'animal de laboratoire, le groupe a conclu en outre que le magenta dans lequel ce composé est présent est peut-être cancérigène pour l'homme (Groupe 2B).

L'amine aromatique 4,4'-méthylène bis(2-chloroaniline) (MOCA), est couramment employée dans la fabrication de plastiques. Bien que les indications épidémiologiques disponibles quant à sa cancérigénicité soient insuffisantes, des indications suffisantes de sa cancérigénicité chez l'animal de laboratoire et les fortes similitudes de ses propriétés dans les études expérimentales et les études humaines ont amené le groupe à conclure que la MOCA est probablement cancérigène pour l'homme (Groupe 2A).

2.1.1.5 *Volume 58*

Un groupe de travail s'est réuni à Lyon en février 1993 pour discuter des risques de cancérigénicité pour l'homme de l'exposition à trois métaux (le béryllium, le cadmium et le mercure) et de leurs composés, et des expositions dans l'industrie du verre, qui peuvent faire intervenir du plomb, de l'arsenic et d'autres oxydes métalliques.

Tableau 2. Résumé de l'évaluation finale : quelques agents d'origine naturelle

Exposition	Caractère de la preuve de cancérogénicité		Evaluation globale de la cancérogénicité pour l'homme ^a
	Homme	Animal	
Poisson salé à la chinoise	Suffisante	Limitée	1
Légumes au vinaigre (condiment traditionnel en Asie)	Limitée	Insuffisante	2B
Acide caféique	Insuffisante ^b	Suffisante	2B
d-Limonène	Insuffisante ^b	Limitée	3
IQ	Insuffisante	Suffisante	2A ^c
MeIQ	Insuffisante	Suffisante	2B
MeIQx	Insuffisante	Suffisante	2B
PhIP	Insuffisante	Suffisante	2B
Mélanges naturels d'aflatoxines	Suffisante	Suffisante	1
Aflatoxine B1	Suffisante	Suffisante	
Aflatoxine B2		Limitée	
Aflatoxine G1		Suffisante	
Aflatoxine G2		Insuffisante	
Aflatoxine M1	Insuffisante	Suffisante	2B
Toxines du <i>Fusarium sporotrichioides</i>	Insuffisante ^b		3
Toxine T-2		Limitée	
Toxines des <i>Fusarium graminearum</i> , <i>F. culmorum</i> et <i>F. crookwellense</i>	Insuffisante		3
Zéaralénone		Limitée	
Désoxynivalénole		Insuffisante	
Nivalénole		Insuffisante	
Fusarénone X		Insuffisante	
Toxines du <i>Fusarium moniliforme</i>	Insuffisante	Suffisante	2B
Fumonisine B ₁		Limitée	
Fumonisine B ₂		Insuffisante	
Fusarine C		Limitée	
Ochratoxine A	Insuffisante	Suffisante	2B

^a Voir note a) du tableau 1

^b Aucune donnée

^c Voir note b) du tableau 1

On a pu établir la cancérogénicité pour l'homme du béryllium et de ses composés à partir d'analyses élargies de la mortalité dans des cohortes de mineurs et de travailleurs en unités de production de béryllium et du suivi du décès de travailleurs souffrant de maladies liées au béryllium, qui a mis en évidence un excès de cancers du poumon. On a en outre pu induire des tumeurs du poumon chez l'animal de laboratoire. La fréquence de cette localisation-cible incite à penser que c'est le même mécanisme cancérogène du béryllium qui est à l'œuvre chez l'homme et l'animal de laboratoire. L'évaluation globale a conclu que le béryllium et ses composés sont cancérogènes pour l'homme (Groupe 1).

Tableau 3. Résumé de l'évaluation finale : expositions professionnelles des coiffeurs et barbiers et usage personnel de colorants capillaires : certaines teintures, colorants cosmétiques, teintures industrielles et amines aromatiques

Exposition	Caractère de la preuve de cancérogénicité		Evaluation globale de la cancérogénicité pour l'homme ^a
	Homme	Animal	
Expositions professionnelles des coiffeurs et barbiers	Limitée		2A
Usage personnel de colorants de coiffure	Insuffisante		3
2-amino-4-nitrophénol	Insuffisante ^b	Limitée	3
2-amino-5-nitrophénol	Insuffisante ^b	Limitée	3
<i>para</i> -Chloroaniline	Insuffisante ^b	Suffisante	2B
Cl Acid Orange 3	Insuffisante ^b	Limitée	3
Cl Acid Red 114	Insuffisante ^b	Suffisante	2B
Cl Direct Blue 15	Insuffisante ^b	Suffisante	2B
		(Qualité technique)	
Cl Pigment Red 3	Insuffisante ^b	Limitée	3
D & C Red No. 9	Insuffisante ^b	Limitée	3
1,4-diamino-2-nitrobenzène (2-nitro- <i>para</i> -phénylène-diamine)	Insuffisante ^b	Limitée	3
2,6-diméthylaniline	Insuffisante ^b	Suffisante	2B
<i>N,N</i> -diméthylaniline	Insuffisante ^b	Limitée	3
Bleu HC 1	Insuffisante ^b	Suffisante	2B
Bleu HC 2	Insuffisante ^b	Insuffisante	3
Rouge HC 3	Insuffisante ^b	Insuffisante	3
Jaune HC 4	Insuffisante ^b	Insuffisante	3
Magenta (contenant du Cl Basic Red 9)	Insuffisante		2B
Magenta		Insuffisante	
Cl Basic Red 9	Insuffisante	Suffisante	2B
Fabrication de magenta	Suffisante		1
4,4'-Méthylène bis (2-chloroaniline) (MOCA)	Insuffisante	Suffisante	2A ^c

^a Voir note a) du tableau 1

^b Aucune donnée

^c Pour l'évaluation globale, on a tenu compte d'un certain nombre d'autres données pertinentes

On dispose d'indications concordantes que l'exposition professionnelle au cadmium accroît le risque de cancer du poumon. Les premières études ont signalé un risque accru de cancer de la prostate, mais les résultats d'études ultérieures n'étaient pas probants. Le résultat selon lequel des tumeurs du poumon sont également induites chez l'animal de laboratoire exposé par inhalation a amené le groupe à l'évaluation globale selon laquelle le cadmium et ses composés sont cancérogènes pour l'homme (Groupe 1).

On a estimé que les études épidémiologiques de l'exposition au mercure métallique et aux composés organiques du mercure des mineurs de mercure fournissaient des indications insuffisantes quant à sa cancérogénicité : on disposait d'indications suffisantes de la cancérogénicité du chlorure de méthylmercure chez l'animal de laboratoire. Les composés du méthylmercure ont donc été classés comme peut-être cancérogènes pour l'homme (Groupe 2B), tandis que le mercure métallique et ses composés minéraux n'ont pas pu être classés quant à leur cancérogénicité pour l'homme (Groupe 3).

On a préparé une monographie sur les expositions professionnelles dans l'industrie du verre, et bien que le type d'industrie étudiée fût généralement mal défini, les études épidémiologiques disponibles ont fourni suffisamment d'informations pour permettre au groupe de conclure que la fabrication de verrerie d'art, de verre creux et de verre moulé entraîne des expositions probablement cancérogènes pour l'homme (Groupe 2A). Il a été estimé, principalement en raison d'un manque d'information, que les expositions professionnelles lors de la fabrication de verre plat et de verre à façon ne pouvaient être classées quant à leur cancérogénicité pour l'homme (Groupe 3).

Tableau 4. Résumé de l'évaluation finale – béryllium, cadmium et mercure, et expositions professionnelles dans l'industrie du verre

Exposition	Caractère de la preuve de cancérogénicité		Evaluation globale de la cancérogénicité pour l'homme ^a
	Homme	Animal	
Béryllium et composés	Suffisante	Suffisante	1 ^b
Cadmium et composés composés du cadmium cadmium métallique	Suffisante	Suffisante Limitée	1 ^b
Mercure et composés composés du méthylmercure chlorure de méthylmercure	Insuffisante	Suffisante	2B ^b
Mercure métallique et composés minéraux mercure métallique chlorure de mercure	Insuffisante	Insuffisante Limitée	3
Expositions professionnelles dans l'industrie du verre			
Verrerie d'art, fabrique de verre creux et de verre moulé,	Limitée		2A
Fabrique de verre plat et verre à façon	Insuffisante		3

^a Voir note a) du tableau 1

^b Voir note b) du tableau 1

2.1.1.6 Volume 59

En 1991, un groupe consultatif *ad hoc* réuni par le CIRC a décidé à l'unanimité qu'il fallait inclure aux *Monographies du CIRC* les virus et autres agents biologiques. Aussi, en juin 1993, le CIRC a-t-il réuni un groupe de travail formé d'experts en épidémiologie, en cancérogénicité expérimentale, en médecine interne, en pathologie, en maladies transmissibles et biologie moléculaire pour discuter de trois virus placés en haute priorité par le groupe consultatif : le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus de l'hépatite D (VHD, ou agent delta).

L'infection chronique par le VHB est prévalente à un degré élevé dans de nombreuses populations humaines, et notamment dans les pays en développement : on estime le nombre de personnes infectées à plus de 300 millions. Dans des études utilisant l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) comme marqueur de l'infection chronique, on a constaté que la

proportion de cancers primitifs du foie attribuables à cette infection chronique allait de quelques pourcents dans la plupart des pays développés à plus de 50% dans certaines régions d'Afrique et d'Asie.

L'examen des indices épidémiologiques, par le groupe de travail, a mis en évidence une forte association entre le carcinome hépatocellulaire et l'infection chronique par le VHB; une confusion potentielle par l'aflatoxine, une infection parallèle par le VHC, le tabagisme et la consommation d'alcool, semble avoir été exclue dans les études dans lesquelles elle était évaluée. Par conséquent, le groupe de travail n'a pas eu recours aux indications provenant d'études sur des animaux de laboratoire pour conclure que l'infection chronique par le VHB est cancérogène pour l'homme (Groupe 1).

Le VHC est un virus ARN d'une grande diversité génétique. Il est en cause dans la majorité des hépatites post-transfusionnelles non A, non B et dans une proportion variable de cas d'hépatites non A, non B indépendantes de la transfusion sanguine. La prévalence de l'infection à VHC au niveau mondial manifeste moins de variations que celle du VHB : dans la plupart des populations, on décèle par sérologie une infection passée ou actuelle chez 0,5% à 2% des individus.

Les données épidémiologiques ont dégagé une association très nette entre l'infection chronique par le VHC et le développement d'un carcinome hépatocellulaire (CHC), et le contrôle de la confusion par une infection concomitante par le VHB, la fumée de tabac et la consommation d'alcool n'a pas matériellement influé sur cette association. Le groupe de travail a par conséquent conclu que l'infection chronique par le VHC est cancérogène pour l'homme et est par conséquent classée dans le Groupe 1.

Le VHD existe comme agent satellite du VHB. Il s'agit d'un virus ARN parasite ne se développant qu'à la faveur d'une infection simultanée par le VHB. La prévalence de l'infection à VHD est donc faible dans les pays où l'endémicité du VHB est faible, sauf chez les toxicomanes par voie parentérale et les transfusés. Dans les zones d'endémicité moyenne ou élevée pour le VHB, cependant, la prévalence de l'infection à VHD est extrêmement variable.

Aucune étude épidémiologique n'a clairement montré d'association entre l'infection à VHD et le CHC, et le groupe de travail a donc conclu qu'il n'était pas possible de classer l'infection à VHD quant à sa cancérogénicité pour l'homme et l'a classée dans le Groupe 3.

2.1.2 Réseau international d'épreuves de cancérogénicité

(J.D. Wilbourn, H. Vainio, E. Cardis et J.R.P. Cabral)

Les laboratoires nationaux de la Fédération de Russie, de Hongrie, de Lituanie et de Suède ont formé avec le Centre un petit réseau entreprenant des épreuves de cancérogénicité sur des agents identifiés comme prioritaires dans les *Monographies du CIRC*. Les études en cours portent sur l'acétochlor, le trichlorfon et les brouillards d'acide sulfurique. Les épreuves portant sur l'éthanol dans les alimentations isocaloriques sont terminées, avec des résultats négatifs pour la tumorigénicité, ce qui suggère que le risque, pour l'homme, lié à la consommation de boissons alcoolisées doit dépendre de facteurs supplémentaires, outre les effets modificateurs produits par l'éthanol.

Une étude, portant sur les effets transplacentaires du diéthylstilbestrol chez les souris, on a démontré la transmission d'un risque cancérogène accru dans la progéniture femelle des souris mâles traitées (Turusov *et al.*, 1992). Aucune activité de promotion tumorale cutanée n'a été observée chez des souris exposées à des champs magnétiques alternatifs de 50 Hz (Rannug *et al.*, 1993).

2.1 Publications du personnel du CIRC

- Marselos, M. & Vainio, H. (1991) Carcinogenic properties of pharmaceutical agents evaluated in the IARC Monographs Programme. *Carcinogenesis*, **12**, 1751-1766
- McGregor, D.B. (1992) Chemicals classified by IARC: an investigation of some of their toxicological characteristics. *Toxicol. Lett.*, **64/65**, 637-642
- McGregor, D.B. (1992) Chemicals classified by IARC; their potency in tests for carcinogenicity in rodents and their genotoxicity and acute toxicity. In: Vainio, H., Magee, P., McGregor, D.B. & McMichael, A.J., eds, *Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification* (Publications scientifiques du CIRC, No. 116), Lyon, CIRC, pp. 323-352
- Møller, H. (1993) Occurrence of carcinogens in the external environment: epidemiological investigations. *Pharmacol. Toxicol.*, **72** (Suppl. 1), 39-45
- Tomatis, L. & Wilbourn, J. (1992) Evaluation of carcinogenic risks to humans: the experience of IARC. In: Iversen, O.H., ed., *New Frontiers in Cancer Causation*, Londres, Taylor & Francis, pp. 371-387
- Turusov, V.S., Trukhanova, L.S., Parfenov, Yu.D. & Tomatis, L. (1992) Occurrence of tumours in the descendants of CBA male mice prenatally treated with diethylstilboestrol. *Int. J. Cancer*, **50**, 131-135
- Vainio, H. (1991) Importance of hazard identification and exposure monitoring in primary prevention of cancer. In: Eylembosch, W.J., Kirsch-Volders, M., Deleener, A. & Weyler, J., eds, *Recent Results in Cancer Research*, Vol. 122, Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, pp. 33-41
- Vainio, H. (1992) Insecticides and human health: a closer look (lettre au rédacteur). *BIBRA Bull.*, **31**, 113-114
- Vainio, H. & Cardis, E. (1992) Estimating human cancer risk from the results of animal experiments: relationship between mechanism and dose-rate and dose. *Am. J. Ind. Med.*, **21**, 5-14
- Vainio, H. & Hemminki, K. (1991) Use of exposure information and animal cancer data in the prevention of environmental and occupational cancer. *Cancer Detect. Prev.*, **15**, 7-16
- Vainio, H. & McGregor, D. (1992) Approaches to the prediction of human cancer risk. *Pharmacogenetics*, **2**, 337-343
- Vainio, H. & Wilbourn, J. (1992) Identification of carcinogens within the IARC Monographs Programme. *Scand. J. Work Environ. Health*, **18** (Suppl. 1), 64-73
- Vainio, H. & Wilbourn, J. (1992) Agents causally associated with human cancer. *Pharmacol. Toxicol.*, **72** (Suppl. 1), 4-11
- Vainio, H., Coleman, M. & Wilbourn, J. (1991) Carcinogenicity evaluations and on-going studies: the IARC Databases. *Environ. Health Persp.*, **96**, 5-9
- Vainio, H., Heseltine, E., Shuker, L., McGregor, D. & Partensky, C. (1991) Occupational exposures in insecticide application and some pesticides (rapport de réunion). *Eur. J. Cancer*, **27**, 284-289
- Vainio, H., Shuker, L., Wilbourn, J. & Tomatis, L. (1991) The IARC classification system for carcinogens (lettre au rédacteur). *Am. J. Ind. Med.*, **20**, 819-822
- Vainio, H., Heseltine, E., McGregor, D., Tomatis, L. & Wilbourn, J. (1992) Working Group on mechanisms of carcinogenesis and the evaluation of carcinogenic risks (rapport de réunion). *Cancer Res.*, **52**, 2357-2361
- Vainio, H., Wilbourn, J. & Heseltine, E. (1992) Meeting of the IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans from occupational exposures to mists and vapours from strong inorganic acids; and other industrial chemicals (rapport de réunion). *Scand. J. Work Environ. Health*, **18**, 329-332
- Vainio, H., Wilbourn, J. & Tomatis, L. (1993) Identification of environmental carcinogens: the first step in risk assessment. In: Mehlman, M.A. & Upton, A., eds, *The Identification and Control of Environmental and Occupational Diseases*, Princeton, NJ, Princeton Scientific Publishing (sous presse)
- Vainio, H., Heseltine, E. & Wilbourn, J. (1993) Report on an IARC Working Group meeting on some naturally occurring substances. *Int. J. Cancer*, **53**, 535-537
- Vainio, H., McGregor, D. & Heseltine, E. (1993) Report on an IARC Working Group meeting on occupational exposures of hairdressers and barbers and on some colourings and dyestuffs. *Scand. J. Work Environ. Health* (sous presse)

Autres articles cités

Rannug, A., Ekström, T., Hansson Mild, K., K., Holmberg, B., Gimenez-Conti, I. & Slaga, T.J. (1993) A study on skin tumour formation in mice with 50 Hz magnetic field exposure. *Carcinogenesis*, **4**, 573-578

2.2 Causes professionnelles de cancer

Les cancers professionnels font depuis longtemps l'objet d'un intérêt particulier pour les épidémiologistes, les expositions individuelles, et donc les risques, dans l'environnement de travail, tendant à être plus élevés que dans d'autres environnements. En outre, il est relativement facile de définir la population exposée, et d'évaluer des expositions à partir des mesures ou des caractéristiques connues de l'environnement de travail.

Les études menées au CIRC s'intéressent aux pays industrialisés, où des informations très détaillées sur les expositions et sur d'autres facteurs liés au mode de vie peuvent être recueillies, et aux pays en développement, où l'on constate souvent des niveaux d'exposition élevés.

2.2.1 Cancers professionnels dans les pays industrialisés

2.2.1.1 *Registre international de travailleurs exposés aux herbicides à base d'acides phénoxylés et à leurs contaminants*

[R. Saracci, M. Kogevinas, R. Winkelmann, P. Boffetta et G. Ferro; avec le concours de H. Becher, Heidelberg (Allemagne); P.A. Bertazzi, Milan (Italie); H.B. Bueno de Mesquita, Bilthoven (Pays-Bas); D. Coggon, Southampton (R-U); M. Fingerhut, Cincinnati (Etats-Unis d'Amérique); L.M. Green, Toronto, Ontario (Canada); E. Johnson, Research Triangle Park, NC (Etats-Unis d'Amérique); T. Kauppinen, Helsinki (Finlande); M. Littorin, Lund (Suède); E. Lyng, Copenhagen (Danemark); J.D. Mathews, Casuarina, NT (Australie); L. Needham, Atlanta, GA (Etats-Unis d'Amérique); M. Neuberger, Vienne (Autriche); J. Osman, Bootle (R-U); et N. Pearce, Wellington (Nouvelle-Zélande)]

Les herbicides chlorophénoxylés, largement employés depuis le milieu des années 50, peuvent être contaminés au cours du processus de fabrication par des dioxines et des furanes polychlorés, y compris la tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine (dioxine, TCDD). Une étude internationale portant sur 18 910 travailleurs d'ateliers de fabrication et pulvérisateurs exposés aux herbicides chlorophénoxylés, aux chlorophénols et autres contaminants (principalement les dioxines et dibenzofuranes) est en cours, en collaboration avec le *National Institute of Environmental Health Sciences* des Etats-Unis d'Amérique. Elle comprend des travailleurs d'Australie, d'Autriche, du Canada, du Danemark, de Finlande, d'Italie, de Nouvelle-Zélande, des Pays-Bas, du Royaume-Uni et de Suède, et s'est récemment élargie de quatre cohortes en Allemagne, et de 12 cohortes aux Etats-Unis d'Amérique. Le premier suivi de la mortalité est terminé. On a constaté un risque accru de sarcome des tissus mous, mais pas de lymphome non hodgkinien. Les risques semblaient élevés pour les cancers de la thyroïde, des testicules et des autres glandes endocrines, du nez et de la fosse nasale, résultats fondés sur de petits nombres de décès. Deux études cas-témoins effectuées à l'intérieur des cohortes sur le sarcome des tissus mous et le lymphome non hodgkinien, ayant pour but d'évaluer l'importance de diverses expositions professionnelles, sont en cours de conclusion. Un autre suivi de mortalité et d'incidence de cancer, ainsi qu'une étude pour déterminer les taux sériques des dioxines et furanes dans un échantillon de travailleurs, sont en cours.

2.2.1.2 *Etude de cohortes sur des travailleurs exposés au styrène*

[M. Kogevinas, G. Ferro et R. Saracci; avec le concours de A. Andersen et J.E. Bjerk, Oslo (Norvège); M. Biocca et C. Galassi, Bologne (Italie); D. Coggon et B.

Pannett, Southampton (R-U); V. Gennaro et V. Ferraro, Gênes (Italie); S. Hutchings et D. South, Bootle (R-U); H. Kolstad, Aarhus (Danemark); I. Lundberg et T. Bellander, Stockholm (Suède); E. Lyngé et A. Astrup-Jensen, Copenhague (Danemark); et T. Partanen et P. Pfaffli, Helsinki (Finlande)]

Les études de travailleurs exposés au styrène ont suggéré des risques accrus de leucémie et de lymphome dans l'industrie du caoutchouc et des plastiques. Une étude rétrospective de cohortes a été menée au Danemark, en Finlande, en Italie, en Norvège, au Royaume-Uni et en Suède, couvrant 40 683 travailleurs employés dans l'industrie des matières plastiques renforcées, qui implique une intense exposition au styrène. On a pu établir une matrice d'exposition au styrène à partir des chronologies professionnelles, des données de contrôle environnementales et biologiques et des archives de la production des usines concernées par l'étude. Chez les travailleurs exposés, on n'a pu observer aucun excès de la mortalité pour toutes causes, des cancers épithéliaux les plus importants ou des néoplasmes des tissus lymphatiques et hématopoïétiques. Le taux de mortalité causée par les leucémies et les lymphomes augmentait avec le temps à partir de la première exposition. Chez les sujets exposés pour une durée supérieure à un an, on constate un risque double 20 ans après la première exposition. Un modèle mathématique de l'exposition passée sera appliqué pour estimer le risque de leucémie et de lymphome suivant l'exposition cumulée au styrène. On projette une étude cas-témoins sur la leucémie et le lymphome à l'intérieur de la cohorte.

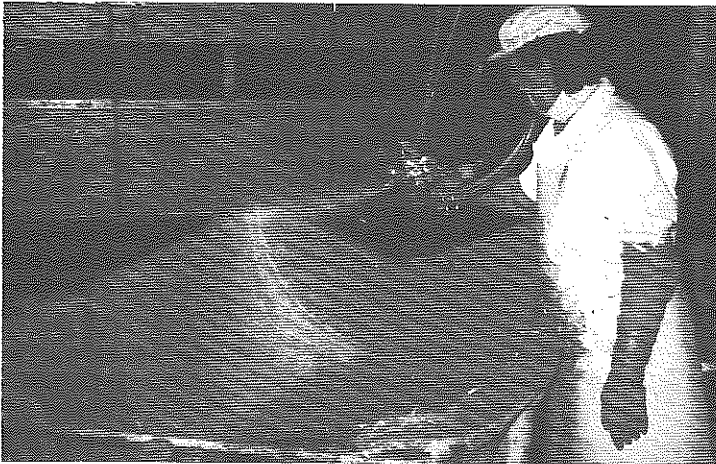


Figure 6. Un travailleur d'une usine de matières plastiques renforcées à Emilia Romagna (Italie), où l'on étudie les risques liés à l'exposition au styrène

2.2.1.3 *Etude prospective historique sur des travailleurs employés dans l'industrie des fibres minérales artificielles*

[R. Saracci, P. Boffetta, G. Ferro et M. Kogevinas; avec le concours de A. Andersen, Oslo (Norvège); P.A. Bertazzi, Milan (Italie); J. Cherrie, Edimbourg (R-U); R. Frentzel-Beyme, Heidelberg (Allemagne); J. Olsen, Copenhague (Danemark); N. Plato, Stockholm (Suède); T. Schneider, Copenhague (Danemark); L. Simonato, Padoue (Italie); L. Teppo, Helsinki (Finlande); P. Westerholm, Stockholm (Suède); et P. Winter, Southampton (R-U)]

Une étude historique de cohortes est menée depuis 1977 dans 13 usines de sept pays européens où sont produites des fibres minérales artificielles. Les données d'un nouveau suivi

de cette cohorte jusqu'à la fin de 1991 ont été recueillies et préparées pour des analyses de régression et par strates, notamment pour vérifier les résultats de suivis précédents, y compris un excès de cancer du poumon chez les travailleurs employés aux premiers stades de la production de laine de roche et de laine de laitier. On appliquera un modèle mathématique de l'exposition passée aux fibres dans l'industrie de la laine de roche et de la laine de laitier, selon l'année et l'usine afin d'évaluer le risque de cancer du poumon selon une exposition cumulative semi-quantitative aux fibres (Figure 7).

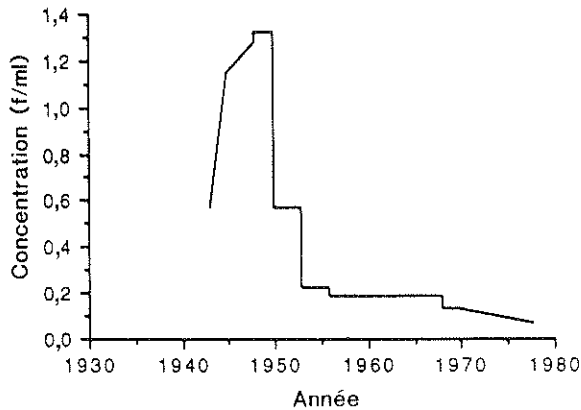


Figure 7. Evaluation de la concentration de l'exposition aux fibres minérales artificielles dans une des usines de production de laine de roche/laine de laitier faisant partie de l'étude épidémiologique du CIRC, (Krantz et al., 1991)

2.2.1.4 *Etude internationale de cohortes sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie du papier et de la pâte à papier*

[M. Kogevinas, P. Boffetta, R. Saracci, H. Vainio, R. Winkelmann et G. Ferro; avec le concours de W. Ahrens, Brême (Allemagne); A. Andersen, Oslo (Norvège); P. Autier, Bruxelles (Belgique); P. Band et K. Teschke, Vancouver (Canada); A. Bergeret, Lyon (France); W. Boal, Cincinnati (Etats-Unis d'Amérique); D. Coggon, Southampton (R-U); L. Facchini, Pelotas (Brésil); M. Finkelstein, Toronto (Canada); D. Heederik, Wageningen (Pays-Bas); P.K. Hennenberger, Syracuse, NY (Etats-Unis d'Amérique); P. Jäppinen, Imatra (Finlande); T. Kauppinen, Helsinki (Finlande); D. Kielkowski, Johannesburg (Afrique du Sud); E. Lynge, Copenhague (Danemark); F. Merletti, Turin (Italie); H. Miyake, Sapporo (Japon); N. Pearce, Wellington (Nouvelle-Zélande); B. Persson, Linköping (Suède), C. Soskolne, Edmonton (Canada); J. Sunyer, Barcelone (Espagne); I. Szadkowska-Stanczyk, Lodz (Pologne); G. Thériault, Montréal (Canada); et P. Wild, Vandœuvre (France)]

Une étude multicentrique internationale de cohortes est en cours de mise en place, motivée par un risque éventuellement accru de cancer sur certaines localisations (poumon, voies digestives, tissus lymphatiques) chez les travailleurs de l'industrie du papier et de la pâte à papier, activité employant des centaines de milliers de travailleurs dans le monde. On a inclus dans cette étude le personnel employé dans les usines produisant de la pâte, du papier et des produits papetiers, et dans des usines de recyclage. Les cohortes sont en cours de formation, et l'on escompte que l'étude internationale réunira des données sur plus de 100 000 travailleurs. Une enquête d'hygiène industrielle est en cours : les premiers résultats sont attendus en 1996.

2.2.1.5 *Etude internationale sur le risque de cancer chez les personnels des laboratoires de recherche en biologie*

[A.J. Sascio et R. Saracci; avec le concours de A. Ahlbom, Stockholm (Suède); S. Belli, Rome (Italie); F. Berrino, Milan (Italie); S. Benhamou, Villejuif (France); G.J. Bourke, Dublin (Irlande); C. Chilvers, Nottingham (R-U); F. Hatton, Le Vésinet (France); O.H. Iversen, Oslo (Norvège); T. Kauppinen, Helsinki (Finlande); R. Maximilien et M. Tirmarche, Paris (France); J.J. Moulin, Vandœuvre (France); C. Tessier, Strasbourg (France); F. van Leeuwen, Amsterdam (Pays-Bas)]

La nécessité d'évaluer le risque de cancer du personnel des laboratoires de recherche provient de plusieurs considérations (Sascio, 1989) : *a*) l'existence de risques attestés pour la santé dans les laboratoires de recherche, tels qu'accidents, infections, effets indésirables sur la fonction de reproduction (avortements spontanés, mortalité périnatale, malformations), une plus grande fréquence des anomalies chromosomiques; *b*) le fait qu'il existe un excès de risque de cancer attesté chez les chimistes (cancers du système lymphoïde-hématopoïétique, du cerveau, du pancréas); *c*) les premiers signes d'un excès de risque de cancer chez les personnels des laboratoires de recherche biomédicale, qui se dégagent de deux petites études pilotes effectuées en France et en Italie (Cordier, 1990; Belli *et al.*, 1990); *d*) l'absence d'étude de grande envergure suffisamment convaincante dans ce domaine; *e*) les recommandations émanant de divers organismes selon lesquels il importe d'évaluer le risque de cancer chez les personnes qui manipulent des produits cancérigènes dans des laboratoires ou qui sont exposées, de par leur profession, à des virus potentiellement oncogènes; enfin, *f*) l'intérêt et l'appréhension que suscitent les risques liés au génie génétique dans le grand public.

Une étude de faisabilité, menée de 1988 à 1990 au CIRC et dans huit pays collaborateurs (Canada, Etats-Unis d'Amérique, Finlande, France, Irlande, Italie, Pays-Bas et Suisse), a clairement montré qu'une étude sur le risque de cancer chez les personnels de laboratoire de recherche en biologie pouvait et devait être effectuée. La nécessité d'une telle étude s'est trouvée renforcée par les conclusions d'une étude menée par l'Institut national de la santé en Italie (Belli *et al.*, 1992), ainsi qu'une récente étude menée auprès des registres du cancer au Royaume-Uni (Carpenter *et al.*, 1991), bien qu'une étude finlandaise portant sur les personnes manipulant des cancérigènes chimiques ait eu des résultats négatifs.

Une étude internationale rétrospective de cohortes est en cours, et porte sur la mortalité (Sascio, 1991). Les cohortes ont été constituées parallèlement dans des laboratoires de recherche biomédicale et agronomique et appartenant à des établissements publics de recherche de huit pays (Finlande, France, Irlande, Italie, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni et Suède) et font l'objet d'un suivi de la mortalité. Cette étude couvre des institutions qui emploient au total quelque 70 000 personnes. La cohorte étant composée de toute personne ayant été employée un an et un jour au moins dans ces institutions entre 1970 et 1989, on estime pouvoir disposer de plus d'un million d'années-personnes. On comparera le risque de cancer dans la population de l'étude à celui de la population générale et l'on évaluera également ce risque chez les sujets exposés et non exposés au sein de la cohorte. Pour la première fois sera effectuée une comparaison de la morbidité cancéreuse chez les groupes définis par la nature de leur emploi et de leur activité scientifique. On étudie actuellement les méthodes appropriées pour valider certaines données d'exposition (Sascio, 1992; Sascio *et al.*, 1993). Les résultats devraient être connus d'ici à 1997.

2.2.1.6 *Etude collective internationale sur les travailleurs exposés au plomb*

[P. Boffetta, R. Saracci et M. Kogevinas; avec le concours de P.L. Cocco, Cagliari (Italie); J. Davies et G. Kazantzis, Londres (R-U); D. Fanning, Manchester (R-U); G. Nordberg, Umeå (Suède); K. Steenland, Cincinnati, OH (Etats-Unis)]

d'Amérique); N. Szeszenia-Dabrowska, Lodz (Pologne); et O. Wong, Alameda, CA (Etats-Unis d'Amérique)]

Les résultats publiés des études de cohortes de travailleurs exposés au plomb suggèrent une incidence accrue des cancers du poumon et de l'estomac. Ce projet a pour but d'examiner en détail la tendance du risque de cancer par rapport à l'exposition au plomb, et procède par l'assemblage des données individuelles des travailleurs de cohortes existantes et par la réanalyse de ces données au moyen de procédures uniformes.

2.2.1.7 *Risque de cancer dans les industries du bois et du cuir*

[P. Boffetta, M. Kogevinas, D. Colin, P. Demers, G. Ferro, R. Saracci et H. Vainio; avec le concours de A. Blair, R. Hayes, L. Brinton et B. Miller, Bethesda, MD (Etats-Unis d'Amérique); U. Bolm-Audorf, Hambourg (Allemagne); S. Bonassi, Gênes (Italie); K. Fukuda, Kurume (Japon); L. Hardell, Orebro (Suède); A. Leclerc, Paris (France); C. Magnani, Turin (Italie); E. Merler et A. Seniori-Costantini, Florence (Italie); S. Preston-Martin, Los Angeles, CA (Etats-Unis d'Amérique); C. Robinson, R. Roscoe et F. Stern, Cincinnati, OH (Etats-Unis d'Amérique); S. Rodella, Vérone (Italie); S. Stellman, New York, NY (Etats-Unis d'Amérique); T. Vaughan, Seattle, WA (Etats-Unis d'Amérique); P. Winter, Southampton (R-U); W. Zheng, Shanghai (Chine)]

Le travail dans les industries du bois et du cuir entraîne des expositions qui sont cancérogènes pour l'homme. Dans les deux cas, les principales localisations cibles sont le nez et les sinus. Cependant, le rôle d'expositions particulières, telles que les poussières de bois et de cuir, le formaldéhyde, les solvants et conservateurs, n'est pas encore éclairci. Bien que des informations sur des expositions particulières fissent partie de nombreuses études épidémiologiques, ces informations n'ont pas pu être employées pleinement en raison de la taille relativement limitée de chaque étude individuelle. Les données brutes des études de cohortes sur les travailleurs employés dans ces industries et les études cas-témoins sur le cancer du nez ont été obtenues auprès des chercheurs initiaux et mise sous une forme commune. L'ensemble de données complet a été analysé selon les expositions particulières. Le tableau 5 détaille certains résultats sur la mortalité dans la cohorte combinée. Les résultats définitifs seront disponibles en 1994.

Tableau 5. Certains résultats de l'analyse combinée des études de cohortes sur les travailleurs du bois

Cause de décès (code de la CIM-9)	Nombre observé	Rapport comparatif de mortalité	IC à 95%
Toutes causes (001-999)	7664	0,77	0,75-0,78
Tous cancers (140-208)	1725	0,80	0,76-0,83
Cavité buccale et pharynx (140-149)	36	0,67	0,47-0,92
Rhinopharynx (147)	9	2,37	1,09-4,51
Fosse nasale et sinus annexes (160)	11	3,12	1,56-5,58
Larynx (161)	18	0,66	0,39-1,04
Poumon (162)	575	0,80	0,73-0,87
Tissu lymphatique et hématopoïétique (200-208)	149	0,88	0,74-1,03
Maladies de l'appareil circulatoire (390-459)	3698	0,75	0,73-0,78
Maladies de l'appareil respiratoire (460-519)	678	0,81	0,75-0,87
Causes extérieures (800-999)	550	0,72	0,66-0,78

2.2.1.8 *Risques de cancer causés par les vapeurs d'asphalte*

[P. Boffetta, M. Castegnaro, T. Partanen, B. Donvito, H. Bartsch et R. Saracci; avec le concours de A. Benos, Thessalonique (Grèce); A. Bergeret, Lyon (France); P.A. Bertazzi, Milan (Italie); H. Brandt, Amsterdam (Pays-Bas); R. Frentzel-Beyme, Heidelberg (Allemagne); D. Heedrick, Wageningen (Pays-Bas); B. Herity, Dublin (Irlande); B. Jarvholm, Gothenburg (Suède); T. Kauppinen, Helsinki (Finlande); S. Langard, Porsgrunn (Norvège); A. Morabia, Genève (Suisse); M. Neuberger, Vienne (Autriche); B. Pannett, Southampton (R-U); J. Sunyer, Barcelone (Espagne); O. Svane, Copenhague (Danemark); N. Szeszenia-Dabrowska, Lodz (Pologne); et H. Van den Berghe, Louvain (Belgique); et l'INRS, Vandœuvre (France); Projet soutenu par un contrat de l'Association européenne des revêtements asphaltés, Breukelen (Pays-Bas)]

L'étude d'un éventuel risque de cancer résultant de l'exposition aux vapeurs d'asphalte est particulièrement difficile en raison de la nature complexe et variable de l'asphalte, d'expositions simultanées (gaz d'échappement, fumée de tabac) et les caractéristiques de la main d'œuvre (emplois saisonniers, instabilité, faible qualification). De récentes études épidémiologiques d'Europe du Nord suggèrent un risque accru de cancer du poumon et d'autres organes. Afin d'obtenir des données solides quant à l'exposition pour tester ces résultats, il est nécessaire de disposer d'un marqueur biologique spécifique de l'exposition aux vapeurs d'asphalte.

Une étude a été menée en 1993 pour évaluer la faisabilité d'une étude épidémiologique restrospective sur l'incidence et la mortalité par cancer chez les travailleurs employés au revêtement routier et au mélange d'asphalte dans 18 pays européens. Cette étude a montré qu'une étude épidémiologique complète est possible dans plusieurs de ces pays au moins.

Lors d'une étude parallèle, on a exposé des rongeurs, par badigeonnage cutané et inhalation, à des vapeurs d'asphalte normales. On a tout d'abord obtenu des fractions générées au cours du durcissement du bitume, qui contiennent les mêmes composés volatils que les vapeurs correspondantes, mais à des concentrations plus élevées. Un de ces composés a été oxydé, pour refléter l'oxydation atmosphérique. Tous ont fait l'objet d'épreuves *in vitro* pour évaluer leur capacité à modifier l'ADN en présence d'un système métabolique, et le benzo[a]pyrène a lui aussi été testé, comme témoin positif. On a également testé de l'huile d'anthracène, fraction distillée de goudron de houille. Davantage de modifications de l'ADN ont été obtenues avec la fraction d'huile d'anthracène qu'à partir de diverses fractions de bitume et davantage de modifications de l'ADN ont été obtenues avec les fractions les plus légères par rapport aux fractions les plus élevées.

2.2.1.9 *Risque de cancer chez des travailleurs exposés au mercure*

[P. Boffetta et R. Saracci; avec le concours de M. Garcia-Gomez, Madrid (Espagne); E. Merler, Florence (Italie); V. Pompe-Kirn, Ljubljana (Slovénie); G. Sallsten, Gothenburg (Suède); et D. Zaridze, Moscou (Fédération de Russie)]

Un certain nombre d'études épidémiologiques ont permis de constater une augmentation du risque de cancer du poumon chez les travailleurs exposés au mercure. Au nombre des industries comportant, aujourd'hui ou par le passé, des niveaux élevés d'exposition au mercure, on note l'extraction et le bocardage du métal, la production de thermomètres et la fabrication de feutre chapelier, mais aucune étude importante sur les travailleurs occupés à ces activités n'a encore été menée.

Une étude historique sur cohortes a démarré dans les quatre pays européens comptant des mines de mercure (Espagne, Fédération de Russie, Italie, Slovénie). Un soin particulier est

consacré à la reconstruction de données d'hygiène industrielle (niveaux d'exposition au mercure et exposition simultanée comme à la silice et au radon). Une étude rétrospective de cohortes a été menée chez des travailleurs recevant une compensation pour intoxication au mercure dans un secteur de l'Italie du Centre doté d'une grande industrie manufacturière de feutre à chapeau (voir tableau 6) et a mis en évidence un excès de cancers de l'estomac et du poumon : si le premier peut s'expliquer par des facteurs locaux, en revanche, le cancer du poumon semble lié aux expositions professionnelles. Une autre cohorte sera étudiée dans une grande usine de production de thermomètres en Fédération de Russie.

Tableau 6. Mortalité des femmes employées à la manufacture de chapeaux de feutre en Italie et recevant une compensation pour intoxication au mercure

Cause de décès	Nombre de décès		Taux comparatifs de mortalité	IC à 95%
	Observés	Prévus		
Toutes causes	211	329,8	0,64	0,56-0,73
Tous cancers	72	78,3	0,92	0,72-1,16
Cancer de l'estomac	22	9,7	2,27	1,42-3,43
Cancer du poumon	10	4,9	2,02	1,97-3,72
Cancer du rein	1	1,1	0,95	0,02-5,31
Cancer de l'encéphale	2	1,5	1,37	0,17-4,95
Maladies cardiovasculaires	93	159,4	0,58	0,47-0,71
Maladies respiratoires	6	17,6	0,34	0,12-0,74
Causes extérieures	8	11,1	0,72	0,31-1,43

2.2.1.10 *Etude de faisabilité sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie européenne de manufacture de textiles*

[M. Kogevinas et P. Boffetta; avec le concours de Chen-Ji-Gang, Shanghai (Chine); M. Garcia-Gomez, Madrid (Espagne); K. Katsouyanni, Athènes (Grèce); S. Massano-Cordoso, Coimbra (Portugal); J. Osman, Bootle (R-U); E. Roman, Oxford (R-U) et I. Szadkowska-Stanczyk, Lodz (Pologne)]

L'industrie textile est l'un des plus grands employeurs du monde : près de 4 millions de travailleurs en Europe au milieu des années 80. Plusieurs études épidémiologiques ont suggéré d'éventuelles associations entre le fait de travailler dans cette industrie et les cancers de la cavité buccale, de l'intestin, du nez, du larynx et de la vessie. Le manque de données concernant les expositions professionnelles est un des plus grands obstacles à l'évaluation des risques particuliers à cette industrie. On étudie la faisabilité d'une enquête d'hygiène industrielle multicentrique et d'une étude multicentrique de cohortes dans l'industrie de la manufacture de textiles en Chine, en Espagne, en Grèce, en Pologne, au Portugal et au Royaume-Uni, dont le but sera d'évaluer le risque global, et de décrire les conséquences d'expositions spécifiques.

2.2.1.11 *Exposition chronique à de faibles doses de rayonnements ionisants*

[E. Cardis, B.K. Armstrong, J. Estève, I. Kato et C. Lavé; avec le concours de P. Ashmore, Ottawa (Canada); V. Beral et L. Carpenter, Oxford (R-U); J. Bernar Solano et A. Diez Sacristan, Madrid (Espagne); M. Blettner, Heidelberg (Allemagne); G. Cowper, Deep River (Canada); A. Douglas et P. Smith, Londres

(R-U); M. Eklöf, Osthrammar (Suède); H. Engels et G. Laleman, Mol (Belgique); J. Fix et E. Gilbert, Richland, WA (Etats-Unis d'Amérique); S. Fry, Oak Ridge, TN (Etats-Unis d'Amérique); J. Gray, Menai (Australie); L. Green et G. Howe, Toronto (Canada); M. Hakama, Tampere (Finlande); C. Hill, Villejuif (France); Y. Hosoda et M. Kaneko, Tokyo (Japon); J. Kaldor, Darlinghurst (Australie); G. Kendall, B.H. MacGibbon et C. Muirhead, Didcot (R-U); L. Kheifets, Palo Alto, CA (Etats-Unis d'Amérique); H. Malaker, Solna (Suède); M. Moser, Berne (Suisse); P. Pellerin, Le Vésinet (France); T. Rytömaa, Helsinki (Finlande); L. Salmon, Harwell (R-U); G. Schüller, Zürich (Suisse); G. Seitz, Cologne (Allemagne); R. Shore, New York (Etats-Unis d'Amérique); G.L. Voelz et L. Wiggs, Los Alamos (Etats-Unis d'Amérique); et T. Yoshimura, Kitakyushu (Japon)]

Le but de ces études est d'évaluer directement les effets cancérogènes d'expositions prolongées à de faibles doses de rayonnements ionisants à faible TLE (principalement les rayons X et les rayons γ).

Etude du risque de cancer chez les travailleurs des industries nucléaires dans trois pays

On a procédé aux analyses combinées des chiffres de mortalité concernant 95 673 travailleurs des industries nucléaires chez qui l'on surveillait l'exposition externe aux rayonnements ionisants dans des installations nucléaires aux Etats-Unis d'Amérique (*Hanford Site, Oak Ridge National Laboratories* et l'usine d'armes nucléaires de Rocky Flats) au Royaume-Uni (l'usine britannique de carburant nucléaire de Sellafield, *l'Atomic Energy Authority, l'Atomic Weapons Research Establishment*) ou au Canada (Energie atomique du Canada). La majorité des travailleurs était exposée à un rayonnement externe (irradiation corporelle totale), principalement de rayons X et γ . Les doses d'irradiation cumulées allaient de zéro à + 1Sv (moyenne 36,6 mSv); la courbe de distribution des doses par sujet était asymétrique, 60% des travailleurs surveillés étant exposés à des doses cumulées inférieures à 10 mSv et moins de 2% à des doses supérieures à 200 mSv. La majeure partie de l'irradiation était reçue par des hommes (98%). A la fin du suivi, on dénombrait 15 825 décès (16,5%).

On a calculé les estimations d'un excès de risque relatif (ERR) par Sv pour la mortalité de tous les cancers sauf la leucémie, et pour la leucémie sauf la leucémie lymphoïde chronique. Ces estimations ont ensuite été comparées à celles qui étaient dérivées des études portant sur des doses élevées, à l'aide de trois approches. On a tout d'abord analysé les informations portant sur les survivants masculins de l'explosion de la bombe atomique entre les âges de 20 et 60 ans, fournis par la Fondation de recherche sur les effets de l'irradiation d'Hiroshima, à l'aide de méthodes identiques à celles utilisées pour obtenir les estimations en milieu professionnel. Deuxièmement, les estimations obtenues en milieu professionnel ont été comparées aux estimations de l'excès de risque relatif, obtenu à partir d'un modèle dose-effet linéaire par le Comité scientifique des Nations Unies des effets des rayonnements atomiques, qui forment la base des recommandations actuelles de la Commission internationale pour la protection radiologique (CIPR). Enfin, les modèles employés par le *Committee on the Biological Effects of Ionising Radiation* (BEIR V) de l'Académie des Sciences des Etats-Unis d'Amérique pour l'évaluation du risque, qui prennent en compte la relation entre l'ERR et le sexe, l'âge au moment de l'exposition et le temps écoulé depuis l'exposition, ont été appliqués aux données portant sur les travailleurs de ce secteur. Le rapport sur ces analyses, entre autres publications, est en cours de préparation.

C'est en combinant les données de sept groupes d'installation, répartis dans trois pays, qu'on a pu obtenir les estimations directes les plus précises à ce jour du risque de cancer associé

à une exposition prolongée, généralement de faible dose, aux rayonnements ionisants. Puisque 16,5% seulement des travailleurs sont décédés, un suivi supplémentaire de ces cohortes et des études de groupes supplémentaires de travailleurs dans ces trois pays entre autres aideront à lever encore davantage les incertitudes que comporte l'évaluation du risque des rayonnements.

Biais et incertitudes dans les estimations de doses de rayonnement dans le cadre professionnel

Pour comparer les estimations de doses dans le temps et entre les installations, on a étudié les anciennes pratiques en matière de dosimétrie et de protection contre les rayonnements.

On a découvert que la précision et l'exactitude des estimations individuelles de dose dépendaient de la technique employée pour la surveillance dans une installation donnée à une période donnée (niveau de détection, réponse aux rayonnements, précision et exactitude du dosimètre), des caractéristiques de l'exposition aux rayonnements dans l'environnement professionnel (type de rayonnement et énergie, géométrie des expositions) et des pratiques administratives adoptées pour déterminer et enregistrer la dose.

Les doses reçues par la majorité des travailleurs provenaient essentiellement d'une exposition à des photons de grande énergie (100 keV ou plus); pour ces travailleurs, on pense que les estimations de doses enregistrées étaient généralement comparables entre installations et dans le temps, et qu'elles approchaient raisonnablement de la dose en profondeur, ou énergie absorbée à 1 cm de profondeur dans le tissu [Hp(10)], quantité actuellement recommandée par la Commission internationale des unités et des mesures de radiation, mais qu'elles surestimaient cette dose pour la moelle osseuse d'environ 20%.

Les doses provenant des neutrons étaient sous-estimées pour certains sous-groupes de travailleurs, notamment dans les premières années de l'industrie nucléaire, en raison des limites des techniques de dosimétrie, et le dosage d'absorption de radioactivité autres que celles du tritium n'était pas disponible. Moins de 2% des travailleurs étudiés ont reçu des doses substantielles de neutrons ou ont été contaminés de façon interne; on s'est efforcé de les identifier et de les exclure des analyses prévues.

Etude collective internationale sur les travailleurs de l'industrie nucléaire

Les résultats de l'étude de faisabilité (Cardis et Estève, 1991; Cardis *et al.*, 1992) indiquent qu'une étude rétrospective détaillée du risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire est faisable dans tous les pays participants et ne contribuera pas peu à la connaissance des effets des faibles doses de rayonnements, obtenue grâce à l'étude portant sur trois pays décrite plus haut.

Onze pays (Allemagne, Australie, Belgique, Canada, Espagne, Finlande, France, Japon, Royaume-Uni, Suède, Suisse) ont confirmé leur participation. Un protocole de base commun a été finalisé et le recueil des données a démarré dans huit de ces pays.

La population étudiée comprend tous les travailleurs employés pour une durée d'au moins un an dans des institutions nucléaires publiques et privées dans les pays participants et dont on surveille l'exposition aux rayonnements externes. Dans les cohortes étudiées, on réunit actuellement les estimations individuelles de la dose de rayonnements X et γ et de neutrons reçus par année d'exposition. On mettra au point les repérages identifiant les travailleurs ayant absorbé des doses importantes de radioactivité. Le suivi se concentrera sur la mortalité dans tous les pays, et sur la morbidité par cancer en Australie, au Canada, en Finlande, au Royaume-Uni et en Suède. On en tirera les estimations du risque pour tous les cancers (sauf la leucémie), et pour la leucémie (sauf leucémie lymphoïde chronique). On comparera ensuite ces données à celles provenant des études portant sur des doses élevées.

Le recueil des données devrait être terminé fin 1996 dans tous les pays, et le résultat des analyses combinées devrait être disponible fin 1998.

Etudes épidémiologiques sur les conséquences pour la santé de l'accident de Tchernobyl

[E. Cardis et B.K. Armstrong; avec le concours de K. Baverstock, Rome (Italie); V. Bebeshko, I. Likhtariov et A. Prisyazhniuk, Kiev (Ukraine); K. Chadwick, A. Karaoglou, M. Lechat et J. Sinnaeve, Bruxelles (Belgique); G. Howe, Toronto (Canada); V. Ivanov, Obninsk (Fédération de Russie); A. Kellerer, Munich (Allemagne); W. Kreizel et I. Riaboukhine, Genève (Suisse); J.P. Massué, Strasbourg (France); V. Merabishvili, St Péterbourg (Fédération de Russie); C. Muirhead, Didcot (R-U); A. Okeanov et G. Tlochka, Minsk (Biélarus); H. Storm, Copenhague (Danemark); M. Tirmarche, Fontenay-aux-Roses (France); et D. Zaridze, Moscou (Fédération de Russie)]

Des collègues basés en Ukraine, à Biélarus et en Fédération de Russie ont demandé à de nombreuses organisations nationales et internationales de les aider à mettre sur pied des études épidémiologiques sur les conséquences sanitaires de l'accident de Tchernobyl. L'engagement du CIRC s'est jusqu'à présent limité à favoriser la communication entre ces organisations, à fournir une assistance, un conseil, la planification d'un cours en épidémiologie fondamentale du cancer et des rayonnements (en collaboration avec une initiative des Etats-Unis et du Canada), et l'élaboration de protocoles d'études pilotes (concernant principalement la dosimétrie et le suivi) sur les travailleurs de secours d'urgence à Biélarus et en Fédération de Russie dans le cadre d'un projet expérimental avec le concours de la Commission des CE. Les résultats des études pilotes sont attendus à l'été 1994.

2.2.2 Cancers professionnels dans les pays en développement industriel

2.2.2.1 *Risque de cancer chez les travailleurs des aciéries de Vale do Aço, Minas Gerais (Brésil)* [S. Barreto, P. Boffetta, M. Kogevinas et R. Saracci; avec le concours de A. Swerdlow, Londres (R-U)]

Plus d'un tiers de la population masculine adulte de la Vale do Aço (Minas Gerais) travaille dans les aciéries. Une analyse descriptive de la mortalité cancéreuse y a déjà été effectuée, et on a commencé à comparer cette mortalité, chez les travailleurs des plus grandes aciéries, à la mortalité observée dans l'ensemble de la vallée et dans la capitale de l'Etat (Belo Horizonte), en fonction du niveau d'exposition des travailleurs aux hydrocarbures aromatiques polycycliques. Il est envisagé de mener une étude cas-témoins sur le cancer du poumon au sein de la population.

2.2.2.2 *Etude cas-témoins multisite : cancer et travail en Uruguay* [M. Kogevinas et P. Boffetta; avec le concours de E. de Stefani, Montevideo (Uruguay)]

L'Uruguay a le taux de mortalité corrigé de l'âge le plus élevé de la région des Amériques pour tous sites de cancer chez les hommes. On a conçu une étude de façon à identifier d'éventuelles associations entre les expositions professionnelles et le risque de cancer dans ce pays, à évaluer le nombre de décès par cancer causés par des emplois dangereux, et à examiner les effets synergiques de certaines expositions professionnelles et du tabagisme. On a effectué les épreuves pilotes d'un questionnaire rassemblant des informations sur des facteurs démographiques, la totalité de l'histoire professionnelle (y compris une évaluation détaillée de l'exposition aux pesticides et à l'amiante), la consommation de tabac blond et brun et autres facteurs de risque liés au mode de vie.

2.2.2.3 *Etude cas-témoins multiste : les facteurs de risque professionnels en Inde*

[P. Boffetta, M. Kogevinas et R. Sankaranarayanan; avec le concours de P. Chattopadhyay et D. Giri (Ahmedabad), P.B. Desai, Bombay, A. Nandakumar, Bangalore et C. Varghese, Trivandrum (Inde)]

Bien que la population industrielle en Inde soit très importante et qu'il existe de nombreuses industries présentant des dangers pour les travailleurs, il n'existe quasiment aucune information sur les facteurs de risque de cancer professionnel. La présence d'un réseau de registres du cancer bien organisé est un atout favorable pour la conduite d'études cas-témoins multicentriques.



Figure 8. Travailleurs d'une usine textile à Ahmedabad (Inde) faisant l'objet d'une étude des facteurs de risque professionnels de cancer

Une étude préliminaire menée en 1991–1992 à Ahmedabad et à Trivandrum a mis en évidence un risque accru de cancer du poumon chez les travailleurs du textile, du bois, du métal et de la construction, et de lymphomes et de leucémies chez les peintres, les métallurgistes et les agriculteurs (Tableau 7). On a prévu une étude cas-témoins sur cinq centres, pour étudier en détail les facteurs de risque professionnels et autres facteurs de risque environnementaux du cancer du poumon, des lymphomes et de la leucémie.

2.2.2.4 *Infestation schistosomienne et facteurs de risque professionnels et environnementaux de cancer de la vessie en Egypte*

[P. Boffetta et H. Vainio; avec le concours de W. Anwar, Le Caire (Egypte); R. Bedwani, Alexandrie (Egypte); A. Hirvonen, Helsinki (Finlande); C. La Vecchia, Milan (Italie); et C. Rocchi, Rome (Italie)]

Le cancer de la vessie a une incidence très élevée dans le delta du Nil (17,5% de tous les cancers) : il est causé principalement par une infection chronique à *Schistosoma haematobium*. Le secteur d'Alexandrie compte de nombreuses industries qui peuvent aussi entraîner des risques de cancer de la vessie, comme la fabrication de caoutchouc, de teinture et de textile. On étudie par conséquent le rôle des expositions professionnelles, des facteurs alimentaires, du tabagisme ainsi que les facteurs génétiques. On a planifié une étude cas-témoins en milieu hospitalier, qui doit recruter environ 400 cas masculins et autant de témoins. On validera les

antécédents d'infection à schistosome par épreuve ELISA et recherche d'œufs dans l'urine. Des échantillons de sang, d'urine et de tissu vésical seront collectés pour un génotypage de la glutathion-S-transférase et la mesure éventuelle d'autres marqueurs de sensibilité génétique.

Tableau 7. Odds ratio corrigés de l'âge pour certaines localisations, par profession

Profession	Localisation du cancer						Nbre de témoins exposés
	Poumon			Lymphatique et hématopoïétique			
	OR	n	IC à 95%	OR	n	IC à 95%	
Agriculture	1,1	40	0,8-1,5	1,6	23	0,9-2,9	79
Employés du textile	2,3	5	0,7-7,7	0,9	1	0,1-8,4	5
Employés du bois	2,2	7	0,8-6,2	0,4	1	0,1-3,3	9
Métallurgistes	1,9	4	0,5-7,5	1,2	2	0,2-6,4	6
Employés du bâtiment	1,2	3	0,3-5,1	1,1	3	0,3-4,3	9
Peintres	-	0		9,3	3	1,0-88,5	1
Employés des transports	0,5	3	0,2-1,9	0,8	4	0,3-2,5	17

n = nombre de cas exposés

2.2.2.5 Etude rétrospective multicentrique de cohortes de travailleurs de l'industrie du caoutchouc en Chine et en Pologne

[M. Kogevinas et P. Boffetta; avec le concours de Chen-Ji-Gang, Shangai (Chine); H. Kromhout, Wageningen (Pays-Bas) et N. Szeszenia-Dabrowska, Lodz (Pologne)]

Le risque de cancer chez les travailleurs employés dans l'industrie du caoutchouc a fait l'objet d'un nombre considérable d'études et l'on a observé des risques accrus de leucémies, de néoplasmes de la vessie, de l'estomac et du poumon, mais il n'a en général pas été possible d'associer l'excès de risque de cancer observé à une exposition à des agents particuliers. On passe actuellement en revue la faisabilité d'études de travailleurs de l'industrie du caoutchouc en Chine et en Pologne, grâce à de meilleures méthodes d'évaluation de l'exposition, afin d'offrir des directives spécifiques pour la mise en œuvre de mesures de prévention.

2.2 Publications du personnel du CIRC

- Bedwani, R., El-Khwsy, F., Boffetta, P., La Vecchia, C. & D'Avanzo, B. (1993) Epidemiological study on bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Int. J. Cancer* (sous presse)
- Belli, S., Comba, P., De Santis, M., Grignoli, M. & Sasco, A.J. (1990) Cancer mortality patterns among laboratory workers (lettre au rédacteur). *Lancet*, **335**, 1597-1598
- Belli, S., Comba, P., De Santis, M., Grignoli, M. & Sasco, A.J. (1992) Mortality study of workers employed by the Italian National Institute of Health. *Scand. J. Work Environ. Health*, **18**, 64-67
- Boffetta, P. (1993) Electricity production and cancer risk. *Cancer J.*, **6**, 10-15
- Boffetta, P. (1993) Epidemiology of occupational lung cancer. In: David, L., ed., *Actes de la 8^e Conférence internationale sur les pathologies du poumon d'origine professionnelle*, Genève (sous presse)
- Boffetta, P. (1993) Biopersistence of respirable synthetic fibres and minerals. The point of view of the epidemiologist. *Envir. Health Persp.* (sous presse)
- Boffetta, P. & Saracci, R. (1993) Occupational factors of lung cancer. In: Hirsch, A., Goldberg, M., Martin, J.P. & Massé, R., eds, *Prevention of Respiratory Diseases*, New York, Marcel Dekker, pp. 37-63

- Boffetta, P., Cardis, E., Vainio, H., Coleman, M.P., Kogevinas, M., Nordberg, G., Parkin, D.M., Partensky, C., Shuker, D. & Tomatis L. (1991) Cancer risk related to electricity production. *Eur. J. Cancer*, **27**, 1504–1519
- Boffetta, P., Cardis, E., Vainio, H., Coleman, M.P., Kogevinas, M., Nordberg, G., Parkin, D.M., Partensky, C., Shuker, D. & Tomatis, L. (1991) Cancer risks related to different energy sources. In: *Electricity and the Environment*, Vienna, International Atomic Energy Agency, pp. 219–243 (également repris par *Energies Santé*, 1991, **2**, 385–401)
- Boffetta, P., Saracci, R., Andersen, A., Bertazzi, P.A., Chang-Claude, J., Ferro, G., Fletcher, A.C., Frentzel-Beyme, R., Gardner, M.J., Olsen, J.H., Simonato, L., Teppo, L., Westerholm, P., Winter, P. & Zocchetti, C. (1992) Lung cancer mortality among workers in the European production of man-made mineral fibres — a Poisson regression analysis. *Scand. J. Work Environ. Health*, **18**, 279–286
- Boffetta, P., Kogevinas, M., Matos, E., Vainio, H. & Saracci, R. (1992) Re-analysis of studies on the carcinogenic risk of exposures in the wood and leather industries. In: *Atti del Seminario Internazionale Aggiornamenti in Tema di Neoplasie di Origine Professionale, Siena, 1991*, Pisa, Editrice Universitaria Litografia Felici, pp. 183–195
- Boffetta, P., Merler, H. & Vainio, H. (1993) Carcinogenicity of mercury and mercury compounds. *Scand. J. Work Environ. Health*, **19**, 1–7
- Bueno de Mesquita, B.H., Doornbos, G., van der Kuip, D.A.M., Kogevinas, M. & Winkelmann, R. (1993) Occupational exposure to phenoxy herbicides and chlorophenols and cancer mortality. *Am. J. Ind. Med.*, **23**, 289–300
- Cardis, E. (1991) The role of dose and dose rates of ionizing radiation in the induction of multiple myeloma. In: Gerber *et al.* (1991), pp. 83–87
- Cardis, E. (1991) Effects of exposures to ionizing radiation and tobacco. In: Gerber *et al.* (1991), pp. 101–107
- Cardis, E. (1992) The role of IARC in studies of the consequences of Chernobyl. In: Cardis, E., ed., *Workshop on the Long-Term Follow-Up of the Chernobyl Disaster, 6-8 December 1991*, Athènes, Ligue grecque contre le cancer
- Cardis, E. (1992) Radiation. In: Higginson, J., Muir, C.S. & Muñoz, N., eds, *Human Cancer: Epidemiology and Environmental Causes* (Cambridge Monographs on Cancer Research), Cambridge, Cambridge University Press, pp. 167–178
- Cardis, E. & Estève, J. (1991) Epidemiological designs in radio-epidemiological research. *Soz. Präventivmed.*, **36**, 279–285
- Cardis, E., Estève, J. & Armstrong, B.K. (1992) Meeting recommends international study of nuclear industry workers (lettre au rédacteur). *Health Phys.*, **63**, 465–466
- de Klerk, N.H., Musk, A.W., Armstrong, B.K. & Hobbs, M.S.T. (1993) Diseases in miners and millers of crocidolite from Wittenoom, Western Australia: a further follow-up to December 1986. *Ann. Occup. Hyg.* (sous presse)
- Galassi, C., Kogevinas, M., Ferro, G. & Biocça, M. (1993) Biological monitoring of styrene in the reinforced plastics industry in Emilia Romagna, Italy. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* (sous presse)
- Gerber, G.B., Taylor, D.M., Cardis, E. & Thiessen, J.W., eds (1991) *The Future of Human Radiation Research* (Actes d'un atelier réuni à Schloss Elmau, Mars 1991, BIR report 22), numéro spécial du *Br. J. Radiol.*
- Kauppinen, T., Kogevinas, M., Johnson, E.S., Saracci, R., Bertazzi, P.A., Bueno de Mesquita, H.B., Coggon, D., Green, L.M., Johnson, E.S., Littorin, M., Lynge, E., Mathews, J.D., Neuberger, M., Osman, J., Pearce, N.E. & Winkelmann, R. (1993) Chemical exposure in manufacture of phenoxy herbicides and chlorophenols, and in spraying of phenoxy herbicides. *Am. J. Ind. Med.* (sous presse)
- Kogevinas, M. (1991) The causes and importance of occupational cancer. *Iatriki*, **60**, 261–268
- Kogevinas, M. & Boffetta P. (1991) A cohort mortality study and a case-control study of workers potentially exposed to styrene in the reinforced plastics and composites industry. *Br. J. Ind. Med.*, **48**, 575–576

- Kogevinas, M., Saracci, R., Bertazzi, P.A., Bueno de Mesquita, H.B., Coggon, D., Green, L.M., Johnson, E.S., Kauppinen, R., Littorin, M., Lyng, E., Mathews, J.D., Neuberger, M., Osman, J., Pearce, N.E. & Winkelmann, R. (1992) Cancer mortality from soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in an international cohort of workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols. *Chemosphere*, **25**, 1071–1076
- Kogevinas, M., Boffetta, P. & Vainio, H. (1993) Determining the hazards of workplace chemicals. *Epidemiology* (sous presse)
- Kogevinas, M., Ferro, G., Saracci, R., Andersen, A., Biocca, M., Coggon, D., Gennaro, V., Hutchings, S., Kolstad, H., Lundberg, I., Lyng, E. & Partanen, T. (1993) Cancer mortality in an international cohort of workers exposed to styrene. In: Sorsa, M., Peltonen, K., Vainio, H. & Hemminki, K., eds, *Butadiene and Styrene: Assessment of Health Hazards* (Publications scientifiques du CIRC, No. 127), Lyon, CIRC (sous presse)
- Little, J. (1993) Are occupational carcinogens teratogenic? In: Richardson, M.I., ed., *Reproductive Toxicology*, Weinheim, VCH, pp. 3–43
- Merletti, F., Boffetta, P., Ferro, G., Pisani, P. & Terracini, B. (1991) Occupation and cancer of the oral cavity or oropharynx in Turin, Italy. *Scand. J. Work Environ. Health*, **17**, 248–254
- Saracci, R. & Kogevinas, M. (1991) Occupational exposure to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols (lettre). *Lancet*, **338**, 1392–1393
- Saracci, R., Kogevinas, M., Bertazzi, P.A., Bueno de Mesquita, B.H., Coggon, D., Green, L.M., Kauppinen, T., L'Abbé, K.A., Littorin, M., Lyng, E., Mathews, J.D., Neuberger, M., Osman, J., Pearce, N. & Winkelmann, R. (1991) Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols. *Lancet*, **338**, 1027–1032
- Sasco, A.J. (1989) Risques pour la santé dans les laboratoires de recherche biologique et médicale. Le point sur les connaissances épidémiologiques actuelles. *Médecine/sciences*, **5**, 489–498
- Sasco, A.J. (1991) Le risque de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche : la dimension européenne de l'étude internationale du Centre International de Recherche sur le Cancer. *Prévention des risques. Evaluation et perspectives*, pp. 45–56
- Sasco, A.J. (1992) Cancer risk in laboratory workers (lettre au rédacteur). *Lancet*, **339**, 684
- Sasco, A.J. (1993) Méthodes de recueil et d'enregistrement des données d'exposition lors d'une étude d'épidémiologie en milieu de travail. L'exemple de l'étude rétrospective de mortalité pour les travailleurs des laboratoires de recherche. In: *Epidémiologie du cancer dans les pays de langue latine* (Rapport technique du CIRC No. 14), Lyon, CIRC, pp. 161–169
- Sasco, A.J., Hours, M. & van Barneveld, T. (1993) Unique exposures: laboratory workers. In: Haley, N.J. & Hoffmann, D., eds, *Biomarkers of Environmental Exposure*, Boca Raton, FL, CRC press (sous presse)
- Vainio, H., Matos, E., Boffetta, P., Kogevinas, M. & Wilbourn, J. (1993) Occupational cancer in developing and newly industrialised countries. *Ann. Acad. Med. (Singapour)*, **22**, 170–181

Autres articles cités

- Carpenter, L., Beral, V., Roman, E., Swerdlow, A.J. & Davies, G. (1991) Cancer in laboratory workers. *Lancet*, **338**, 1080–1081
- Cordier, S. (1990) Risk of cancer among laboratory workers. *Lancet*, **335**, 1097
- Krantz, S., Cherric, J.W., Schneider, T., Ohberg, I. & Kamstrup, O. (1991) *Modelling of Past Exposure to MMMF in the European Rock/slag Wool Industry* (Arbete och Hälsa, 1991:1), Solna Arbetsmiljöinstitutet

2.3 Alimentation, nutrition et cancer

Il est clair à présent que de nombreux facteurs alimentaires peuvent jouer des rôles provocateurs ou protecteurs dans l'étiologie des cancers, mais la complexité et la variabilité des alimentations humaines rendent les études épidémiologiques difficiles à mener. Outre les études épidémiologiques orientées spécifiquement sur l'alimentation, décrites dans cette section, l'alimentation et les ingrédients alimentaires sont des facteurs qui sont examinés dans de nombreux autres projets du Centre, et notamment ceux qui étudient le cancer des voies digestives. C'est ainsi que les effets des boissons alcoolisées ou du maté sont étudiés en relation avec le cancer de l'œsophage (Section 2.9), et différents laboratoires et projets épidémiologiques étudient le rôle des composés *N*-nitrosés de formation endogène à partir de composants alimentaires (Section 2.7) et de l'alimentation en général dans la cancérogenèse de l'estomac, y compris des vitamines au potentiel protecteur (Sections 2.10 et 4.2.2). Les amines hétérocycliques qui se forment lors de la cuisson, et les mycotoxines (aflatoxines, ochratoxines, etc.) qui contaminent les denrées alimentaires, particulièrement dans les pays en développement, sont étudiées comme facteurs étiologiques du cancer du foie (Section 2.11) et des tumeurs des voies urinaires (Section 2.5); le programme des Monographies a évalué la cancérogénicité d'un certain nombre de substances de ce type (Section 2.1.1.3).

2.3.1 Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC)

(E. Riboli, R. Saracci, R. Kaaks, N. Slimani, C. Casagrande et B. Hémon; projet soutenu par le programme "L'Europe contre le cancer", de la Commission des Communautés européennes)

Le projet EPIC est une étude prospective multicentrique de cohortes qui examine le rapport entre l'alimentation, l'état nutritionnel, différents facteurs environnementaux et relatifs au mode de vie et l'incidence de différentes formes de cancer (Riboli, 1992a). La cohorte sera très importante : environ 350 000 hommes et femmes d'âge moyen. Les données portant sur l'alimentation habituelle actuelle sont recueillies au moyen de méthodes d'évaluation alimentaire détaillées mises au point et testées au cours d'études méthodologiques. En outre, on obtient une information complète, grâce à un questionnaire normalisé sur l'activité physique, la consommation de tabac et d'alcool, la profession et le statut socio-économique, les antécédents génésiques, la contraception et les traitements hormonaux, les maladies antérieures et les toxicomanies actuelles. Ces facteurs ont été choisis parce qu'ils peuvent être liés à l'alimentation et à l'état nutritionnel ou peuvent interagir avec l'alimentation dans des processus cancérogènes multifactoriels.

Les données anthropométriques (poids, taille, tour de taille et tour de hanches, taille-assis) sont relevées selon des procédures normalisées. On collecte des échantillons de sang, qui sont séparés en 28 petites aliquotes contenant le sérum, la couche leucocytaire et les hématies, et stockés dans de l'azote liquide (à -196°C). On analysera ensuite les échantillons des sujets qui font un cancer et des témoins qui en demeurent indemnes. Le nombre d'analyses qui seront effectuées en laboratoire dépendra du type de cancer, des progrès scientifiques réalisés dans les années à venir, et de la disponibilité de nouvelles techniques de mesure des marqueurs biochimiques et moléculaires.

Le projet a démarré dans toute son ampleur en 1991–1992 dans sept pays européens, après que les études de faisabilité méthodologiques eurent été menées, entre 1989 et 1992, dans chacun des centres collaborateurs.

Le CIRC prend en charge la coordination scientifique et logistique du projet, qui est entrepris en collaboration avec 17 centres dans sept pays.

2.3.1.1 *EPIC en France*

(Avec le concours de F. Clavel, A. Auquier, N. Andrieu, E. Duquesnel, V. Ezratty, H. Goulard, M. Niravong et M. Pasquet, Villejuif)

Les femmes appartenant à la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (MGEN), régime privé d'assurance-maladie des employés des écoles publiques, ont été recrutées pour l'étude. La MGEN compte environ 500 000 membres dans la tranche d'âge 40-65 ans. En juin 1990, un premier questionnaire portant sur les antécédents génésiques, la taille, le poids etc. a été envoyé à toutes les femmes membres âgées de 40 à 60 ans, et environ 100 000 d'entre elles (domiciliées partout en France) l'ont renvoyé, ont accepté de coopérer et ont permis l'accès à leurs dossiers médicaux. Environ 90 000 d'entre elles ont renvoyé un second questionnaire portant sur les variables non alimentaires qui leur avait été envoyé en 1992. Un troisième questionnaire sur l'alimentation a été envoyé en juillet 1993, et la collecte des échantillons de sang démarrera en septembre 1993.

2.3.1.2 *EPIC en Italie*

(Avec le concours de F. Berrino et V. Krogh, Milan; L. Gafà et R. Tumino, Raguse; D. Palli, F. Cipriani et E. Buiatti, Florence; et B. Terracini et P. Vineis, Turin)

Cette étude porte sur quatre régions : deux dans le nord (Turin et Varèse), une dans le centre Florence et une autre dans le sud (Raguse, en Sicile). L'étude recrutera 27 000 femmes parmi les participantes d'un programme de dépistage du cancer du sein ou des membres d'associations ou de ligues contre le cancer à Varèse et à Florence, et 8 000 femmes et 25 000 hommes parmi les donneurs de sang réguliers, membres des deux associations nationales de donneurs de sang à Turin, Florence et Raguse.

A Varèse, 10 700 femmes ont déjà été recrutées dans une étude prospective de cohortes sur les hormones et l'alimentation (ORDET) lancée par le docteur Berrino et ses collègues de l'Institut national du cancer à Milan. Pour l'étude EPIC, l'information s'obtient principalement par le biais de questionnaires auto-administrés dans le nord et dans le centre, tandis que l'information portant sur l'alimentation actuelle provient d'entretiens en Sicile. Au cours des six premiers mois, la participation des donneurs de sang et des femmes effectuant un dépistage du cancer du sein était de l'ordre de 70%.

2.3.1.3 *EPIC en Espagne*

(Avec le concours de C.A. González, M. Torrent et A. Agudo, Mataró; J.R. Quiros et L. Las Heras, Oviedo; C. Martinez et B. Gomez, Grenade; M. Dorronsoro et N. Larrañaga, Saint Sébastien; C. Navarro, D. Fuensanta Gual et M.-J. Tormo, Murcie; A. Barricarte et A. Barcos, Pampelune; et G. López-Abente, Madrid)

L'étude est coordonnée par l'Institut de recherche épidémiologique et clinique à Mataró (dans l'agglomération de Barcelone) et porte sur cinq régions d'Espagne : les Asturies, le Pays Basque, la Navarre, Murcie et Grenade. Il est prévu de recruter environ 40 000 donneurs de sang et 10 000 fonctionnaires.

Les sujets sont invités par courrier ou par téléphone. L'information portant sur l'alimentation antérieure s'obtient par entretien, et par questionnaire auto-administré pour les autres facteurs. Toutes les données ont été recueillies et les échantillons biologiques ont été collectés auprès de 8 000 sujets avant juillet 1993.

2.3.1.4 *EPIC au Royaume-Uni*

(Avec le concours de S. Bingham, N.E. Day, K.-T. Khaw, S. Oakes et A. Welch, Cambridge; et T.J.A. Key, D. Forman et L. Cotton, Oxford)

L'étude au Royaume-Uni combine deux démarches complémentaires mises au point par le service d'épidémiologie de l'*Imperial Cancer Research Fund* à Oxford et le service de biostatistique du *Medical Research Council* ainsi que le Département universitaire de médecine communautaire à Cambridge.

Dans la partie Cambridge, 10 000 hommes et 10 000 femmes sont recrutés en collaboration avec les généralistes locaux. Ces derniers sont aidés par des infirmières qui se chargent des entretiens, des mesures anthropométriques et des prises de sang.

La partie Oxford a fait recruter les sujets par plusieurs centaines de généralistes répartis dans tout le pays, chacun d'entre eux étant chargé de recruter quatre ou cinq sujets consentants pour un programme de prospection sanitaire à l'échelle nationale, qui couvre un total de 40 000 sujets. Les généralistes fournissent à chaque sujet un questionnaire auto-administré et effectuent un prélèvement sanguin, qu'ils font parvenir dans les douze heures au laboratoire central du Norfolk.

L'étude de terrain a démarré en mars 1993 dans ces deux centres.

2.3.1.5 *EPIC au Pays-Bas*

(Avec le concours de H.B. Bueno de Mesquita, H.J.A Collette, D. Kromhout et P. Peeters, Utrecht)

Une étude méthodologique des questionnaires alimentaires, terminée en 1992, indiquait une assez bonne concordance entre le questionnaire auto-administré sur l'alimentation antérieure et la méthode de référence. Après quelques modifications mineures de ce questionnaire, l'étude principale a démarré en mai 1993.

Elle procède de deux éléments : *a*) une cohorte d'environ 25 000 femmes recrutées parmi les participantes d'un programme de dépistage du cancer du sein au Centre Preventicon à Utrecht, et *b*) une cohorte d'environ 25 000 hommes et femmes choisis parmi les sujets participant à l'étude de surveillance des facteurs de risque organisée par l'Institut national de santé publique et de protection de l'environnement des Pays-Bas.

Pour le recueil des données et la collecte des échantillons biologiques, les sujets sont invités par courrier à se rendre dans un des centres participant au projet de surveillance des facteurs de risque ou au Centre Preventicon. Ils reçoivent en même temps un questionnaire qu'ils sont priés de remplir et d'apporter au Centre lorsqu'ils s'y rendent pour le prélèvement sanguin et les mesures anthropométriques. Tous les échantillons sanguins sont ensuite envoyés à un laboratoire central à Bilthoven pour y être traités.

2.3.1.6 *EPIC en Grèce*

(Avec le concours de A. Trichopoulou, C. Boulous, G. Gnardelis, K. Katsouyanni, G. Kiriazi, P. Lagiou, P. Mavrika, E. Polychronopoulos et A. Valaora, Athènes)

On a terminé, fin 1992, une étude méthodologique testant le questionnaire alimentaire. La liste des aliments mentionnés par les sujets de l'étude étant longue et détaillée, il a fallu élargir les tableaux de composition des aliments en Grèce pour réaliser les analyses statistiques.

Dans l'étude principale, on prévoit de recruter environ 50 000 fonctionnaires, hommes et femmes résidant dans l'agglomération d'Athènes. Au printemps 1993, les 20 000 premières lettres ont été envoyées aux employés du secteur scolaire public, leur demandant de renvoyer une carte indiquant s'ils acceptaient de participer au projet. Le recrutement, le recueil des données et la collecte des échantillons débiteront en octobre 1993.

2.3.1.7 *EPIC en Allemagne*

(Avec le concours de J. Wahrendorf et S. Bohlscheid, Heidelberg, et de H. Boeing, Potsdam)

L'étude méthodologique, terminée en 1992, indiquait que le questionnaire alimentaire mesurait assez bien la plupart des nutriments et des groupes alimentaires principaux. D'après ces résultats, certaines améliorations ont été apportées au questionnaire. Le projet principal, qui devait tout d'abord avoir lieu en Allemagne occidentale, coordonné par le Centre allemand de recherche sur le cancer à Heidelberg, est élargi à une région de l'Allemagne orientale, en collaboration avec l'Institut de la recherche nutritionnelle à Potsdam.

On prévoit de recruter environ 30 000 hommes et femmes dans chacun des deux centres avec la collaboration des compagnies d'assurance-maladie qui couvrent la majorité de la population. Les sujets de l'étude recevront les questionnaires par la poste, et seront priés de se rendre au centre d'étude local pour y subir un prélèvement de sang et effectuer les mesures anthropométriques. Le travail de terrain débutera en octobre 1993 à Heidelberg et en février 1994 à Potsdam.

2.3.2 Méthodologie employée pour l'étalonnage et la normalisation des mesures alimentaires en épidémiologie de la nutrition

(E. Riboli, R. Kaaks et N. Slimani)

Pour l'étude des rapports entre l'alimentation et le cancer, les études prospectives de cohortes présentent de nombreux avantages par rapport aux études cas-témoins. Cependant, si elles sont menées dans un seul secteur, ou une seule population, leur capacité à déceler des associations exposition-maladie peut être limitée en raison de la taille trop réduite de la population de l'étude, et parce qu'il peut ne pas y avoir suffisamment de variabilité des habitudes alimentaires au sein d'une population trop homogène pour rendre compte de l'ensemble des "expositions" intervenant dans l'étiologie du cancer.

La démarche choisie pour le projet EPIC (voir plus haut) consiste à mettre sur pied de nombreuses études prospectives coordonnées, pour profiter au maximum de l'approche prospective et en même temps s'assurer d'un très grand échantillon, et ainsi couvrir un grand nombre d'expositions alimentaires dans différentes régions d'Europe. Les difficultés méthodologiques principales de cette approche proviennent du besoin de recueillir des données alimentaires dans différents pays d'une façon comparable et normalisée (Friedenreich *et al.*, 1992).

Pour le projet EPIC, on a mis au point une approche originale qui emploie un questionnaire tiré de la méthode de remémoration de l'alimentation antérieure (soit par entretien, soit par questionnaire auto-administré) adapté aux modes de cuisson, d'alimentation et à la culture gastronomique ainsi qu'aux limites logistiques particulières de chaque région (Figure 9). De façon à corriger d'éventuelles différences systématiques (surestimation ou sousestimation) de la consommation alimentaire, une deuxième mesure de l'alimentation sera prise dans un sous-échantillon de la cohorte à l'aide d'une méthode (comme la remémoration de l'alimentation dans les 24 heures précédentes) mieux adaptée à une stricte normalisation internationale que les questionnaires sur l'alimentation antérieure. Les 25 000 sujets de ce sous-échantillon (3 000 à 4 000 par pays) seront soumis à un entretien et priés de se rappeler tout ce qu'ils auront mangé ou bu au cours des 24 heures précédentes (Kaaks *et al.*, 1993a,b).

Cette approche trouve un important parallèle dans la normalisation de la méthodologie nutritionnelle pour l'entretien de remémoration à 24 heures dans différentes populations (Faggiano *et al.*, 1992). Pour de tels entretiens, des directives très strictes ont été définies sur la façon de procéder, repas par repas, et au cours du repas, aliment par aliment. En pratique, pour chaque aliment qui peut être mentionné par les sujets, on a défini une série de questions normalisées concernant l'identification de l'aliment, son aspect, sa préparation, son origine, les méthodes de cuisson et le mode final de consommation.

21 Hoe vaak eet u gewoonlijk frites buiten de warme maaltijd om?

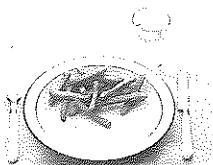
aantal keer per dag	aantal keer per week	aantal keer per maand	aantal keer per jaar	nooit
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hoe vaak eet u gewoonlijk frites bij de warme maaltijd?

aantal keer per dag	aantal keer per week	aantal keer per maand	aantal keer per jaar	nooit ga naar vraag 22
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>


Graag aan de hand van onderstaande foto's aangeven hoeveel frites u gewoonlijk bij de warme maaltijd eet.

A



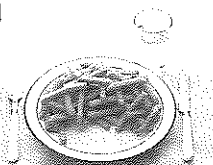
minder dan op deze foto
als op deze foto

B




als op deze foto

C



als op deze foto

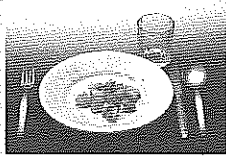
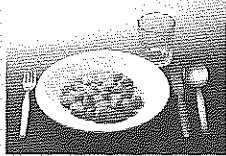
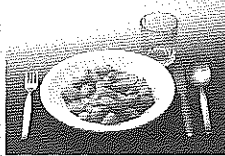
D



als op deze foto
meer dan op deze foto

74 Normalmente di PATATE mangia una porzione (consideri le patate arrosto come esempio):

più piccola come questa tra le due come questa tra le due come questa più grande

123 Quante volte mangia SFORNATI o PASTICCI o TORTE DI VERDURA (tutti i tipi)?

N. volte alla settimana oppure N. volte al mese oppure N. volte all'anno oppure Mai

124 Quante volte mangia FAGIOLI o CECI (Secchi, Freschi, In scatola)?

N. volte alla settimana oppure N. volte al mese oppure N. volte all'anno oppure Mai

125 Quante volte mangia PISELLI (Freschi, Surgelati, In scatola)?

N. volte alla settimana oppure N. volte al mese oppure N. volte all'anno oppure Mai

126 Quante volte mangia FUNGHI COTTI (tutti i tipi, anche coltivati)?

N. volte alla settimana oppure N. volte al mese oppure N. volte all'anno oppure Mai

127 Quante volte mangia CIPOLLE, CIPOLLINE o PORRI COTTI?

N. volte alla settimana oppure N. volte al mese oppure N. volte all'anno oppure Mai

Non mangia mai. Zera nessuna porzione.

Non mangia quasi mai. 1-2 porzioni al mese.

Non mangia quasi mai. Zera nessuna porzione.

Non mangia quasi mai. Zera nessuna porzione.

Non mangia quasi mai. Zera nessuna porzione.

Non mangia quasi mai. Zera nessuna porzione.

Figure 9. Deux exemples de questionnaires alimentaires utilisés dans le cadre du projet EPIC

Etant donné qu'il est difficile pour l'interrogateur de garder à l'esprit toutes les questions possibles pour un aliment donné sur une liste de plusieurs milliers qui peuvent être mentionnés par le sujet, on met au point un programme d'ordinateur pour guider l'interrogateur de façon interactive. Selon les aliments mentionnés par le sujet, l'ordinateur fera apparaître les questions appropriées et les réponses possibles dans une structure arborescente séquentielle à choix multiples. Les versions de ce programme seront disponibles en sept langues et comprendront une base de données alimentaires (liste d'aliments, recettes, ingrédients, taille des rations, etc.) spécifique à chaque centre EPIC.

Un autre élément méthodologique permettant de normaliser les données alimentaires des pays est d'assurer la comparabilité des critères de l'évaluation de la consommation de nutriments à partir des questionnaires alimentaires, en l'absence d'informations suffisantes sur la composition chimique des aliments, et notamment de ceux qui sont consommés dans les pays méditerranéens. Pour poursuivre l'analyse des données alimentaires détaillées recueillies dans le cadre de l'étude EPIC, des bases de données sur la composition des aliments ont été préparées au CIRC pour les aliments espagnols, français et italiens, et doivent être publiées sous forme de Rapports techniques. En outre, un réseau de collaborateurs dans le domaine de la chimie alimentaire a été mis sur pied dans le cadre du programme FLAIR (recherche agro-industrielle liée à l'alimentation) Eurofoods-Enfant Concerted Action de la Communauté européenne et avec les chercheurs du *Department of Agriculture* et de la *FDA* des Etats-Unis d'Amérique. Le but de ce réseau est d'améliorer le recueil et la diffusion des données portant sur la composition des aliments et de créer des bases de données internationales reliant l'alimentation à un certain nombre de caractéristiques chimiques, toxicologiques et technologiques.

2.3.3 Etude de la New York University sur la santé des femmes

[E. Riboli et C. Casagrande; avec le concours de P. Toniolo, B. Pasternack et R.E. Shore, New York (Etats-Unis d'Amérique)]

Cette étude prospective, démarrée en 1985, concerne 15 500 femmes vivant dans la zone métropolitaine de New York, recrutées en 1985–1986 alors qu'elles participaient à un dépistage mammographique du cancer du sein à l'Institut Guttman. L'information sur leur alimentation a été recueillie au moyen d'un questionnaire auto-administré sur la fréquence de consommation de certains aliments, questionnaire légèrement modifié à partir de l'original, émanant du National Cancer Institute des Etats-Unis. La reproductibilité des estimations de rations alimentaires et de nutriments réalisées par ce questionnaire a ensuite été mise à l'épreuve dans les conditions réelles de terrain en demandant à un sous-échantillon de sujets de remplir un questionnaire à trois occasions distinctes. Les résultats indiquaient une reproductibilité plutôt bonne (à trois mois) et toujours une concordance raisonnable des mesures alimentaires sur une période plus longue (1 à 5 ans). Des prélèvements sanguins ont été effectués en 1985–1986 sur toutes les femmes de la cohorte. Un second échantillon a été prélevé sur la moitié des sujets environ dans la cohorte lors d'un dépistage mammographique ultérieur. Les échantillons sanguins ont été stockés à -80°C en deux aliquotes de 2 ml chacune de plasma et de couche leucocytaire. Les résultats portant sur les habitudes alimentaires et le risque de cancer du sein pour les 180 premiers nouveaux malades et les 900 témoins appariés indiquent qu'une consommation élevée de viande et de graisses saturées double l'incidence de cancer du sein.

2.3.4 Etude prospective de Malmö sur l'alimentation et le cancer

[R. Saracci, E. Riboli et B. Hémon; avec le concours de G. Berglund, L. Janzon, S. Elmstahl, S.A. Larsson et B. Gullberg, Malmö (Suède)]

Le recueil des données et la collecte des échantillons sanguins auprès d'hommes et femmes d'âge moyen vivant dans la région de Malmö ont démarré fin 1991. L'objectif est de recruter 40 000 sujets environ et de les suivre pour l'incidence de cancer et de maladies cardio-vasculaires. Des données alimentaires sont recueillies grâce à une méthode d'évaluation alimentaire détaillée combinant un questionnaire sur la fréquence des denrées alimentaires consommées et une liste de l'alimentation sur sept jours (Callmer *et al.*, 1993). Les échantillons sanguins sont séparés et répartis en aliquotes de sérum, plasma et lymphocytes, stockés à -80°C . Les données et les échantillons sanguins étaient réunis avant le mois de juillet 1993 pour 10 000 sujets, et le recueil des données se poursuivra en 1994 et 1995.

2.3.5 Etudes cas-témoins sur l'alimentation et le cancer de l'estomac dans différentes populations d'Europe

[E. Riboli, A.J. Tuyns, R. Kaaks et B. Hémon; avec le concours de C.A. González, Mataró (Espagne); J. Cornée, Marseille (France); et D. Pobel, Besançon (France)]

Diverses hypothèses sur les liens entre les habitudes alimentaires et la survenue de cancer de l'estomac ont été testées dans des études cas-témoins en Belgique, en Espagne et en France.

L'étude belge concernait deux provinces : Flandre-Orientale (flamande) et Liège (wallonne). Elle comptait 449 cas et 3 524 témoins pris dans la population (Tuyns *et al.*, 1992).

L'étude française (Marseille) comprenait 92 cas et 128 témoins en hôpital.

L'étude espagnole a été menée dans quatre régions : Aragon, Castille, Catalogne et Galice. Les informations réunies par questionnaire ont été recueillies auprès de 354 cas et d'autant de témoins en hôpital (González *et al.*, 1991, 1993).

Ces trois études ont fourni des résultats très concordants en ce qui concerne l'association inverse entre la consommation de fruits et de légumes et le risque de cancer de l'estomac. En Espagne, un effet protecteur particulièrement fort de la consommation de bourrache bouillie a été mis en évidence; il s'agit d'un légume, cultivé en Castille, qui est riche en acide dihomog- γ -linoléique, un acide gras soupçonné d'avoir des propriétés anticancérogènes (González *et al.*, 1991). Dans l'étude espagnole, on a également observé un risque accru lié à la consommation d'aliments salés, et en particulier de poisson salé; ailleurs, la consommation d'aliments salés était trop faible pour être informative.

Dans l'étude espagnole, on disposait de données histologiques détaillées qui ont permis l'étude des rapports entre l'alimentation et les différents types de cancers de l'estomac (intestinal et diffus). On n'a pas trouvé de différences substantielles en ce qui concerne la protection apportée par les fruits et les légumes ou le risque accru en raison d'aliments salés. On a utilisé un tableau sur la teneur en nitrosodiméthylamine (NDMA) des aliments les plus fréquents pour évaluer l'absorption de NDMA chez les cas et les témoins dans les études espagnole et française. Les résultats indiquaient que les cas manifestaient une absorption de NDMA sensiblement plus élevée dans leur alimentation habituelle, et chez les sujets dont l'absorption de NDMA était la plus élevée, le risque était le double de celui dont l'absorption était la moindre. Nonobstant les limites de ce type d'estimation brute, ces résultats corroborent la théorie selon laquelle l'absorption de nitrosamines ou de leurs précurseurs accroît le risque de cancer de l'estomac.

2.3.6 Etudes cas-témoins sur le cancer et les polypes côlorectaux et l'alimentation en France et en Belgique

[E. Riboli, R. Kaaks et C. Casagrande; avec le concours de J. Cornée, G. Macquart-Moulin et M. Guyader, Marseille (France)]

Deux études cas-témoins parallèles portant sur l'alimentation et les tumeurs du côlorectum ont été menées en Belgique et à Marseille au cours des années 80. Les résultats portant sur les nutriments et aliments les plus importants ont été signalés précédemment. Une récente analyse des données alimentaires, portant sur 389 cas d'adénocarcinomes du côlorectum, 252 cas de polypes adénomateux du côlorectum et 641 témoins hospitalisés s'est particulièrement intéressée à la consommation de boissons alcooliques. Les résultats n'ont révélé aucune association entre la consommation de vin ou de spiritueux et le risque de cancer ou de polypes du côlon ou du rectum. On a toutefois observé un risque accru de cancer du rectum chez les hommes et les femmes en rapport avec la consommation de bière, et ceci conformément aux résultats épidémiologiques antérieurs. Cela peut être lié aux doses relativement élevées de NDMA, qui caractérisaient la bière européenne et nord-américaine jusqu'à la fin des années 70 (Riboli *et al.*, 1991).

La protection offerte par la consommation de légumes contre le cancer côlorectal, observation constante, a poussé au réexamen de certaines hypothèses mécanistiques (Miller *et al.*, 1993; Kaaks & Riboli, 1993; Riboli, 1992).

2.3.7 Etudes cas-témoins et études familiales sur l'alimentation et le cancer et les polypes côlorectaux à Majorque

[F.X. Bosch, N. Muñoz et J. Estève; avec le concours de E. Benito et M. Mulet, ville de Majorque (Espagne); V. Moreno, Barcelone (Espagne); et A. Obrador, Palma de Majorque (Espagne)]

Une étude cas-témoins sur l'alimentation et les polypes côlorectaux a été effectuée à Majorque entre 1988 et 1990. Tous les cas nouvellement diagnostiqués dans le service de gastro-entérologie du plus grand hôpital de l'île ont été inclus et comparés à un échantillon pris au sein de la population. On a envoyé un questionnaire sur la fréquence de consommation de denrées alimentaires déjà utilisé dans une étude du cancer côlorectal. Le groupe soumis à l'étude comprenait 101 cas et 242 témoins.

L'analyse statistique des résultats est terminée (Benito *et al.*, 1993). On a trouvé un effet protecteur lié à la consommation de légumes frais. Pour ce qui est des risques estimatifs, les OR étaient, pour les quartiles croissants de consommation : 1,00, 0,30, 0,37 et 0,26 (p pour la tendance $<0,01$). Le risque croissait avec la consommation de sucre [OR = 1,00, 1,44, 1,76, 1,82 (p pour la tendance $>0,05$)] et de pâtisserie : OR = 1,00, 1,37, 2,40, 2,45 (p pour la tendance $<0,05$). On a pu identifier la sédentarité et le fait de résider en ville comme des facteurs de risque non alimentaires pour les polypes côlorectaux.

On a terminé l'investigation sur le terrain de l'étude familiale sur l'alimentation et le cancer côlorectal, avec 149 cas et 317 parents de ces cas utilisés comme groupe témoin. Les premiers résultats mettent en évidence un risque élevé lié à une grande consommation de viande et de céréales. La consommation de fruits frais était modérément protectrice. Ces résultats confirment ceux de l'étude cas-témoins au sein de la population qui concernait 286 cas et 295 témoins. Les aspects méthodologiques des études cas-témoins prenant les parents des cas comme témoins sont en cours d'évaluation.

Le projet familial est à présent en cours d'élargissement de façon à prévoir le dépistage de lésions côlorectales chez les membres des familles à haut risque de cancer côlorectal. Le dépistage comprendra la recherche de sang occulte dans les selles et une endoscopie; les activités de terrain démarreront à partir de la deuxième moitié de 1993. Des échantillons de tissu côlorectal (normal, polypes et carcinomes) et de sérum seront stockés en vue d'études sur les changements génétiques liés à la cancérogenèse.

2.3.8 Dépistage par surveillance de l'effet de macrocomposants de l'alimentation humaine producteurs de lésions et d'adduits de l'ADN

[I.K. O'Neill et A. Ellul; avec le concours de J. Cummings et S.A. Bingham, Cambridge (R-U). Avec le soutien des *National Institutes of Health* des Etats-Unis d'Amérique (CA-39417)]

Ce projet a pour objectif de mettre au point une méthode de dépistage à court terme basée sur la recherche des agents d'origine alimentaire qui modulent le risque de cancer chez l'homme. On a mis au point et expérimenté sur des volontaires en long séjour a) une technique de surveillance gastro-intestinale au moyen de microcapsules magnétiques, b) une série de régimes alimentaires qui diffèrent par la présence de certains facteurs présumés de risque de cancer et c) des méthodes permettant l'isolement de cellules prélevées sur le côlon par exfoliation. C'est l'observation répétée des effets exercés sur l'incidence du cancer colorectal chez l'homme par l'augmentation de l'apport alimentaire de protéines bovines, de calories ou de graisses et les effets bénéfiques attribuables aux fibres polysaccharidiques alimentaires, aux antioxydants, à l'aspirine et à des constituants encore non identifiés des légumes et des fruits, qui nous a conduits à établir notre série modèle de rations que nous nous proposons d'utiliser pour mettre en évidence d'autres modulateurs du risque. Ce travail a révélé que ces constituants universels de l'alimentation des pays développés avaient de larges effets biologiques que résume le Tableau 8. On a découvert que les produits de fermentation de ces fibres, des acides gras à chaîne courte, jouent un rôle déterminant dans la régulation des muqueuses, ce qui permet d'entrevoir le mode d'action provenant de ces polysaccharides; nous avons également montré que ces polysaccharides exercent une influence sur le métabolisme des cancérogènes au niveau de la muqueuse du côlon.

2.3.9 Modulation de l'exposition côlorectale aux pyrolysats de protéines par les constituants de l'alimentation humaine

[I.K. O'Neill, A. Ellul et C. Malaveille; avec le concours de J. Cummings et S.A. Bingham, Cambridge (R-U); Y. Rowland et C. Rumney, Carshalton (R-U); T. Turesky et G. Gross, Lausanne (Suisse). Avec le soutien des *National Institutes of Health* des Etats-Unis d'Amérique (CA-39417)]

Lors de leur passage dans la lumière colique, des microcapsules magnétiques de polyéthylénimine sont capables de piéger la 2-amino-3-méthylimidazo[4,5-f]quinoléine (IQ) et la 2-amino-1-méthyl-6-phénylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) ainsi que leurs métabolites (O'Neill *et al.*, 1992). Lorsqu'on a fait passer des rats F344 porteurs de la microflore ambiante, d'une alimentation humaine à faible risque présumé à une alimentation à haut risque présumé [accroissement des graisses et des protéines de bœuf, diminution des "fibres" polysaccharidiques non amylacées (PNA)], il a eu accroissement de la concentration gastro-intestinale des métabolites de l'IQ formant des liaisons covalentes, et également de l'exposition systémique à ces métabolites. La microflore intestinale humaine présente dans le contenu cæcal de rats qui étaient soumis à un régime alimentaire de type humain, convertissait l'IQ en 7-hydroxy-IQ (il s'agit vraisemblablement d'une voie de détoxication) beaucoup plus efficacement lorsque l'alimentation humaine apportait une grande quantité de PNA (Rumney *et al.*, 1993a).

Tableau 8. Comparaison des effets chez les rongeurs de divers constituants alimentaires et de la microflore intestinale sur des points d'aboutissement du processus cancérogène mesurés au niveau des voies digestives et du foie^a

	Accroissement indépendant de			Présence de microflore intestinale humaine
	Fibres poly-saccharidiques non amyliacées 2,5 à 6,4% p/p	Bœuf 2,7 à 8,4% p/p	Graisses	
En microcapsules				
Piégeage de cancérogènes exogènes ^{b,c}	↓	↑*	SE	n.d.
Portage endogène ^{d, f}	↑↑	↑	↑	n.d.
Activité enzymatique du contenu cæcal^f				
Nitrate-réductase ^d	↓	↑↑**	SE	↑
β-Glucuronidase ^d	↑	SE	↑↑**	↑*
IQ → 7-hydroxy IQ ^e	↑↑**	SE	↑↑*	↑
Effets hépatiques^f				
Adduits endogènes de l'ADN ^d	↑	SE	↑↑*	↑↑**
Activation microsomique de l'IQ ^d	↑*	SE	↑↑**	↓*
Effets sur la muqueuse du côlon induits par le BaP				
% de micronoyaux ^c	↓↓*	SE	↓	n.d.
% de mitoses ^c	↓↓*	SE	SE	n.d.

^a Evaluation quantitative sur la base d'une comparaison des effets sur chaque point d'aboutissement de rations fortes/faibles de chaque constituant alimentaire dans une alimentation humaine se situant dans les limites normales : la flèche ↑ représente une augmentation d'un facteur 1,5 à 2,0, les deux flèches ↑↑ une augmentation d'un facteur supérieur à 2,0, la flèche ↓ une diminution d'un facteur de 0,7 à 0,5 et les deux flèches ↓↓ une diminution d'un facteur inférieur à 0,5 de la valeur correspondant à une faible ration; n.d. = non déterminé SE = sans effet

^b O'Neill *et al.* (1990)

^c O'Neill *et al.* (1991)

^d Rumney *et al.* (1993b)

^e Rumney *et al.* (1993a)

^f Chez des rats à microflore humaine

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ ration élevée par rapport à ration faible. Les régimes alimentaires humains ont été préparés de manière à fournir le même apport calorique, la même quantité de protéines totales, de calcium, d'amidon résistant et de manière à convenir à l'alimentation humaine pour ce qui concerne la teneur en macro- et micronutriments. Résultats obtenus sur des rats mâles F344 après adaptation alimentaire des différents groupes, sauf dans le cas des points d'aboutissement au niveau de la muqueuse du côlon qui concernent des souris mâles C57/B6. Les comparaisons révèlent que l'accroissement de la consommation de chaque constituant alimentaire produit un effet indépendant.

Six volontaires ont été soumis à une série de trois régimes alimentaires semblables à ceux qu'avaient consommés les rats mais différant systématiquement par leur teneur en PNA (trois fois plus) et en bœuf poêlé (cinq fois plus). Chaque régime a duré trois semaines. Les microcapsules, que l'on avait modifiées pour y incorporer une fraction de cuproporphyrine destinée à assurer un piégeage sélectif (Povey & O'Neill, 1990) ont traversé les voies digestives de volontaires et sont actuellement analysées en vue de déterminer le piégeage de la PhIP. Pour déterminer le phénotype de *N*-acétylation et de *N*-oxydation des volontaires, on a mesuré

l'excrétion urinaire des métabolites de la caféine et constaté qu'un accroissement de la quantité de PNA et une diminution des protéines bovines réduisaient sensiblement la N-oxydation au niveau du foie.

2.3.10 Modulation alimentaire d'agents de pontage, d'espèces oxygénées réactives et de composés nitrosés dans les voies digestives

[I.K. O'Neill, A. Ellul, B. Pignatelli et P. Thuillier; avec le concours de J. Cummings et S.A. Bingham, Cambridge (R-U). Avec le soutien des *National Institutes of Health* des Etats-Unis d'Amérique (CA-39417)]

Des agents de pontage, qui avaient été découverts dans les voies digestives de rongeurs au moyen de microcapsules marquées au $^{14}\text{CH}_3$ (Ellul *et al.*, 1990), ont également été repérés chez six volontaires qui s'alimentaient librement (Bingham *et al.*, 1992). En triplant l'apport de PNA, on a constaté une intensification du pontage et de la disparition du marqueur au niveau des microcapsules. Cependant, il y avait une corrélation inverse entre le pontage et le poids des matières fécales; lorsque les volontaires étaient soumis à un régime contrôlé, le pontage était en corrélation avec l'apport d'amidon. La fermentation anaérobie des matières fécales produisait les mêmes effets sur les microcapsules *in vitro* (Bingham *et al.* 1992).

En décuplant la quantité de protéines de viande, on obtenait une excrétion sept fois supérieure de composés nitrosés totaux, de composés thermolabiles et acidolabiles et d'ammoniaque (Bingham *et al.*, 1993). Un apport accru de PNA n'a pas modifié cet effet des protéines de viande; nos résultats peuvent s'expliquer par un accroissement de la nitrosation gastro-intestinale sous l'influence des protéines comme l'ont proposé Mallet *et al.* (1988), sur la base de l'excrétion de NPRO chez le rongeur.

2.3.11 Mise au point de microcapsules récupérables contenant des gènes mammaliens

[I.K. O'Neill, A. Ellul et A. Loktionov; avec le concours de J. Cummings et S.A. Bingham, Cambridge (R-U); ainsi que de R. Neufeld, D. Poncelet, D. Quong et T. Alexakis, Montréal (Canada). Avec le soutien des *National Institutes of Health* des Etats-Unis d'Amérique (CA-39417)]

Nous avons déjà montré que des microcapsules magnétiques récupérables sont capables de piéger les métabolites réactifs de cancérigènes radiomarqués dans les voies digestives (O'Neill *et al.*, 1993a; O'Neill *et al.*, 1993), et nous avons adapté ce système à l'étude d'une modification de l'exposition aux agents endogènes sous l'influence de l'alimentation, dans un but de chimioprévention. Nous avons mis au point une technique d'encapsulation de l'ADN dans des conditions douces sous une forme qui en permet le transit gastro-intestinal (Alexakis, 1992), à savoir dans une matrice d'alginate entourée d'une membrane semi-perméable de polylysine. En utilisant de l'ADN de thymus de veau, nous avons pu montrer que ces microcapsules sont capables de piéger un cancérigène à action directe *in vitro* ainsi que les métabolites du benzo[a]pyrène *in vivo*, avec une efficacité de piégeage sensiblement supérieure à celle des mêmes microcapsules sans ADN. En utilisant de l'ADN de foie murin, on a pu récupérer l'ADN et amplifier l'oncogène *K-ras*. Une méthode d'amplification génique par la PCR permettant la conversion des adduits en mutation du *ras* est en cours de mise au point, le but étant de pouvoir déceler une mutation au niveau des codons 12/13 sur 10^6 molécules d'ADN.

2.3.12 Mise au point de microcapsules récupérables contenant une substance-cible de type désoxyguanosine pour l'analyse structurale des génotoxines endogènes

[I.K. O'Neill et A. Ellul; avec le concours de J. Cummings et S.A. Bingham, Cambridge (R-U); et de O. Ridgway, Doncaster (R-U). Avec le soutien des *National Institutes of Health* des Etats-Unis d'Amérique (CA-39417)]

Nous avons préparé une pseudo-désoxyguanosine de synthèse que nous avons utilisée comme substance-cible pour en mesurer le piégeage par covalence au niveau des sites réactionnels guanine. Cette substance est porteuse d'une fonction d'ancrage par laquelle elle se fixe aux groupements aminés situés à l'intérieur des microcapsules de poly(hexaméthylène téréphthalamide)-polyéthylénimine, ainsi que d'une chaîne tétrol qui permet ensuite un clivage spécifique dans des conditions douces conduisant à un groupement aldéhyde fixé sur les adduits de la guanine. Le postmarquage de cet aldéhyde au moyen de borohydrure de sodium tritié permet la détection d'adduits très divers après exposition *in vivo*. On a trouvé des taux d'adduits sensiblement supérieurs chez des rats soumis à un régime alimentaire de type humain jugé à haut risque (forte teneur en graisses et en protéines de bœuf, faible teneur en PNA) par rapport à ceux qui consommaient une alimentation à faible risque (O'Neill *et al.*, 1993b).

2.3.13 Caractérisation de substances inductrices du virus d'Epstein-Barr (VEB) provenant d'aliments associés à un risque élevé de cancer du rhinopharynx

[M. Hergenbahn, G. Bouvier et H. Bartsch; avec le concours de G.W. Bornkamm et A. Polack, Munich (Allemagne); G.B. de-Thé, Paris (France)]

Le cancer du rhinopharynx, dont l'incidence est élevée en Chine et intermédiaire et modérée respectivement au Groënland et au Maghreb, est lié à l'infection par le VEB, à des facteurs génétiques et à certains agents environnementaux. La formation endogène de composés nitrosés s'est révélée plus élevée dans une population chinoise à haut risque que dans une population à faible risque (Zeng *et al.*, 1993) mais la teneur en nitrosamines et leurs précurseurs dans les denrées alimentaires épidémiologiquement associées à un risque élevé, comme le poisson séché et salé à la chinoise, n'était pas directement liée à l'amplitude du risque. Après avoir mesuré l'activité VEB-inductrice (c'est-à-dire l'induction de la réplication virale dans les cellules où le virus est à l'état latent) de ces denrées alimentaires (Shao *et al.*, 1988), nous avons constitué deux autres systèmes d'épreuve à court terme pour la détermination des promoteurs tumoraux et des inducteurs du VEB, qui nous ont permis de mesurer *a*) l'induction du promoteur DR codé par le virus dans des cellules DR-CAT de Raji, comme autre méthode de mesure de l'induction du VEB, et *b*) l'induction de la lyse oxydante des granulocytes humains. A l'aide de ces épreuves, nous avons pu identifier les agents inducteurs du VEB dans un mélange d'épices d'origine tunisienne, la harissa; il s'agissait de fractions de lignine provenant de la paroi cellulaire des végétaux utilisés. L'effet biologique de ces fractions était également plus intense que celui du 13-acétate de 12-O-tétradécanoylphorbol (TPA), dont le caractère inducteur du VEB et l'effet tumoro-promoteur chez l'animal sont bien établis. En outre, les acides, les pigments rouges (rétinoïde) et le sel présents dans l'épice peuvent inhiber l'induction dans ces deux systèmes; cet effet inhibiteur se manifeste également dans le cas de la vitamine C et de la curcumine (le principal arôme du curry) (Bouvier *et al.*, 1993). Ainsi les lignines végétales, que l'on croyait biologiquement inertes, peuvent exercer d'importants effets après avoir été activées, par exemple par la cuisson ou la digestion gastro-intestinale. Nous étudions actuellement le mode d'action de ces fractions de la lignine végétale sur les cellules DR-CAT de Raji et les méthodes de dosage des

fractions actives présentes dans les produits alimentaires devront être soumises à une étude plus complète.

2.3 Publications du personnel du CIRC

- Benito, E., Stiggelbout, A., Bosch, F.X., Obrador, A., Kaldor J., Mulet, M. & Muñoz, N. (1991) Nutritional factors in colorectal cancer risk: a case-control study in Majorca. *Int. J. Cancer*, **49**, 161–167
- Benito, E., Cabeza, E., Moreno, V., Obrador, A. & Bosch, F.X. (1993) Diet and colorectal adenomas: a case-control study in Majorca. *Int. J. Cancer* (sous presse)
- Bingham, S., Ellul, A., Cummings, J.H. & O'Neill, I. (1992) Novel detection by magnetic microcapsules in the human gastrointestinal tract of cross-linking agents and diet-dependent reactive oxygen species. *Carcinogenesis*, **13**, 683–690
- Bingham, S.A., Pignatelli, B., Thuillier, P., Cummings, J.H. & O'Neill, I.K. (1993) Effect of meat and bran on intestinal *N*-nitrosation. *Gastroenterology*, **104**, A389
- Bouvier, G., Hergenbahn, M., Polack, A., Bornkamm, G.W. & Bartsch, H. (1993) Validation of two test systems for detecting tumour promoters and EBV inducers: comparative responses of several agents in DR-CAT Raji cells and in human granulocytes. *Carcinogenesis*, **14**, 1573–1578
- Callmer, E., Riboli, E., Saracci, R., Akesson, B. & Lindgärde, F. (1993) Dietary assessment methods evaluated in the Malmö Food Study. *J. Internal Med.*, **233**, 53–57
- Ellul, A., Povey, A. & O'Neill, I.K. (1990) Presence of endogenous cross-linking/bifunctional agents in gastrointestinal cavity as detected by transit of magnetic PEI microcapsules. *Carcinogenesis*, **11**, 1577–1582
- Estève, J. (1992) Reply to the letter from Waddall and colleagues. *Br. J. Cancer*, **66**, 1203
- Faggiano, F., Vineis, P., Cravanzola, D., Pisani, P., Xompero, G., Riboli, E. & Kaaks, R. (1992) Validation of a method for the estimation of food portion size. *Epidemiology*, **3**, 379–382
- Friedenreich, C.M., Slimani, N. & Riboli, E. (1992) Measurement of past diet: review of previous and proposed methods. *Epidemiol. Rev.*, **14**, 177–196
- Friedenreich, C.M., Brant, R.F. & Riboli, E. (1993) Influence of methodologic factors in a pooled analysis of 13 case-control studies of colorectal cancer and dietary fiber. *Epidemiology* (sous presse)
- González, C.A., Sanz, J.M., Marcos, G., Pita, S., Brullet, E., Saigi, E., Badia, A. & Riboli, E. (1991) Dietary factors and stomach cancer in Spain: a multi-centre case-control study. *Int. J. Cancer*, **49**, 513–519
- González, C.A., Sanz, J.M., Marcos, G., Pita, S., Brullet, E., Saigi, E., Badia, A., Agudo, A. & Riboli, E. (1993) Borage consumption as a possible gastric cancer protective factor. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2**, 157–158
- Howe, G.R., Benito, E., Castellato, R., Cornée, J., Estève, J., Gallagher, R.P., Iscovich, J.M., Jiao, D.A., Kaaks, R., Kune, G.A., Kune, S., L'Abbé, K.A., Lee, H.P., Lee, M., Miller, A.B., Peters, R.K., Potter, J.D., Riboli, E., Slattery, M.L., Trichopoulos, D., Tuyns, A., Tzonou, A., Whittemore, A.S., Wu-Williams, A.H. & Zheng, S. (1992) Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J. Natl Cancer Inst.*, **84**, 1887–1896
- Kaaks, R. & Riboli, E. (1993) colorectal cancer and intake of dietary fibre: a summary of the epidemiological evidence. *Eur. J. Clin. Nutr.* (sous presse)
- Kaaks, R., Riboli, E., Estève, J., van Kappel, A.L. & van Staveren, W.A. (1993a) Estimating the accuracy of dietary questionnaire assessments: validation in terms of structural equation models. *Stat. Med.* (sous presse)
- Kaaks, R., Plummer, M., Riboli, E., Estève, J. & van Staveren, W.A. (1993b) Adjustment for bias due to errors in exposure assessments in multi-centre cohort studies on diet and cancer: a calibration approach. *Am. J. Clin. Nutr.* (sous presse)
- Little, J., Logan, R.F.A., Hawtin, P.D., Hardcastle, J.D. & Turner I.D. (1993) Colorectal adenomas and diet: a case-control study of subjects participating in the Nottingham faecal occult blood screening programme. *Br. J. Cancer*, **67**, 177–184

- Little, J., Logan, R.F.A., Hawtin, P.D., Hardcastle, J.D. & Turner, I.D. (1993) Colorectal adenomas and energy intake, body size and physical activity: a case-control study of subjects participating in the Nottingham faecal occult blood screening programme. *Br. J. Cancer*, **67**, 172–176
- Miller, A.B., Berrino, F., Hill, M., Pietinen, P., Riboli, E. & Wahrendorf, J. (1993) Diet in the aetiology of cancer, a review. *Eur. J. Cancer* (sous presse)
- O'Neill, I.K. (1993) Reactive microcapsules for detection of carcinogen sources in the gut. *J. Microencaps.*, **10** (sous presse)
- O'Neill, I.K., Goldberg, M., El Ghissassi, F. & Rojas-Moreno, M. (1991) Dietary fibre, fat and beef modulation of colonic nuclear aberrations and microcapsule-trapped GI metabolites of benzo[a]pyrene-treated C57/B6 mice consuming human diets. *Carcinogenesis*, **12**, 175–180
- O'Neill, I.K., Povey, A.C., Bingham, S. & Cardis, E. (1990) Systematic modulation by human diet levels of dietary fibre and beef on metabolism and disposition of benzo[a]pyrene in the gastro-intestinal tract of Fischer F344 rats. *Carcinogenesis*, **11**, 609–616
- O'Neill, I.K., Ohgaki, H., Ellul, A. & Turesky, R.J. (1992) Entrapment by magnetic microcapsules of the protein pyrolysates IQ, PhIP and Glu-P-1, and alteration of IQ metabolite exposure within the gastrointestinal tract by risk-modulating components of the human diet. *Carcinogenesis*, **13**, 2353–2359
- O'Neill, I., Bingham, S., Ellul, A. & Inaugurat, B. (1993a) Magnetic microcapsule exploration in the gastrointestinal cavity of the origins of colorectal cancer-associated DNA-damaging agents in the human diet. *Environ. Health Persp.*, **99**, 161–167
- O'Neill, I.K., Ridgway, O., Ellul, A. & Bingham, S. (1993b) Gastrointestinal monitoring of DNA-damaging agents with magnetic microcapsules. *Mutat. Res.* (sous presse)
- Povey, A.C. & O'Neill, I.K. (1990) Copper phthalocyanine labelled magnetic microcapsules: preparation, and binding properties *in vitro* and *in vivo* for mutagens having planar molecular structure. *Carcinogenesis*, **11**, 1989–1993
- Riboli, E. (1990) Alimentazione e tumori: ipotesi e indirizzi di ricerca. *ADI Notiziario*, **IV**(4), 5–12
- Riboli, E. (1992) Nutrition and cancer: background and rationale of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Ann. Oncol.*, **3**, 783–791
- Riboli, E. (1992) Dietary habits and risk of colorectal cancer: review of the epidemiological data. In: Rossini, F.P. *et al.*, eds, *Recent Progress in colorectal cancer: Biology and Management of High Risk Groups*, Amsterdam, Elsevier, pp. 133–136
- Riboli, E. (1992) Faut-il conseiller une supplémentation vitaminique? Laquelle? Surtout après 60 ans? *Concours Médical*, **114**, 263–264
- Riboli, E., Cornée, J., Macquart-Moulin, G., Kaaks, R. & Guyader, M. (1991) Cancer and polyps of the colorectum and lifetime consumption of beer and other alcoholic beverages. *Am. J. Epidemiol.*, **134**, 157–166
- Riboli, E., González, C.A., López-Abente, G., Errezola, M., Izarzugaza, I., Escolar, A., Nebot, M., Hémon, B. & Agudo, A. (1991) Diet and bladder cancer in Spain: a multi-center case-control study. *Int. J. Cancer*, **49**, 214–219
- Rumney, C.J., Rowland, I.R. & O'Neill, I.K. (1993a) Conversion of IQ to 7-OHIQ by gut microflora. *Nutr. Cancer*, **19**, 67–76
- Rumney, C.J., Rowland, I.R., Coutts, T.M., Randerath, K., Reddy, R., Shah, A.B., Ellul, A. & O'Neill, I.K. (1993b) Effects of risk-associated human dietary macrocomponents on processes related to carcinogenesis in human-flora-associated (HFA) rats. *Carcinogenesis*, **14**, 79–84
- Saracci, R. (1993) Why should the relationship between diet and cancer be investigated epidemiologically in prospective studies? *J. Int. Med.*, **233**, 41–43
- 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
- Toniolo, P., Riboli, E. & Cappa, A. (1991) A community study of alcohol consumption and dietary habits in middle-aged Italian women. *Int. J. Epidemiol.*, **20**, 663–670
- Tuyns, A.J., Kaaks, R., Haelterman, M. & Riboli, E. (1992) Diet and gastric cancer. A case-control study in Belgium. *Int. J. Cancer*, **51**, 1–6

Zeng, Y., Ohshima, H., Bouvier, G., Roy, P., Jianming, Z., Li, B., Brouet, I., de Thé, G. & Bartsch, H. (1993) Urinary excretion of nitrosamino acids and nitrate by inhabitants of high- and low-risk areas for nasopharyngeal carcinoma in southern China. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2, 195–200

Autres articles cités

Alexakis, T. (1992) Microencapsulation of DNA within cross-linked chitosan membranes. Master of Engineering thesis, Department of Chemical Engineering, McGill University, Montreal

Mallett, A.K., Walter, D.G. & Rowland, I.R. (1988) Protein-related differences in the excretion of nitrosoproline and nitrate by the rat — possible modifications of *de novo* nitrate synthesis. *Fd. Chem. Toxicol.*, 26, 831–835

2.4 *Tabac et cancer*

C'est la consommation de tabac, sous ses diverses formes, parmi tous les cancérogènes identifiés, qui provoque de loin le plus de cas de cancer. La recherche que mène le CIRC s'intéresse peu à l'établissement du risque que représente la fumée pour les fumeurs, que l'on considère comme prouvé, mais examine l'effet de la fumée sur les non-fumeurs (tabagisme passif) et les risques que représentent la chique et la prise de tabac. On mène à l'heure actuelle des études biochimiques sur les composés cancérogènes responsables des effets du tabac et sur les adduits de l'ADN ainsi formés. Une étude méthodologique des conséquences du tabagisme sur l'excrétion d'adduits de l'alkylation de l'ADN est décrite dans la Section 5.1.2.1.

On étudie la susceptibilité individuelle aux effets du tabagisme en dosant les enzymes qui métabolisent les substances absorbées par le corps en cancérogènes actifs. Cette susceptibilité semble avoir un fondement génétique.

2.4.1 *Etude cas-témoins du cancer du poumon et de la fumée de tabac présente dans l'environnement chez les non-fumeurs*

[R. Saracci, P. Boffetta, R. Winkelmann et E. Riboli; avec le concours de W. Ahrens, Brême (Allemagne); S. Benhamou, Villejuif (France); S.C. Darby, Oxford (R-U); F. Forastiere, Rome (Italie); C.A. González, Barcelone (Espagne); A. Hirsch et J. Trédaniel, Paris (France); S.K. Jindal, Chandigarh (Inde); A. Mendes, Lisbonne (Portugal); F. Merletti, Turin (Italie); G. Pershagen, Stockholm (Suède); L. Simonato, Padoue (Italie); D. Trichopoulos, Athènes (Grèce) et Boston, MA (Etats-Unis d'Amérique); G. Vutuc, Vienne (Autriche); H. Wichmann, Munich (Allemagne); et C. Winck, Porto (Portugal)]

Une étude cas-témoins internationale a été lancée en 1988; elle consiste à étudier la relation entre l'exposition passive à la fumée de tabac, d'autres facteurs de risque environnementaux et professionnels et le risque de cancer du poumon chez des sujets qui n'ont jamais fumé. On s'est entendu sur un questionnaire concernant l'exposition passive à la fumée de tabac et sur un protocole de base commun. L'enquête portera sur 500 cas et 1000 témoins environ dans 12 centres d'Europe (dans le cadre du projet "Europass", soutenu par la CE) et d'Inde. Un interrogatoire personnel des cas et des témoins permettra de recueillir des données sur l'exposition aux cancérogènes présents dans le milieu professionnel, sur la pollution de l'air urbain, sur la radioactivité naturelle et sur les habitudes alimentaires ainsi que sur l'exposition passive à la fumée de tabac au cours de l'existence. Les déclarations spontanées de tabagisme ou de non-tabagisme sont vérifiées par l'interrogatoire des conjoints, et par la mesure des taux de cotinine dans l'urine chez un sous-échantillon de sujets. Le recueil des données sera terminé en 1993, et l'analyse aura lieu en 1994. Dans certains centres, des fumeurs sont également recrutés dans l'étude, et l'on procédera à une analyse commune dans le but d'évaluer les interactions entre la fumée de tabac et les expositions professionnelles.

2.4.2 Prédilection génétique au cancer du poumon et fumée de tabac présente dans l'environnement

[P. Boffetta, M. Lang, M. Friesen, J. Hall et R. Saracci; en collaboration avec W. Ahrens, Brême (Allemagne); S. Benhamou, Villejuif (France); F. Forastiere, Rome (Italie); K. Hemminki, Stockholm (Suède); A. Mendes, Lisbonne (Portugal); F. Merletti, Turin (Italie); L. Simonato, Padoue (Italie); C. Winck, Porto (Portugal); et H. Wichmann, Munich (Allemagne)]

Chez les cas de cancer du poumon, les non-fumeurs ont été exposés en moyenne à des niveaux inférieurs de cancérogènes que les fumeurs : la prédisposition génétique au cancer du poumon joue donc probablement un rôle plus important chez ces cas non-fumeurs.

Dans certains des centres participant à l'étude cas-témoins sur le cancer du poumon et l'exposition passive à la fumée de tabac, on collecte des échantillons de sang auprès de cas de cancer du poumon non fumeurs, de cas de cancer du poumon fumeurs et de témoins non fumeurs afin d'évaluer le polymorphisme génétique de certaines enzymes impliquées dans le métabolisme des cancérogènes du poumon (tels que le CYP1A1 et 2D6 et la glutathion S-transférase M1) et ainsi de déterminer la prédisposition individuelle au cancer.

2.4.3 Tabagisme, alcoolisme et toxicomanie chez les adolescents français

[A.J. Sasco; avec le concours de D. Grizeau, Vanves (France); et G. Freyer et M. Jambon, Lyon (France)]

Depuis 1985, plusieurs enquêtes de grande envergure ont été menées à plusieurs reprises dans un échantillon représentatif de scolaires (âgés de 11 à 20 ans) des lycées et collèges de Lyon et des environs, à l'aide de questionnaires auto-administrés anonymes. L'analyse des données a mis en évidence une prévalence élevée de fumeurs qui augmente régulièrement avec l'âge. Cependant, on a observé une diminution de la prévalence du tabagisme dans le temps chez les adolescents français à l'échelle locale comme à l'échelle nationale (Sasco *et al.*, 1991; Sasco, 1993a). Une analyse détaillée des déterminants du comportement tabagique a montré l'influence déterminante du comportement des camarades (Sasco *et al.*, 1993). Certaines de ces écoles ont aussi été divisées en deux groupes analogues, l'un faisant l'objet d'une campagne d'éducation pour la santé selon un calendrier particulier et l'autre non, mais aucun effet du programme d'éducation pour la santé n'a été décelé (Sasco, 1992; Sasco & Pobel, 1992).

En 1990, on est entré en collaboration avec le Comité Français d'Education pour la Santé (CFES) pour étudier en profondeur les habitudes tabagiques de la population française (adolescents et adultes), à l'échelle nationale. On a noté une légère diminution du tabagisme chez les hommes, mais sa prévalence est encore en augmentation chez les femmes (Sasco, 1993b,c). On a évalué l'association entre tabagisme et classe sociale. Aucune diminution du cancer du poumon n'a encore été constatée (Sasco, 1993d).

2.4.4 Evaluation de l'efficacité de diverses stratégies de lutte contre le tabagisme

[A.J. Sasco; avec le concours de J.C. Cêtre, C. Ducos-Mieral, J. Fabry, C. Gindre et B. Laumon, Lyon (France)]

A la demande du Conseil général du Rhône, le CIRC évalue trois grands programmes de lutte anti-tabagique actuellement mis en œuvre dans le département du Rhône. Leurs populations-cibles sont respectivement les enfants (âgés de 9 à 10 ans), les médecins et les travailleurs de certaines usines et certains lieux de travail dans les secteurs public et privé (chemins de fer, commercial, administration publique, travailleurs de l'amiante, etc.). Les

résultats préliminaires montrent que le programme a eu un impact positif sur le lieu de travail avec une réduction de l'exposition passive à la fumée.

2.4.5 La législation anti-tabagique dans les pays de la CEE

[A.J. Sasco; avec le concours de P. Dalla-Vorgia, Athènes (Grèce); et D. Trichopoulos, Boston, MA (Etats-Unis d'Amérique)]

La législation fait partie intégrante de tout programme national contre le tabagisme. On a effectué, à la demande de la Commission européenne, une étude complète de la législation existante contre le tabagisme dans les pays de la CEE (Sasco *et al.*, 1992).

2.4.6 Tabagisme en Afrique

(A.J. Sasco et D.M. Parkin)

Bien que des estimations aient été faites sur l'incidence du cancer du poumon causé par l'usage du tabac dans le monde entier (Parkin & Sasco, 1993), on ne sait que peu de choses de cette incidence dans certaines parties du monde en développement. Une étude est par conséquent en cours de préparation pour évaluer la possibilité d'effectuer des enquêtes normalisées sur l'usage du tabac dans dix pays d'Afrique et éventuellement d'entreprendre une étude cas-témoins multicentrique sur le cancer du poumon.

2.4.7 Etude de cohortes sur l'usage du tabac et la mortalité à Bombay (Inde)

[D.M. Parkin, A.J. Sasco et R. Sankaranarayanan; avec le concours de R. Peto, Oxford (R-U); P.C. Gupta, Bombay (Inde); et A. Lopez, Genève (Suisse)]

Les estimations actuelles de la mortalité attribuable au tabac en Inde et dans d'autres pays en développement relèvent essentiellement de la spéculation. Cette étude a pour but d'évaluer la mortalité causée par le tabac, et l'incidence du cancer par rapport à l'usage du tabac, dans une cohorte de 100 000 sujets âgés de plus de 35 ans à Bombay (Inde). Le recrutement de la cohorte a démarré en février 1991, et 50 000 entretiens ont déjà été effectués. Le registre des électeurs est la principale base de sondage. Une analyse préliminaire des habitudes tabagiques de 25 000 sujets a montré que 58,8% d'entre eux sont des chiqueurs, 6,7% sont des fumeurs et 4,9% combinent les deux pratiques. On traite actuellement les questions méthodologiques liées au recrutement, aux migrations, à la reproductibilité, au suivi et à la vérification des décès. La mortalité par cause et l'incidence des cancers dans cette cohorte seront traitées sur la base des données provenant des registres municipaux des décès et du Registre du cancer de Bombay. Les risques relatifs seront calculés à l'aide de la méthode des années/personnes pour les différentes formes d'usage du tabac pour différents cancers et pour différentes catégories de causes de décès.

2.4.8 Adduits ADN pulmonaire-cancérogènes, enzymes du cytochrome P450, tabagisme et exposition professionnelle chez des Finlandais atteints de cancer du poumon

[H. Bartsch, M. Castegnaro, C. Malaveille, K. Alexandrov, A.-M. Camus, A. Schouft, M. Rojas, G. Brun et H. Vainio; avec le concours de E. Hietanen, A. Karjalainen et S. Anttila, Helsinki (Finlande)]

On procède actuellement à la détermination de la teneur en fibres d'amiante et en adduits de l'ADN d'échantillons de tissu pulmonaire prélevés par voie chirurgicale chez 91 porteurs d'une affection pulmonaire, cancéreuse ou non. Des prélèvements de sang et d'urine ont également été effectués sur les mêmes personnes, et des interrogatoires personnels sont en cours afin d'obtenir les antécédents détaillés de ces sujets en matière de tabagisme et d'expositions professionnelles.

On a étudié le principal cytochrome P450 inducible par les hydrocarbures aromatiques polycycliques dans le tissu pulmonaire de 57 malades souffrant de cancer du poumon par coloration immunohistochimique à l'aide d'un anticorps monoclonal reconnaissant les isozymes CYP1A1 et CYP1A2. Aucune immunocoloration n'a pu être observée dans le tissu pulmonaire périphérique de non-fumeurs ou d'ex-fumeurs, mais on l'a observée en revanche au niveau de l'épithélium des bronchioles et de l'épithélium alvéolaire de tous les patients qui étaient fumeurs et avaient un cancer de type périphérique (16/16) et de 60% (10/17) de ceux qui souffraient d'un cancer bronchique. On a trouvé une corrélation positive entre l'activité pulmonaire d'une enzyme CYP1A1-dépendante, l'aryl-hydrocarbure-hydroxylase (AHH), et l'intensité de l'immunocoloration, et une augmentation presque double due au tabagisme a été décelée dans le taux des métabolites de la caféine, un marqueur de l'activité de la CYP1A2. Ces résultats montrent que la fumée de tabac induit la CYP1A1 dans le poumon et probablement la CYP1A2 dans le foie, et incitent à penser que certains phénotypes métaboliques de la CYP1A1 jouent un rôle dans le cancer périphérique du poumon (Anttila *et al.*, 1992).

Les premiers résultats (Castegnaro *et al.*, 1992), à l'instar de l'étude précédente portant sur des patients italiens (Geneste *et al.*, 1991), montrent que les taux d'adduits volumineux de l'ADN sont sensiblement plus élevés chez les fumeurs que chez les anciens fumeurs et chez les non-fumeurs. Chez les anciens fumeurs, ayant cessé de fumer depuis six mois, le taux d'adduits était presque revenu à la normale. Chez 23 malades non exposés à l'amiante, on a observé une corrélation entre les taux d'adduits de l'ADN et l'activité de l'AHH. Le fait que la pente de la droite de régression ($y = 4,50x + 4,25$) soit plus faible que dans le cas du groupe italien ($y = 10,51x + 3,22$) peut être dû à l'utilisation d'un tabac différent. Les Finlandais fument plus de tabac blond léger (séché à l'air chaud) qui contient moins de goudrons que le tabac brun et qui peut donc produire moins d'adduits ADN-cancérogène de type aromatique dans les poumons.

On a amélioré une méthode basée sur la chromatographie liquide à haute performance (CLHP) et la fluorimétrie pour doser les BP-tétrols libérés après hydrolyse acide d'ADN pulmonaire de malades souffrant de cancer du poumon, comme mesure des taux d'adduits d'ADN par les adduits ADN-BP-diol-époxyde. Cette méthode a une limite de détection de *r-7,c-10,t-8,t-9-tétrahydroxy-7,8,9,10-tétrahydro-BP* de 2 pg, nécessite 100 à 500 µg d'ADN, et permet de doser un adduit pour 10^8 nucléotides non modifiés avec un taux de récupération de plus de 90% des adduits ADN-BP-diol-époxyde (BPDE). Sur 13 échantillons d'ADN prélevés par chirurgie sur le parenchyme pulmonaire non cancéreux de malades souffrant de cancer du poumon, elle a révélé la présence d'adduits d'ADN de l'isomère *anti*-BPDE dans 9 des 11 échantillons provenant de fumeurs et dans les deux échantillons provenant d'anciens fumeurs, et on n'a pu déceler d'adduits dérivés de l'isomère *syn* que dans deux échantillons provenant de fumeurs. On a constaté une variation de 1 à 15 dans les dosages d'adduits d'ADN des échantillons d'ADN, dans une fourchette de 0,6 à 9,9 adduits de BPDE pour 10^8 nucléotides. Il existe une corrélation très significative entre l'activité de l'AHH des microsomes pulmonaires et le taux d'adduits BPDE-ADN. On a observé, dans ces mêmes échantillons, une corrélation linéaire approximative entre les adduits en question et les adduits volumineux de l'ADN dosés par postmarquage au ^{32}P . On dispose ainsi d'une méthode très spécifique et très sensible pour le dosage des adduits BPDE-ADN dans les tissus humains, provenant de sujets soumis à une exposition environnementale, qui pourrait être adaptée à d'autres hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) que le BP.

2.4.9 Capacité des adduits de l'ADN formés dans des bactéries à partir de la PhIP et du 4-aminobiphényl (ABP) à produire des mutations du cadre de lecture

[C. Malaveille, M. Friesen, A. Hautefeuille, L. Garren et H. Bartsch; avec le concours de D.-X. Lin et F. Kadlubar, Jefferson, AR (Etats-Unis d'Amérique)]

Des amines aromatiques primaires et des amines hétérocycliques azotées sont présentes dans la fumée de cigarette (en quantité de l'ordre du nanogramme par cigarette), tant dans les cigarettes blondes que dans les cigarettes brunes (Bartsch *et al.*, 1993). Nous avons cherché à savoir si la mutagénicité élevée des amines hétérocycliques d'origine alimentaire, comme la PhIP, par rapport à celle des amines aromatiques comme l'ABP, est attribuable à une efficacité mutagène plus élevée de leurs adduits d'ADN (Friesen *et al.*, 1992).

On a fait incuber de la PhIP et de l'ABP avec *S. typhimurium* YG1024 en présence d'un système d'activation métabolique afin de mesurer la proportion de mutants réverses, de survivants et les taux de formation d'adduits. Les résultats indiquent que la mutagénicité plus élevée de la PhIP chez des bactéries, supérieure à celle de l'ABP, est due au fait que les adduits PhIP-ADN produisent 300 fois plus efficacement des décalages du cadre de lecture. Si cette efficacité mutagène est aussi élevée dans les cellules mammaliennes, ses adduits PhIP-ADN pourraient avoir une importance médicale chez l'homme, même à de faibles concentrations.

2.4.10 Etude de la présence dans l'urine humaine de substances inhibant fortement le pouvoir mutagène de la PhIP et des amines hétérocycliques voisines chez la bactérie

[C. Malaveille, A. Hautefeuille, G. Brun et H. Bartsch; avec le concours de P. Vineis, Turin (Italie); et G. Talaska, Cincinnati, OH (Etats-Unis d'Amérique)]

Les analyses par postmarquage au ^{32}P font apparaître la PhIP comme un important agent de lésion de l'ADN, que l'on trouve dans l'urine des fumeurs de tabac brun (Peluso *et al.*, 1991). Lorsque l'on a mesuré l'activité mutagène de la PhIP dans la souche TA98 de *S. typhimurium* dans les conditions employées pour tester les extraits d'urine (épreuves par incubation en phase liquide), on a décelé, dans l'urine des non-fumeurs comme des fumeurs, des substances inhibant fortement la mutagénicité de la PhIP (Malaveille *et al.*, 1992). Le pourcentage d'inhibition pour 5 μl d'extrait (correspondant à 2,2 ml d'urine de 24 h) par épreuve était le même pour les extraits d'urine de 10 fumeurs (moyenne \pm ET : 91,9 \pm 4,8) et de 10 non-fumeurs (moyenne \pm ET : 87,6 + 5,1). Le pouvoir mutagène d'amino-imidazoazaarènes apparentés, de l'IQ, de la MeIQ et de la MeIQx, substances qui sont présentes dans l'urine de fumeurs et de consommateurs de viande poêlée, était également fortement inhibé par ces extraits d'urine. Des mesures du même genre ont été effectuées sur le 2-amino-anthracène, le 2-nitrofluorène, le 2-acétylamino-fluorène et le *N*-oxyde de 4-nitroquinoléine en vue d'obtenir des données mécanistiques.

Les extraits étant préparés à partir d'urine de sujets buveurs de café, ils pouvaient contenir de la caféine et de la paraxanthine. Il s'agit de substrats pour le CYP1A2 et la caféine inhibe le pouvoir mutagène de différentes amines hétérocycliques chez les salmonelles. Cependant, les concentrations urinaires de caféine et de paraxanthine étaient bien trop faibles pour expliquer l'activité inhibitrice des extraits d'urine sur le pouvoir mutagène de la PhIP. Les acides gras insaturés inhibent également le pouvoir mutagène des amines hétérocycliques et de divers cancérigènes, mais la concentration de ces substances était trop faible, même pour les plus abondantes (acide linoléique et acide oléique) pour contribuer à l'activité inhibitrice des extraits d'urine. Globalement, ces résultats incitent à penser que l'action inhibitrice de ces substances est due à leur capacité à former des liaisons non covalentes avec la substance mutagène ou ses métabolites et/ou leurs propriétés anti-oxydantes, par réduction des espèces électrophiles.

Une analyse est en cours pour déterminer si ces substances anti-mutagènes peuvent réduire les taux d'adduits de l'ADN dans des cellules exfoliées de la vessie de fumeurs (isolées de l'urine), provenant de l'exposition à des amines aromatiques et hétérocycliques.

2.4 Publications du personnel du CIRC

- Bartsch, H., Castegnaro, M., Camus, A.-M., Schouft, A., Geneste, O., Rojas, M. & Alexandrov, K. (1993) Analysis of DNA adducts in smokers' lung and urothelium by ³²P-postlabelling: metabolic phenotype dependence and comparisons with other exposure markers. In: Phillips, D.H., Castegnaro, M. & Bartsch, H., eds, *Postlabelling Methods for the Detection of DNA Damage* (Publications scientifiques du CIRC, No. 124), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, pp. 331–340
- Bartsch, H., Malaveille, C., Friesen, M., Kadlubar, F.F. & Vineis, P. (1992) Smoking and urinary bladder cancer: Molecular dosimetry studies in smokers of black and blond tobacco implicate aromatic amines. *Eur. J. Cancer*, **2917**, 1199–1207
- Bartsch, H., Petruzzelli, S., De Flora, S., Hietanen, E., Camus, A.-M., Castegnaro, M., Geneste, O., Camoirano, A., Saracci, R. & Giuntini, C. (1991) Carcinogen metabolism and DNA adducts in human lung tissues as affected by tobacco smoking or metabolic phenotype: a case-control study on lung cancer patients. *Mutat. Res.*, **250**, 103–114
- Bartsch, H., Petruzzelli, S., De Flora, S., Hietanen, E., Camus, A.-M., Castegnaro, M., Alexandrov, K., Rojas, M., Saracci, R. & Giuntini, C. (1992) Carcinogen metabolism in human lung tissues and the effect of tobacco smoking: results from a case-control multicentre study on lung cancer patients. *Environ. Health Persp.*, **98**, 119–124
- Boffetta, P. (1991) Aspetti epidemiologici degli inquinanti dell'area di ambienti confinati. *Riforma Med.*, **106**, 43–52
- Boffetta, P. & Saracci, R. (1992) Environmental tobacco smoke and lung cancer. *Poll. Atmosph.*, April–June, 63–66
- Boffetta, P., La Vecchia, C., Levi, F. & Lucchini, F. (1993) Mortality patterns and trends for lung cancer and other tobacco-related cancers in the Americas, 1955–1989. *Int. J. Epidemiol.* (sous presse)
- Bosch, F.X. & Cardis, E. (1991) Black tobacco and cancer: introducing an epidemiological review. *Eur. J. Cancer*, **27**, 1345–1348
- Castegnaro, M., Camus, A.-M., Schouft, A., Karjalainen, A., Anttila, S., Vainio, H. & Bartsch, H. (1992) Relationship between pulmonary DNA-adduct levels measured by ³²P-postlabelling and arylhydrocarbon hydroxylase activity in lung parenchyma of smokers and ex-smokers. In: Garrigues, P. & Lamotte, M., eds, *Polycyclic Aromatic Compounds: Synthesis, Properties, Analytical Measurements, Occurrence and Biological Effects*, New York, Londres, Gordon & Breach, pp. 969–976
- Escolar, A., González, C.A., López-Abente, G., Errezola, M., Izarzugaza, I., Nebot, M. & Riboli, E. (1993) Bladder cancer and coffee consumption in smokers and non-smokers in Spain. *Int. J. Epidemiol.*, **22**, 38–44
- Geneste, O., Camus, A.-M., Castegnaro, M., Petruzzelli, S., Macchiarini, P., Angeletti, C.A., Giuntini, C. & Bartsch, H. (1991) Comparison of pulmonary DNA-adduct levels, measured by ³²P-postlabelling and aryl hydrocarbon hydroxylase activity in lung parenchyma of smokers and ex-smokers. *Carcinogenesis*, **12**, 1301–1305
- Heseltine, E., Riboli, E., Shuker, L. & Wilbourn, J. (1992) Tobacco and cancers. In: Heller, T., Baily, L. & Pattison, S., eds, *Preventing Cancer*, Buckingham, Open University Press, pp. 112–119
- Hietanen, E., Castegnaro, M. & Bartsch, H. (1991) Inhaled carcinogens and DNA adducts. In: Sébastien, P., ed., *Mechanisms in Occupational Lung Diseases*, Paris, Publication de l'INSERM No. 203, pp. 99–109
- Liu, Q., Sasco, A.J., Riboli, E. & Hu, M.X. (1993) Indoor air pollution and lung cancer in Guangzhou, People's Republic of China. *Am. J. Epidemiol.*, **137**, 138–154
- López-Abente, G., González, C.A., Errezola, M., Escolar, A., Izarzugaza, I., Nebot, M. & Riboli, E. (1991) Inhalation pattern, tobacco type, and bladder cancer in Spain. *Am. J. Epidemiol.*, **134**, 830–839

- Malaveille, C., Hautefeuille, A., Brun, G., Vineis, P. & Bartsch, H. (1992) Substances in human urine strongly inhibit bacterial mutagenicity of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]-pyridine (PhIP) and related heterocyclic amines. *Carcinogenesis*, **13**, 2317–2320
- Mayer, J.L., Boffetta, P. & Kuroda, M.M. (1992) Comparison of questionnaire-derived and tumour registry-derived smoking histories. *Eur. J. Cancer*, **28**, 116–117
- Nair, U., Obe, G., Nair, J., Maru, G.B., Bhide, S.V., Pieper, R. & Bartsch, H. (1991) Evaluation of frequency of micronucleated cells as a marker for genotoxic effects of chewing tobacco with or without betel quid. *Mutat. Res.*, **261**, 163–168
- Nair, U.J., Obe, G., Friesen, M., Goldberg, M.T. & Bartsch, H. (1992) Role of lime in the generation of reactive oxygen species from betel-quid ingredients. *Environ. Health Persp.*, **98**, 203–205
- Parkin, D.M. & Sasco, A.J. (1993) Lung cancer. Worldwide variation in occurrence and proportion attributable to tobacco use. *Lung Cancer*, **9**, 1–16
- Peluso, M., Castegnaro, M., Malaveille, C., Friesen, M., Garren, L., Hautefeuille, A., Vineis, P., Kadlubar, F. & Bartsch, H. (1991) ³²P-Postlabelling analysis of urinary mutagens from smokers of black tobacco implicate 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) as a major DNA-damaging agent. *Carcinogenesis*, **12**, 713–717
- Rojas, M., Camus, A.-M., Alexandrov, K., Husgafvel-Pursiainen, K., Anttila, S., Vainio, H. & Bartsch, H. (1992) Stereoselective metabolism of (-)-benzo[a]pyrene-7,8-diol by human lung microsomes and peripheral blood lymphocytes: effect of smoking. *Carcinogenesis*, **13**, 929–933
- Rojas, M., Camus, A.-M., Alexandrov, K., Husgafvel-Pursiainen, K., Anttila, S., Vainio, H. & Bartsch, H. (1993) Studies on stereoselective metabolism of (-)-benzo(a)pyrene-7,8-diol by human microsomes and peripheral blood lymphocytes: effect of smoking. In: Garrigues, P. & Lamotte, M., eds, *Polycyclic Aromatic Compounds — Synthesis, Properties, Analytical Measurements, Occurrence and Biological Effects*. PAH XIII. Gordon & Breach Science Publishers, USA, pp. 681–686
- Saracci, R. & Boffetta, P. (1993) Interactions of tobacco smoking and other environmental agents. In: Samet, J., ed., *Epidemiology of Lung Cancer*, New York, Marcel Dekker (sous presse)
- Sasco, A.J. (1991) World burden of tobacco related cancer (lettre au rédacteur). *Lancet*, **338**, 123–124
- Sasco, A.J. (1992a) The world tobacco-related cancer burden: the weight of the evidence and the need for further research. In: Gupta, P.C., Hamner, J.E. & Murti, P.R., eds, *Control of Tobacco-related Cancer and Other Diseases*, Bombay, Oxford University Press, pp. 121–128
- Sasco, A.J. (1992b) Tobacco and cancer: how to react to the evidence. *Eur. J. Cancer Prev.*, **1**, 367–373
- Sasco, A.J. (1992c) Evaluation des actions en milieu scolaire : problèmes méthodologiques. In: Slama, K., Karsenty, S. & Hirsch, A., eds, *La lutte contre le tabagisme est-elle efficace ? Evaluations et perspectives*, Paris, Publication INSERM/CFES, pp. 73–79
- Sasco, A.J. (1993a) Le tabagisme des jeunes en France. Une lueur d'espoir. *Actualité et Dossier en Santé Publique*, **2**, 10–12
- Sasco, A.J. (1993b) Women and tobacco: the scale of the problem in developed countries. In: *Proceedings of the First International Conference on Women and Smoking*, Newcastle, County Down, Irlande du Nord, pp. 35–37
- Sasco, A.J. (1993c) Conséquences du tabagisme sur la mère et l'enfant. *Rev. Prat.*, **43**, 1227–1229
- Sasco, A.J. (1993d) Tendances épidémiologiques des cancers bronchiques primitifs. *Rev. Prat.*, **43**, 799–806
- Sasco, A.J. & Pobel, D. (1992) Une action éducative en milieu scolaire. In: Slama, K., Karsenty, S. & Hirsch, A., eds, *La lutte contre le tabagisme est-elle efficace ? Evaluations et perspectives*, Paris, Publication INSERM/CFES, pp. 45–55
- Sasco, A.J., Pobel, D., Grizeau, D. & Danzon, M. (1991) Evolution récente du tabagisme des jeunes en France. *Pédiatrie*, **46**, 555–560
- Sasco, A.J., Dalla-Vorgia, P. & van der Elst, P. (1992) *Comparative Study of Anti-smoking Legislation in Countries of the European Community* (Rapport technique du CIRC No. 8), Lyon, CIRC
- Sasco, A.J., Pobel, D., Benhaïm, V., de Bruin, K., Stiggelbout, A. & Tuyns, A. (1993) Smoking habits in French adolescents. *Rev. Epidémiol. Santé Pub.* (sous presse)

- Talaska, G., Schamer, M., Skipper, P., Tannenbaum, S., Caporaso, N., Unruh, L., Kadlubar, F.F., Bartsch, H. & Malaveille, C. (1991) Detection of carcinogen-DNA adducts in exfoliated urothelial cells of cigarette smokers: association with smoking, hemoglobin adducts, and urinary mutagenicity. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, **1**, 61–66
- Trédaniel, J., Zalcman, G., Boffetta, P. & Hirsch, A. (1993) Le tabagisme passif. Effets sur la santé. *Rev. Prat.*, **10**, 1230–1234
- Trédaniel, J., Boffetta, P., Saracci, R. & Hirsch, A. (1993) Exposure to environmental tobacco smoke and adult non-neoplastic diseases. *Eur. Resp. J.* (sous presse)
- Trédaniel, J., Boffetta, P., Hirsch, A. (1993) Environmental tobacco smoke and the risk of cancer in adults. *Eur. J. Cancer* (sous presse)
- Trichopoulos, D., Mollo, F., Tomatis, L., Agapitos, E., Delsedime, L., Zavitsanos, X., Kalandidi, A., Katsouyanni, K., Riboli, E. & Saracci, R. (1992) Active and passive smoking and pathologic indicators of lung cancer risk in an autopsy study. *J. Am. Med. Assoc.*, **258**, 1697–1701

2.5 Cancer des voies urinaires, néphropathie endémique des Balkans et exposition à l'ochratoxine A et à d'autres mycotoxines

La néphropathie endémique des Balkans est une maladie rénale bilatérale non inflammatoire qui affecte les populations rurales dans certaines régions de l'Europe du Sud-Est, qu'on a récemment associée à une exposition à des mycotoxines néphrotoxiques. Une incidence extrêmement élevée de tumeurs des voies urinaires dans la région endémique incite à penser qu'un agent commun est en cause, le principal candidat proposé étant l'ochratoxine A. Cet agent a été classé dans le volume 56 des Monographies du CIRC comme peut-être cancérigène pour l'homme (voir Section 2.1.1.3).

2.5.1 Epidémiologie des cancers des voies urinaires en Bulgarie

[M. Castegnaro, J. Estève et H. Bartsch; avec le concours de I.N. Chernozemsky, I. Nikolov et T. Petkova-Bocharova, Sofia (Bulgarie)]

Cette étude représente le suivi d'une étude semblable qui couvrait la période 1965–1974 (Chernozemsky *et al.*, 1977).

On a étudié les données provenant de 117 villages et bourgs de la région de Vratza. En tout, 761 cas de cancer des voies urinaires, certifiés par examen histologique, ont été identifiés : on procède à l'heure actuelle à une analyse plus poussée de 121 autres cas de cancer du rein non spécifié.

L'incidence des cancers des voies urinaires est très élevée dans 18 des villages, élevée dans 13 bourgs ou villages et est la même que pour le reste du pays dans les 86 bourgs ou villages restants. Certains villages, où prévaut une incidence très élevée, sont nouveaux sur la liste.

On étudie à présent la tendance chronologique sur toute la période étudiée (1965 à 1991).

2.5.2 Surveillance biologique de l'exposition à l'ochratoxine A chez l'homme

[M. Castegnaro et H. Bartsch; avec le concours de E. Creppy, Bordeaux (France); G. Dirheimer, Strasbourg (France); et J.H. Olsen et B. Hald, Copenhague (Danemark)]

On surveille actuellement dans trois régions de France la prévalence de l'ochratoxine A (OA) dans le sang. Dans la région lyonnaise, l'OA était plus fréquemment présente dans les zones rurales (19,4% d'échantillons positifs, 0,1–4,3 ng/ml) que dans les petites villes (13,3% d'échantillons positifs, 0,2–1,7 ng/ml) ou la Communauté urbaine de Lyon (6,1% d'échantillons positifs, 0,1–0,7 ng/ml). De même, en Alsace, on comptait 2,4 fois plus

d'échantillons positifs en zone rurale qu'en zone urbaine (33,8% contre 14%) et l'on trouve les concentrations les plus élevées en zone rurale (2,6% contre 0% au dessus de 2 ng/ml; maximum 11,8 ng/ml). Les résultats provenant d'Aquitaine sont moins nets. En ce qui concerne les échantillons dont l'origine est confirmée, on a obtenu la même distribution de la contamination, 22% des échantillons d'origine rurale étant positifs (10,4% au dessus de 2 ng/ml) contre 17,8% dans les zones urbaines (4,7% au dessus de 2 ng/ml). Dans une autre série d'échantillons de cette région, les niveaux de contamination étaient néanmoins les mêmes en milieu rural ou urbain (18,4% contre 18,9%). Il faut donc poursuivre le travail pour confirmer l'origine de ces échantillons. Ces données confirment une observation antérieure selon laquelle la prévalence de la contamination sanguine par OA est beaucoup plus faible en France qu'en Allemagne (38% maximum dans le nord de la France et 22% dans le sud contre 50 à 65% en Allemagne), et est la plus faible de tous les pays européens où de telles enquêtes ont été faites.

Une étude a débuté au Danemark dans le but de comparer la répartition géographique de l'incidence du cancer des voies urinaires (cancer du rein et/ou autres cancers non précisés de l'arbre urinaire) à celle de la néphropathie porcine épidémique.

Une réunion a eu lieu sur l'ochratoxine humaine et les pathologies apparentées (juillet 1993), dont les actes ont été publiés (Creppy *et al.*, 1993).

2.5.3 Mode d'action de l'ochratoxine A

[M. Castegnaro, J. Michelon et H. Bartsch; avec le concours de E. Creppy, Bordeaux, G. Dirheimer et A. Pfohl-Leszkowicz, Strasbourg (France); M. Goldberg, Guelph (Canada); U. Mohr, Hanovre (Allemagne); R. Schulte-Hermann, W. Huber et W. Bursch, Vienne (Autriche)]

On a mesuré le taux d'aberrations nucléiques dans des cellules exfoliées des voies urinaires de malades atteints de néphropathie endémique des Balkans ou de cancer des voies urinaires et de témoins en Bulgarie. La différence de pourcentage moyen d'aberrations nucléiques chez les malades (5,04%) et chez les témoins (4,04%) n'était pas significative. Ces deux valeurs sont toutefois beaucoup plus élevées que celles que l'on trouve généralement chez les témoins (\approx 1,5%) ou chez les malades traités par cyclophosphamide (2,63%).

Les expériences d'administration d'OA à des rats, en dose unique par voie orale, ou trois fois par semaine pendant deux ans, n'ont révélé ni lésion organique oxydante (détermination histochimique et biochimique des aldéhydes), ni mort cellulaire (examens histologiques), ni différence statistique dans le taux de prolifération des peroxysomes entre les témoins et les animaux traités par OA.

Plusieurs adduits de l'ADN, décelés dans des tumeurs des voies urinaires de malades bulgares ayant pu être exposés à de l'OA, semblent être liés aux adduits présents dans les reins de souris traitées par OA. Aucun adduit n'a été trouvé dans les reins de sujets français non atteints. Des travaux sont en cours pour confirmer ces observations dans les tissus non tumoraux de sujets ayant des antécédents d'exposition à l'OA et dans d'autres tissus tumoraux.

Une expérience de deux ans, sur des rongeurs, est à présent terminée; les coefficients de métabolisation de l'OA dans l'urine ont été mesurés et l'analyse de la fonction rénale (à Bordeaux) et de la pathologie (à Hanovre) est en cours. Les premiers résultats confirment que a) l'OA est cancérigène pour le rein chez les rats DA et Lewis; b) les mâles sont plus sensibles à la cancérigénicité de l'OA que les femelles des deux souches; c) le 2-mercaptoéthanesulfonate de sodium (Mesna) n'a réduit l'incidence tumorale dans aucune des deux souches.

2.5.4 Polymorphisme génétique et néphropathie endémique des Balkans

[M. Castegnaro, M. Lang, J.C. Béréziat, O. Geneste et J. Michelon; avec le concours de I.N. Chernozemsky et I. Nikolov, Sofia (Bulgarie); et C.R. Wolf, Edimbourg (R-U)]

Afin de vérifier la correspondance entre le phénotype et le génotype du métabolisme de la débrisoquine (DB), on a prélevé du sang chez des sujets vivant en Bulgarie dans une région à forte incidence de néphropathie endémique des Balkans (NEB) et de tumeurs des voies urinaires, la plupart d'entre eux ayant fait l'objet d'un phénotypage lors d'une étude précédente (Nikolov *et al.*, 1991). Aucune corrélation n'a été observée entre la prévalence du génotype de la DB et le risque de NEB. L'analyse génétique nous a permis de répartir la population en trois groupes : a) faibles métabolisateurs homozygotes; b) forts métabolisateurs homozygotes; et c) forts métabolisateurs hétérozygotes. Malgré l'existence d'une bonne corrélation entre le phénotype et le génotype de la DB en général, nous n'avons pas trouvé, dans cette analyse, de corrélation entre le génotype et le phénotype chez les forts métabolisateurs hétérozygotes dont 25% correspondaient à un phénotype de faibles métabolisateurs. Des travaux sont en cours pour confirmer ces observations et leur trouver une explication.

Une étude *in vivo* chez le rat a été entreprise pour déterminer le ou les isozymes du cytochrome P450 intervenant dans le métabolisme de l'OA. On n'a pas observé d'induction de la 4-hydroxylation en présence de pyrazole, ce qui exclut le CYP2E1 et 2A3.

2.5 Publications du personnel du CIRC

- Castegnaro, M. & Bartsch, H. (1992) Possible role of ochratoxin A (OA) in the etiopathogenesis of Balkan endemic nephropathy and urinary tract tumours. In: Mise, K. & Richard, J.L., eds, *Emerging Food Safety Problem Resulting from Microbial Contamination*, Tokyo, Koken Shuppan, pp. 183-196
- Castegnaro, M., Plestina, R., Dirheimer, G., Chernozemsky, I.N. & Bartsch, H., eds (1991) *Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours* (Publications scientifiques du CIRC, No. 115), Lyon, CIRC
- Castegnaro, M., Maru, V., Petkova-Bocharova, T., Nikolov, I. & Bartsch, H. (1991) Concentrations of ochratoxin A in the urine of endemic nephropathy patients and controls in Bulgaria: lack of detection of 4-hydroxyochratoxin A. In: Castegnaro *et al.* (1991) pp. 165-169
- Creppy, E.E., Betbeder, A.M., Gharbi, A., Counord, J., Castegnaro, M., Bartsch, H., Moncharmont, P., Fouillet, B., Chambon, P. & Dirheimer, G. (1991) Human ochratoxicosis in France. In: Castegnaro *et al.* (1991), pp. 145-151
- Creppy, E.E., Castegnaro, M. & Dirheimer, G. (1993) *Ochratoxicose humaine et ses pathologies* (Colloque INSERM Vol. 231), Paris, John Libbey Eurotext
- Hietanen, E., Bartsch, H., Béréziat, J.C., Castegnaro, M. & Michelon, J. (1991) Characterization of cytochrome P450 isozyme that metabolizes ochratoxin A, using metabolic inducers, inhibitors and antibodies. In: Castegnaro *et al.* (1991), pp. 297-304
- Malaveille, C., Brun, G. & Bartsch, H. (1991) Genotoxicity of ochratoxin A and structurally related compounds in *Escherichia coli* strains: studies on their mode of action. In: Castegnaro *et al.* (1991), pp. 261-266
- Manolov, G., Manolova, Y., Castegnaro, M. & Chernozemsky, I.N. (1991) Chromosomal investigations on lymphocytes of patients with Balkan endemic nephropathy and of healthy individuals after incubation of ochratoxin A *in vitro*. In: Castegnaro *et al.* (1991), pp. 267-272
- Petkova-Bocharova, T., & Castegnaro, M. (1991) Ochratoxin A in human blood in relation to Balkan endemic nephropathy and renal tumours in Bulgaria. In: Castegnaro *et al.* (1991), pp. 135-137
- Petkova-Bocarova, T., Castegnaro, M., Michelon, J. & Maru, V. (1991) Ochratoxin A and other mycotoxins in cereals from an area of Balkan endemic nephropathy and renal tumours in Bulgaria. In: Castegnaro *et al.* (1991), pp. 83-87

Autres articles cités

Chernozemsky, I.N., Stoyanov, I.S., Petkova-Bocharova, T.K., Nikolov, I.G., Stoichev, I.I., Tanchev, Y., Naidenov, D. & Kalcheva, N.D. (1977) Geographic correlation between the occurrence of endemic nephropathy and urinary tract tumours in Vratza district, Bulgaria. *Int. J. Cancer*, **19**, 1-11

Nikolov, I.G., Chernozemsky, I.N. & Idle, J.R. (1991) Genetic predisposition to Balkan endemic nephropathy: ability to hydroxylate debrisoquine as a host risk factor. In: Castegnaro *et al.* (1991), pp. 289-296

2.6 *Rôle des virus dans l'étiologie du cancer humain*

Les activités de laboratoire portant sur les virus, dans le cadre du programme sur les facteurs viraux et héréditaires de la cancérogenèse, ont été graduellement éliminés au cours de la période visée par ce rapport. Les travaux effectués en liaison avec des études épidémiologiques ont été mis à profit pour éclairer le rôle des virus dans l'étiologie de certains cancers humains et en identifier les différentes phases d'action au niveau moléculaire. Le Centre joue, depuis son origine, un rôle actif dans la recherche sur le virus d'Epstein-Barr (VEB) dans l'étiologie du lymphome de Burkitt (LB), un cancer dont l'incidence présente de grandes variations géographiques. Plus récemment a commencé l'étude des lymphomes chez les individus immunodéprimés, notamment les personnes infectées par le VIH. Le rôle du VEB dans le cancer du rhinopharynx fait aussi l'objet d'études épidémiologiques et d'études sur les substances présentes dans certaines denrées alimentaires comportant une activité VEB-inductrice (Section 2.3.13). Les autres études virales sont consacrées au virus du papillome humain, par rapport au cancer du col (Section 2.12) et au VHB par rapport au cancer du foie (Sections 2.11 et 4.1).

2.6.1 Collecte de matériel biologique en rapport avec le VEB et les lymphomes

(G. Lenoir, C. Bonnardel, M. Vuillaume et S. Pauly)

Dans le cadre de divers projets menés par le Centre, nous constituons depuis plus de 20 ans une vaste et unique collection de sérums, de tissus tumoraux et de lignées cellulaires (plus de 120 lignées cellulaires de LB sont cultivées au Centre et représentent l'une des plus vastes collections de lignées cellulaires tumorales humaines pour un cancer déterminé) qui sont utilisés dans le monde entier pour l'étude du VEB, du LB, du cancer du rhinopharynx et de la néoplasie à cellules B. Sur demande, on envoie à des instituts de différents pays des lignées cellulaires lymphoïdes, des biopsies et des sérums sous la forme de cellules vivantes ou congelées, et d'échantillons d'ADN. Il est prévu d'entretenir cette collection unique de matériel et d'en diffuser les échantillons sur demande.

2.6.2 Etudes sur les lymphomes chez les sidéens

(H.J. Delecluse et G. Lenoir; avec le concours de M. Raphaël, Paris; Programme collectif soutenu par l'Agence nationale de recherches sur le SIDA, Paris)

Le VEB peut provoquer des syndromes lymphoprolifératifs chez les sujets atteints 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, elles sont une cause fréquente de décès chez les enfants atteints d'immunodéficiences d'origine génétique. Elles sont relativement fréquentes chez les malades soumis à un traitement immunodépresseur en vue d'une greffe d'organe. C'est la détection de marqueurs du VEB dans les cellules proliférantes qui en trahit le rôle 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 sidéens dont les fonctions immunitaires sont gravement perturbées. Certains sujets séropositifs pour le VIH peuvent également faire un véritable LB présentant les translocations chromosomiques caractéristiques et, dans certains cas, sans qu'on puisse déceler les séquences du VEB dans les cellules malignes. Cela incite à penser que ni le VEB, ni l'immunodéficience à cellules T induite par le VIH ne jouent de rôle direct dans la pathogénie du lymphome de Burkitt.

Nous avons examiné 50 lymphomes associés au SIDA au niveau moléculaire afin de mieux définir leurs caractéristiques biologiques. Le LB était fréquent chez les sujets infectés par le VIH, et 50% environ de ces lymphomes contenaient des séquences du VEB (détectées par buvardage de Southern, ou par hybridation *in situ*). Chez les sidéens, certains LB adoptent un phénotype immunoblastique, reflétant l'évolution morphologique des cellules de ces lymphomes observées en culture. Ce changement de phénotype rend le diagnostic morphologique difficile (Delecluse *et al.*, 1993). On a observé la présence de l'antigène APO-1 dans les cellules lymphomateuses de phénotype lymphoblastoïde, ce qui indique que l'on pourrait envisager une apoptose médiatisée par l'anti-APO-1 pour le traitement des lymphomes liés au SIDA (Falk *et al.*, 1992).

2.6.3 Aspects moléculaires de l'immortalisation et de la transformation des cellules B induites par le VEB

[M. Cordier-Bussat, G. Lenoir et J. David-Ameline; avec le concours de G. Bornkamm, Munich (Allemagne); R. Dalla-Favera, New York (Etats-Unis d'Amérique); et E. Kieff, Boston, MA (Etats-Unis d'Amérique)]

Nos études sur le rôle de l'antigène nucléaire-2 du VEB et de la protéine membranaire latente dans la transformation maligne sont à présent terminées. Par transfection, nous avons pu montrer que la capacité de l'antigène nucléaire-2 du VEB à réguler positivement l'expression de gènes d'activation cellulaire, tels que le CD21 et le CD23, dépend du contexte cellulaire, et que l'expression de la protéine membranaire latente peut être indépendante de celle de l'antigène nucléaire-2 (Cordier-Bussat *et al.*, 1993a,b).

L'infection *in vitro* de cellules de LB par le VEB reproduisant de nombreux effets activateurs de l'infection des lymphocytes B primaires par le VEB, nos lignées cellulaires de LB infectées par le VEB *in vitro*, et d'autres lignées non infectées, ont été utilisées dans le laboratoire du Professeur E. Kieff, afin d'identifier, par hybridation soustractive, les ARNm induits. Neuf gènes ont ainsi pu être identifiés, y compris deux gènes inconnus jusqu'alors. D'après leurs séquences d'ADNc, on a pu prédire qu'ils codent pour des récepteurs peptidiques pouvant se coupler aux protéines G. Il est possible qu'ils jouent un rôle important dans la prolifération des cellules B induites par le VEB (Birkenbach *et al.*, 1993).

On s'est efforcé d'identifier le rôle éventuel d'anti-oncogènes ou de gènes tumoro-suppresseurs dans la genèse des LB par l'analyse de notre collection de cellules de LB. On a observé des délétions concernant deux régions distinctes du chromosome 6q dans plus de 20% d'une série de lymphomes (Gaidano *et al.*, 1992) et des délétions identifiées par pertes alléliques dans un grand nombre de lymphomes ont aussi été observées sur le bras long du chromosome 17.

2.6.4 Etude cas-témoins sur le cancer du rhinopharynx associé à l'infection à VEB et à l'exposition à d'autres agents en Asie du Sud-Est

[P. Pisani et D.M. Parkin; avec le concours de A. Laudico, Manille (Philippines); H.A. Pham, Hanoi (Viet Nam); et S. Sriamporn, Khon Kaen (Thaïlande)]

Une étude cas-témoins a été effectuée en milieu hospitalier sur le cancer du rhinopharynx dans le Nord-Est de la Thaïlande, région qui se caractérise par un taux d'incidence variant

entre les taux très élevés observés chez les Chinois et les taux très faibles que l'on observe dans la majeure partie du monde. Cette étude a montré que la consommation de poisson salé, de même que l'exposition des ouvriers agricoles à des poussières et des fumées comportaient un risque élevé de cancer du rhinopharynx (Sriamporn *et al.*, 1992).

On envisage d'effectuer une étude cas-témoins multicentrique dans la population de plusieurs pays d'Asie du Sud-Est afin d'élucider le rôle de la prédisposition génétique, de l'alimentation, des expositions environnementales et de l'infection par le VEB. Des contacts sont établis avec des centres collaborateurs aux Philippines, en Thaïlande et au Viet Nam, pour en préparer le protocole. Une étude pilote au Viet Nam évaluera la consommation alimentaire usuelle pour élaborer le questionnaire.

2.6.5 Etudes cas-témoins sur le sarcome de Kaposi, le lymphome non hodgkinien et le cancer du col en Afrique par rapport à l'infection à VIH

[D.M. Parkin; avec le concours de V. Beral et R. Newton, Oxford (R-U); L. Ngendahayo, Bujumbura (Burundi); P.-J. Ngilimana et B. Sindikubwabo, Butare (Rwanda)]

La première étude a démarré à Butare (Rwanda) en 1992. Tous les individus soupçonnés d'avoir une tumeur (maligne ou bénigne) sont interrogés à l'aide d'un questionnaire spécialement conçu (Figure 10) et les échantillons de sang sont prélevés pour des études sur les anticorps. Dans la première phase de l'étude, on comparera les cas de cancer concernés aux témoins constitués d'un groupe de malades d'autres cancers (sans lien avec les agents étudiés) et de patients atteints de lésions bénignes. Au fur et à mesure de l'avancement de l'étude, on recrutera des témoins non cancéreux (malades hospitalisés sans atteinte maligne et visiteurs). L'objet principal de l'étude est le sarcome de Kaposi, le lymphome non hodgkinien et le cancer du col, par rapport à une exposition probable à des maladies infectieuses à transmission sexuelle ou féco-orale.

En mai 1993, un accord a été conclu pour élargir cette étude, à l'aide d'un protocole semblable, à Bujumbura (Burundi) et à Kampala (Ouganda). Le recueil des données débutera au Burundi à l'automne 1993.

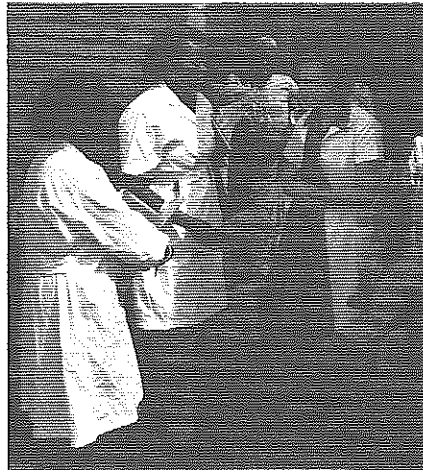


Figure 10. Recrutement d'un enfant souffrant d'un lymphome de Burkitt interrogé à l'hôpital de la mission de Gakoma (Rwanda)

2.6 Publications du personnel du CIRC

- Billaud, M., Isselbacher, K.J. & Bernards, R. (1993) A dominant-negative mutant of Max that inhibits sequence-specific DNA binding by Myc proteins. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **90**, 2739-2743
- Delecluse, H.J., Raphaël, M., Felman, P., Magaud, J.P., French Study Group of Pathology for Human Immunodeficiency Virus-associated Tumors, Abd Alsamad, I., Bornkamm, G.W. & Lenoir, G.M. (1993) Variable morphology of human immunodeficiency virus-associated lymphomas with *c-myc* rearrangements. *Blood*, **82**, 552-563
- Falk, M.H., Trauth, B.C., Debatin, K.M., Klas, C., Gregory, C.D., Rickinson, A.B., Calender, A., Lenoir, G.M., Ellwarth, J.W., Krammer, P.H. & Bornkamm, G.W. (1992) Expression of the APO-1 antigen in Burkitt's lymphoma cell lines correlates with a shift towards a lymphoblastoid phenotype. *Blood*, **79**, 3300-3306
- Gurtsevitch, V.E., Tirusov, V.S. & Lenoir, G.M. (1992) Metastatic capacity of Burkitt's lymphoma cell lines in nude mice. *Exp. Toxic. Pathol.*, **44**, 375-380
- Gurtsevitch, V., Senjata, N., Pavlish, O., Shih, J., Stepina, V., Syrtsev, A. & Lenoir, G.M. (1992) HTLV-1 positive case of ATL in Georgia (formerly USSR). *Int. J. Cancer*, **51**, 835-836
- Hamilton-Dutoit, S.J., Delecluse, H.J., Raphaël, M., Lenoir, G.M. & Pallesen, G. (1991) Detection of Epstein-Barr virus genomes in AIDS-related lymphomas: the sensitivity and specificity of in situ hybridisation compared with Southern Blot analysis. *J. Clin. Pathol.*, **44**, 676-680
- Joos, S., Falk, M.H., Lichter, P., Haluska, F.G., Henglein, B., Lenoir, G.M. & Bornkamm, G.W. (1992) Variable breakpoints in Burkitt's lymphoma cells with chromosomal t(8;14) translocation separate *c-myc* and the IGH locus up to several hundred kb. *Hum. Molec. Genet.*, **1**, 625-632
- Montesano, R. & Wild, C.P. (1993) Chemical-viral interactions in carcinogenesis. In: Iversen, O., ed., *New Frontiers in Cancer Causation*, Londres, Washington, Taylor & Francis, p. 283-299
- Parkin, D.M. & Pisani, P. (1992) The epidemiology of EBV-associated cancer. In: Thongcharoen, P. & Melnick, J.L., eds, *Virus Diseases: The Global Challenge to Health for All* (Actes du deuxième Congrès Asie-Pacifique de Virologie médicale, Bangkok, 17-22 Novembre 1991), Bangkok, Université Mahidol, pp. 165-174
- Rousselet, G., Billaud, M., Busson, P., Lenoir, G.M. & Tursz, T. (1991) CD23 and epithelial cells. In: Gordon, J., ed., *CD23. A Novel Multifunctional Regulator of the Immune System that Binds IgE* (Monographs on Allergy), Bâle, Karger, **29**, 186-195
- Sriamporn, S., Vatanasapt, V., Pisani, P., Yongchaiyudha, S. & Rungpitarangsri, V. (1992) Environmental risk factors for nasopharyngeal carcinoma: a case-control study in northeastern Thailand. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, **1**, 345-348

2.7 Les cancérogènes de formation endogène dans l'étiologie du cancer humain

L'homme est exposé à des composés *N*-nitrosés préformés, mais aussi à un grand nombre de précurseurs et d'agents nitrosants qui peuvent réagir *in vivo* pour former des composés *N*-nitrosés et diazoïques potentiellement cancérogènes. Le nitrite, le nitrate et les agents nitrosants peuvent aussi être synthétisés de façon endogène dans des réactions enzymatiques médiatisées par des bactéries, des macrophages et des neutrophiles activés. Ces deux derniers types de cellule, par l'intermédiaire de la synthétase du monoxyde d'azote (NOS), produisent le radical monoxyde d'azote qui intervient dans la cytotoxicité, et que l'on pense jouer un rôle dans la formation des nitrosamines cancérogènes, la désamination des bases de l'ADN et les lésions par oxydation. C'est ainsi que la formation endogène de composés *N*-nitrosés, les lésions de l'ADN et les mutations géniques chez l'homme peuvent intervenir dans diverses localisations du corps, comme l'estomac et les organes infectés ou enflammés de façon chronique. On a mis au point des procédures sensibles d'estimation de l'exposition de l'homme aux composés *N*-nitrosés que l'on applique dans des études écologiques et transversales.

2.7.1 Rôle de la synthétase du monoxyde d'azote dans la cancérogenèse chez l'homme

On a récemment reconnu dans le monoxyde d'azote (NO) une molécule de signalisation cellulaire essentielle qui joue un rôle de médiateur dans diverses fonctions mais peut être cytotoxique et mutagène lorsqu'elle est présente en quantité excessive. Le NO réagit rapidement avec l'anion superoxyde $O_2^{\bullet -}$ pour former du peroxydinitrite ($ONOO^-$) qui peut être lui-même toxique pour les tissus et se décomposer pour donner le radical hydroxyle (HO^{\bullet}) et du dioxyde d'azote (NO_2^{\bullet}) qui sont très réactifs et très toxiques.

2.7.1.1 Purification, caractérisation et clonage moléculaire de la synthétase du monoxyde d'azote (NOS)

[H. Ohshima, I. Brouet et T. Bandaletova; avec le concours de H. Esumi, Tokyo (Japon)]

Le NO est synthétisé enzymatiquement à partir de la L-arginine par la NO-synthétase (E.C.1.14.23). Nous avons purifié et caractérisé des formes constitutives (NOS_c) et inducibles (NOS_i), immunologiquement discernables, de la NOS, à partir de cerveau de bovins et de foie de rats respectivement traités au moyen de *Propionibacterium acnes* et de LPS (Ohshima *et al.*, 1992a,b,c; Oguchi *et al.*, 1992). Le clonage de l'ADN correspondant à la NOS_i tirée du foie de rat a récemment été effectué. L'analyse par hybridation-transfert de l'ARN a montré que le traitement des rats au moyen de *P. acnes* et de LPS induisait fortement une espèce d'ARNm, une bande unique étant décelée à environ 4,2 kb une heure après le traitement au LPS, le maximum étant atteint au bout de 3 heures.

2.7.1.2 Localisation immunohistochimique d'une forme inducible de la NO-synthétase dans des organes de rats traités par *Propionibacterium acnes* et des lipopolysaccharides (T. Bandaletova, I. Brouet et H. Ohshima)

On a étudié la localisation immunohistochimique d'une forme de NOS induite par une endotoxine, à l'aide d'un anticorps polyclonal de lapin contre l'enzyme purifiée de foie de rat (Ohshima *et al.*, 1992b). Chez les rats traités par *P. acnes* et LPS, on a pu observer une immunocoloration des macrophages, de quelques lymphocytes, des neutrophiles, et des éosinophiles dans la pulpe splénique rouge, les cellules de Kupffer, les cellules endothéliales hépatiques et les hépatocytes, les macrophages alvéolaires dans le poumon, les macrophages et les cellules endothéliales des surrénales, et des histiocytes, des éosinophiles, des mastocytes et des cellules endothéliales du côlon. On a également noté une réaction immunologique des histiocytes et des cellules endothéliales du rein; des histiocytes et des neutrophiles dans l'œsophage; des macrophages et des éosinophiles dans le duodénum; des macrophages, de certains lymphocytes et mastocytes de l'iléon, des histiocytes dans le thymus, et dans les cellules endothéliales du cœur et de l'aorte. On n'a en revanche pas décelé de réactivité immunologique dans ces organes chez les rats non traités. La coloration positive survenait dans les cellules de ces organes de rats dans les deux heures et demie suivant l'administration de LPS; leur nombre augmentait très fortement au cours des deux heures et demie suivantes, demeurait très élevé pendant encore 19 heures, puis diminuait au cours des 24 heures suivantes. Le nombre de cellules réagissant positivement avait une bonne corrélation avec l'activité de la NOS dosée biochimiquement dans les mêmes organes (Bandaletova *et al.*, 1993).

2.7.1.3 Formation accrue de N-nitrosamines et de nitrates endogènes par induction de la NO-synthétase chez des rats souffrant de traumatisme hépatique aigu provoqué par une administration de *Propionibacterium acnes* et de lipopolysaccharide (Y. Wu, I. Brouet et H. Ohshima)

Chez des rats traités par *P. acnes*, puis cinq jours plus tard par LPS, la nécrose aiguë du foie s'est accompagnée d'une induction importante d'activité de la NOS dans le foie. Les niveaux de nitrosation endogène de l'acide thiazolidine 4-carboxylique administré cinq heures après injection de LPS aux rats traités au moyen de *P. acnes* par voie intraveineuse, intrapéritonéale et orale étaient environ 5 fois, 10 fois et 8 fois supérieurs, respectivement, que chez les rats n'ayant pas été traités au moyen de *P. acnes* et de LPS, mais ayant reçu de l'acide thiazolidine 4-carboxylique par la même voie. La concentration de nitrates dans le plasma et l'activité de la NOS dans le foie, ainsi que les niveaux de nitrite et de nitrates dans le contenu gastrique, ont augmenté de façon importante après administration de LPS. L'administration simultanée de *N*-nitro-*L*-arginine (inhibiteur de la NOS) et de LPS a eu pour résultat une réduction sensible des niveaux urinaires d'acide *N*-nitroso-thiazolidine 4-carboxylique, indiquant que la nitrosation est médiatisée par la NOS. Ces résultats incitent à penser que l'induction de la NOS par infection bactérienne, parasitaire et virale pourrait résulter en une nitrosation endogène accrue, non seulement dans les tissus infectés, mais également dans l'estomac, où les nitrosamines se formeraient plus rapidement en milieu acide (Wu *et al.*, 1993a).

2.7.1.4 *Formation de nitrosamines et alkylation de l'ADN in situ dans les voies biliaires intra-hépatiques enflammées de hamsters infestés par une douve*

(H. Ohshima, T.Y. Bandaletova, I. Brouet, G. Kirby, F. Ogunbiyi, H. Bartsch, V. Vatanasapt et C.P. Wild)

Le modèle utilisé était un hamster doré qui a servi à tester l'hypothèse selon laquelle la nitrosation endogène accrue chez les sujets humains infestés par *Opisthorchis viverrini* dans le Nord-Est de la Thaïlande (où la douve du foie a été associée à un risque accru de cholangiocarcinome) est médiatisée par la NOS induite par l'infestation (Srivatanakul *et al.*, 1991). Les hamsters infestés expérimentalement par *O. viverrini* ont excrété des quantités sensiblement plus élevées de nitrates (produits d'oxydation stables de NO) dans leurs urines que les hamsters non traités ($3,64 \pm 0,86$ contre $2,64 \pm 0,60$ $\mu\text{mol/hamster/jour}$, $p < 0,001$). Après administration orale d'acide thiazolidine 4-carboxylique, rapidement nitrosable, les hamsters infectés excrétaient aussi des quantités sensiblement plus élevées d'acide *N*-nitroso-thiazolidine 4-carboxylique que les hamsters non traités ($4,27 \pm 2,20$ contre $2,33 \pm 1,13$ nmol/hamster/jour , $p < 0,01$), ce qui signifie que la nitrosation endogène est élevée chez les animaux infestés par une douve. L'activité de la NOS, mesurée dans le cytosol hépatique a également été induite de façon importante chez les hamsters infestés. La NOSi a été localisée par immunohistochimie dans le cytoplasme des macrophages et des éosinophiles dans la zone enflammée entourant les voies biliaires abritant le parasite. Une comparaison est en cours entre l'activité de la NOS et les lésions de l'ADN spécifiques à certains tissus ou cellules de ces échantillons hépatiques, lésions qui sont provoquées par oxydation, désamination ou rupture des brins de l'ADN. Pour déterminer si une surproduction de NO provoque la nitrosation d'aminopyrine pour former de la *N*-nitrosodiméthylamine, résultant dans l'alkylation de l'ADN *in situ* dans les tissus enflammés de façon chronique, on analyse à l'heure actuelle des adduits de *O*⁶- et 7-méthyldésoxyguanosine dans l'ADN hépatique par CLHP puis par radio-immunodosage et immunohistochimie.

2.7.1.5 *Présence et rôle de la NO-synthétase dans les cancers humains*

(H. Ohshima, T.Y. Bandaletova, I. Brouet, S. Calmels-Rouffet et B. Pignatelli; avec le concours d'un réseau de laboratoires collaborateurs)

On procède actuellement à la collecte d'échantillons de tumeurs de divers organes obtenus par voie chirurgicale. Les localisations retenues sont : i) celles où existe un lien entre le cancer

et une infestation parasitaire ou une infection bactérienne ou virale, à savoir, infestation par *Opisthorchis viverrini* et cancer du foie [P. Srivatanakul, Bangkok et S. Satarug, Khon Kaen (Thaïlande)], schistosomiase et cancer de la vessie [W. Anwar, Le Caire (Egypte)], infection à *Schistosoma japonicum* et cancer du côlon [J.S. Zhang, X. Zhong et Y.-T. Gao, Shangaï (Chine) et C. Hsieh, Boston (Etats-Unis d'Amérique)], et infection par *Helicobacter pylori* et cancer de l'estomac, ii) les localisations associées à une inflammation, à savoir, les tumeurs des voies urinaires [I.N. Chernozemsky, Sofia (Bulgarie)], la cirrhose alcoolique [B. Bancel, Lyon (France)] et la colite ulcéreuse et le cancer du côlon [J.F. Jeannin, Dijon (France)], et iii) les organes dans lesquels la présence d'une NOSc et d'une toxicité due au NO a été signalée, par exemple le cerveau [S. Preston-Martin, Los Angeles (Etats-Unis d'Amérique)] et le pancréas [P. Boyle, Milan (Italie)]. On procède à la comparaison de l'activité de la NOS et de l'expression de son ARNm dans les parties normales, précancéreuses et cancéreuses des spécimens. Des études pilotes ont été lancées afin d'établir une corrélation entre la présence et l'induction de la NOS et les états précancéreux, les caractéristiques des tumeurs (type histologique, invasivité, formation de métastases), le pronostic et certaines données relatives à la prolifération cellulaire.

Les premiers résultats montrent que les malades atteints de cirrhose du foie ($n=15$) excrètent des quantités sensiblement plus élevées ($p<0,05$) de nitrates ($1,29 \pm 0,2$ contre $1,08 \pm 0,24$ mmol/l) et de la somme de quatre acides *N*-nitrosaminés importants ($18,4 \pm 12,0$ contre $6,77 \pm 6,15$ $\mu\text{g/l}$) que les témoins sains ($n=12$) ce qui suggère que les cirrhotiques produisent plus de NO que les témoins. Les résultats sont confirmés par la mesure de l'activité de la NOS et l'expression de l'ARNm dans les échantillons hépatiques prélevés sur ces patients.

2.7.2 Composés *N*-nitrosés de formation endogène dans l'étiologie du cancer humain

2.7.2.1 Excrétion urinaire d'acides *N*-nitrosaminés et de nitrates chez les habitants de zones à haut risque et à faible risque de cancer du rhinopharynx en Chine méridionale [H. Ohshima, G. Bouvier, I. Brouet, P. Roy et H. Bartsch; avec le concours de G. de Thé, Paris (France) et de Y. Zeng, Beijing (Chine)]

On a testé l'hypothèse selon laquelle la synthèse endogène des nitrosamines de précurseurs alimentaires est un facteur de risque de cancer du rhinopharynx en Chine en appliquant le test à la nitrosoproline (NPRO) à des sujets vivant dans des districts à haut risque et à faible risque de cancer du rhinopharynx dans le Comté de Zhangwu dans la région de Kouang-Si, en Chine méridionale. On a collecté des échantillons d'urine de 12 heures auprès de 77 sujets : a) avant tout traitement; b) après ingestion de proline; c) après ingestion de proline et de vitamine C. La NPRO, d'autres acides *N*-nitrosaminés et des nitrates ont ensuite été dosés comme indice d'exposition à des nitrosamines préformées et de formation endogène ou à leurs précurseurs. Le niveau de NPRO après administration de proline était accru de façon importante chez les sujets provenant de la zone à haut risque ($p = 0,012$) et sensiblement réduit après ingestion de vitamine C ($p = 0,007$), mais cet effet n'a pas été observé chez les sujets provenant de la zone à faible risque. Les niveaux d'acide *N*-nitroso-thiazolidine-4-carboxylique et la somme des acides nitrosaminés chez les sujets provenant de la zone à haut risque étaient notablement réduits par l'acide ascorbique ($p<0,01$), mais n'étaient pas réduits chez les sujets provenant de la zone à faible risque. Le taux urinaire de nitrates était environ deux fois plus élevé chez les sujets provenant de la zone à haut risque et chez tous les sujets était corrélé au taux de NPRO. Ces résultats montrent avec certitude un potentiel supérieur de nitrosation endogène chez les sujets vivant dans la zone à haut risque de cancer du rhinopharynx et suggèrent l'intervention d'inhibiteurs de nitrosation dans les denrées alimentaires consommées dans la zone à faible risque. Ainsi, outre l'infection à VEB et des facteurs génétiques prédisposants, les habitudes

alimentaires qui peuvent entraîner une exposition plus forte aux nitrosamines semblent jouer un rôle dans l'étiologie du cancer du rhinopharynx (Zeng *et al.*, 1993).

2.7.2.2 *Association géographique entre l'excrétion urinaire de composés N-nitrosés et la mortalité par cancer de l'œsophage en Chine*

[H. Ohshima, B. Pignatelli et H. Bartsch; J. Boreham et R. Peto, Oxford (R-U); T.C. Campbell, Ithaca, NY (Etats-Unis d'Amérique) et Y. Wu et J. Chen, Beijing (Chine)]

Deux échantillons d'urine du matin ont été collectés auprès d'environ 60 hommes adultes dans 69 comtés de Chine, l'un après administration de proline et d'acide ascorbique, et l'autre après administration de proline seulement. On a ensuite étudié les taux d'acides N-nitrosaminés et de nitrates dans les échantillons en relation avec les taux de mortalité cumulés dans les mêmes comtés concernant les sujets âgés de 0 à 64 ans dans les années 70. Les taux de mortalité par cancer de l'œsophage étaient associés positivement et de façon significative i) aux taux urinaires de la N-nitrosoproline (NPRO) excrétée (après administration de proline et d'acide ascorbique ou de proline seulement), ii) aux taux de N-nitrososarcosine, et iii) au potentiel de nitrosation (la diminution de la concentration urinaire de NPRO ou d'autres acides N-nitrosaminés et celle de nitrates). L'excrétion urinaire de nitrates était associée à la consommation de divers légumes riches en nitrates. Dans l'étude actuelle, une corrélation modérée a été observée entre les taux de mortalité par cancer de l'œsophage dans les années 70 et l'exposition aux composés N-nitrosés. De telles corrélations ont peu de puissance pour évaluer la causalité d'une association, mais sont utiles à la formulation d'hypothèses et à la conception d'études d'épidémiologie moléculaire futures. Lorsque les données portant sur les taux de mortalité par cancer pour les années 1987 à 1989 seront disponibles, la corrélation sera réanalysée. En outre, on effectuera une analyse statistique à variables multiples à l'aide des données provenant d'une récente enquête sur la mortalité par cancer avec les indices d'exposition aux composés N-nitrosés, ainsi qu'avec des indices nutritionnels et d'autres paramètres mesurés dans l'enquête de 1989 dans les mêmes populations (Wu *et al.*, 1993b).

2.7.2.3 *Formation de nitrosoproline in vivo et autres facteurs de risque chez des enfants du Costa Rica provenant de zones à haut risque et à faible risque de cancer de l'estomac*

[H. Ohshima, B. Pignatelli, C. Malaveille, S. Teuchmann, N. Muñoz et H. Bartsch; avec le concours de R. Sierra et A. Chinnock, San José (Costa Rica)]

L'hypothèse selon laquelle la synthèse intra-gastrique des composés N-nitrosés au début de la vie joue un rôle dans la cancérogenèse gastrique a été testée par l'application du test à la NPRO pour environ 50 enfants vivant dans les zones à haut risque et à faible risque de cancer de l'estomac au Costa Rica. Les valeurs médianes de l'excrétion de NPRO dans l'urine du matin et la quantité totale de trois acides N-nitrosaminés représentaient entre 10 et 20% de celles d'adultes provenant d'autres zones à haut risque de cancer de l'estomac. La concentration urinaire de NPRO après administration de proline était plus élevée chez les enfants provenant de la zone à haut risque ($p < 0,04$), et notamment réduite après ingestion d'acide ascorbique et de proline ($p < 0,05$). Les concentrations de NPRO le jour de l'administration de proline étaient fortement corrélées aux niveaux d'excrétion de nitrates ($p < 0,001$). Ces résultats suggèrent que les composés N-nitrosés de formation intra-gastrique ou d'autres cancérogènes dérivés de nitrite pourraient être des facteurs de risque de cancer de l'estomac (Sierra *et al.*, 1993).

Les concentrations moyennes de composés N-nitrosés totaux dans un extrait aqueux (pH 2) de haricots cuits provenant des zones à haut risque et à faible risque étaient semblables. La

nitrosation acido-catalysée de l'extrait a accru la concentration des composés *N*-nitrosés totaux jusqu'à 1000 fois, mais il n'y avait là aucune différence entre les échantillons des deux zones. On a observé qu'environ 10% des extraits de haricots des deux zones manifestaient une faible génotoxicité à action directe chez *E. coli*; après nitrosation acido-catalysée, tous les échantillons étaient génotoxiques à des degrés semblables.

L'alimentation des enfants dans la zone à faible risque satisfaisait aux niveaux recommandés d'absorption d'énergie et de la plupart des nutriments sauf pour la riboflavine et le rétinol. L'alimentation des enfants de la zone à haut risque était carencée pour ce qui est de l'apport énergétique et pour tous les nutriments, sauf les protéines et la vitamine C.

Les échantillons sanguins de 276 enfants et jeunes adultes des mêmes zones n'ont pas révélé de différence significative de la prévalence des anticorps IgG ou IgA sériques dirigés contre *H. pylori* entre les deux régions (Sierra *et al.*, 1992).

2.7.3 Effet des anti-acides inhibant la sécrétion gastrique sur les concentrations intragastriques de bactéries, de composés *N*-nitrosés cancérigènes et de leurs précurseurs

[B. Pignatelli, P. Thuillier et H. Bartsch; avec le concours de J.P. Idstrom et C. Cederberg, Mölndal (Suède); E. Verdu, F. Viani, D. Armstrong, R. Fraser, H.H. Siegrist, A.L. Blum et M. Fried, Lausanne (Suisse)]

On a émis l'hypothèse que l'acidité gastrique diminuée à la suite d'un traitement anti-acide inhibant la sécrétion gastrique favorisait la prolifération de bactéries produisant du nitrite dans l'estomac, amenant peut-être la formation *in situ* de composés *N*-nitrosés cancérigènes. On a étudié l'effet de l'inhibition de la sécrétion acide par l'oméprazole sur la colonisation gastrique de bactéries réduisant les nitrates et la formation intra-gastrique de composés *N*-nitrosés. Un placebo a été administré à 14 volontaires en bonne santé pendant une semaine, à la suite de quoi ils ont reçu 20 mg d'oméprazole par jour pendant deux semaines. Le traitement par l'oméprazole a provoqué une augmentation du pH gastrique médian prédisposant à une colonisation bactérienne accrue, y compris par des bactéries réduisant les nitrates, sans que se dégage une tendance concordante quant à l'augmentation de la concentration en nitrites ou en composés *N*-nitrosés totaux. Une étude analogue est en cours sur des patients souffrant d'ulcère duodénal ou gastrique ou d'une césophagite peptique avant et après traitement par l'oméprazole ou autres anti-acides.

2.7.4 Concentrations de composés *N*-nitrosés, de génotoxines d'action directe et de leurs précurseurs dans le suc gastrique de malades souffrant ou non de lésions précancéreuses de l'estomac dans des zones à risque différent de cancer de l'estomac

[B. Pignatelli, C. Malaveille, A. Rogatko, N. Muñoz, A. Hautefeuille, P. Thuillier et H. Bartsch; avec le concours de A.T.R. Axon et G. Sobala, Leeds (R-U); F. Berger, H. De Montclos, R. Lambert et B. Moulinier, Lyon (France); P. Correa, La Nouvelle-Orléans, LA (Etats-Unis d'Amérique); et B. Ruiz, Cali (Colombie). Projet partiellement soutenu par la bourse du NIH des Etats-Unis d'Amérique N° CA 47591]

Une étude a été effectuée pour déterminer si un risque élevé de cancer de l'estomac est associé à des concentrations élevées de composés *N*-nitrosés totaux, de leurs précurseurs et de génotoxines à action directe dépendantes de la nitrosation dans le suc gastrique. Les 207 sujets étaient des malades souffrant de troubles gastriques vivant dans trois zones où le risque de cancer de l'estomac pouvait varier d'un facteur allant jusqu'à 8 en Colombie (Nariño), pays où l'incidence de cancer de l'estomac est une des plus élevées du monde, et au Royaume-Uni et en France, où ces risques sont plus faibles.

Conformément à des résultats antérieurs, un pH gastrique acide (<4) était associé fortement et de façon significative à une muqueuse gastrique normale ou à une gastrite modérée. Chez les patients ne présentant pas de lésions précancéreuses dans l'estomac, on trouvait un pH gastrique élevé beaucoup plus fréquemment en Colombie que dans les autres pays. C'est chez les malades colombiens présentant des lésions précancéreuses que la prévalence d'un pH gastrique élevé était la plus importante. Les concentrations de nitrites dans le suc gastrique étaient les plus élevées chez les malades colombiens présentant des lésions précancéreuses et chez les sujets présentant un pH gastrique supérieur à 4. Par contraste, les concentrations de composés *N*-nitrosés totaux ne différaient pas entre les pays ou entre les échantillons de suc gastrique regroupés par diagnostic histopathologique ou suivant un pH inférieur ou supérieur à 4. Les concentrations de composés *N*-nitrosés totaux augmentaient avec les concentrations de nitrites initiales dans de plus fortes proportions dans les sucs gastriques acides que dans ceux dont le pH était supérieur à 4. Les données regroupées suggèrent que la nitrosation acido-catalysée contribue au moins autant que les autres voies de nitrosation à la formation de composés *N*-nitrosés intra-gastriques.

La nitrosation *in vitro* de suc gastrique contenant un excès de nitrite de sodium à un pH de 1,5 pendant 60 minutes à 37°C accroissait la concentration des composés *N*-nitrosés totaux plusieurs milliers de fois (maximum 1330 $\mu\text{mol/l}$). Les concentrations élevées de composés *N*-nitrosés après nitrosation *in vitro* n'étaient pas associées à un risque de cancer de l'estomac plus élevé et la concentration de composés *N*-nitrosés dans le suc gastrique nitrosé n'augmentait parallèlement au pH initial que dans les échantillons provenant de France. Ces résultats suggèrent que la concentration et probablement la nature de certaines des substances présentes dans le suc gastrique sont différentes pour les sujets colombiens ou français. Après nitrosation acido-catalysée, tous les échantillons provenant de France et de Colombie ont témoigné d'une activité génotoxique qui était plus élevée quand le pH initial était supérieur à 4; c'est dans les échantillons colombiens que l'on a relevé la génotoxicité la plus élevée. Ainsi, les patients provenant de la zone du risque le plus élevé de cancer de l'estomac avaient les concentrations les plus élevées de précurseurs de génotoxines dépendantes de la nitrosation.

Ces résultats ne confirment pas l'idée que les concentrations de composés *N*-nitrosés totaux sont élevées chez les sujets présentant des lésions précancéreuses de l'estomac ou qui vivent dans une zone à haut risque de cancer de l'estomac, mais concordent avec l'idée selon laquelle les mutagènes à action directe formés dans l'estomac à partir des nitrites (nitrosamides ou composés de diazonium) jouent un rôle dans l'étiologie du cancer de l'estomac (Pignatelli *et al.*, 1993a, b). D'autres types de lésions de l'ADN peuvent concourir à ce risque, comme les altérations oxydatives provoquées par des macrophages activés dans l'infection chronique par *Helicobacter pylori* : ce phénomène est en cours d'étude.

2.7.5 Caractérisation des cancérogènes et/ou des mutagènes d'origine alimentaire formés à partir de nitrites dans les zones à haut risque de cancer de l'estomac

(B. Pignatelli, C. Malaveille, C.S. Chen, M. Friesen, A. Hautefeuille, P. Thuillier et H. Bartsch)

La forte mortalité par cancer de l'estomac dans la province chinoise du Fujian est attribuée à la consommation de certains aliments fermentés et salés à base de poisson, comme la sauce de poisson. Le chromotest du SOS a révélé une faible activité des échantillons de sauce après nitrosation. Dans des extraits d'échantillons de sauce de poisson à l'acétate d'éthyle, on a pu identifier deux composés phénoliques (acide *para*-hydroxyphénylacétique et acide *para*-hydroxybenzoïque) qui, après nitrosation, produisaient des génotoxines à action directe (Chen *et al.* 1992). Leurs dérivés nitrosés produisaient 30% de la génotoxicité des échantillons

de sauce de poisson nitrosés soumis à l'étude. On a démontré que la nitrosation de ces substances phénoliques produisaient des dérivés génotoxiques du diazonium.

2.7.6 La production bactérienne de monoxyde d'azote joue un rôle de médiateur dans la production de nitrosamines

(S. Calmels-Rouffet, H. Ohshima et H. Bartsch)

On a associé chez l'homme, du point de vue épidémiologique, les infections bactériennes à un risque accru de cancer de l'estomac, de la vessie et du col de l'utérus. Nous avons purifié l'enzyme nitrosante de micro-organismes dénitrifiants isolés de suc gastrique humain (Calmels *et al.*, 1990). Il semble qu'une c,d-heme-nitrite-réductase connue catalyse la formation de composés *N*-nitrosés cancérigènes par l'intermédiaire de la production de NO, pour les raisons suivantes : a) les anticorps polyclonaux dirigés contre la c,d-heme-nitrite-réductase de *Pseudomonas aeruginosa* reconnaissent fortement l'enzyme nitrosante purifiée, b) le spectre ultra-violet de l'enzyme nitrosante purifiée est identique à celui qui est signalé pour la forme oxydée de la c,d-heme-nitrite-réductase; c) la séquence des acides aminés *N*-terminaux de notre enzyme présente une forte homologie avec celle de la c,d-heme-nitrite-réductase de *P. aeruginosa*; et d) les études par la technique de résonance paramagnétique électronique de l'enzyme, en présence de nitrite et d'ester éthylique de l'acide diéthylthiocarbamique, donnaient un signal caractéristique pour un complexe [Fe-S-NO] qu'on a déjà signalé pour la c,d-heme-nitrite-réductase de *P. aeruginosa*. Des études sont en cours pour confirmer cette identification.

2.7.7 Rôle de l'infection et de l'inflammation chronique des voies urinaires dans l'étiologie du cancer de la vessie : mise au point d'un modèle animal

(S. Calmels-Rouffet, H. Ohshima, B. Pignatelli et H. Bartsch)

Pour étudier le rôle de l'infection et de l'inflammation des voies urinaires dans l'étiologie du cancer de la vessie, un modèle a été développé à l'aide de rats Sprague-Dawley, dont l'agent infectieux est *Proteus morganii*.

L'excrétion urinaire de nitrite et de nitrate a considérablement augmenté chez les rats infectés par rapport aux témoins. Le traitement des rats infectés par la *N*-nitro-arginine, inhibiteur connu de la NOS, a sensiblement réduit l'excrétion urinaire de nitrite et de nitrate par rapport aux rats infectés non traités. La différence reflète la production de NO par des macrophages activés. Après administration de morpholine, on a constaté de grandes augmentations de l'excrétion urinaire de *N*-nitrosomorpholine chez les rats infectés par rapport aux témoins.

On a analysé des tissus vésicaux à la recherche de protéines oxydées et de l'expression d'enzymes anti-oxydantes (catalase, superoxyde-dismutase) et de NOS. Les taux de protéines oxydées étaient six fois plus élevés dans les tissus vésicaux de rats infectés par rapport aux témoins. L'expression d'enzymes oxydantes et de NOS était également plus élevée dans les tissus vésicaux des rats infectés.

2.7 Publications du personnel du CIRC

- Ahotupa, M., Béréziat, J.-C., Mäntylä, E. & Bartsch, H. (1993) Dietary fat- and phenobarbital-induced alterations in hepatic antioxidant functions of mice. *Carcinogenesis* (sous presse)
- Aitio, M.L., Hietanen, E., Béréziat, J.-C., Arvela, P. & Bartsch, H. (1992) Drug metabolism in rats with cancer induced by *N*-nitrosodiethylamine and phenobarbital. *Pharmacology & Toxicology*, **70**, 468-474
- Bandaletova, T., Brouet, I., Bartsch, H., Sugimura, T., Esumi, H. & Ohshima, H. (1993) Immunohistochemical localization of an inducible form of nitric oxide synthase in various organs of rats treated with *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide. *APMIS*, **101**, 330-336

- Bartsch, H., Ohshima, H., Pignatelli, B. & Calmels, S. (1992) Endogenously formed *N*-nitroso compounds and nitrosating agents in human cancer etiology. *Pharmacogenetics*, **2**, 272-277
- Bartsch, H., Pignatelli, B., Calmels, S. & Ohshima, H. (1993) Inhibition of nitrosation. In: Bronzetti, G., Hayatsu, H., DeFlora, S., Waters, M.D. & Shankel, D.M., eds, *Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms, III*, New York, Plenum (sous presse)
- Calmels, S., Dalla Venezia, N. & Bartsch, H. (1990) Isolation of an enzyme catalyzing nitrosamine formation in *Pseudomonas aeruginosa* and *Neisseria muscosae*. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **171**, 655-660
- Chen, C.S., Pignatelli, B., Malaveille, C., Bouvier, G., Shuker, D., Hautefeuille, A., Zhang, R.F. & Bartsch, H. (1992) Levels of direct-acting mutagens, total *N*-nitroso compounds in nitrosated fermented fish products, consumed in a high-risk area for gastric cancer in Southern China. *Mutat. Res.*, **265**, 211-221
- Chen, C.S., Pignatelli, B., Malaveille, C., Bouvier, G., Shuker, D., Hautefeuille, A., Zhang, R.F. & Bartsch, H. (1992) Levels of direct-acting mutagens, total *N*-nitroso compounds and tumour-promoter-like substances in fermented fish products, consumed in a high-risk area for gastric cancer in Southern China. In: O'Neill, I.K. & Bartsch, H., eds, *N-Nitroso Compounds: Biological Mechanisms, Exposures and Cancer Etiology* (Rapport technique du CIRC No. 11), Lyon, CIRC
- Hietanen, E. & Bartsch, H. (1992) Gastrointestinal cancers: role of nitrosamines and free radicals. *Eur. J. Cancer Prevention*, **1** (Supplément 3), 51-54
- Idris, A.M., Nair, J., Friesen, M., Ohshima, H., Brouet, I., Faustman, E.M. & Bartsch, H. (1992) Carcinogenic tobacco-specific nitrosamines are present at unusually high levels in the saliva of oral snuff users in Sudan. *Carcinogenesis*, **13**, 1001-1005
- Iida, S., Ohshima, H., Oguchi, S., Hata, T., Suzuki, H., Kawasaki, H. & Esumi, H. (1992) Identification of inducible Ca^{2+} /calmodulin-dependent nitric oxide synthase in the liver of rats with an experimental massive hepatic necrosis. *J. Biol. Chem.*, **267**, 25385-25388
- Knight, T., Pinastu, R., Palli, D., Cocco, P., Leach S., Packer, P., Innarilli, R., Manca, P., Møller, H. & Forman, D. (1992) Nitrate and *N*-nitrosoproline excretion in two Italian regions with contrasting rates of gastric cancer: the role of nitrate and other factors in endogenous nitrosation. *Int. J. Cancer*, **50**, 736-739
- Kyrtopoulos, S.A., Pignatelli, B., Karkanias, G., Golematis, B. & Estève, J. (1991) Studies in gastric carcinogenesis. V. The effects of ascorbic acid on *N*-nitroso compound formation in human gastric juice *in vivo* and *in vitro*. *Carcinogenesis*, **12**, 1371-1376
- Oguchi, S., Iida, S., Adachi, H. & Esumi, H. (1992) Induction of Ca^{2+} /calmodulin-dependent NO synthase in various organs of rats by *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide treatment. *FEBS Letters*, **308**, 22-25
- Ohshima, H., Calmels, S., Pignatelli, B., Vincent, P. & Bartsch, H. (1987) *N*-Nitrosamine formation in urinary-tract infections. In: Bartsch, H., O'Neill, I.K. & Schulte-Hermann, R., eds, *The Relevance of N-Nitroso Compounds to Human Cancer: Exposures and Mechanisms* (Publications scientifiques du CIRC, No. 84), Lyon, CIRC, pp. 384-390
- Ohshima, H., Oguchi, S., Adachi, H., Iida, S., Suzuki, H., Sugimura, T. & Esumi, H. (1992a) Purification of nitric oxide synthase from bovine brain: immunological characterization and tissue distribution. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **183**, 238-244
- Ohshima, H., Brouet, I., Bandaletova, T., Adachi, H., Oguchi, S., Iida, S., Kurashima, Y., Morishita, Y., Sugimura, T. & Esumi, H. (1992b) Polyclonal antibody against an inducible form of nitric oxide synthase purified from rats treated with *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **187**, 1291-1297
- Ohshima, H., Oguchi, S., Adachi, H., Iida, S., Suzuki, H., Sugimura, T. & Esumi, H. (1992c) Both Ca^{2+} /calmodulin-dependent and independent nitric oxide synthase are induced in the liver of rats treated with *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide. In: Moncada, S., Hibbs, J.B., Jr & Marletta, M.A., eds, *Biology of Nitric Oxide*, Colchester, Portland Press, pp. 138-140

- Ohshima, H., Tsuda, M., Adachi, H., Ogura, T., Sugimura, T. & Esumi, H. (1992) L-Arginine-dependent formation of *N*-nitrosamines by the cytosol of macrophages activated with lipopolysaccharide and interferon- γ . *Carcinogenesis*, **12**, 1217-1220
- Pignatelli, B., Malaveille, C., Rogatko, A., Hautefeuille, A., Thuillier, P., Muñoz, N., Moulinier, B., Berger, F., De Montclos, H., Lambert, R., Correa, P., Ruiz, B., Sobala, G., Schorah, C. & Bartsch, H. (1992) Levels of *N*-nitroso compounds, precursors and nitrosation-dependent mutagens in human gastric juice as related to stomach pH and pathology. In: O'Neill, I.K. & Bartsch, H., eds, *N-Nitroso Compounds: Biological Mechanisms, Exposures and Cancer Etiology* (Rapport technique du CIRC No. 11), Lyon, CIRC
- Pignatelli, B., Malaveille, C., Rogatko, A., Hautefeuille, A., Thuillier, P., Muñoz, N., Moulinier, B., Berger, F., De Montclos, H., Lambert, R., Correa, P., Ruiz, B., Sobala, G.M., Schorah, C.J., Axon, A.T.R. & Bartsch, H. (1993a) Mutagens, *N*-nitroso compounds and their precursors in gastric juice from patients with and without precancerous lesions of the stomach. *Eur. J. Cancer* (sous presse)
- Pignatelli, B., Malaveille, C. & Bartsch, H. (1993b) Intragastric mutagens and altered anti-oxidant defense in gastric cancer etiology. *Eur. J. Cancer Prev.*, **2** (Supplément 1), 1-2
- Shuker, D.E.G. & Bartsch, H. (1993) DNA adducts of nitrosamines. In: Hemminki, K. et al. *DNA Adducts: Identification and Biological Significance* (Publications scientifiques du CIRC, No. 125), Lyon, Centre international de recherche sur le cancer (sous presse)
- Sierra, R., Chinnock, A., Ohshima, H., Pignatelli, B., Malaveille, C., Gamboa, C., Teuchmann, S., Muñoz, N. & Bartsch, H. (1993) In vivo nitrosoproline formation and other risk factors in Costa Rican children from high- and low-risk areas for gastric cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* (sous presse)
- Sobala, G.M., Pignatelli, B., Schorah, C.J., Bartsch, H., Sanderson, M., Dixon, M.F., Shires, S., King, R.F.G. & Axon, A.T.R. (1991) Levels of nitrite, nitrate, *N*-nitroso compounds, ascorbic acid and total bile acids in gastric juice of patients with and without precancerous conditions of the stomach. *Carcinogenesis*, **12**, 193-198
- Srivatanakul, P., Ohshima, H., Khlai, M., Parkin, D.M., Sukaryodhin, S., Brouet, I. & Bartsch, H. (1991) *Opisthorchis viverrini* infestation and endogenous nitrosamines as risk factors for cholangiocarcinoma in Thailand. *Int. J. Cancer*, **48**, 821-825
- Wu, Y., Brouet, I., Calmels, S., Bartsch, H. & Ohshima, H. (1993a) Increased endogenous *N*-nitrosamine and nitrate formation by induction of nitric oxide synthase in rats with acute hepatic injury caused by *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide administration. *Carcinogenesis*, **14**, 7-10
- Wu, Y., Chen, J., Ohshima, H., Pignatelli, B., Bornham, J., Li, T., Campbell, T.C., Peto, R. & Bartsch, H. (1993b) Geographic association between urinary excretion of *N*-nitroso compounds and oesophageal cancer mortality in China. *Int. J. Cancer*, **54**, 713-719
- Zeng, Y., Ohshima, H., Bouvier, G., Roy, P., Ming, Y., Brouet, I., de-Thé, G. & Bartsch, H. (1993) Urinary excretion of nitrosamino acids and nitrate by inhabitants of high- and low-risk areas for nasopharyngeal carcinoma in southern China. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **2**, 195-200

2.8 Lésions de l'ADN et cancer

Les lésions de l'ADN ont été clairement associées au processus de la cancérogenèse; les adduits formés entre les cancérogènes et l'ADN, lorsqu'ils ne sont pas réparés, peuvent entraîner des mutations génétiques qui peuvent aboutir à une perte de contrôle de la croissance et de la prolifération cellulaire. Les études que mène le CIRC s'intéressent particulièrement à la réunion d'informations favorisant l'identification de causes spécifiques du cancer et de marqueurs des premiers stades du processus de la cancérogenèse qui seront mis à profit dans la recherche épidémiologique et dans les études de prévention.

Les études des lésions de l'ADN aux gènes tumoro-suppresseurs p53 par rapport au cancer sur des localisations spécifiques sont décrites à la Section 2.9 (cancer de l'œsophage), à la Section 2.10 (cancer de l'estomac), et les études de l'activation des oncogènes *ras* à la Section 2.9 (cancer de l'œsophage).

Les différences des capacités à réparer les lésions de l'ADN peuvent amener des variations individuelles de la prédisposition aux effets de certains cancérrogènes, phénomènes décrits à la Section 3.2.

Les mutations des gènes codant pour les protéines de la conexine qui forment les jonctions intercellulaires sont décrites dans la Section 2.16.1. La Section 5.1 s'intéresse à la formation et aux méthodes de détection des adduits de l'ADN.

2.8.1 Recherche de mutations spécifiques d'un cancérrogène donné au niveau des oncogènes et des gènes tumoro-suppresseurs avant l'apparition de la tumeur

(H. Nakazawa, A. Loktionov, O. Bertrand, J.-C. Lozano, N. Martel et H. Yamasaki)

De nombreux faits expérimentaux incitent à penser qu'il est possible de mettre en évidence, sur l'ADN des tumeurs, des empreintes spécifiques de tel ou tel cancérrogène (Yamasaki *et al.*, 1993) et cela même avant que les cellules ne se soient transformées (Nakazawa *et al.*, 1992). Par la recherche et la mesure, avant apparition de la tumeur, d'altérations génétiques spécifiques d'un cancérrogène donné, on pourrait non seulement obtenir des renseignements sur les mécanismes moléculaires de la cancérogenèse multistade, mais aussi disposer de moyens de mesure biologiquement valables de l'exposition à ce cancérrogène (Yamasaki *et al.*, 1993). C'est pourquoi nous poursuivons la mise au point de méthodes sensibles pour la mise en évidence de mutations spécifiques au niveau des gènes *ras* et *p53*, en travaillant sur des modèles de culture cellulaire, sur des animaux de laboratoire et sur des biopsies d'origine humaine.

2.8.1.1 Mise en évidence de mutations cancérogéno-spécifiques au niveau du gène *ras* dans des cellules BALB/c 3T3 avant et après transformation cellulaire

Après exposition de cellules BALB/c 3T3 à du 7,12-diméthylbenz[*a*]anthracène (DMBA), nous sommes en mesure de mettre en évidence une transversion A à T au niveau du 61ème codon du gène *H-ras* ainsi que du gène *K-ras* (Nakazawa *et al.*, 1990). Nous avons montré que les cellules qui contiennent cette mutation du *K-ras* sont capables de se transformer, étant donné que son expression est plus importante que celle du *H-ras* (Nakazawa *et al.*, 1992). Selon nous, ce type de mécanisme pourrait expliquer en partie pourquoi des tumeurs affectant des tissus différents présentent différents types d'oncogènes.

Pour développer cette méthode et l'appliquer au projet relatif aux deuxièmes cancers après chimiothérapie (voir Section 2.8.5), nous avons commencé à étudier la gamme de mutations produite par un agent chimiothérapique, le cisplatine. Nous avons observé qu'après transformation de cellules 3T3 par le cisplatine, deux foyers transformés sur sept contenaient une transversion de A à T au niveau du codon 58 du gène *K-ras* (Lozano *et al.*, 1992). Bien que cette mutation au niveau du codon 58 du gène *ras* soit très rare, on l'a observée dans des tumeurs cutanées murines induites par le cisplatine, mais au niveau du gène *H-ras* plutôt qu'au niveau du gène *K-ras*. On élabore actuellement une méthode qui permettra de déceler les mutations au niveau du codon 58 du gène *ras* en utilisant des réactions d'amplification génique (par la polymérase ou la ligase) dans des populations cellulaires exposées à du cisplatine avant apparition de la transformation.

2.8.1.2 Détection précoce des mutations du gène *ras* produites par le DMBA *in vivo*

Les tumeurs cutanées de la souris induites par le DMBA contiennent généralement une transversion de A à T au niveau du 61ème codon du gène *H-ras*, quel que soit le type d'agent tumoro-promoteur employé. Toutefois, l'injection sous-cutanée de DMBA a provoqué l'apparition de fibrosarcomes contenant la même mutation mais cette fois, au niveau du gène *K-ras* (Tableau 9). Il y a au moins deux explications possibles à cette différence entre les

papillomes et les fibrosarcomes : a) le DMBA induit une mutation du H-*ras* dans les kératinocytes et une mutation du K-*ras* dans les fibroblastes; b) le DMBA induit des mutations au niveau des deux gènes *ras* dans les deux types de cellules mais chaque type de cellule recrute un gène *ras* différent pour le processus de cancérogenèse. On pourrait vérifier cette hypothèse si l'on était en mesure de mettre en évidence les mutations du gène *ras* avant que la tumeur n'apparaisse. En utilisant une méthode d'amplification génique basée sur la polymérase avec une amorce spécifique de l'allèle mutant, nous pouvons déceler la transversion de A à T au niveau du 61ème codon des gènes *ras* à la fréquence de 10^{-4} à 10^{-5} , mais nous n'avons pas observé de mutation affectant l'un ou l'autre des gènes *ras* dans les kératinocytes ou les fibroblastes des souris exposées au DMBA. Nous continuons à améliorer la sensibilité de notre méthode.

Tableau 9. Mutations différentielles du gène *ras* mises en évidence dans de papillomes/carcinomes cutanés et des fibrosarcomes induits par du DMBA chez la souris

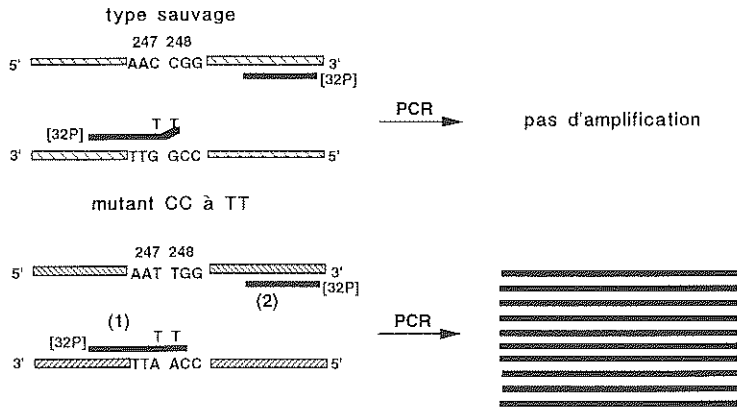
	Mutation A ¹⁸¹ à T	
	H- <i>ras</i> (Nbre positifs/Nbre testés)	K- <i>ras</i>
Papillomes/carcinomes	8/11	0/11
Fibrosarcomes	0/9	9/9

2.8.1.3 *Détection de mutations UV-spécifiques au niveau du gène p53 dans la peau humaine normale*

[B.K. Armstrong; avec le concours de D. English et P. Randell, Nedlands (Australie)]

Il y a mutation des gènes p53 dans de nombreux cancers de la peau chez l'homme (Brash *et al.*, 1991) ainsi que dans des tumeurs cutanées murines induites par le rayonnement ultra-violet (Kress *et al.*, 1992) et le type de mutation se révèle être spécifique du rayonnement UV. Pour préciser le lien qui existe entre l'exposition aux UV et la mutation du gène p53, nous nous sommes efforcés de déceler les mutations UV-spécifiques, avant apparition de la tumeur, au moyen d'une méthode sensible permettant de déceler les mutations CC à TT au niveau des codons 245 et 247/8 du gène p53. La présence de ces mutations spécifiques a été signalée dans des tumeurs cutanées et peut s'expliquer par les mécanismes bien connus de la mutagenèse provoquée par les UV (Brash *et al.*, 1991). Nous avons mis au point deux méthodes qui permettent d'amplifier de manière spécifique les allèles mutants, l'une basée sur la PCR et l'autre sur la LCR (Ligase Chain Reaction) (Figure 11). Ces méthodes ont été utilisées pour déceler des mutations de CC à TT spécifiques au rayonnement UV au niveau du gène p53 dans des cultures de cellules cutanées humaines exposées à des UV-B. Nous avons décelé des mutations de base en tandem CC à TT au niveau des codons 245 et 247/8 dans les cellules cutanées humaines en culture exposées aux UV-B. L'induction de la mutation était liée à la dose dans tous les types de cellules cutanées examinés, c'est-à-dire des fibroblastes, des kératinocytes et des mélanocytes. Toutefois, on n'a pu déceler les mutations dans des cellules ayant subi quelques repiquages après exposition aux UV (Figure 12), ce qui incite à penser que la détection de ces mutations était tributaire d'une expansion sélective des cellules contenant le gène p53 muté. On a trouvé davantage de mutations dans des cellules de xeroderma pigmentosum groupe complémentaire A exposées aux UV que dans les cellules normales. Ces résultats semblent indiquer que les UV induisent directement la mutation CC à TT du gène p53 et que les cellules qui contiennent ces mutations ont une aptitude à la multiplication clonale sélective, ce qui militerait en faveur de leur rôle dans la cancérogenèse cutanée humaine.

a) amplification génique par la polymérase (PCR)



b) amplification génique par la ligase (LCR)

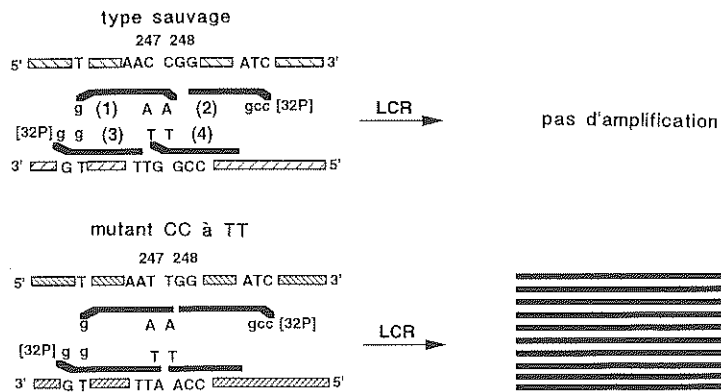


Figure 11. Amplification de l'ADN spécifique de l'allèle mutant CC à TT par a) la PCR; et b) la LCR. Ces techniques sont conçues pour n'amplifier que les allèles mutants CC à TT.

Nous avons appliqué les mêmes méthodes à la recherche de mutations du gène p53 dans des biopsies de peau humaine normale effectuées sur des Australiens atteints d'un cancer de la peau. Dans 65% des biopsies effectuées sur des territoires cutanés exposés au soleil, on a trouvé des mutations CC à TT au niveau du codon 245, du codon 247/8 ou des deux à la fois, la mutation n'étant présente que dans un seul échantillon sur 20 provenant de territoires cutanés non exposés. La Figure 13 présente les données fournies par les études utilisant la LCR. Aucune des 15 biopsies de peau saine non exposée ou exposée par intermittence au soleil et provenant de volontaires résidant en France n'était porteuse de ces mutations. Nos résultats donnent donc à penser que le rayonnement UV solaire induit au niveau du gène p53 des mutations spécifiques qui sont associées au cancer cutané chez l'homme. La mesure de ces mutations pourrait constituer une évaluation biologiquement valable de l'exposition au rayonnement UV chez l'homme et permettre peut-être de prévoir le risque de cancer cutané (Nakazawa, *et al.*, 1993).

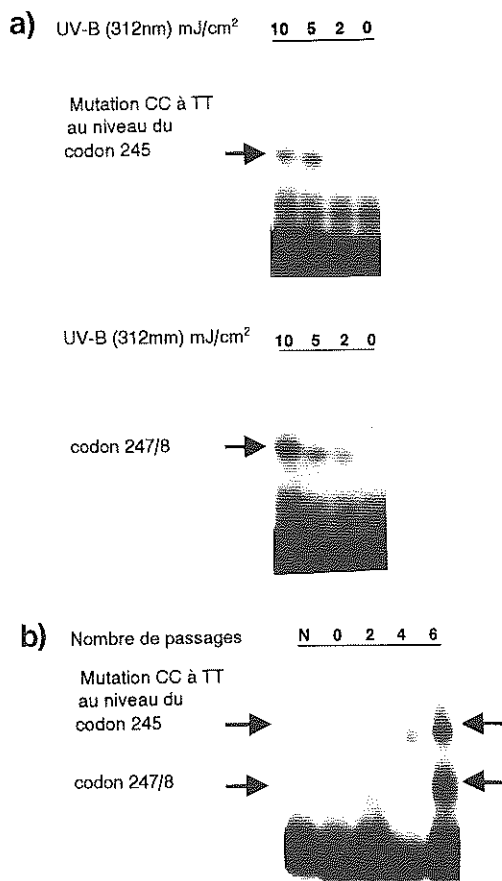


Figure 12. Détection de mutations CC à TT du p53 au niveau des codons 245 et 247/8 dans des kératinocytes humains en culture exposés aux UV-B

a) analyse dose-réponse des allèles spécifiques par PCR

b) les kératinocytes étaient exposés aux UV-B (10mJ/m²) au second passage. L'ADN a été isolé après certains passages et soumis à LCR allèle-spécifique.

Noter qu'il a fallu au moins quatre passages après exposition aux UV pour déceler les mutations.

2.8.2 Mutations au niveau des gènes ras et p53 dans des tumeurs œsophagiennes induites chez le rat par la N-nitrosométhylbenzylamine

(J.-C. Lozano, H. Nakazawa, N. Martel, M.-P. Cros, J.R.P. Cabral et H. Yamasaki)

Afin d'examiner si les mutations du gène p53 observées dans les cancers de l'œsophage chez l'homme sont imputables à des cancérogènes déterminés, nous avons analysé les modifications génétiques produites dans des tumeurs œsophagiennes de rat, par la N-nitrosométhylbenzylamine (NMBA) que l'on soupçonne de provoquer des cancers de l'œsophage chez l'homme.

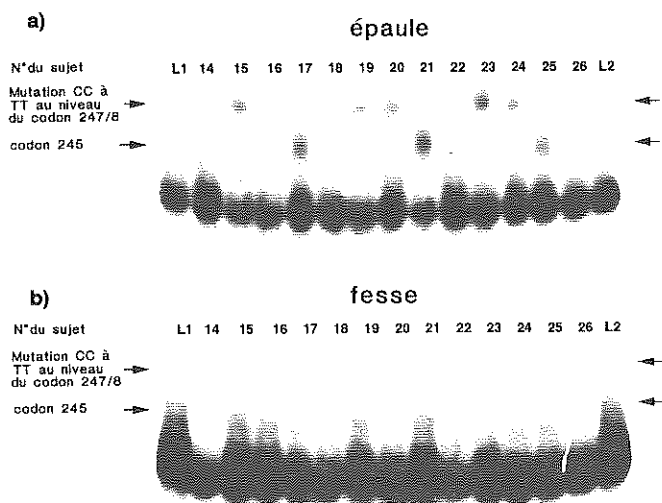


Figure 13. Mise en évidence de mutations CC à TT du p53 par LCR allèle-spécifique dans des biopsies de peau normale prélevée dans des régions cutanées exposées et non exposées au soleil, sur les mêmes individus.

Deux biopsies à l'emporte-pièce (une de l'épaule et l'autre de la fesse) de peau normale ont été prélevées sur chacun des 16 malades australiens consultant un service de dermatologie. Noter que de nombreux échantillons provenant de régions exposées au soleil, et non de régions non exposées, contenaient la mutation.

Nous avons observé une forte prévalence de mutations ponctuelles au niveau des gènes *H-ras* et *p53* dans les papillomes œsophagiens induits par la NMBA, chez des rats BDVI et Fischer 344, avec des mutations GGA → GAA (prévisibles d'après ce que l'on sait du mécanisme d'action de la NMBA) au niveau du codon 12 du *H-ras*, dans environ la moitié des papillomes provenant de chaque souche de rats à des doses respectives de 5,0 et 2,5 mg/kg (Tableau 10). On a observé dans 36% des papillomes de chaque souche, des mutations du *p53* consistant principalement en transitions G à A et C à T. On n'a pas trouvé de point chaud au niveau des codons ou des exons du gène *p53* et les deux papillomes présentaient des mutations doubles au niveau de ce gène. La forte prévalence de la mutation G à A au niveau du gène *H-ras* contraste avec ce que l'on observe dans les tumeurs humaines, dans lesquelles on ne constate pas de mutation du *ras* et cela incite à penser, soit que la biologie de la cancérogenèse œsophagienne est différente chez l'homme et le rat, soit que les nitrosamines ne constituent pas le principal facteur étiologique du cancer de l'œsophage chez l'homme.

Tableau 10. Incidence des mutations du gène *H-ras* dans des papillomes œsophagiens induits par la NMBA chez des rats BDVI et F344

Dose de NMBA	rat BDVI			rat F 344		
	M	F	Total	M	F	Total
2,5 mg/kg	7/10	4/10	11/20 (55%)	4/10	6/1	10/20(50%)
5 mg/kg	5/13	6/13	11/26 (42%)	5/8	7/10	12/18(66%)
	12/23 (52%)	10/23 (43%)	22/46 (48%)	9/18(50%)	13/20(65%)	22/38(58%)

2.8.3 Activation du gène *ras* dans les cancers du foie induits par le chlorure de vinyle chez l'homme et le rat

[A. Barbin et H. Bartsch; avec le concours de M.-J. Marion, O. Froment, C. Trépo et J.-C. Contassot, Lyon (France). Soutenu par un contrat passé avec le Groupe de Recherche sur les Hépatites, Cirrhoses et Cancers du Foie (INSERM, Lyon) et Elf-Atochem (Paris)]

Chez l'homme et les rongeurs, les angiosarcomes du foie et divers autres types de tumeurs, notamment les carcinomes hépatocellulaires chez les rongeurs, sont associés à l'exposition au chlorure de vinyle (CV).

Une étude antérieure portant sur des angiosarcomes du foie chez l'homme a révélé, dans six tumeurs sur sept, une activation du gène *K-ras*, s'effectuant par l'intermédiaire d'une transition GC → AT au niveau de la deuxième base du codon 13 (Marion *et al.*, 1991). D'autres échantillons d'angiosarcomes de foie humain associés à une exposition au CV ont été analysés par amplification à la PCR, hybridation oligonucléotidique allélo-spécifique et séquençage direct de l'ADN tumoral. Outre la transition GC → AT au niveau du codon 13, on a observé une transversion GC → TA au niveau de la deuxième base du codon 12 du gène *K-ras* dans plusieurs de ces tumeurs. Les deux types de substitutions de paires de bases correspondent à la spécificité mutationnelle prévisible $N^2,3$ -éthénoguanine et/ou $3,N^4$ -éthénocytosine, ce qui vient étayer l'hypothèse selon laquelle ces éthénobases constituent des lésions déterminantes dans la cancérogenèse induite par le CV chez l'homme (voir Section 5.1.1).

On a également étudié l'activation du *ras* dans deux carcinomes hépatocellulaires et cinq angiosarcomes provenant de rats Sprague-Dawley exposés à du CV. L'ADN tumoral amplifié par la PCR a été analysé à la recherche des mutations activantes au niveau des codons 12, 13 et 61 des gènes *H-ras*, *K-ras* et *N-ras*. L'hybridation oligonucléotidique allélo-spécifique n'a pas révélé de mutations au niveau des exons 1 et 2 du *K-ras* ni au niveau de l'exon 1 du *H-ras* dans ces sept tumeurs. En revanche, le séquençage direct et l'hybridation précitée ont permis de mettre en évidence une transversion AT → TA au niveau de la deuxième base du codon 61 du *H-ras* dans les deux carcinomes hépatocellulaires. La présence d'un gène *H-ras* activé a été confirmée par transfection de cellules NIH-3T3 et analyse par buvardage de Southern.

Selon la souche, on a observé chez les rats deux ou trois pseudo-gènes *N-ras*, *N-ras-A* (homologue au gène humain *N-ras*), *N-ras-B* et *N-ras-C*. Ces gènes présentent des variations de séquence, notamment au niveau de l'exon 1. Nous procédons par clonage pour étudier les séquences du gène *N-ras* dans l'ADN de tissus normaux de rats non traités ainsi que les mutations de ce gène dans l'ADN tumoral d'animaux exposés à du CV. L'ADN provenant des rats Sprague-Dawley non traités contenait les séquences du *N-ras* A, B et C dans respectivement 26%, 26% et 14% des clones. En outre, on a observé une variante de la séquence du *N-ras* B dans 14% de ces clones, ce qui montre que l'exon 1 du *N-ras* B présente un polymorphisme chez les rats Sprague-Dawley. D'autres séquences variantes apparaissent à basse fréquence, ce qui implique des modifications dans les nucléotides au niveau des codons 8, 15, 18 ou 24 des *N-ras* A, B et C. Dans deux angiosarcomes, on a observé la présence d'un gène *N-ras* muté, dans un cas avec une transition GC → AT au niveau du codon 13, dans l'autre avec une transversion AT → CG au niveau du codon 36. La présence d'un gène *N-ras* transformant dans ces tumeurs a été confirmée par transfection de cellules NIH 3T3 puis analyse par buvardage de Southern de l'ADN transformé.

Dans les autres tumeurs du foie, on a observé des mutations au niveau du codon 18 des *N-ras* B et C. Ces mutations n'apparaissent pas dans l'ADN non tumoral, mais il reste à établir le rapport avec la cancérogenèse induite par le CV.

2.8.4 Modifications du p53 dans les tumeurs de sujets exposés à des cancérrogènes dans l'industrie et ayant des antécédents tabagiques reconnus

[M. Hollstein, G. Martel-Place et A. Estève; avec le concours de C.C. Harris et T. Léman, Bethesda (Etats-Unis d'Amérique); I. Kusters, et M.-J. Marion, Lyon (France); J. Lewalter, Leverkusen (Allemagne); P. Vineis, Turin (Italie)]

Dans certains cancers humains, les mutations qui se produisent au niveau du gène tumoro-suppresseur p53 semblent attribuables à l'exposition à un cancérrogène déterminé, encore que les données à l'appui de cette hypothèse restent limitées (Hsu *et al.*, 1991; Ozturk *et al.*, 1992; Bartsch *et al.*, 1991; Suzuki *et al.*, 1992). Nous avons récemment orienté nos recherches sur deux types de cancers pour lesquels le risque est élevé lorsqu'il y a exposition dans des circonstances précises à des substances connues pour avoir des effets cancérogènes et mutagènes chez l'homme; il s'agit : i) du cancer de la vessie chez les travailleurs des industries des colorants qui sont essentiellement exposés à la benzidine et à ses analogues, et ii) des hémangiosarcomes chez les travailleurs exposés au chlorure de vinyle.

2.8.4.1 Tumeurs de la vessie

Pour tenter d'élucider le rôle des lésions du gène tumoro-suppresseur p53 dans la formation des tumeurs vésicales nous avons, dans un premier temps, étudié par voie immunocytochimique des collections de tumeurs réséquées sur des travailleurs exposés à des colorants dérivés de la benzidine. Les antécédents tabagiques de ces patients ont été notés et l'on dispose, aux fins de comparaison, de tumeurs provenant de fumeurs non exposés à des colorants industriels. Au total, on a examiné 30 cas, dont environ la moitié présente une accumulation de protéine p53 dans le noyau, ce qui témoigne d'une altération du gène (Figure 14). Nous procédons actuellement à la microdissection des cellules tumorales provenant de coupes histologiques et au séquençage du gène p53.

2.8.4.2 Hémangiosarcome

Au moment où nous effectuons nos travaux, on ne savait pas si la disparition de la fonction du p53 pouvait jouer un rôle dans l'apparition des angiosarcomes chez l'homme et, si oui, quel était le mécanisme à la base de cette disparition. On a décrit dans les sarcomes (os et tissus mous) un autre mécanisme de perte de cette fonction par mutation ponctuelle, mécanisme qui ne semble pas se produire avec une fréquence notable dans les épithéliomas. Cette voie de cancérogenèse comporte l'amplification de l'oncogène *mdm2*, dont le produit est susceptible de se fixer sur la protéine p53 et de l'inactiver. Nous avons examiné quatre angiosarcomes et un carcinome hépatocellulaire provenant de travailleurs de l'industrie fortement exposés au chlorure de vinyle (CV), à la recherche d'indices de ces mécanismes. Alors que le nombre de copies géniques du *mdm2* était normal dans tous les cas, nous avons observé, dans deux angiosarcomes, des mutations ponctuelles A → T au sein de la séquence codante du p53 qui se traduisent par une modification de la séquence d'acides aminés de la protéine. Il est donc possible d'analyser un grand nombre de tumeurs hépatiques provenant de travailleurs ayant des antécédents d'exposition au CV pour obtenir le spectre mutationnel de ce cancérrogène, ce qui permettrait de disposer de données intéressantes sur les mécanismes de l'induction de tumeurs par des cancérrogènes mutagènes.

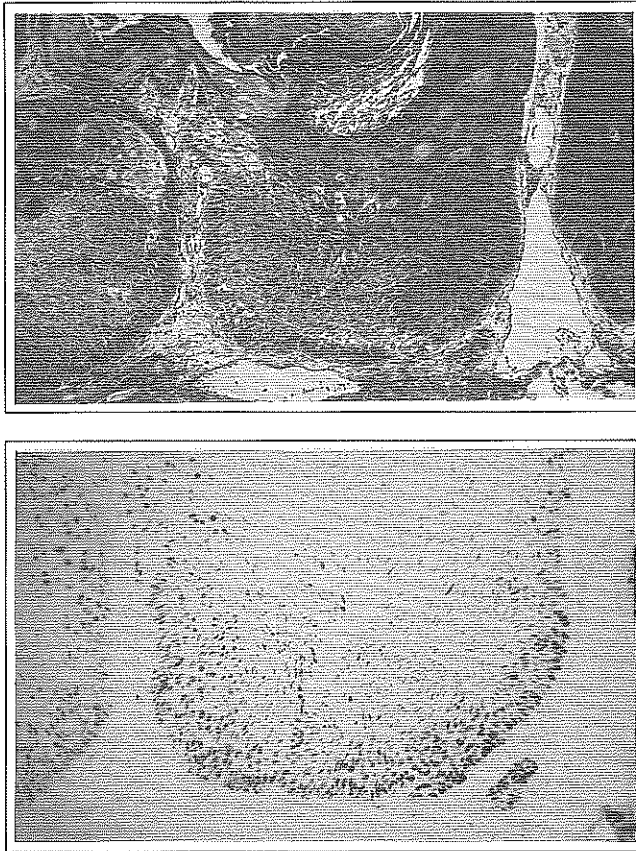


Figure 14. Coloration par l'éosine (en haut) et détection immunohistochimique de la protéine p53 (en bas) au moyen de l'immunsérum polyclonal CM-1 dans un carcinome vésical.

2.8.5 Deuxièmes cancers à la suite d'une chimiothérapie

2.8.5.1 *Etudes épidémiologiques sur les deuxièmes cancers*

[J. Estève, P. Boffetta et A. Arslan; avec le concours de D. Assouline, Lyon (France); P. Band, Vancouver (Canada); J. Bell, Sutton (Royaume-Uni); V. Blair, Manchester (R-U); N.W. Choi, Winnipeg (Canada); E.A. Clarke et S.B. Sutcliffe, Toronto (Canada); N.E. Day, Cambridge (R-U); P. Fraser, Londres (R-U); C. Garton, Leicester (R-U); H. Hakama et S. Karjalainen, Helsinki (Finlande); M. Henry-Amar, Caen (France); H. Host et F. Langmark, Oslo (Norvège); J. Kaldor, Sydney (Australie); B. Kittelmann et W. Staneczak, Berlin (Allemagne); M. Koch, Edmonton (Canada); F. Neal, Sheffield (R-U); D. Pedersen, Aarhus (Danemark); D. Peters, Leeds (R-U); F. Pettersson et B. Zaren, Stockholm (Suède); V. Pompe-Kirn, Ljubljana (Slovénie); P. Prior, Birmingham (R-U); H.H. Storm, Copenhague (Danemark) et M. Stovall, Houston, TX (Etats-Unis d'Amérique)]

Les études sur la leucémie après traitement pour une maladie de Hodgkin ou un cancer de l'ovaire et sur le cancer de la vessie après traitement pour un cancer de l'ovaire étant achevées, on a effectué une autre étude cas-témoins sur le cancer du poumon.

Une étude portant sur des patients traités pour un Hodgkin (Kaldor *et al.*, 1992) a montré que le risque de cancer du poumon était accru chez ceux qui avaient subi uniquement une chimiothérapie (RR 2,1, IC à 95%, 1,0–4,2) par rapport à ceux qui n'avaient subi qu'une radiothérapie. Les malades ayant subi à la fois une radiothérapie et une chimiothérapie présentaient le même risque que ceux qui n'avaient eu qu'une radiothérapie. Il n'y avait pas de lien entre le nombre total de cycles de chimiothérapie et l'accroissement du risque chez les malades traités uniquement par radiothérapie : l'accroissement du risque était lié à la dose estimative de rayonnement aux poumons.

On a mené une étude pilote du risque de cancer de l'endomètre chez les femmes traitées au tamoxifène pour cancer du sein (voir Section 2.13.4).

2.8.5.2 *Les marqueurs de lésions de l'ADN et le risque d'un deuxième cancer chez les malades atteints d'un Hodgkin*

[P. Boffetta, C. Wild, H. Yamasaki, R. Montesano, H. Nakasawa, J. Hall et R. Saracci; avec le concours de P. Boyle, Milan (Italie); T. Cerny, Berne (Suisse); M. Dicato (Luxembourg); D. English, Perth (Australie); K. Hemminki et G. Juliusson, Stockholm (Suède); M. Henry-Amar, Caen (France); J. Kaldor, Sydney (Australie); S. Karjalainen, Tampere (Finlande); K. Katsouyanni, S. Kyrtopoulos et S. Pangalis, Athènes (Grèce); Y. Kobayashi, Tokyo (Japon); S. Kvinnsland, Oslo (Norvège); F. Levi, Lausanne (Suisse); J. Lopez, Barcelone (Espagne); J. Martin-Moreno, Madrid (Espagne); I. Plesko, Bratislava (République slovaque); F. Rilke, Milan (Italie); E. Sedkackova (République tchèque); L. Simonato, Padoue (Italie); H. Strom, Copenhague (Danemark); A. Swerdlow, Londres (R-U); F. Van Leeuwen, Amsterdam (Pays-Bas); A. Van Oosterom, Edegem (Belgique); L. Vatten, Trondheim (Norvège); et J. Walewski, Varsovie (Pologne)]

On est en train d'organiser une collaboration à l'intérieur d'un groupe de grands hôpitaux qui traitent des malades atteints d'un Hodgkin. Tous les patients de chaque hôpital chez qui l'on a diagnostiqué cette maladie feront l'objet d'un suivi prospectif afin de déterminer comment ils ont réagi au traitement et de voir s'ils ont fait une deuxième affection maligne, en particulier une leucémie, un lymphome non hodgkinien ou un cancer du poumon. Parallèlement à l'enregistrement du premier et du deuxième cancer, chaque malade subira une prise de sang immédiatement après le diagnostic, puis pendant et après le traitement afin de rechercher d'éventuels marqueurs de lésions de l'ADN.

2.8.5.3 *Etude des lésions de l'ADN après une chimiothérapie pour un cancer du testicule*

[P. Boffetta, J. Hall, C.P. Wild, H. Yamasaki et R. Saracci; avec le concours de D. Bron, Bruxelles (Belgique); A.M.J. Fichtinger-Schepman Rijswijk (Pays-Bas); A. Horwich, Surrey (R-U); J. Kaldor, Sydney (Australie); A. Natarajan, Leyde (Pays-Bas); P. Roy, Lyon (France); et R. Somers, Amsterdam (Pays-Bas)]

Les effets cytotoxiques et cancérogènes des agents alkylants utilisés en chimiothérapie s'expliquent probablement, pour l'essentiel, par une réaction entre ces agents et l'ADN cellulaire. Une étude en collaboration a été mise sur pied afin de doser les adduits du cisplatine et de l'ADN chez les malades traités pour un cancer du testicule et de déterminer dans quelle mesure le taux d'adduits peut aider à prévoir l'issue clinique de la chimiothérapie.

Cette étude s'effectue parallèlement à un essai clinique du cisplatine pour le traitement du cancer testiculaire mené par les groupes d'étude des cancers génito-urinaires de l'Organisation européenne pour la recherche cancérologique et le traitement du cancer ainsi que le *Medical Research Council* du Royaume-Uni. On procède au dosage des adduits de l'ADN et de l'hémoglobine chez des malades atteints de cancer du testicule et les résultats obtenus seront analysés par rapport à la réaction à la chimiothérapie.

2.8.6 Recherche des adduits de méthylation de l'ADN après exposition à des agents méthylants environnementaux

[C.P. Wild, F. Bianchini et D. Shuker; avec le concours de J. Cuzick, Londres (Royaume-Uni)]

L'exposition à divers cancérogènes de l'environnement ainsi que certains processus cellulaires endogènes conduisent à la formation d'adduits de méthylation de l'ADN, par exemple la *O*⁶-méthyl-désoxyguanosine (*O*⁶-MedG) et la 7-méthyl-désoxyguanosine (7-MedG). Le but de ces études est d'améliorer les méthodes existantes et de les appliquer à la recherche et au dosage de la 7-méthylguanine (7-MeGua) et d'autres adduits de méthylation de l'ADN dans les tissus humains et animaux. Une fois l'adduit libéré sélectivement de l'ADN par hydrolyse thermique, il est purifié par voie immunologique sur colonne d'affinité puis dosé par CLHP avec détection électrochimique. Cette dernière technique permet une limite de détection de 0,1 pmol d'adduit et complète les méthodes chromatographiques et immunologiques utilisées antérieurement.

Initialement, on avait constaté que les échantillons de pancréas humain présentaient une forte teneur en 7-MeGua. En fait, l'autolyse de ces échantillons avait provoqué la contamination de l'adduit par de la 7-méthylguanosine provenant de l'ARN. Le problème a été résolu en purifiant l'ADN avec de l'hydroxyapatite. Les teneurs alors relevées dans l'ADN pancréatique, égales à 4,6–6,7 pmol de 7-MeGua par mol de guanine se sont révélées semblables à celles relevées dans des poumons humains (0,1–7 pmol par μ mol de guanine). Cette méthode est donc suffisamment sensible pour permettre de déceler la 7-MeGua dans les tissus humains et on l'utilise maintenant dans des études pilotes sur les lésions de l'ADN chez des cancéreux soumis à une chimiothérapie par des agents alkylants (voir Section 2.8.5).

Il est proposé d'utiliser l'ADN des cellules sanguines périphériques pour quantifier l'exposition aux agents méthylants chez les populations humaines exposées à un risque élevé de certains cancers pour lesquels on soupçonne ces agents méthylants de constituer des facteurs étiologiques de risque (par exemple le cancer de l'œsophage) (voir Section 2.9.2). Afin de déterminer la validité de cette méthode, on a exposé des animaux de laboratoire à des agents méthylants d'organotropisme varié, à savoir la nitrosodiméthylamine (NDMA) (foie), la 1,2-diméthylhydrazine (côlon), la 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) (poumon) et la *N*-nitrosométhylbenzylamine (œsophage). On a examiné les concentrations de 7-MeGua 16 heures après le traitement dans l'ADN de chaque organe-cible, du foie et des cellules sanguines périphériques, en étudiant également la modulation des enzymes de réparation spécifiques des lésions alkylantes de l'ADN dans ces mêmes tissus. Pour chaque agent méthylant, on a relevé, dans l'ADN des cellules sanguines périphériques, la présence d'une quantité de 7-MeGua liée à la dose, mais le rapport entre l'ADN de l'organe-cible et l'ADN des cellules sanguines périphériques variait sensiblement d'un composé à l'autre (Figure 15). Pour la dose la plus forte étudiée, ce rapport était de 3,3 pour la NNK, de 8,6 pour la 1,2-diméthylhydrazine, de 50,5 pour la NDMA et de 297 pour la *N*-nitrosométhylbenzylamine. Ces résultats montrent que la présence de 7-MeGua dans les cellules sanguines périphériques traduit la formation d'adduits de méthylation de l'ADN dans des

organes-cibles déterminés et prouve donc qu'il y a eu exposition, sans qu'on ait toutefois établi de relation générale entre les taux d'adduits dans les cellules sanguines et les organes-cibles.

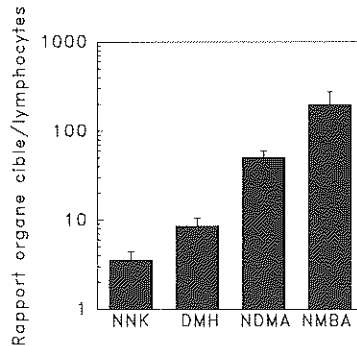


Figure 15. Rapport des taux de 7-méthylguanine dans les organes-cibles et dans les leucocytes après traitement par divers cancérogènes méthylants, à la dose la plus forte utilisée.

NNK, 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone;

DMH, 1,2-diméthylhydrazine; NDMA, *N*-nitrosodiméthylamine;

NMBA, *N*-nitroso-*N*-méthylbenzylamine.

2.8.7 Prédiction du pouvoir cancérogène des produits chimiques génotoxiques

[A. Barbin, J. Nair et H. Bartsch; avec le concours de E. Vogel, Leyde (Pays-Bas).
Projet soutenu par un contrat passé avec la Commission des Communautés européennes (STEP-CT91-0145)]

La corrélation linéaire que l'on avait observée antérieurement entre le pouvoir cancérogène (les valeurs de la TD_{50}) des agents alkylants monofonctionnels à action directe et leur constante s de Swain-Scott (Barbin et Bartsch, 1989; Vogel *et al.*, 1990), ne s'applique pas aux procancérogènes. Pour établir une relation plus générale applicable à la fois aux agents à action directe et aux procancérogènes, nous avons calculé l'indice de liaison covalente (ILC) de ces composés. L'ILC constitue une mesure de la liaison covalente entre des composés cancérogènes et l'ADN du foie de rongeur, après administration d'une dose unique ou d'un traitement de brève durée (Lutz, 1979). En général, on prend en considération l'ensemble des liaisons ou la quantité d'un adduit important comme la 7-alkylguanine.

En nous basant sur des données publiées, nous avons calculé ou recalculé (sur la base de données nouvelles) l'ILC d'une série de 17 agents alkylants monofonctionnels, contenant à la fois des substances à action directe et des procancérogènes, à savoir :

la *N*-nitroso-2-hydroxyéthylurée (HNU); la *N*-éthyl-*N*-nitrosourée (ENU); la *N*-méthyl-*N*-nitrosourée (MNU); la *N*-méthyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (MNG); la *N*-nitrosodiéthylamine (NDEA); la *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA); la 1,2-diméthylhydrazine (DMH); la streptozotocine (SZT); la procarbazine (PC); le sulfate de diméthyle (DMS); le sulfate de diéthyle (DES); le méthane sulfonate d'éthyle (EMS); le méthane sulfonate de méthyle (MMS); le 1-phényl-3,3-diméthyltriazène (PDMT); le diméthyle phosphate de 2,2 dichlorovinyle (DDVP ou dichlorvos); l'oxyde d'éthylène (EO) et l'oxyde de propylène (PO).

Outre des agents méthylants et éthylants, cette série comporte deux agents hydroxyéthylants (HNU, EO) et un agent hydroxypropylant (PO). La valeur de l'ILC pour la 7-alkylguanine, exprimée par la quantité initiale de 7-alkylguanine formée dans l'ADN du foie, en pmol d'adduit.(mg ADN)⁻¹.(mmol de composé administré)⁻¹.(kg bw)⁻¹, allait de 0,42 à 4940.

Comme on pense que les effets cancérogènes des agents alkylants monofonctionnels résultent de la formation de bases O-alkylées dans l'ADN, principalement de O⁶-alkylguanine, nous avons également calculé l'ILC pour l'O⁶-alkylguanine. Etant donné la vitesse à laquelle s'effectue la réparation, le taux initial de O⁶-alkylguanine formée dans l'ADN hépatique ne peut pas être mesuré avec précision. On a donc dû le déduire de la valeur de l'ILC pour la 7-alkylguanine, en utilisant la relation linéaire suivante entre le rapport de l'O⁶-alkylguanine à la 7-alkylguanine et la valeur de la constante s :

$$\log(O^6/N7) = -3,786s + 0,7633$$

Cette corrélation a été établie à partir des données publiées sur l'ENU, la MNU, la MNNG, le DES, le EMS, le MMS et le DMS. L'ILC des 17 agents de la série allait de 0,00176 à 248 pour l'O⁶-alkylguanine.

Le taux initial de 7-alkylguanine dans l'ADN hépatique était mal corrélé (r=0,52) avec le pouvoir cancérogène des agents alkylants monofonctionnels chez le rongeur. En revanche, on observait une bonne corrélation (r=0,81) entre l'ILC pour l'O⁶-alkylguanine et le pouvoir cancérogène de ces agents (Figure 16). En utilisant l'ILC pour l'O⁶-alkylguanine à la place de la valeur de s on dispose donc, pour cette classe d'agents alkylants monofonctionnels, d'une relation structure-activité quantitative plus générale qui s'applique également aux procancérogènes.

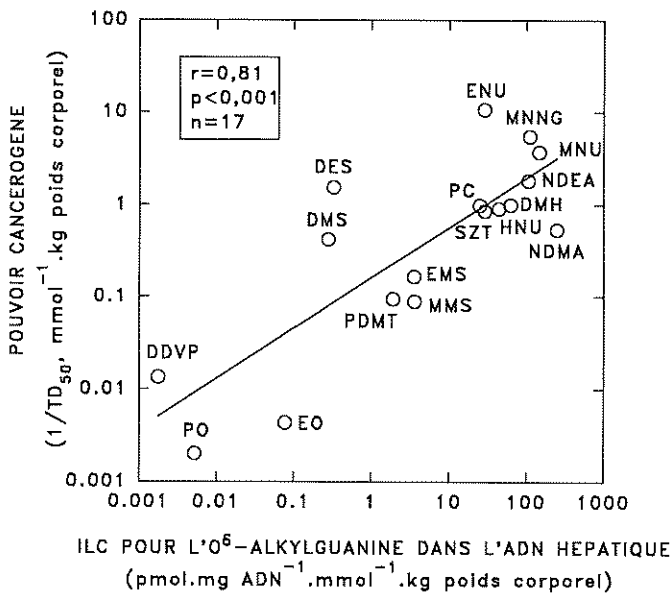


Figure 16. Corrélation entre le pouvoir cancérogène d'agents alkylants monofonctionnels chez le rongeur et le taux initial d'O⁶-alkylguanine dans l'ADN hépatique

2.8 Publications du personnel du CIRC

Barbin, A. & Bartsch, H. (1989) Nucleophilic selectivity as a determinant of carcinogenic potency (TD₅₀) in rodents: a comparison of mono- and bifunctional alkylating agents and vinyl chloride metabolites. *Mutat. Res.*, 215, 95-106

Bennett, W.P., Hollstein, M.C., Hsu, I.C., Sidransky, D., Lane, D.P., Vogelstein, B. & Harris, C.C. (1992) Mutational spectra and immunohistochemical analyses of p53 in human cancers. *Chest*, 101, 19S-20S

- Bianchini, F., Montesano, R., Shuker, D.E.G., Cuzick, J. & Wild, C.P. (1993) Quantification of 7-methyldeoxyguanosine using immunoaffinity purification and HPLC with electrochemical detection. *Carcinogenesis*, **14**, 1677-1682
- Harris, C.C. & Hollstein, M.C. (1992) p53 tumor suppressor gene. In: DeVita, V., Hellman, S. & Rosenberg, S., eds, *Updates, Cancer, Principles and Practices of Oncology*, Philadelphia, Lippincott, pp. 1-12
- Hollstein, M., Sidransky, D., Vogelstein, B. & Harris, C.C. (1991) p53 mutations in human cancers. *Science*, **253**, 49-53
- Hollstein, M., Soussi, T. & Thomas, G. (1993) p53 gene alterations in human tumors: perspectives for cancer control. In: Kurstak, E., ed., *Genes in Medical Diagnosis and Therapy*, New York, Bâle, Marcel Dekker (sous presse)
- Lozano, J.C., Nakazawa, H., Martel, N., Galiana, C. & Yamasaki, H. (1992) Cisplatin-induced mutation spectrum of *ras* oncogenes in mouse BALB/c 3T3 cells transformed foci and its possible implication in second cancer formation. *Ann. Oncol.*, **3** (Suppl. 5), No. 35, p. 9
- Lozano, J.C., Nakazawa, H., Cros, M.P., Cabral, J.R.P. & Yamasaki, H. (1993) G to A mutations in p53 and *H-ras* genes in oesophageal papillomas induced by methylbenzyl nitrosamine in two strains of rats. *Mol. Carcinog.* (sous presse)
- Nakazawa, H., Aguelon, A.-M. & Yamasaki, H. (1990) Relationship between chemically induced Ha-ras mutation and transformation of BALB/c 3T3 cells: Evidence for chemical-specific activation and cell type-specific recruitment of oncogene in transformation. *Mol. Carcinog.*, **3**, 202-209
- Nakazawa, H., Aguelon, A.M. & Yamasaki, H. (1992) Identification and quantification of a carcinogen-induced molecular initiation event in cell transformation. *Oncogene*, **7**, 2295-2301
- Nakazawa, H., English, D., Randell, P.L., Nakazawa, K., Martel, N., Armstrong, B.K. & Yamasaki, H. (1993) UV and skin cancer; specific p53 gene mutation in normal skin as a biologically relevant exposure measurement. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (sous presse)
- Van Benthem, J., Wild, C.P., Vermeulen, E., Den Engelse, L. & Scherer, E. (1991) Immunocytochemical localization of DNA adducts induced by a single dose of *N*-nitroso-*N*-methylbenzylamine in target and non-target tissues of tumor formation in the rat. *Carcinogenesis*, **12**, 1831-1837
- Van Benthem, J., Vermeulen, E., Winterwerp, H.H.K., Wild, C.P., Scherer, E. & Den Engelse, L. (1992) Accumulation of *O*6- and 7-methylguanine in DNA of *N*-nitroso-*N*-methylbenzylamine-induced carcinogenesis. *Carcinogenesis*, **13**, 2101-2105
- Vogel, E.W., Barbin, A., Nivard, M.J.M. & Bartsch, H. (1990) Nucleophilic selectivity of alkylating agents and their hypermutability in *Drosophila* as predictors of carcinogenic potency in rodents. *Carcinogenesis*, **11**, 2211-2217
- Yamasaki, H., Galiana, C. & Nakazawa, H. (1993) Do genetic alterations found in tumours reflect exposure to carcinogens? In: Iversen, O.H., ed., *Cancer Causation: Exploring New Frontiers*, Londres, Washington, Taylor & Francis, pp. 153-166

Autres articles cités

- Brash, D.E., Rudolph, J.A., Simon, J.A., Lin, A., McKenna, G.J., Baden, H.P., Halperin, A.J. & Ponten, J. (1991) A role of sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 10124-10128
- Hsu, I.C., Metcalf, R.A., Sun, T., Welsh, J., Wang, N.J. & Harris, C.C. (1991) p53 gene mutational hotspot in human hepatocellular carcinomas from Qidong, China. *Nature*, **350**, 427-428
- Kaldor, J.M., Day, N.E., Bell, J., Clarke, E.A., Langmark, F., Karjalainen, S., Band, P., Pedersen, D., Choi, W., Blair, V., Henry-Amar, M., Prior, P., Assouline, D., Pompe-Kirn, V., Cartwright, R.A., Koch, M., Arslan, A., Fraser, P., Sutcliffe, S.B., Host, H., Hakama, M. & Stovall, M. (1992) Lung cancer following Hodgkin's disease: a case-control study. *Int. J. Cancer*, **52**, 677-681
- Kress, S., Sutter, C., Strickland, P.T., Mukhtar, H., Schweizer, J. & Schwarz, M. (1992) Carcinogen-specific mutational pattern in the p53 gene in ultraviolet B radiation-induced squamous cell carcinomas of mouse skin. *Cancer Res.*, **52**, 6400-6403

- Lutz, W.K. (1979) *In vivo* covalent binding of organic chemicals to DNA as a quantitative indicator in the process of chemical carcinogenesis. *Mutat. Res.*, **65**, 289-356
- Marion, M.-J., Froment, O. & Trépo, C. (1991) Activation of Ki-ras gene by point mutation in human liver angiosarcoma associated with vinyl chloride exposure. *Mol. Carcinog.*, **4**, 450-454
- Ozturk, M. & collaborators (1991) p53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. *Lancet*, **338**, 1356-1359
- Suzuki, H., Takahashi, T., Kuroishi, T., Suyama, M., Ariyoshi, Y., Takahashi, T. & Ueda, R. (1992) p53 mutations in non-small cell lung cancer in Japan: association between mutations and smoking. *Cancer Res.*, **92**, 734-736

2.9 Cancer de l'œsophage

2.9.1 Etudes cas-témoins sur le cancer de l'œsophage chez des populations à haut risque en Amérique latine

[N. Muñoz, X. Castellsagué, M. Rosato et M. Benz; avec le concours de R. Castelletto et J. Iscovich, La Plata (Argentine); E. de Stefani, Montevideo (Uruguay); P.A. Rolón, Asunción (Paraguay); et C. Victora, Pelotas (Brésil)]

Cinq études cas-témoins ont été menées en Argentine, au Brésil, au Paraguay et en Uruguay (deux études) dans le but précis d'étudier le rôle de la consommation de maté bouillant dans le cancer de l'œsophage. Outre l'alcool et le tabac, dans lesquels on reconnaît les principaux facteurs de risque de ce cancer dans tous les pays, on a relevé que la consommation de maté bouillant avait un effet significatif au Paraguay et en Uruguay, mais qu'elle était sans rapport significatif avec ce cancer au Brésil, voire sans rapport du tout en Argentine (Victora *et al.*, 1987; de Stefani *et al.*, 1990; Castelletto *et al.*, 1992).

Les premiers résultats d'une analyse globale portant sur les résultats des cinq études à laquelle ont participé 830 cas et 1779 témoins, ont montré que la consommation de maté bouillant avait un effet plus marqué chez les femmes et chez les personnes buvant pas ou peu d'alcool. Aucune différence significative n'a été relevée dans l'effet des divers facteurs de risque sur les différents segments de l'œsophage.

2.9.2 Les altérations génétiques dans le cancer de l'œsophage

[M. Hollstein, Y.-Y. Liang, A. Estève, G. Martel-Planche, N. Lyandrat et M. Laval; avec le concours de C.C. Harris et W.P. Bennett, Bethesda (Etats-Unis d'Amérique); Li Peri, Montevideo (Uruguay); et S.H. Lu, Beijing (Chine); A.-M. Mandard, Caen (France); A. Ruol et A. Peracchia, Padoue (Italie); I.B. Weinstein et W. Jiang, New York (Etats-Unis d'Amérique)]

Nous avons déjà montré l'importance des mutations du gène p53 dans l'histoire naturelle du carcinome spinocellulaire de l'œsophage (Hollstein *et al.*, 1990). On a également observé, dans ce genre de tumeurs, une amplification des oncogènes et d'autres gènes qui seraient responsables de la régulation du cycle cellulaire, notamment une amplification du gène *erbB* (qui code pour le récepteur du facteur de croissance épidermique) ainsi que des oncogènes *c-myc* et *cycline D1* (Hollstein *et al.*, 1988; Jiang *et al.*, 1989, 1992).

L'intérêt des mutations au niveau de gènes spécifiquement liés au cancer tient non seulement à ce qu'ils sont utiles pour l'identification des voies moléculaires qui conduisent à la formation de néoplasmes, mais également à ce qu'ils donnent des indications sur les expositions cancérigènes. La gamme de mutations unique en son genre qu'offrent les tumeurs cutanées humaines en constitue la parfaite démonstration; elle constitue en effet la trace des lésions de l'ADN laissée par l'exposition au principal facteur de risque de cancer : le rayonnement ultra-violet.

Pour déterminer s'il existe un mode de mutation caractéristique des tumeurs œsophagiennes chez les malades exposés à des facteurs de risque déterminés (par exemple le tabac et l'alcool en Europe, les nitrosamines alimentaires à Linxian en Chine), nous avons passé au crible plus de 100 cancers de différentes régions du monde à la recherche des mutations ponctuelles du p53 (Tableau 11) (Hollstein *et al.*, 1991). Notre analyse montre que dans le cas du cancer de l'œsophage, la gamme de mutations composite diffère de celle qu'on observe dans les autres cancers des voies digestives, notamment le cancer côlorectal; la fréquence des transitions au niveau des nucléotides CpG, mutations probablement attribuables à une induction endogène, est beaucoup plus élevée dans les cancers côlorectaux, par exemple ($p < 0,01$). Le mode de mutation dans les cancers œsophagiens diffère également de celui qui ressort des études portant sur les mutations du p53 dans les cancers du poumon, qui est également une tumeur indiscutablement liée au tabac (Harris et Hollstein, 1992). Etant donné que la plupart des fumeurs de notre groupe de malades étaient également de gros buveurs, ce résultat incite à penser que les boissons alcoolisées, qui ne contiennent probablement pas en elles-mêmes des quantités importantes de contaminants mutagènes, peuvent jouer un rôle dans la suite des événements mutagènes déclenchés par l'exposition à la fumée de tabac.

Tableau 11. Mutations du p53 dans les cancers œsophagiens humains

Mutation	Uruguay	Normandie	Lyon	Italie	Chine		Total
					Linxian	Shenyang	
G:C → A:T	2	3	3	3	3	1	15 ^c
G:C → T:A	1	3	1	1	1	1	8
G:C → C:G	0	0	0	1	3	0	4
A:T → C:G	3	0	0	0	0	0	3
A:T → G:C	0	0	0	2	1	1	4
A:T → T:A	0	3	0	3	0	2	8
Cadre de lecture	0	0	1	2	2	0	5
Nombre total de mutations	6	9	5	12	10	5	47
Nombre total de tumeurs étudiées	19	15	14	24	[50] ^a	[10] ^b	[132]

^a Analyse en cours (données préliminaires)

^b Présélection de ces échantillons par immunochimie

^c Sept des mutations G → A intéressent les sites CpG

Nous avons également étudié la chronologie des mutations du p53 au cours de l'histoire naturelle du cancer de l'œsophage, en ayant recours à une stratégie fondée sur la mise en évidence immunohistochimique de l'accumulation des protéines codées par le p53. Alors que la concentration en protéines p53 est généralement trop faible pour être décelable par les méthodes immunohistochimiques utilisées en routine, les formes mutantes, plus stables, s'accumulent dans le noyau cellulaire et peuvent être facilement révélées par une technique de coloration au moyen de l'immunsérum polyclonal CM-1 dirigé contre la protéine tumoro-suppresseur. Nous avons observé que la protéine p53 s'accumulait dans les lésions dysplasiques affectant l'épithélium pavimenteux de l'œsophage (Bennett *et al.*, 1991, 1992). Dans un cas, la microdissection des cellules après coloration et le séquençage des régions amplifiées du p53 ont confirmé que la protéine mutante était due à une seule substitution de

bases dans l'ADN. Cette étude, et d'autres, ont montré que les mutations affectant le gène p53 sont typiques des lésions œsophagiennes avant le processus invasif et qu'on les rencontre parfois au cours des premiers stades du processus malin.

Notre connaissance des processus biologiques et des voies biochimiques impliquant la protéine tumoro-suppressive codée par le p53 a considérablement progressé au cours des deux dernières années. Une des nombreuses fonctions de cette protéine est de veiller à l'intégrité du génome. Si la fonction du p53 n'est plus assurée, il est vraisemblable que l'ADN va devoir subir davantage de modifications de séquence, et notamment des mutations ponctuelles ainsi que des altérations portant sur des segments plus importants du génome, par exemple des amplifications géniques, et dans les cellules porteuses du gène p53 altéré ou modifié, ces phénomènes peuvent voir leur fréquence s'accroître de plusieurs ordres de grandeur. Nous avons recherché, dans un ensemble de cancers de l'œsophage, des corrélations entre la perte de la fonction du gène suppresseur (p53 et Rb) et d'autres modifications cellulaires associées à ce cancer, notamment des amplifications géniques (*c-myc*, *mdm2*, *cycline D1* et *erbB*) (Estève *et al.*, 1993). Dans ces tumeurs, on a constaté qu'il existait un lien entre l'accroissement du nombre de copies du gène *erbB* et une surabondance du produit génique correspondant, le récepteur du facteur de croissance épidermique, et qu'en outre, ce récepteur était plus souvent fréquent en quantités anormales dans les cellules porteuses d'un gène p53 muté que dans celles où le gène tumoro-suppresseur était apparemment intact. Avec le concours de notre laboratoire, Jiang et ses collaborateurs ont montré que plusieurs tumeurs œsophagiennes étaient dépourvues de protéines tumoro-suppresseurs Rb décelables et que cette aberration était en corrélation inverse avec l'amplification du gène *cycline D1* qui code pour une protéine intervenant dans le contrôle du cycle cellulaire (Jiang *et al.*, 1993).

2.9.3 Auto-anticorps dirigés contre la protéine p53 dans les sérums de malades atteints d'un cancer de l'œsophage à Linxian (Chine)

[C.P. Wild, B. Chapot, Y.-Y. Liang, R. Montesano et M. Hollstein; avec le concours de T. Soussi, Paris (France); et S.-H. Lu, Beijing (Chine)]

On a mis au point une méthode ELISA pour déceler, dans moins de 1 µl de sérum, les anticorps circulants dirigés contre la protéine p53. Pour effectuer cette épreuve, on enduit les plaques ELISA de protéine p53 ou d'une protéine témoin (antigène T du SV40) et l'on fait incuber avec les deux protéines les sérums dilués à 1:400. On calcule ensuite le rapport de liaison aux deux protéines, les valeurs supérieures à 1,5 étant considérées comme positives.

On a prélevé du sérum chez des malades porteurs d'un cancer de l'œsophage et recherché l'immunocoloration de la protéine p53 dans les tumeurs correspondantes en utilisant un anticorps polyclonal spécifique. Sur l'ensemble des sérums examinés, cinq se sont révélés positifs en ELISA avec un rapport allant jusqu'à 2,6. Tous les malades qui étaient porteurs des anticorps étaient positifs pour la protéine p53 en immunocytochimie, ce qui incite à penser que ces tumeurs sont porteuses de la mutation du p53. Cependant, tous les malades présentant des tumeurs positives en immunocoloration n'étaient pas porteurs d'anticorps sériques. Le séquençage de l'ADN au niveau du p53 dans les diverses tumeurs devrait permettre de définir la spécificité et la sensibilité de cette épreuve immunologique non effractive pour la recherche des mutations du p53. Il est intéressant d'établir la chronologie de la réponse en anticorps par rapport à l'histoire naturelle du cancer de l'œsophage ou des cancers d'autres localisations.

2.9.4 Rôle éventuel des mutations du gène *ras* dans la cancérogenèse œsophagienne humaine

[C. Galiana, N. Martel et H. Yamasaki; avec le concours de A. Fusco, Naples (Italie); S. Hirohashi, Tokyo (Japon) et T. Nishihira, Sendai (Japon)]

L'activation des gènes H-, K- and N-*ras* par mutation ponctuelle se retrouve dans de nombreuses tumeurs, mais on ne l'a pas encore trouvée dans les cancers œsophagiens humains observés dans diverses régions du monde (Hollstein *et al.*, 1988; Jiang *et al.*, 1989; Galiana *et al.*, 1993). Nous avons confirmé l'absence de mutations au niveau des codons 12, 13 et 61 du K- et du N-*ras* et au niveau des codons 12 et 61 du H-*ras* dans 25 tumeurs primitives provenant de France. En revanche, parmi sept lignées cellulaires de cancers œsophagiens humains présentant divers degrés de tumorigénicité pour les souris immunodéficientes glabres, on a constaté que trois lignées cellulaires, très fortement tumorigènes, présentaient une activation des oncogènes *ras*, qui, pour deux d'entre elles, consistaient en une transition G³⁵ à A³⁵ au niveau du codon 12 du K-*ras* et pour la troisième, en une transversion G³⁵ à T³⁵ au niveau du H-*ras*. Etant donné que ces lignées cellulaires avaient été constituées à partir de tumeurs provenant de malades japonais, nous avons examiné 28 tumeurs œsophagiennes primitives originaires du Japon, y compris les tumeurs primitives à partir desquelles on avait constitué les lignées cellulaires. Nous n'avons pas décelé de mutation au niveau du *ras*, ce qui incite à penser que les mutations du *ras* présentes dans les lignées cellulaires étaient dues au fait qu'elles avaient été cultivées pendant une longue durée ou que seule une faible proportion des tumeurs originales étaient porteuses de ces mutations. Pour examiner directement le rôle de la mutation au niveau du gène *ras*, on a transfecté une des lignées cellulaires non tumorigènes avec un plasmide EJ-*ras* codant pour un gène H-*ras* muté (G³⁵ à T³⁵). Les clones transfectés exprimant le gène *ras* muté à fréquence élevée se sont montrés capables d'induire des tumeurs chez des souris immunodéficientes glabres (Figure 17). Par conséquent, même si aucune tumeur humaine primitive de l'œsophage n'était porteuse du gène *ras* muté, nos résultats ne permettent pas d'exclure que ces gènes mutés jouent un rôle important dans la prolifération cellulaire et la transformation maligne des cellules œsophagiennes humaines.

2.9.5 Prévalence de l'amplification du gène *ras* et des mutations du gène p53 dans les adénocarcinomes œsophagiens primitifs humains comparativement aux carcinomes spinocellulaires

[C. Galiana, J.-C. Lozano, H. Nakazawa et H. Yamasaki; avec le concours de B. Bancel, Lyon (France)]

Outre l'expression de l'oncoprotéine p21 du *ras* par certains carcinomes œsophagiens spinocellulaires et les mutations des gènes K- et H-*ras* constatés dans des lignées cellulaires de carcinomes œsophagiens, on s'est aperçu que les gènes *ras* mutés étaient visiblement absents des tumeurs primitives de l'œsophage (voir ci-dessus). On a observé la présence de mutations du p53 dans 30 à 35% des carcinomes spinocellulaires œsophagiens humains (Galiana, 1993). Pour étudier les éventuelles différences entre la pathogenèse moléculaire des carcinomes spinocellulaires et celles des adénocarcinomes de l'œsophage, nous avons analysé dix adénocarcinomes pour y rechercher des mutations et une amplification du gène *ras* ainsi que des mutations du gène p53. Comme dans le cas des carcinomes spinocellulaires, on n'a pas trouvé de mutation du gène *ras*; en revanche, le gène K-*ras* était amplifié dans quatre des échantillons. Aucune amplification de ce genre n'a été observée sur 61 carcinomes spinocellulaires, un carcinome pseudosarcomateux et huit lignées cellulaires œsophagiennes, non plus que dans six adénocarcinomes de l'estomac. Cette amplification du K-*ras* dans les tumeurs œsophagiennes n'était corrélée à aucune caractéristique anatomopathologique des tumeurs, ni d'ailleurs au taux de survie des malades ou à la présence d'autres altérations génétiques. Ces résultats constituent la première preuve de l'existence d'une amplification du gène K-*ras* dans les cancers œsophagiens humains, amplification qui est limitée aux adénocarcinomes.

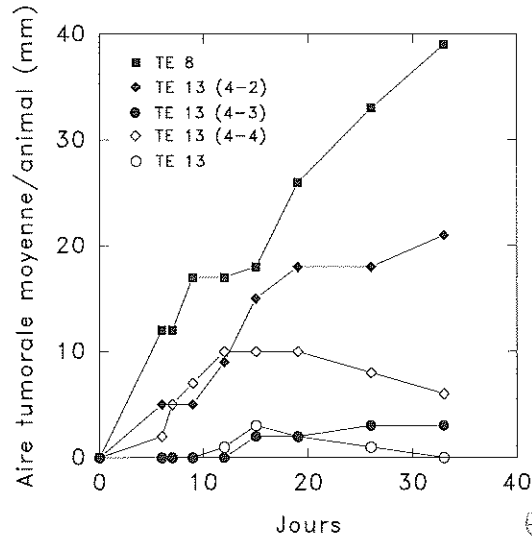


Figure 17. Tumorigénicité des lignées cellulaires de carcinome de l'œsophage humain et des clones dérivés transfectés [TE 13 (4-2), (4-3), (4-4)], pour les souris immunodéficientes glabres. Deux millions de cellules ont été injectées en chaque point et à chaque souris. Les tumeurs ont été mesurées chaque semaine (longueur x largeur) et la figure donne la moyenne pour chaque groupe.

La prévalence des mutations du gène p53 était très élevée dans les adénocarcinomes, l'analyse basée sur le SSCP ayant révélé la présence de mutations dans six des huit échantillons (75%).

Le fait que l'amplification du gène *K-ras* et que les mutations du p53 soient plus fréquentes dans les adénocarcinomes que dans les carcinomes spino-cellulaires de l'œsophage donne à penser que la pathogenèse s'effectue selon des voies différentes ou qu'interviennent des facteurs étiologiques différents.

2.9.6. Cancérogénicité à long terme : effet de la température sur la cancérogénèse œsophagienne

(H. Yamasaki, J.R.P. Cabral, D. Galendo, M.P. Cross et J. Garcia)

La consommation de boissons très chaudes est l'un des principaux facteurs de risque que l'on soupçonne d'être à l'origine des cancers de l'œsophage chez l'homme. Nos travaux actuels consistent à vérifier si la consommation de boissons très chaudes joue le rôle d'agent promoteur, de cancérogène complet ou de co-cancérogène, à l'aide de groupes de rats BDVI constitués de 25 mâles et 25 femelles âgés de six semaines. L'expérience s'est achevée au bout de 100 semaines et les observations macroscopiques indiquent que la température élevée de la boisson pourrait avoir un effet co-cancérogène sur l'induction des tumeurs œsophagiennes par la *N*-nitroso-*N*-méthylbenzylamine chez le rat. L'examen histologique est en cours.

2.9 Publications du personnel du CIRC

Bennett, W.P., Hollstein, M., He, A., Zhu, S.M., Resau, J., Trump, B.F., Metcalf, R.A., Welsh, J.A., Midgley, C., Lane, D.P. & Harris, C.C. (1991) Archival analysis of p53 genetic and protein alterations in Chinese esophageal cancer. *Oncogene*, 6, 1779-1784

elones préparés par N.M.!

- Bennett, W.P., Hollstein, M.C., Metcalf, R.A., Welsh, J.A., He, A., Zhu, S.-M., Kusters, I., Resau, J.H., Trump, B.F., Lane, D.P. & Harris, C.C. (1992) p53 mutation and protein accumulation during multistage human esophageal carcinogenesis. *Cancer Res.*, **52**, 6092–6097
- Castelletto, R., Muñoz, N., Landoni, N., Jmelnitzky, A., Crespi, M., Belloni, P., Chopita, N. & Teuchmann, S. (1992) Pre-cancerous lesions of the oesophagus in Argentina: prevalence and association with tobacco and alcohol. *Int. J. Cancer*, **51**, 34–37
- Chang-Claude, J., Wahrendorf, J., Qui S.L., Yang, G.R., Muñoz, N., Crespi, M., Raedsch, R., Thurnham, D.I. & Correa, P. (1991) An epidemiologic study of precursor lesions of oesophageal cancer among young persons in Huixian, China. In: O'Neill, I.K., Chen, J. & Bartsch, H., eds, *Relevance to Human Cancer of N-Nitroso Compounds, Tobacco Smoke and Mycotoxins* (Publications scientifiques du CIRC, No. 105), Lyon, CIRC, pp. 192–196
- Chang-Claude, J., Shimada H., Muñoz, N., Wahrendorf, J., Qui Song Liang, Yang Guan Rei, Crespi, M., Raedsch, R. & Correa, P. (1992) Micronuclei in esophageal cells of Chinese youths in a high-incidence area for esophageal cancer in China. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **1**, 463–466
- Esteve, A., Lehman, T., Jiang, W., Weinstein, I.B., Harris, C.C., Ruol, A., Peracchia, A., Montesano, R. & Hollstein, M. (1993) Correlation of p53 mutations with EGF receptor overexpression, and absence of mdm2 amplification in human esophageal carcinomas. *Mol. Carcinog.* (sous presse)
- Galiana, C. (1993) Recherche d'altérations génétiques dans les tumeurs de l'oesophage : rôle éventuel des oncogènes *ras*, Thèse de Doctorat, Université Claude-Bernard, Lyon I
- Galiana, C., Fusco, A., Martel, N., Nishihira, T., Hirohashi, S. & Yamasaki, H. (1993) Possible role of activated *ras* genes in human esophageal carcinogenesis. *Int. J. Cancer* (sous presse)
- 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
- Hollstein, M.C., Metcalf, R.A., Welsh, J.A., Montesano, R. & Harris, C.C. (1990) Frequent mutation of the p53 gene in human esophageal cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 9958–9961
- Hollstein, M.C., Peri, L., Mandard, A.M., Welsh, J.A., Montesano, R., Metcalf, R.A., Bak, M. & Harris, C.C. (1991) Genetic analysis of human esophageal tumors from two high incidence geographic areas: frequent p53 base substitutions and absence of *ras* mutations. *Cancer Res.*, **51**, 4102–4106
- Jacob, J.H., Rivière, A., Mandard, A.M., Muñoz, N., Crespi, M., Etienne, Y., Castellsagué, X., Marnay, J., Legibot, G. & Qui, S.L. (1993) Prevalence survey of precancerous lesions of the oesophagus in a high-risk population for oesophageal cancer in France. *Eur. J. Cancer Prev.*, **2**, 53–59
- Jiang, W., Zhang, Y.-J., Kahn, S.M., Hollstein, M.C., Santella, R., Lu, S.-H., Harris, C.C., Montesano, R. & Weinstein, I.B. (1993) Altered expression of the Cyclin D1 and retinoblastoma genes in human esophageal cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (sous presse)
- Lozano, J.C., Nakazawa, H., Cros, M.P., Cabral, J.R.P. & Yamasaki, H. (1993) G to A mutations in p53 and H-*ras* genes in oesophageal papillomas induced by methylbenzyl nitrosamine in two strains of rats. *Mol. Carcinog.* (sous presse)
- Mor, O., Manor, A., Rotman, G., Ranzani, G.N., Ravia, Y., Gutman, M., Amadori, D., Houldsworth, J., Hollstein, M., Schwab, M. & Shiloh, Y. (1993) DNA amplification in human gastric carcinomas. *Cancer Genet. Cytogenet.* (sous presse)
- Muñoz, N. (1993) Meeting report: International congress on cancer of the oesophagus. S. Margherita Ligure, Genoa, Italy, 7–10 June 1992. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **119**, 306–308
- Muñoz, N. (1993) Epidemiological aspects of oesophageal cancer. *Endoscopy* (sous presse)
- Muñoz, N., Wahrendorf, J., Bang, L.J. & Crespi, M. (1991a) Chemoprevention trial of precancerous lesions of the esophagus in China. In: Pastorino, U. & Hong, W.K., eds, *Chemoprevention of Cancer*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, pp. 199–202
- Muñoz, N., Crespi, M., Wahrendorf, J. & Bang, L.J. (1991b) An intervention trial on precursor lesions for esophageal cancer in a high incidence area of China. In: Jacobs, M.M., ed., *Vitamins and Minerals in the Prevention and Treatment of Cancer*, Boca Raton, FL, CRC Press, pp. 61–68
- de Stefani, E., Muñoz, N., Estève, J., Vasallo, A., Vitoria, C.G. & Teuchmann, S. (1990) Mate drinking, alcohol, tobacco, diet and esophageal cancer in Uruguay. *Cancer Res.*, **50**, 426–431

Tuyns, A.J. (1992) Oesophageal cancer in France and Switzerland: recent time trends. *Eur. J. Cancer Prev.*, **1**, 275–278

Victora, C.G., Muñoz, N., Day, N.E., Barcelos, L.B., Peccin, D.A. & Braga, N.M. (1987) Hot beverages and oesophageal cancer in southern Brazil: a case-control study. *Int. J. Cancer*, **39**, 710–716

Autres articles cités

Jiang, W., Kahn, S.M., Guillem, J.G., Lu, S.H. & Weinstein, I.B. (1989) Rapid detection of ras oncogenes in human tumours: applications to colon, oesophageal, and gastric cancer. *Oncogene*, **4**, 923–928

Jiang, W., Kahn, S.M., Tomita, N., Zhang, Y.J., Lu, S.H. & Weinstein, I.B. (1992) Amplification and expression of the human cyclin D gene in esophageal cancer. *Cancer Res.*, **52**, 2980–2983

2.10 Cancer de l'estomac

Les causes de la plupart des cas de cancer de l'estomac, une des tumeurs les plus fréquentes dans le monde en dépit d'une incidence en baisse au cours des dernières décennies, demeurent en grande partie inconnues. Les études épidémiologiques cas-témoins sont décrites ci-dessous et, pour ce qui est des facteurs alimentaires, dans la Section 2.3.5. On soupçonne aujourd'hui fortement les composés *N*-nitrosés de formation endogène d'y jouer un rôle, et l'on trouvera une description des études des différents aspects de cette question dans les Sections 2.7.2 à 2.7.5. On étudie à l'heure actuelle le dépistage du cancer de l'estomac (Section 4.4.2) et la chimioprévention des lésions gastriques précancéreuses au Venezuela (Section 4.2.2).

2.10.1 Etude cas-témoins du cancer de l'estomac à Tachira (Venezuela)

[N. Muñoz, S. de Sanjosé, P. Pisani, M. Benz; avec le concours de W. Oliver, J. Vivas et G. Lopez, San Cristobal (Venezuela)]

On a entrepris, dans l'Etat de Tachira au Venezuela, une étude cas-témoins afin d'identifier les principaux facteurs de risque et d'évaluer l'efficacité d'un programme de dépistage du cancer de l'estomac (voir Section 4.4.2). Dans cette étude, sont inclus tous les cas nouveaux et histologiquement confirmés de cancer de l'estomac qui ont été diagnostiqués dans les deux principaux hôpitaux de San Cristobal depuis janvier 1991, chaque cas étant associé à deux témoins (l'un provenant du même hôpital et l'autre du même quartier que le malade) appariés par rapport à l'âge et au sexe. Cas et témoins doivent résider dans l'Etat de Tachira depuis au moins cinq ans. Les données sur l'alimentation sont recueillies lors d'un interrogatoire personnel basé sur un questionnaire à remplir et qui porte sur le régime alimentaire habituel pendant l'année précédant la maladie. On note également les habitudes alimentaires du sujet lorsqu'il avait entre 15 et 20 ans. Les renseignements sur le dépistage sont tirés des fichiers du centre anticancéreux. On recueille actuellement des échantillons de sérum pour mesurer le titre des anticorps dirigés contre *Helicobacter pylori* et doser certains micronutriments chez les cas et les témoins; on effectue également des biopsies de muqueuse gastrique cancéreuse et non cancéreuse chez les malades, à la recherche d'éventuelles modifications génétiques.

Jusqu'ici, on a interrogé et opéré des prélèvements d'échantillons biologiques sur 119 cas, 119 témoins hospitaliers et 119 témoins du quartier. Au cours de la deuxième moitié de 1993, on procédera à l'analyse préliminaire de ces 119 trios afin de décider de la taille de l'échantillon final.

2.10.2 Etude de cohorte sur la métaplasie intestinale en Slovénie

[N. Muñoz, S. Teuchmann et M. Benz; avec le concours de M.I. Filipe, Londres (R-U); et A. Jutersek, I. Matko et V. Pompe-Kirn, Ljubljana (Slovénie)]

Une cohorte de 1525 personnes souffrant de métaplasie intestinale (MI) diagnostiquée entre 1967 et 1976, répartie en trois types de MI par coloration spécifique du mucus, a été

suivie jusqu'à la fin 1986. Le rapport comparatif d'incidence (RCI) du cancer de l'estomac à la cohorte tout entière était de 2,23 (IC à 95% = 1,5–3,1), mais il était plus élevé pour la MI de type III (RCI = 3,8; IC à 95% = 2,1–6,3), suivi par le type II (RCI = 2,4; IC à 95% = 0,8–5,6). Il n'y avait pas de risque accru pour le type I (RCI = 1,0; IC à 95% = 0,4–2,2).

2.10.3 Altération des gènes tumoro-suppresseurs et des micro-satellites dans les tumeurs gastriques

[N. Mironov, Y. Omori, A.-M. Aguelon et H. Yamasaki; avec le concours de O.V. Gorbunov et A.A. Klimenkov, Moscou (Fédération de Russie)]

Pour étudier la pathogenèse moléculaire des cancers de l'estomac chez l'homme, on a analysé, sur 22 tumeurs gastriques humaines provenant de la Fédération de Russie où elles présentent une forte incidence, les altérations du gène p53, du gène de la connexine 32 (cx 32) et les locus génétiques APC/MCC.

On a recherché la présence de mutations au niveau des exons 5–8 du gène tumoro-suppresseur p53. Deux transitions GC → AT au niveau des dinucléotides CpG ont été observées dans les codons 154 et 175 de l'exon 5 ainsi qu'une troisième mutation consistant en une transition AT → GC, au niveau du codon 234 de l'exon 7. La transition AT → GC est rarement observée dans les tumeurs induites par un cancérigène mais elle pourrait résulter d'un adduit O⁴-MeT formé par le couplage d'un composé alkylant nitrosé avec la guanine lors de la réplication. Deux des trois malades porteurs d'un gène p53 muté présentaient des métastases au niveau des ganglions lymphatiques régionaux. Cela pourrait signifier que le p53 intervient à un stade avancé de la cancérogenèse gastrique. Toutes les mutations du p53 ont été observées dans des adénocarcinomes, mais aucune dans des carcinomes à cellules en chaton.

Dans ces tumeurs, il y a souvent disparition de la communication par canaux de jonction, ce qui incite à penser qu'un des gènes responsables de cette communication pourrait être un gène tumoro-suppresseur. Toutefois nous n'avons pas trouvé de mutation dans la région codante du gène de la cx 32, ce qui indique que la production de cx 32 mutée n'intervient pas, ou qu'il s'agit d'un événement rare, dans le développement des cancers gastriques. En revanche, parmi les tumeurs hépatiques induites chez le rat au moyen de cancérigènes chimiques, une sur sept présentait une mutation du gène de la cx 32 (voir Section 2.16.1.6).

Le gène APC est responsable d'un syndrome héréditaire familial, la polypose adénomateuse. La disparition de l'hétérozygotisme au niveau des locus génétiques APC/MCC est fréquente dans le cancer du côlon et on l'a observée dans deux de nos échantillons de tumeurs gastriques, ce qui laisse à penser que ces gènes suppresseurs interviennent dans le développement de certaines tumeurs gastriques.

Il y a, dans le génome humain, des séquences qui contiennent des répétitions (CA)_n et présentent un très important polymorphisme. Nous avons recherché une éventuelle instabilité génétique des tumeurs par amplification de ces séquences dans divers chromosomes de tissus normaux et de tissus cancéreux. Un des groupes de tumeurs ne présentait pas de modification de l'ADN microsatellite, alors qu'un deuxième présentait de très fréquentes altérations génétiques au niveau de ces séquences (de l'ordre de 10⁴ par génome); il s'agissait essentiellement d'une disparition de l'hétérozygotisme et d'une apparition moins fréquente de nouvelles séquences (Figure 18).

Nos résultats semblent indiquer qu'il existe divers mécanismes à la base du développement ou de la progression des tumeurs dont l'un comporte une altération génétique "explosive" qui affecte de nombreux locus de différents chromosomes.

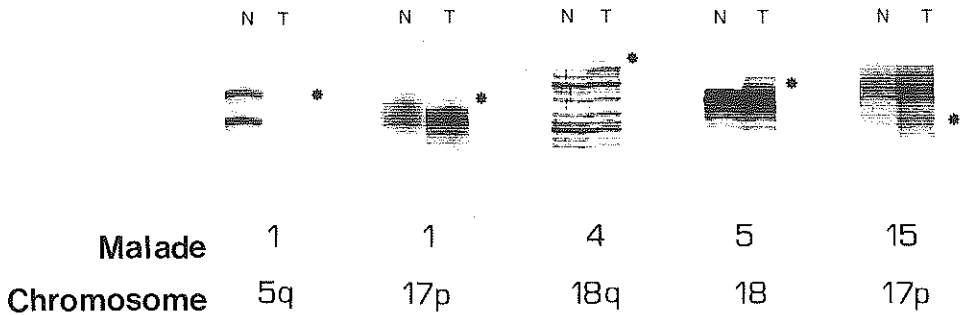


Figure 18. Exemples d'instabilité microsatellitaire dans l'ADN des tumeurs gastriques.

N: muqueuse normale; T: tumeur. Les astérisques indiquent une perte au niveau de la séquence microsatellitaire (patients 1) ou l'apparition de séquence normalement absente dans les tissus sains (patients 4, 5 et 15).

2.10 Publications du personnel du CIRC

Chang-Claude, J., Raedsch, R., Waldherr, R., von Vulfen, H., Crespi, M., Yang Guan Rei, Qui Song Liang, Muñoz, N., Correa, P. & Wahrendorf, J. (1993) Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis. *Gut* (sous presse)

La Vecchia, C., Negri, E., d'Avanzo, B., Møller, H. & Francheschi, S. (1992) Partial gastrectomy and subsequent gastric cancer risk. *J. Epidemiol. Commun. Health*, **46**, 12–14

Muñoz, N., Oliver, W., Sobala, G., de Sanjosé, S., Cano, E., Peraza, S., Castro, D., Sanchez, V., Andrade, O. & Tompkins, D. (1991) Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and effect of antioxidants in a high-risk population for gastric cancer in Venezuela (Résumé). *Ital. J. Gastroenterol.*, **23** (Suppl. 2), 15

Sobala, G.M., Schorah, C.J., Pignatelli, B., Crabtree, J.E., Martin, I.G., Scott, N. & Quirke, P. (1993) High gastric juice ascorbic acid concentrations in members of a gastric cancer family. *Carcinogenesis*, **14**, 291–292

2.11 Cancer du foie

Plusieurs études sont menées en vue de déterminer l'importance et les interactions de divers facteurs étiologiques des tumeurs hépatiques chez l'homme. Ces travaux comportent des mesures précises de l'exposition individuelle humaine, l'utilisation de modèles animaux [souris transgéniques porteuses du virus de l'hépatite B (VHB), canard de Pékin] et des études en situation réelle afin d'élucider le mécanisme des interactions entre le VHB et l'aflatoxine.

D'autres études s'intéressent à la communication intercellulaire par les canaux de jonction dans les tissus hépatiques normaux et cancéreux (Section 2.16.1), aux variations génétiques des enzymes hépatiques métabolisant des cancérrogènes (3.1.2 et 3.1.3) et aux lésions de l'ADN dans les angiosarcomes hépatiques associés au chlorure de vinyle (Sections 2.8.3 et 5.1.1). L'étude d'intervention contre l'hépatite en Gambie a pour principal objectif d'évaluer la prévention du cancer du foie par la prévention de l'infection à VHB (Section 4.1).

2.11.1 Etude de cohorte relative au carcinome hépatocellulaire chez les porteurs de l'HBsAg en Thaïlande

[N. Muñoz, F.X. Bosch, M. Benz et J. Estève; avec le concours de S. Puribahat et P. Srivatanakul, Bangkok (Thaïlande)]

Le but de ce projet est d'identifier des cas de cancer du foie apparaissant au sein d'une cohorte de sujets identifiés comme porteurs de l'HBsAg résidant à Bangkok et de préciser l'exposition de ces sujets à certains facteurs de risque de cancer du foie. On va définir au sein de la cohorte une série de témoins appariés aux malades par rapport à l'âge, au sexe et à la période de recrutement. Les sujets sont soumis à un suivi actif s'étendant sur une période de cinq ans avec des examens périodiques au cours desquels on prélève des échantillons de sang et d'urine. Ceux-ci sont conservés pour des examens ultérieurs au cours desquels on procédera à la recherche et au dosage des marqueurs biologiques de l'exposition à l'aflatoxine et à d'autres cancérrogènes de l'environnement. Pour ce qui est de l'exposition à d'autres facteurs de risque tels que le tabagisme et la consommation d'alcool, on procède par questionnaires. Les sujets dont la fonction hépatique est normale font l'objet d'une visite médicale annuelle, dont la périodicité est ramenée à trois ou six mois si une anomalie est décelée.

Le suivi des premiers sujets recrutés pour constituer la cohorte touche à la fin de sa cinquième année. En décembre 1992, 2025 sujets avaient été recrutés, dont 503 avaient été vus deux fois, 301 trois fois, 248 quatre fois et 480 plus de cinq fois. Soixante-quatre sujets ont achevé leurs cinq années de suivi. Trente-cinq cas de cancer du foie et quatre cas d'hémangiome hépatique ont été identifiés. Les données ainsi que les échantillons d'urine et de sérum sont régulièrement expédiés à Lyon. Un système de suivi par courrier est en cours de mise en place afin d'encourager l'assiduité.

2.11.2 Suivi d'une cohorte de donneurs de sang HBsAg-positifs en Catalogne

[F.X. Bosch et M. Benz; avec le concours de V. Moreno, J. Ribes et A. Plasència, Barcelone (Espagne)]

Une cohorte de 2514 porteurs de l'HBsAg (1772 hommes et 742 femmes) a été constituée parmi les donneurs de sang de cinq grandes banques du sang de la région de Barcelone. Le suivi s'est effectué de manière passive par confrontation des dossiers avec les archives de mortalité jusqu'en 1990. Pour les deux sexes, on a mis en évidence une surmortalité due à la cirrhose du foie (taux comparatif de mortalité = 220, IC à 95% = 101–418). Chez les hommes, on a observé un cas de cancer du foie contre 0,81 attendu. Un deuxième suivi est actuellement en cours avec examen des données de mortalité jusqu'en 1992-93.

Un nouveau protocole a été préparé en vue de procéder au suivi actif de 555 porteurs de HBsAg identifiés par la banque du sang de l'un des centres collaborateurs (Ciutat Sanitaria i Universitaria de Bellvitge). Une fois repérés, les cas d'affection hépatique chronique seront comparés avec des témoins dûment sélectionnés pour ce qui est de la consommation d'alcool et de tabac et de la prévalence de certains marqueurs viraux.

2.11.3 Epidémiologie du cholangiocarcinome en Thaïlande

[D.M. Parkin, P. Pisani, H. Ohshima et M. Lang; avec le concours de V. Vatanasapt et S. Sriamporn, Khon Kaen (Thaïlande)]

On a lancé une étude de cohorte dans le nord-est de la Thaïlande afin d'élucider le rôle de l'alimentation comme source de cancérrogènes (aflatoxines, nitrates et nitrosamines) et d'agents protecteurs (vitamines et antioxydants) et comme véhicule de l'infestation à *Opisthorchis viverrini* (OV) dans l'étiologie du cholangiocarcinome (CCA) et du carcinome hépatocellulaire, au sein d'une population à très haut risque de CCA. Pour recruter cette cohorte de 10 000 personnes, on a tiré parti d'un programme de dépistage proposé à l'ensemble de la population de la région. Un entretien individuel permet de recueillir des renseignements sur le mastiquage de la noix bétel (Figure 19), l'alimentation habituelle, la consommation de tabac et d'alcool ainsi que certaines données socio-démographiques. Les

échantillons de sang et d'urine seront conservés en vue d'étudier l'infection à VHB et VHC, la dose d'aflatoxines ingérée et les anticorps dirigés contre OV.

La première année de mise en place de cette cohorte, on a recruté 1300 sujets. On a procédé à l'analyse d'un échantillon des renseignements fournis par les questionnaires afin de connaître les caractéristiques démographiques et les habitudes individuelles de la population. Ces renseignements permettent de sélectionner de petits groupes possédant des caractéristiques particulières (par exemple groupes à forte densité d'opisthorchiase/groupes sans opisthorchiase) en vue d'études transversales sur les marqueurs de la nitrosation endogène, sur l'expression de certaines enzymes du P450 et sur l'exposition aux agents alkylants.

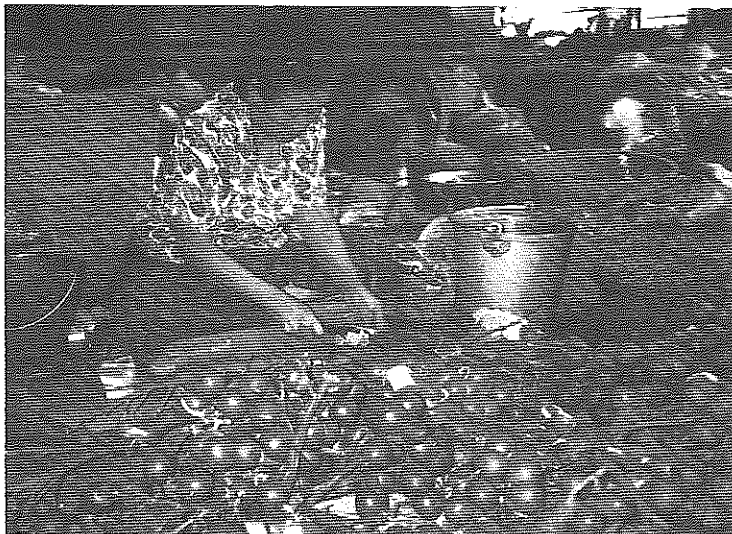


Figure 19. Préparation de la noix de bétel dans un marché de Khon Kaen (Thaïlande)

2.11.4 Exposition humaine à l'aflatoxine et son lien avec les lésions génétiques

[C.P. Wild, B. Chapot, R. Montesano, M. Hollstein, S. Chutimataewin et O. Ogunbiyi; avec le concours de A. Abbondandolo, Gênes (Italie); M. Diallo, Conakry (Guinée); A.J. Hall, Londres (Royaume-Uni); H. Whittle, Fajara (Gambie) et P. Srivatanakul, Bangkok (Thaïlande)]

La détermination de l'exposition humaine à l'aflatoxine utilisant comme marqueur l'adduit aflatoxine-albumine se poursuit par de nouvelles études en Egypte, en Gambie, en Guinée, au Népal et au Nigéria, et cette méthode a déjà fourni une somme considérable de renseignements sur l'exposition des diverses populations. En Gambie, on a dosé la quantité d'adduits chez les enfants non vaccinés provenant de l'étude d'intervention contre l'hépatite.

Le taux de lésions génétiques (micronoyaux, aberrations chromosomiques, échanges entre chromatides sœurs) dans les cellules du sang périphérique de 36 Gambiens, a été corrélé avec l'exposition à l'aflatoxine, au VHB et au polymorphisme génétique de la glutathion-S-transférase (GSTM1). Plus de 90% des sujets étaient exposés mais on n'a pas observé de corrélation avec l'un quelconque des marqueurs de lésions génétiques examinés. L'analyse de l'ensemble des mutations observées au niveau des gènes marqueurs (par exemple le *hprt*) dans les lymphocytes du sang périphérique provenant de ces sujets, pourrait permettre d'établir un lien plus précis avec l'exposition à l'aflatoxine.

Lors d'une deuxième étude effectuée avec le concours de l'Institut national du cancer de Bangkok (Thaïlande), on a recherché les adduits aflatoxine-ADN dans des échantillons de tissus prélevés par voie chirurgicale sur 15 malades thaïlandais porteurs d'un carcinome hépatocellulaire. On n'a pas décelé d'adduits, ce qui est compatible avec la faible fréquence des sérums contenant des adduits aflatoxine-albumine en Thaïlande et avec la faible prévalence des mutations du p53 au niveau du codon 249 dans cette série de tumeurs (Hollstein *et al.*, 1993).

2.11.5 Exposition à l'aflatoxine et métabolisme de l'aflatoxine, infection à VHB et enzymes hépatiques

[C.P. Wild, B. Chapot et R. Montesano; avec le concours de F. Donato, Brescia (Italie); A.J. Hall, Londres (R-U); C.R. Wolf, Edimbourg (R-U), H. Whittle et M. Fortuin, Fajara (Gambie)]

On a étudié un groupe de 117 enfants gambiens afin d'analyser la relation entre a) l'infection à VHB, les lésions hépatiques et les adduits aflatoxine-albumine et b) le génotype GSTM1 et les adduits aflatoxine-albumine.

Tous les enfants sauf deux étaient porteurs d'adduits aflatoxine-albumine en quantité décelable et qui pouvaient varier de plus de deux ordres de grandeur. La quantité d'adduit était un peu plus élevée chez les porteurs du VHB que chez les non-porteurs, mais sans que la différence fût statistiquement significative. Toutefois, on constatait une corrélation positive relativement faible mais tout à fait significative entre les adduits aflatoxine-albumine et les transaminases sériques, indépendamment de la prise en compte ou non des porteurs du VHB dans l'analyse. Cette association pourrait résulter de l'hépatotoxicité de l'aflatoxine, mais les données cadrent également avec une autre hypothèse, à savoir que les lésions hépatiques provoquées par le VHB ou d'autres facteurs sont susceptibles de modifier le métabolisme de l'aflatoxine et d'accroître les liaisons aux macromolécules cellulaires, notamment à l'ADN. L'étude de cette hypothèse se poursuit sur des modèles animaux appropriés (voir plus loin).

La fréquence de la délétion du gène de la GSTM1 (17%) s'est révélée beaucoup plus faible dans les populations gambiennes que dans les populations européennes ou américaines. En outre, le génotype non exprimé est sensiblement moins fréquent chez certains groupes ethniques de la population. Cependant, on n'a pas observé d'association entre le taux d'adduits aflatoxine-albumine et le génotype GSTM1, ce qui incite à penser que cette enzyme ne joue pas un rôle déterminant dans le taux de formation d'adduit chez cette population.

Un autre génotypage à la recherche d'une mutation commune (Gough *et al.*, 1990) au niveau du CYP 2D6 (débrisoquine-hydroxylase) a été effectué sur des sujets gambiens. Sur 48 d'entre eux, cinq seulement étaient porteurs de la mutation (trois hétérozygotes et deux homozygotes). Il reste à déterminer dans quelle mesure cette mutation-là contribue à établir le phénotype dans une population africaine. L'étude du polymorphisme ou d'autres variations interindividuelles dans l'expression des enzymes, notamment celle du CYP 3A4 intervenant dans le métabolisme de l'aflatoxine, se poursuit.

Il est donc possible de mesurer l'exposition à l'aflatoxine et au VHB et de déterminer le génotype et/ou le phénotype d'enzymes métabolisantes spécifiques chez le même individu. De la sorte, il devient possible d'étudier, sur le terrain, l'importance de certaines iso-enzymes dans le métabolisme de l'aflatoxine et de vérifier l'hypothèse selon laquelle l'expression de ces enzymes est modulée par l'infection à VHB ou d'autres causes de lésions hépatiques.

2.11.6 Les enzymes métabolisant l'aflatoxine dans le foie de cancéreux

[C.P. Wild, B. Chapot, G. Kirby, R. Montesano et S. Chutimataewin; avec le concours de G.E. Neal, Carshalton (R-U); P. Srivatanakul, Bangkok (Thaïlande) et C.R. Wolf, Edimbourg (R-U)]

Nous avons étudié l'expression des enzymes pharmaco-métabolisantes dans des tissus hépatiques obtenus par exérèse chirurgicale sur une série de malades thaïlandais chez lesquels on avait déterminé les taux d'adduits aflatoxine-ADN (voir ci-dessus). Les taux de cytochromes P450 étaient plus faibles dans le tissu tumoral que dans le tissu sain environnant. Le taux des CYP 3A4 était corrélé à l'activation *in vitro* de l'aflatoxine par les microsomes des mêmes échantillons. Les formes μ et α de la glutathion-S-transférase étaient généralement diminuées dans les tumeurs mais il y avait induction de l'isoenzyme π . Les travaux seront poursuivis afin d'identifier les enzymes du cytochrome P450 et les glutathion-S-transférases qui interviennent dans le métabolisme de l'aflatoxine (Kirby et al., 1993).

2.11.7 Etudes expérimentales sur le métabolisme et la cancérogénicité de l'aflatoxine

(C.P. Wild, B. Chapot, I. Chemin, G. Kirby, R. Montesano, S. Chutimataewin, M. Lang et L. Barraud)

2.11.7.1 *Souris transgéniques porteuses du VHB*

[Avec le concours de F. Chisari, La Jolla, CA (Etats-Unis d'Amérique)]

Parallèlement aux études sur le terrain évoquées plus haut, on étudie actuellement des souris transgéniques porteuses du génome du VHB humain afin de déterminer si la présence de ce virus et les lésions hépatiques qui en résultent sont liées à une modification du métabolisme de l'aflatoxine. Nous avons commencé par montrer que le cytochrome P450 Cyp2a-5 jouait un rôle important dans le métabolisme de l'aflatoxine chez la souris. L'expression de cette iso-enzyme a été étudiée par immunohistochimie et par l'examen *in vitro* du métabolisme de l'aflatoxine. Nous avons constaté un accroissement important de la Cyp2a-5 dans les hépatocytes des souris transgéniques, parallèlement à l'apparition de lésions hépatiques, phénomène dû à la surexpression, dans cette lignée, du gros polypeptide d'enveloppe du VHB. A l'âge de un mois, les hépatocytes isolés autour des veines centrales présentaient une forte coloration immunohistochimique en présence d'anticorps anti-Cyp2a-5 et à l'âge de 9 et 12 mois, ces cellules étaient largement distribuées dans le parenchyme hépatique. Aucune modification de l'expression des glutathion-S-transférases n'a été observée chez les souris transgéniques par rapport aux animaux non transgéniques de la même portée. Ces résultats incitent à penser que les lésions hépatiques peuvent modifier l'expression des isozymes du P450 intervenant dans le métabolisme des cancérogènes et nous poursuivons nos travaux afin d'étudier la spécificité de cet effet (voir également Section 3.1.3).

2.11.7.2 *Canard de Pékin*

[Avec le concours de L. Cova, Lyon (France)]

Des canards originaires de deux régions de Chine (Qidong et Shanghai) ont été examinés à la recherche d'une infection par le VHB, d'une intégration de ce virus dans des tumeurs et de la présence d'adduits aflatoxine-ADN dans le foie. Chez les canards originaires de Qidong, on a observé des tumeurs hépatiques en l'absence d'infection par le VHB. La présence d'adduits aflatoxine-ADN dans l'un des foies examinés, s'ajoutant à l'observation fréquente d'une prolifération des canaux biliaires, incite à penser que l'aflatoxine joue un rôle dans l'apparition du cancer du foie chez ces canards (Cova *et al.*, 1993). La recherche de mutations au niveau de l'exon 7 du gène p53 (et aussi du codon 249) n'a pas révélé la présence de mutation dans les tumeurs étudiées. Il est à noter que la séquence de base qui environne le point chaud que constitue le codon 249 est sensiblement différente dans le gène p53 humain et celui du canard.

2.11.7.3 *Cancérogénicité comparée*

[Avec le concours de N. Ito et R. Hasegawa, Nagoya (Japon)]

Trois souches de rats et une souche de souris, de hamsters et de cobayes ont été traitées par intubation gastrique d'aflatoxine, tous les jours pendant 14 jours. On a procédé au dosage des adduits aflatoxine-albumine dans le sérum et aflatoxine-ADN dans le foie les 1er, 3ème, 7ème et 14ème jours, et constaté que les taux d'adduits albuminiques étaient liés à la dose et augmentaient dans le temps chez chaque espèce et chaque souche. Ces taux étaient plus élevés chez les rats et décroissaient selon la séquence : cobaye, hamster et souris. Ces taux d'adduit reflétaient donc des différences de sensibilité à la cancérogenèse entre les différentes espèces. Toutefois, il n'y avait pas de différences significatives dans les taux d'adduit entre les différentes souches de rats même lorsque ces souches présentaient des différences reconnues de sensibilité à l'hépatocarcinogénicité. L'analyse des données relatives aux adduits aflatoxine-ADN est en cours mais les premiers résultats indiquent qu'il y a concordance entre ces données et celles qui concernent l'albumine. Nous avons mesuré les mêmes marqueurs biologiques dans des populations humaines et notre méthode pourrait servir aux tentatives d'extrapolation entre espèces pour une évaluation quantitative du risque.

2.11 Publications du personnel du CIRC

- Chapot, B. & Wild, C.P. (1991) ELISA for quantification of aflatoxin-albumin adducts and their application to human exposure assessment. In: Warhol, M., Van Velzen, D. & Bullock, G.R., eds, *Techniques in Diagnostic Pathology*, Volume II, San Diego, Londres, Academic Press, pp. 135–155
- Cova, L., Mehrotra, R., Wild, C.P., Chutimataewin, S., Cao, S.F., Dufлот, A., Prave, M., Yu, S.Z., Montesano, R. & Trepo, C. (1993) Duck hepatitis B virus infection, aflatoxin B1 and liver cancer in domestic Chinese ducks. *Br. J. Cancer* (sous presse)
- Groopman, J.D., Hall, A.J., Whittle, H., Hudson, G.J., Wogan, G.N., Montesano, R. & Wild, C.P. (1992) Molecular dosimetry of aflatoxin-N7-guanine in human urine obtained in The Gambia, West Africa. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 1, 221–227
- Groopman, J.D., Wild, C.P., Hasler, J., Chen, J., Wogan, G.N. & Kensler, T.W. (1993) Molecular epidemiology of aflatoxin exposures: validation of aflatoxin-N-7-guanine levels in urine as a biomarker in experimental rat models and humans. *Environ. Health Persp.*, 99, 107–113
- Hall, A.J. & Wild, C.P. (1992) Aflatoxin biomarkers (lettre au rédacteur). *Lancet*, 339, 1413–1414
- Hall, A.J. & Wild, C.P. (1993) The epidemiology of aflatoxin-related disease. In: Eaton, D.L. & Groopman, J.D., eds, *The Toxicology of Aflatoxins: Human Health, Veterinary and Agricultural Significance*, New York, Academic Press (sous presse)
- Hollstein, M., Wild, C.P., Bleicher, F., Chutimataewin, S., Harris, C.C., Srivatanakul, P. & Montesano, R. (1993) p53 mutations and aflatoxin B1 exposure in hepatocellular carcinoma patients from Thailand. *Int. J. Cancer*, 53, 1–5
- Hudson, G.J., Wild, C.P., Zarba, A. & Groopman, J.D. (1992) Aflatoxins isolated by immunoaffinity chromatography from foods consumed in The Gambia, West Africa. *Natural Toxins*, 1, 100–105
- Kirby, G.M., Wolf, C.R., Neal, G.E., Judah, D.J., Henderson, C.J., Srivatanakul, P. & Wild, C.P. (1993) *In vitro* metabolism of aflatoxin B, by normal and tumorous liver tissue from Thailand. *Carcinogenesis* (sous presse)
- Montesano, R. & Kirby, G.M. (1993) Chemical carcinogens in human primary liver cancer. In: Brechot, C., ed., *Etiological and Progression Factors in Human Hepatocellular Carcinoma*, Boca Raton, FL, CRC Press (sous presse)
- Parkin, D.M., Srivatanakul, P., Khlát, M., Chenvidhya, D., Chotiwan, P., Insiripong, S., L'Abbé, K.A. & Wild, C.P. (1991). Liver cancer in Thailand: I. A case-control study of cholangiocarcinoma. *Int. J. Cancer*, 48, 323–328
- Srivatanakul, P., Ohshima, H., Khlát, M., Parkin, M., Sukaryodhin, S., Brouet, I. & Bartsch, H. (1991) *Opisthorchis viverrini* infestation and endogenous nitrosamines as risk factors for cholangiocarcinoma in Thailand. *Int. J. Cancer*, 48, 821–825

- Srivatanakul, P., Parkin, D.M., Khlata, M., Chenvidhya, D., Chotiwan, P., Insiripong, S., L'Abbé, K.A. & Wild, C.P. (1991) Liver cancer in Thailand: II. A case-control study of hepatocellular carcinoma. *Int. J. Cancer*, **48**, 329–332
- Srivatanakul, P., Parkin, D.M., Jiang, Y.Z., Khlata, M., Kao-Ian, U., Sontipong, S. & Wild, C. (1991) The role of infection by *Opisthorchis viverrini*, hepatitis B virus and aflatoxin exposure in the etiology of liver cancer in Thailand: a correlation study. *Cancer*, **68**, 2411–2417
- Tsuda, H., Matsumoto, K., Ogino, H., Ito, M., Hirono, I., Nagao, M., Sato, K., Cabral, R. & Bartsch, H. (1993) Demonstration of initiation potential of carcinogens by induction of preneoplastic glutathione S-transferase P-form-positive liver cell foci: possible *in vivo* assay system for environmental carcinogens. *Jpn. J. Cancer Res.*, **84**, 230–236
- Wild, C.P. (1992) Molecular approaches to epidemiological studies of aflatoxin and hepatocellular carcinoma. *African Newsl. Occup. Health Safety*, **2**, Suppl. 1, 56–64
- Wild, C.P., Hudson, G.J., Sabbioni, G., Chapot, B., Hall, A.J., Wogan, G.N., Whittle, H., Montesano, R. & Groopman, J.D. (1992) Dietary intake of aflatoxins and the level of albumin bound aflatoxin in peripheral blood in The Gambia, West Africa. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **1**, 229–234
- Wild, C.P., Shrestha, S.M., Anwar, W.A. & Montesano, R. (1992) Field studies of aflatoxin exposure, metabolism and induction of genetic alterations in relation to HBV infection and hepatocellular carcinoma in The Gambia and Thailand. *Toxicol. Lett.*, **64/65**, 455–461
- Wild, C.P., Jansen, L.A.M., Cova, L. & Montesano, R. (1993) Molecular dosimetry of aflatoxin exposure: contribution to understanding the multifactorial aetiopathogenesis of primary hepatocellular carcinoma (PHC) with particular reference to hepatitis B virus (HBV). *Envir. Health Persp.*, **99**, 115–122
- Wild, C.P., Fortuin, M., Donato, F., Whittle, H.C., Hall, A.J., Wolf, C.R. & Montesano, R. (1993) Aflatoxin, liver enzymes and hepatitis B virus infection in Gambian children. *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* (sous presse)
- Zarba, A., Wild, C.P., Hall, A.J., Montesano, R. & Groopman, J.D. (1992) Aflatoxin M1 in human breast milk from The Gambia, West Africa, quantified by combined monoclonal antibody immunoaffinity chromatography and hplc. *Carcinogenesis*, **13**, 891–894

Autres articles cités

- Gough, A.C., Miles, J.S., Spurr, N.K., Moss, J.E., Gaedink, A., Eichelbaum, M. & Wolf, C.R. (1990) Identification of the primary gene defect at the cytochrome P450 CYP2D locus. *Nature*, **347**, 773–776

2.12 Cancer du col utérin

Un certain nombre d'études collectives internationales dans ce domaine ont été menées ou coordonnées par le CIRC, grâce aux derniers outils de biologie moléculaire pour déceler les agents biologiques, particulièrement le virus du papillome humain (VPH), et aux méthodes épidémiologiques les plus perfectionnées.

2.12.1 Etude cas-témoins sur le cancer du col utérin en Espagne et en Colombie

[N. Muñoz, F.X. Bosch, S. de Sanjosé, D. Magnin et M. Rosato; avec le concours de P. Alonso de Ruiz, Mexico (Mexique); N. Aristizabal et L. Tafur, Cali (Colombie); N. Ascunce, Pampelune et M. Santamaria (Espagne); I. Izarzugaza, Vitoria-Gasteiz (Espagne); M. Gili, Séville (Espagne); L.C. González, Salamanque (Espagne); E. Guerrero, Madrid (Espagne); I. Lind, Copenhague (Danemark); C. Navarro et M.J. Tormo, Murcie (Espagne); C. Martos et P. Moreo, Saragosse (Espagne); J. Orfila, Amiens (France); K.V. Shah, Baltimore, MD (Etats-Unis d'Amérique); P. Viladiu, Hôpital Santa Catarina, Gérone (Espagne); V. Vonka, Prague (République tchèque) et B. Wahren, Stockholm (Suède)]

Quatre études cas-témoins parallèles ont été organisées afin d'évaluer les facteurs de risque du cancer du col en Colombie, pays où le risque de cancer du col est très élevé (le taux

comparatif d'incidence, corrigé de l'âge, est de 48 pour 100 000) et en Espagne, pays où le risque est faible (taux d'incidence corrigé de l'âge entre 5 et 10 pour 100 000). Deux des études comprenaient des cas de cancer invasif du col et les deux autres, des cas de NCI III.

Tous les cas nouveaux de néoplasie cervicale qui se sont déclarés dans des populations définies à l'avance ont été identifiés et invités à participer à l'enquête avant tout traitement. Dans le cas des cancers invasifs, les témoins étaient constitués d'un échantillon représentatif des habitants de la province ou de la ville, les témoins pour la NCI III étant recrutés parmi les femmes qui participaient à des programmes de dépistage ou qui devaient se faire faire un frottis pour toute autre raison. Pour chaque cas, on a sélectionné un témoin qui lui était apparié par l'âge, la date du frottis et le centre de prélèvement et qui répondait aux conditions si son frottis n'indiquait aucun signe de néoplasie cervicale. On a également demandé aux époux des malades et des témoins de participer à l'étude. Au total, près de 3000 sujets ont été interrogés (918 cas, 912 témoins et 1073 conjoints de cas et de témoins).

Pour étudier l'exposition aux agents pathogènes communément transmis par voie sexuelle : virus de l'herpès simplex types 1 et 2, VHB et cytomégalovirus (B. Wahren, Stockholm), *Chlamydia trachomatis* (J. Orfila, Amiens) ou agents de la syphilis et de la gonococcie (I. Lind, Copenhague), on a procédé par voie sérologique. La présence du VPH a été déterminée par des épreuves d'hybridation sur l'ADN de cellules obtenues par exfoliation des muqueuses du col utérin et du pénis. Trois épreuves différentes ont été pratiquées : le ViraPap[®] du commerce, le buvardage de Southern et hybridation (buvardage en taches ou buvardage de Southern) après amplification enzymatique de l'ADN viral (PCR).

L'analyse statistique des résultats de ce projet avance. L'étude du cancer invasif du col est d'ores et déjà en grande partie achevée (Muñoz *et al.*, 1992; Bosch *et al.*, 1992; Guerrero *et al.*, 1992; Müller *et al.*, 1992). Les principaux résultats de l'étude des lésions de type NCI III sont en cours de publication (Muñoz *et al.*, 1993; Bosch *et al.*, 1993).

Les résultats confirment le rôle central du VPH dans l'étiologie du cancer du col utérin et de la NCI III. Le Tableau 12 indique la prévalence de l'ADN du VPH dans les cellules du col, après analyse par PCR, ainsi que le risque estimatif dans les deux pays.

Tableau 12. Pourcentage de cas et de témoins VPH-positifs (mis en évidence par PCR) et *odds ratio* (OR) relatifs à l'association entre le VPH et le cancer du col utérin en Espagne et en Colombie

Type de lésions	Espagne			Colombie		
	VPH-positifs (%)		OR (IC à 95%)	VPH-positifs (%)		OR (IC à 95%)
	Cas	Témoins		Cas	Témoins	
Cancer invasif ^a	69,0	4,6	46,2 (18,5-115,1)	72,4	13,3	15,6 (6,9-34,7)
NCI III ^b	70,7	4,7	56,9 (24,8-130,6)	63,2	10,5	15,5 (8,2-29,4)

^a *Odds ratio* corrigé en fonction de l'âge, du centre d'étude, du nombre de partenaires sexuels, de l'âge à la première naissance, du niveau d'instruction et des tests de Papanicolaou

^b *Odds ratio* corrigé en fonction de l'âge, du centre d'étude, du nombre de partenaires sexuels, de l'âge lors des premiers rapports, du nombre de partenaires sexuels du mari (en Espagne), des anticorps anti-*C. trachomatis* et du tabagisme (en Colombie)

L'utilisation de prélèvements tissulaires supplémentaires obtenus sur les malades a porté la prévalence de l'ADN viral (VPH) d'environ 70% à 85%. On n'a pas noté de différences, en ce qui concerne la prévalence du VPH, entre les cas de cancer invasif et les cas de NCI III, non plus qu'entre les malades espagnoles et les malades colombiennes. Chez les témoins, la prévalence de l'ADN du VPH était deux à trois fois supérieure en Colombie. Le type le plus fréquemment rencontré chez les malades des deux pays était le VPH 16 qui constituait également le facteur de risque le plus important. Le Tableau 13 indique l'*odds ratio* (risque relatif approché) pour le VPH type 16, 18, 31, 33, 35 et pour un virus de type inconnu.

La comparaison de trois méthodes différentes d'hybridation pour la mise en évidence de l'ADN du VPH (ViraPap, buvardage de Southern et PCR) a confirmé que la technique reposant sur la PCR était la plus sensible (Guerrero *et al.*, 1992).

Tableau 13. Risque de cancer du col utérin en fonction du type de VPH (mis en évidence par amplification génique à la PCR) en Espagne et le Colombie

	<i>Odds ratio</i> ^a pour les divers types de VPH			
	16	18	31, 33, 35	Type inconnu
Espagne				
Cancer invasif	44,8	5/0	13,8	16/0
NCI III	295,5	1/0	28,9	18,7
Colombie				
Cancer invasif	14,9	8,3	31,3	20,6
NCI III	27,1	0/0	23,4	12,0

^a L'*odds ratio* a été corrigé comme indiqué au Tableau 12

L'analyse des facteurs de risque de cancer du col autres que le VPH s'est révélée plus difficile à interpréter car on sait qu'une certaine proportion d'infections à VPH peut passer inaperçue chez les malades dont le diagnostic repose sur des critères cytologiques. Il n'a pas été possible d'évaluer le taux de sous-détection du VPH chez les témoins, étant donné qu'on ne disposait pas de biopsies provenant de ces derniers. A cette restriction près, on peut penser, d'après les résultats de l'étude, que les effets de facteurs tels qu'un faible niveau d'instruction (cancer invasif seulement), le nombre de partenaires sexuels, la précocité du premier accouchement et des premiers rapports sexuels, sont indépendants. Le fait que la patiente ait déjà subi un dépistage et des césariennes a un effet protecteur.

Pour étudier les facteurs de risque relatifs au passage de l'état de porteur du VPH à la NCI III et au cancer invasif, on a procédé à un certain nombre d'analyses portant exclusivement sur les sujets porteurs du VPH. La prise de contraceptifs oraux était le seul type d'exposition associé au cancer invasif du col (OR=6,5, IC à 95% 1,3–31,4) en prenant comme référence les non-utilisatrices de contraceptifs et l'on a également constaté que la précocité des rapports sexuels constituait le seul facteur de risque indépendant pour la NCI III (OR=1,0, 1,3, 6,0 pour un âge au premier rapport respectivement égal à 20+, 18–19, <18; *p* pour la tendance = 0,003). On est fortement incité à penser que l'interaction entre le VPH et les contraceptifs oraux joue un rôle dans l'étiologie du cancer du col utérin.

Les échantillons biologiques qui ont été prélevés sont utilisés à la mise au point et à l'expérimentation de nouvelles méthodes sérologiques pour la recherche du VPH : il s'agit en l'occurrence d'une technique basée sur la méthode ELISA avec quatre peptides E6–E7 du VPH 16 et d'une nouvelle méthode de radio-immunoprécipitation après transcription et

traduction (TT-RIPA). On a décelé des anticorps dirigés contre ces peptides dans 50% des sérums provenant de femmes porteuses du VPH 16 et atteintes d'un cancer du col. En revanche, l'épreuve s'est révélée très peu sensible dans le cas des lésions de type NCI III chez les porteuses de ce virus. Chez les témoins (sérums provenant de femmes sans lésion du col ou porteuses de lésion NCI mais VPH-négatives), la prévalence des anticorps était de 3% (Müller *et al.*, 1992).

On a étudié les mutations du p53 sur un échantillon de biopsies obtenues chez des malades atteintes d'un cancer invasif du col. Contre toute attente, on a trouvé une mutation faux sens du p53 chez une des 29 malades VPH-positives, mais aucune mutation chez les six cas VPH-négatifs. L'absence de mutation du p53 chez les malades négatives pour le VPH nous a incités à rechercher, dans ces tumeurs, l'existence d'une amplification du gène *mdm2*. Le *mdm2* code pour une protéine qui se lie à l'ADN au niveau du p53 et on a constaté qu'il était amplifié dans certaines tumeurs humaines qui ne contiennent pas les mutations du p53. Aucune des 16 tumeurs (y compris les quatre provenant de malades négatives pour le VPH) que nous avons étudiées ne présentait d'amplification du gène *mdm2* (Kessis *et al.*, 1993).

A titre de prolongement de ce projet, nous avons suivi tous les cas de cancer invasif jusqu'en décembre 1992 afin d'étudier la survie des malades et de recueillir des données cliniques supplémentaires, telles que le stade de la maladie au moment du diagnostic, la survenue de rechutes et quelques données sur le traitement administré. L'analyse de ce groupe de plus de 400 cas permettra de déterminer si un certain nombre de marqueurs du VPH peuvent servir pour le pronostic des rechutes et de la survie chez les malades atteintes de cancer du col.

2.12.2 Etude cas-témoins multicentrique sur le cancer du col utérin

[N. Muñoz, F.X. Bosch, S. de Sanjosé, M. Rosato et D. Magnin; avec le concours de S. Bayo, Bamako (Mali); N. Chaouki, Rabat (Maroc); S. Chichareon, Hat Yai (Thaïlande); J. Eluf-Neto, São Paulo (Brésil); C. Ngelangel, Manille (Philippines); P.A. Rolón, Asunción (Paraguay); K.V. Shah, Baltimore, MD (Etats-Unis d'Amérique); et de J. Walboomers et C. Meijer, Amsterdam (Pays-Bas)]

Cette enquête multicentrique a pour objectif d'étudier les facteurs de risque de cancer du col utérin dans les régions du monde où cette maladie présente une forte incidence et où très peu d'études ont été menées à bien. On s'intéresse particulièrement aux comportements ou aux pratiques sexuelles pour lesquels les données épidémiologiques sont limitées ou contradictoires. Il s'agit notamment du rôle du partenaire masculin en tant que vecteur du ou des agents pathogènes en cause transmis par voie sexuelle, des conséquences de la prostitution féminine et de la fréquentation des prostituées par les hommes, de l'utilisation de contraceptifs oraux et du rôle d'autres agents transmis par voie sexuelle.

Pour ce qui est du Brésil, l'étude est achevée (Eluf-Neto *et al.*, 1993) et elle indique qu'il existe une forte association entre l'ADN du VPH et le cancer invasif du col (OR=37,1, IC à 95% 19,6–70,4). C'est le VPH 16 qui est le type viral prédominant et qui présente l'association la plus marquée avec le cancer invasif (OR 74,9, IC à 95% 32,5–172,7). Cet effet très marqué du VPH étant pris en considération, une parité élevée constitue encore un facteur de risque supplémentaire et le fait d'avoir fait pratiquer antérieurement des frottis, un facteur de protection. Les résultats limités aux cas positifs pour le VPH et aux témoins (Tableau 14) laissent penser que des facteurs hormonaux jouent un rôle dans l'évolution de l'état de porteur du VPH vers le cancer invasif.

Tableau 14. *Odds ratio* (risque relatif approché) pour le cancer invasif du col utérin chez des femmes du Brésil porteuses de l'ADN du VPH

	Cas	Témoins	OR (IC à 95%)
Parité			
0-1	9	5	1,0
2-3	24	9	2,2 (0,4-11,8)
4-5	34	9	2,2 (0,4-12,1)
6-7	24	4	3,8 (0,5-29,2)
8-9	26	3	5,4 (0,8-37,1)
> 10	37	2	12,8 (1,5-109,7)
			<i>p</i> pour la tendance = 0,008
Utilisation de contraceptifs oraux (en années)			
Aucun	97	21	1,0
1-4	30	9	1,2 (0,4-4,2)
> 5	27	2	9,0 (1,4-57,4)
			<i>p</i> pour la tendance = 0,02

On a analysé les échantillons de sérum prélevés au cours de cette étude à la recherche d'anticorps anti-VPH dirigés contre les épitopes E6 et E7 du VPH 16 en utilisant également l'épreuve TT-RIPA, qui est plus sensible que les épreuves basées sur les épitopes linéaires et permet de quantifier l'intensité de la réaction. Les résultats obtenus incitent à penser que la présence d'anticorps anti-E6 dépend du stade clinique et pourrait donc être utilisée comme marqueur pronostic. La prévalence d'une séroréactivité anti-E7 semble diminuer avec l'âge et on pourrait donc la considérer comme un marqueur insensible d'une infection à VPH chronique ou persistante.

Au Paraguay, on a effectué des biopsies sur 127 femmes atteintes d'un cancer invasif du col et recueilli des cellules cervicales par exfoliation chez 118 autres femmes tenant lieu de témoins. Les premiers résultats des épreuves d'hybridation indiquent qu'une forte proportion des échantillons ne convient pas, 20% des échantillons provenant des malades et 64% des échantillons provenant des témoins étant négatifs pour l'amplification de la β -globine. La prévalence du VPH dans les échantillons présentant une amplification de la β -globine était de 83,3% chez les malades et de 19% chez les témoins, ce qui donne un OR brut de 21,3 (IC à 95%; 7,7-60,3). Chez les malades, le VPH 16 était le type viral le plus couramment rencontré (68,2%) et chez huit témoins VPH-positifs, on en a trouvé trois qui étaient positifs pour le VPH 16 et cinq pour des types non caractérisés.

Le recueil des données et des échantillons est achevé aux Philippines et en Thaïlande et il va se poursuivre au Mali et au Maroc tout au long de 1993. Le nombre total de femmes recrutées dans les six régions se situera autour de 2800 dont environ 35% devraient en principe aussi donner des renseignements et des échantillons provenant de leur conjoint. Le travail de laboratoire commence; il utilise des méthodes d'hybridation basées sur la PCR, mises au point à l'Université libre des Pays-Bas.

2.12.3 Enquête internationale sur la prévalence des marqueurs du VPH dans les biopsies de cancer du col et dans le sérum des malades

[FX. Bosch, N. Muñoz et D. Magnin; avec le concours de E. Alihonou, Cotonou (Bénin); S. Bayo, Bamako (Mali); N. Chaouki, Rabat (Maroc); H. Cherif Mokhtar, Sétif (Algérie); S. Chichareon, Hat Yai (Thaïlande); A. Daudt, Pelotas (Brésil); E. de

los Rios (Panama); P. Ghadirian, Montréal (Canada); J.N. Kitinya, Dar es Salaam (Tanzanie); M. Koulibaly, Conakry (Guinée); M. Manos, M. Sherman et R. Kurman, Baltimore, MD (Etats-Unis d'Amérique); C. Ngelangel, Manille (Philippines); J. Peto, Sutton (R-U); Ll. M. Puig Tintoré, Barcelone (Espagne); J.L. Rios-Dalenz, La Paz (Bolivie); Sarjadi, Semarang (Indonésie); M. Schiffman, Bethesda, MD (Etats-Unis d'Amérique); A. Schneider, Ulm (Allemagne); L. Tafur, Cali (Colombie); A.R. Teyssie, Buenos Aires (Argentine); P.A. Rolón, Asunción (Paraguay); M. Torroella, La Havane (Cuba); A. Vila Tapia, Concepción (Chili); H.R. Wabinga, Kampala (Ouganda); et W. Zatonski, Varsovie (Pologne)]

Le travail de terrain est terminé. Les 1069 sujets que totalise cette étude sont répartis dans 22 pays (Tableau 15). Un comité d'orientation (constitué de représentants du CIRC, de la *Cancer Research Campaign* britannique, de l'Université Johns Hopkins à Baltimore et du *National Cancer Institute* américain) a été créé officiellement afin de superviser l'utilisation des échantillons et de donner des conseils sur la collaboration à établir avec les laboratoires intéressés. Les biopsies originales sur lame fournies par les différents collaborateurs ont été examinées par des anatomopathologistes ayant l'expérience du cancer du col (M. Sherman et R. Kurman, de l'Université Johns Hopkins). Dans la plupart des cas, ils ont confirmé un cancer

Tableau 15. Nombre de sujets et d'échantillons recueillis par pays dans le cadre de l'étude biologique internationale sur le cancer du col utérin

Pays	Questionnaires	Lames pour examen histologique	Cellules congelées	Sérum
Algérie	42	20	41	26
Allemagne	-	18	17	-
Argentine	64	64	61	64
Bénin	18	11	13	18
Bolivie	57	56	57	55
Brésil	50	50	50	50
Canada	50	41	51	38
Chili	108	109	85	105
Colombie	56	44	42	56
Cuba	51	51	51	47
Espagne	56	56	49	52
Etats-Unis d'Amérique	-	13	13	-
Guinée	26	24	22	20
Indonésie	51	50	53	51
Mali	62	63	59	66
Ouganda	50	50	48	46
Panama	80	80	80	80
Paraguay	109	111	128	110
Philippines	30	30	30	30
Pologne	28	25	25	29
Tanzanie	51	51	52	51
Thaïlande	30	30	30	30
Total	1069	1047	1057	1024

invasif et ils ont noté les types et sous-types histologiques. On est en train de préparer de nouvelles lames pour les cas dont les biopsies ne suffisaient pas à confirmer le diagnostic. La recherche de l'ADN du VPH a commencé à l'Université Johns Hopkins. Les premiers résultats indiquent que plus de 85% des échantillons sont porteurs de cet ADN. Globalement, c'est le VPH 16 qui s'est révélé le type le plus courant (55%) suivi par le VPH 18 (14%), le VPH 45 (11%) et le VPH 31 (5%). La distribution des divers types de VPH variait sensiblement d'un pays à l'autre.

On procède à la préparation de protocoles en vue d'étudier a) la présence de mutations géniques dans les échantillons VPH-négatifs, et b) l'intégration du génome du VPH, et en vue d'études sérologiques.

2.12.4 Etudes sur des groupes à haut risque de cancer du col utérin en Espagne et en Colombie

[S. de Sanjosé, N. Muñoz et F.X. Bosch; avec le concours de N. Aristizabal et L. Tafur, Cali (Colombie); et de V. Palacio et S. Vazquez, Oviedo (Espagne)]

On a analysé la relation entre les lésions du type NCI et la prévalence de différents marqueurs sérologiques de maladies sexuellement transmissibles dans une population de prostituées d'Espagne (Palacio *et al.*, 1992; de Sanjosé *et al.*, 1993). Les prostituées VIH-positives couraient un risque élevé de NCI comparativement à celles qui étaient séro-négatives (OR=12,7, IC à 95% 3,9–40,9) ou à un groupe de femmes non prostituées (OR=14,2, IC à 95% 4,8–42,4). Aucune association de ce genre n'a été observée avec les marqueurs sérologiques de l'exposition à *C. trachomatis* et *Treponema pallidum*.

On a également achevé la comparaison de la prévalence des lésions NCI entre un groupe de prostituées et un groupe de non-prostituées d'Espagne et de Colombie. Les prostituées d'Espagne présentaient un risque accru de lésions NCI (essentiellement NCI I) (OR=2,3, IC à 95% 1,1–4,5) qui se limitait d'ailleurs aux femmes VIH-positives. Chez les prostituées de Cali, le risque de NCI était également accru mais pas de façon statistiquement significative (OR=1,8, IC à 95% 0,9–3,5). La prévalence des lésions NCI était analogue chez les femmes non prostituées d'Espagne et de Cali.

2.12 Publications du personnel du CIRC

- Armstrong, B.K., Muñoz, N. & Bosch, F.X. (1992) Epidemiology of cancer of the cervix. In: Coppersall, M., Monaghan, J.M., Morrow, C.P. & Tattersall, M.H.N., eds, *Gynecologic Oncology*, Volume 1, 2nd Edition, Edimbourg, Churchill Livingstone, pp. 11–29
- Bosch, F.X., de Sanjosé, S. & Muñoz, N. (1993) Épidémiologie des lésions précurseurs des cancers du col utérin et de la vulve. *Impact Médecin Hebdo* (sous presse)
- Bosch, F.X., Muñoz, N., Sanjosé, S., Izarzugaza, I., Gili, M., Viladiu, P., Tormo, M.J., Moreo, P., Ascunce, N., Gonzalez, L.C., Tafur, L., Kaldor, J.M., Guerrero, E., Aristizabal, N., Santamaria, M., Alonso de Ruiz, P. & Shah, K. (1992) Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. *Int. J. Cancer*, 52, 750–758
- Bosch, F.X., Muñoz, N., de Sanjosé, S., Navarro, C., Moreo, P., Ascunce, N., Gonzalez, L.C., Tafur, L., Gili, M., Larrañaga, I., Viladiu, P., Daniel, R.W., Alonso de Ruiz, P., Aristizabal, N., Santamaria, M., Guerrero, E., Shah, K.V. (1993a) Human papillomavirus and CIN III: a case-control study in Spain and Colombia. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* (sous presse)
- Bosch, F.X., Muñoz, N., de Sanjosé, S., Viladiu, P., Tormo, J., Puig, F., Ascunce, N., Gonzalez, L.C., Tafur, L., Gili, M., Muniozguen, N., Guerrero, E., Aristizabal, N., Santamaria, M., Alonso de Ruiz, P. & Shah, K.V. (1993b) Le rôle du virus du papillome humain dans l'étiologie du cancer du col utérin: Comparaison de deux pays à incidence élevée ou basse de cancer du col. *Gynécol. Int.*, 2, 101–106

- de Sanjosé, S., Santamaria, M., Alonso de Ruiz, P., Aristizabal, N., Guerrero, E., Castellsagué, X. & Bosch, F.X. (1992) HPV types in normal cervical cytology. In: Muñoz, N., Bosch, F.X., Shah, K.V. & Meheus, A., eds, *The Epidemiology of Cervical Cancer and Human Papillomavirus* (Publications scientifiques du CIRC, No. 119), Lyon, CIRC, pp. 77–85
- de Sanjosé, S., Palacio, V., Tafur, L., Vazquez, S., Espitia, V., Vazquez, F., Roman, G., Muñoz, N. & Bosch, F.X. (1993) Prostitution, HIV and cervical neoplasia: a survey in Spain and Colombia. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* (sous presse)
- Eluf-Neto, J., Booth, M., Muñoz, N., Bosch, F.X., Meijer, C.J.L.M. & Walboomers, J.M.M. (1993) Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *Br. J. Cancer* (sous presse)
- Guerrero, E., Daniel, R.W., Bosch, F.X., Castellsagué, X., Muñoz, N., Gili, M., Viladiu, P., Navarro, C., Martos, C., Ascunce, N., Gonzalez, L.C., Tafur, L., Izarzugaza, I. & Shah, K.V. (1992) Comparison of Virapap, Southern hybridization and polymerase chain reaction methods for human papillomavirus identification in an epidemiological investigation of cervical cancer. *J. Clin. Microbiol.*, **30**, 2951–2959
- Kessis, T.D., Slebos, R.J., Han, S.M., Shah, K., Muñoz, N., Hedrick, L. & Cho, K.R. (1993) P53 gene mutations and MDM2 amplification are uncommon in primary carcinomas of the uterine cervix. *Am. J. Pathol.* (sous presse)
- Möller, M., Viscidi, R.P., Sun, Y., Guerrero, E., Hill, P.M., Shah, F., Bosch, F.X., Muñoz, N., Gissmann, L. & Shah, K.V. (1992) Antibodies to HPV-16 E6 and E7 proteins as markers for HPV-16-associated invasive cervical cancer. *Virology*, **187**, 508–514
- Muñoz, N. & Bosch, F.X. (1992) HPV and cervical neoplasia: review of case-control and cohort studies. In: Muñoz, N., Bosch, F.X., Shah, K.V. & Meheus, A., eds, *The Epidemiology of Cervical Cancer and Human Papillomavirus* (Publications scientifiques du CIRC, No. 119), Lyon, CIRC, pp. 255–266
- Muñoz, N., Bosch, F.X., de Sanjosé, S., Tafur, L., Izarzugaza, I., Gili, M., Viladiu, P., Navarro, C., Martos, C., Ascunce, N., Gonzalez, L.C., Kaldor, J.M., Guerrero, E., Lörincz, A., Santamaria, M., Alonso de Ruiz, P., Aristizabal, N. & Shah, K. (1992) The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int. J. Cancer*, **52**, 743–749
- Muñoz, N., Bosch, F.X., de Sanjosé, S., Vergara, A., del Moral, A., Muñoz, M.T., Tafur, L., Gili, M., Izarzugaza, I., Viladiu, P., Navarro, C., Alonso de Ruiz, P., Aristizabal, N., Santamaria, M., Orfila, J., Daniel, R.W., Guerrero, E. & Shah, K.V. (1993a) Risk factors for CIN III in Spain and Colombia. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* (sous presse)
- Muñoz, N., Bosch, F.X., de Sanjosé, S., Viladiu, P., Tormo, J., Moreo, P., Ascunce, N., Gonzalez, L.C., Tafur, L., Gili, M., Izarzugaza, I., Guerrero, E., Aristizabal, N., Santamaria, M., Alonso de Ruiz, P. & Shah, K.V. (1993b) El virus del papilloma humano en la etiología del cáncer cervicouterino. *PAHO Bull.* (sous presse)
- Muñoz, N., Bosch, F.X., de Sanjosé, S. & Shah, K.V. (1993c) The role of HPV in the etiology of cervical cancer. *Mutat. Res.* (sous presse)
- Palacio V., de Sanjosé, S., Vazquez, S., Puente, M., Bosch, F.X. & Vazquez, F. (1992) Cervical neoplasia and sexually transmitted diseases among prostitutes in Oviedo, Spain (lettre). *Int. J. STD AIDS* (sous presse)

2.13 Cancer du sein

L'étiologie du cancer du sein est encore largement mal connue. Certains projets de recherche s'intéressent aux facteurs nutritionnels (voir Section 2.3). Depuis que l'on a observé qu'un facteur hérité était en cause, l'étude génétique de la maladie fait l'objet de recherches actives, et un gène, qui semble être responsable, a été localisé sur le chromosome 17 (voir Section 3.3.4).

Une étude pilote du dépistage du cancer du sein par le seul examen physique a été menée aux Philippines (Section 4.4.1).

2.13.1 Cancer du sein et facteurs génésiques et endocriniens chez des Chinoises pré-ménopausées

[A.J. Sasco, E. Riboli et R. Saracci; avec le concours de M.X. Hu et L. Qing, Guangzhou (Chine); et de S. Stellman, New York (Etats-Unis d'Amérique)]

Le but de cette étude est de cerner la relation entre les profils hormonaux et l'incidence du cancer du sein dans une population à faible risque.

L'étude se présente sous la forme d'un enquête cas-témoins. Les nouveaux cas (toutes des femmes pré-ménopausées), ont été appariés pour l'âge et le lieu de résidence, à des témoins du même sexe. On a exclu de l'enquête les femmes sous contraceptifs ou traitement hormonal, sous résérpine ou sous tranquillisants, ainsi que les femmes enceintes ou ayant eu une grossesse dans les 12 mois précédents (menée à terme ou interrompue spontanément ou non), 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 reconnues.

Les cas et les témoins ont répondu à un questionnaire portant sur les points suivants : identité, diagnostic détaillé, antécédents obstétricaux et gynécologiques, maladies antérieures, cas de cancer dans la famille, alimentation et autres facteurs. Des échantillons de salive et de sang ont été prélevés aux 20^{ème} et 24^{ème} jours du cycle menstruel.

L'analyse des réponses au questionnaire a fourni des résultats analogues à ceux que donnent les études menées sur les populations occidentales. En effet, le risque de cancer du sein est plus élevé chez les femmes qui possèdent un niveau d'instruction supérieur (OR=3,4 pour les femmes qui ont une formation universitaire) ou qui exercent un métier de haut niveau (OR=3,6 pour les cadres et professions libérales). Les femmes nées de mères relativement âgées courent également un risque plus élevé (OR=3,0 pour les femmes dont la mère était âgée de plus de 35 ans à leur naissance); en revanche le risque est diminué si la femme a été nourrie au sein. Le risque est également moindre en cas d'apparition tardive des règles (OR=0,35 si la femme a été réglée après 17 ans), en cas de cycles menstruels irréguliers et de symptômes périovulatoires marqués. Il y a par contre accroissement du risque lorsque la femme était relativement âgée au premier accouchement (OR=1,8 après 30 ans), avait des antécédents d'avortements spontanés ou de grossesses difficiles (Sasco & Qing, 1992). Les dosages hormonaux dans les échantillons biologiques obtenus sont encore à effectuer.

2.13.2 Etude cas-témoins européenne sur le cancer du sein chez l'homme

(A.J. Sasco et R. Saracci)

On a mis au point le protocole d'une étude cas-témoins internationale destinée à évaluer le rôle, dans l'étiologie du cancer du sein chez l'homme, de facteurs tels que les antécédents génésiques et pathologiques et l'usage de médicaments ou de drogues, les cas de cancer dans la famille, la consommation de tabac et d'alcool, les habitudes alimentaires, la corpulence et la fonction hépatique. L'appréciation du rôle étiologique des hormones sera d'un intérêt tout particulier.

L'épidémiologie descriptive et analytique du cancer du sein chez l'homme a été passée en revue. La caractéristique la plus notable est l'incidence relativement élevée de ce cancer chez les hommes de race noire, en particulier dans certains pays d'Afrique, mais également aux Etats-Unis d'Amérique. Une méta-analyse de sept études cas-témoins portant sur ce type de cancer et dont les résultats ont été publiés jusqu'au milieu de l'année 1992, a fait ressortir l'existence d'une association entre le risque de cancer du sein chez l'homme et l'état civil, la religion, les antécédents d'affections bénignes du sein, la gynécomastie, les antécédents d'affection testiculaire ou hépatique et l'existence de cas de cancer du sein dans la famille (Sasco *et al.*, 1993).

2.13.3 Enquête sur le cancer du sein dans le département du Rhône

[A.J. Sasco; avec le concours de B. Fontanière, J. Fabry et V. Sciortino, Lyon (France)]

Il n'existe pas de registre du cancer couvrant la population du département du Rhône. Une vaste enquête, portant sur tous les établissements de soins, les laboratoires d'anatomopathologie et les demandes de prises en charge par la Sécurité sociale, a montré que le cancer du sein présentait une forte incidence dans cette région de France [80,5 cas nouveaux pour 100 000 années-femmes (Sasco *et al.*, 1991)]. Une série de dix cas de cancer masculin du sein dépistés dans la population a également été décrite (Sasco et Fontanière, 1991). Une étude est en cours de préparation afin d'évaluer, dans la population, la survie des malades atteints de ce type de cancer dans le département du Rhône.

2.13.4 Etude cas-témoins du cancer de l'endomètre après un cancer du sein

(A.J. Sasco; avec le concours du réseau français de registres du cancer)

Plusieurs rapports de cas (Mignotte *et al.*, 1992), une étude cas-témoins suédoise et les résultats du suivi d'essais thérapeutiques d'un anti-œstrogène dans le traitement du cancer du sein, le tamoxifène, montrent que le risque de cancer de l'endomètre pourrait être accru chez les femmes exposées. Etant donné que l'on propose le tamoxifène pour la prévention du cancer du sein chez les femmes en bonne santé à haut risque, il est urgent d'évaluer le risque cancérigène potentiel que présente ce produit (Sasco, 1991). A la suite d'une étude pilote effectuée dans le département du Rhône, il a été proposé d'étendre cette enquête à l'ensemble du réseau des registres français du cancer, voire à la Fédération française des centres anticancéreux et peut-être d'y faire participer d'autres pays. Cette étude se propose de comparer des femmes qui ont fait un cancer de l'endomètre après un cancer du sein à des femmes-témoins qui n'ont eu qu'un cancer du sein. Le type d'exposition que l'on se propose essentiellement d'étudier consiste dans le traitement par le tamoxifène, en tenant notamment compte de la dose quotidienne et de la durée de ce traitement.

2.13 Publications du personnel du CIRC

- Coleman, M.P. & Reiter, R.J. (1992) Breast cancer, blindness and melatonin. *Eur. J. Cancer*, **28**, 501–503
- Nectoux, J. & Parkin, D.M. (1992) L'épidémiologie du cancer du sein chez l'homme. *Bull. Cancer*, **79**, 991–998
- Parkin, D.M. & Nectoux, J. (1991) The changing incidence of breast cancer. *Rev. Endocrine-Related Cancer*, **39**, 21–27
- Pisani, P. (1992) Breast cancer: geographic variation and risk factors. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, **11**, 313–316
- Sasco, A.J. & Fontanière, B. (1991) A population-based series of ten male breast cancer cases (lettre au rédacteur). *Eur. J. Cancer*, **27**, 1713
- Sasco, A.J. & Qing, L. (1992) A case-control study of premenopausal breast cancer cases in Guangzhou, People's Republic of China. Actes du XVII^e Congrès de la Société européenne de médecine interne cancérologique, Lyon. *Ann. Oncol.*, **3**, 60
- Sasco, A.J., Fontanière, B., Charbaut-Lagarde, M.O., Kliebsch, U., Hamandjian, P., Cornu-Lugrin, A.E., Schnebelen, J.P., Sciortino, V. & Fabry, J. (1991) A systematic survey of breast cancer incidence in the 'département' of Rhône, France. *Eur. J. Cancer*, **27**, 1696–1701
- Sasco, A.J., Lowenfels, A.B. & Pasker-de Jong, P. (1993) Epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected etiological factors. *Int. J. Cancer*, **53**, 538–549

2.14 *Autres cancers et facteurs de risque*

2.14.1 **Cancers du pancréas, de la vésicule biliaire et des voies biliaires**

[P. Boyle et R. Saracci; avec le concours de P. Baghurst, Adélaïde (Australie); H.B. de Mesquita, Bilthoven (Pays-Bas); P. Ghadirian, Montréal (Canada); G.R. Howe, Toronto (Canada); et de W. Zatonski, Varsovie (Pologne); A.J. McMichael, A.B. Miller et A.M. Walker continuent à participer à ce groupe d'étude]

Cette étude, lancée dans le cadre du programme SEARCH (un réseau d'études cas-témoins), reposait sur un certain nombre d'hypothèses dont les principales étaient que le risque de cancer du pancréas devrait être d'autant plus élevé que la consommation de graisses alimentaires, d'alcool, de café et d'édulcorants artificiels serait forte et qu'il y aurait une association positive entre ce type de cancer et une cholécystectomie, un diabète préexistant ou une exposition à certains produits chimiques. On supposait en outre que les sujets atopiques seraient moins exposés au risque. On a procédé à l'évaluation de l'apport protéique car une association a été mise en évidence entre une forte consommation de protéines et la stimulation chronique de la production d'enzymes par le pancréas. Enfin, on a également étudié certaines associations à des agents déterminés stimulant la libération des hormones intestinales et notamment de la cholécystokinine (pancréozymine) : des études en laboratoire semblent indiquer qu'elles pouvaient avoir une importance étiologique.

L'accroissement du risque lié à la consommation de cigarettes, déjà signalé, a été confirmé (voir les articles cités dans le Rapport biennal 1990-91; et Bueno de Mesquita *et al.*, 1991; Zatonski *et al.*, 1993; Boyle *et al.*, 1993). L'analyse combinée n'a pas révélé d'association avec la consommation de graisses ou de protéines totales (Howe *et al.*, 1992). On a constaté que c'était l'apport de glucides qui était presque entièrement responsable de la forte association positive avec l'apport énergétique total.

En outre, il y avait une association positive systématique entre ce cancer et l'apport alimentaire déclaré de cholestérol ainsi qu'une association également systématique mais inverse, avec un certain nombre de marqueurs de la consommation de fruits, de légumes et de céréales, notamment les fibres alimentaires et la vitamine C. Toutes ces associations se sont révélées relativement fortes, le risque variant d'un facteur supérieur à deux entre le quintile le plus élevé et le quintile le plus faible de l'apport alimentaire. Les études effectuées dans les différents centres n'étaient pas la thèse d'une association positive avec la consommation de boissons alcoolisées ou de café tout au long de l'existence.

A mesure que les données s'accumulent, on est amené à penser que des antécédents atopiques dont le traitement a été précisé par le sujet, pourraient jouer un rôle protecteur contre l'apparition du cancer du pancréas. Les données néerlandaises n'indiquent aucune association avec des antécédents de cholécystectomie motivée pour une affection quelconque de la vésicule, une fois exclus les sujets qui avaient subi cette intervention au cours des cinq ans précédant le diagnostic dans le cas des malades, et l'interrogatoire, dans le cas des témoins (Bueno de Mesquita *et al.*, 1992b). Chez les hommes, on a trouvé une association positive entre le risque de cancer du pancréas et un diabète traité par insuline et diagnostiqué plus d'un an auparavant; en revanche il n'y avait pas d'association lorsque ce diabète était traité par des antidiabétiques oraux ou simplement par un régime. Les données laissent penser que chez les femmes, la précocité des règles et une haute taille à l'âge adulte sont associées positivement avec le risque de ce cancer (Bueno de Mesquita *et al.*, 1992c).

Un remarquable agrégat familial a été signalé à Montréal (Ghadiria *et al.*, 1991) et les caractéristiques cliniques d'un certain nombre de cas ont été décrites en Pologne (Zatonski *et al.*, 1991).

Les analyses effectuées par les centres sur les cancers de la vésicule (Zatonski *et al.*, 1992) et des voies biliaires (Moerman *et al.*, 1993) ont été publiées.

Cette étude met bien en lumière les avantages d'une approche multicentrique, c'est-à-dire l'évaluation de la cohérence des associations relevées entre les différents centres utilisant un protocole normalisé, ce qui permet, lorsque la preuve de cette cohérence est faite, de regrouper les données pour obtenir une mesure plus précise de l'effet recherché ou de les combiner de manière à étudier des types ou des sous-types tumoraux rares.

2.14.2 Tumeurs de l'encéphale chez l'enfant

[J. Little et R. Saracci; avec le concours de M. McCredie, Kings Cross (Australie); N.W. Choi, Winnipeg (Canada); S. Cordier, Paris (France); B. Modan, Tel Hashomer (Israël); G. Filippini, Milan (Italie); R. Gurevicius, Vilnius (Lituanie); R. Peris-Bonet, Valence (Espagne); S. Preston-Martin, Los Angeles, CA (Etats-Unis d'Amérique); E.A. Holly, San Francisco, CA (Etats-Unis d'Amérique); B. Mueller, Seattle, WA (Etats-Unis d'Amérique); et P. Boyle, Milan (Italie)]

Cette étude s'inscrit dans le cadre du Programme SEARCH (réseau d'études cas-témoins).

Des études expérimentales sur le rat ont montré que l'exposition transplacentaire à divers composés *N*-nitrosés produit des tumeurs neurogènes dans la descendance (Magee *et al.*, 1976). On a également obtenu des tumeurs neurogènes chez la souris et le hamster doré par administration de *N*-éthyl-*N*-nitrosourée à la mère. C'est sur ces observations que repose l'hypothèse de base de la présente étude, à savoir que les tumeurs de l'encéphale chez l'enfant sont liées à une exposition à des dérivés *N*-nitrosés préformés et à leurs précurseurs et que les facteurs qui influent sur la formation et le métabolisme de ces composés sont importants du point de vue étiologique. L'investigation des divers types d'exposition implique donc l'étude des facteurs suivants : consommation d'aliments riches en nitrosamines préformées, en nitrite de sodium ou en substances inhibant la nitrosation, exposition de la mère au cours de la grossesse et de l'enfant indicateur et enfin, origine de l'exposition secondaire à des nitrosamines préformées, en particulier fumée de tabac, cosmétiques et médicaments. Le deuxième objectif est de clarifier l'association qui existerait entre les rayonnements ionisants et certains syndromes génétiques spécifiques chez l'enfant indicateur. En outre, on se propose de vérifier certaines hypothèses concernant *a*) l'exposition prénatale et postnatale aux barbituriques; *b*) les caractéristiques de la grossesse et de la naissance indicatrices; *c*) les traumatismes subis par l'enfant. Sont également étudiées un certain nombre d'associations avec d'autres facteurs observées lors d'études antérieures, par exemple certains métiers exercés par les parents, certains types d'exposition professionnelle des parents et les antécédents de cancer dans la famille.

Cette étude est menée en Australie, au Canada, en Espagne, aux Etats-Unis d'Amérique, en France, en Israël, en Italie et en Lituanie. Le recueil des données est achevé dans six de ces pays et devrait l'être dans tous d'ici la fin 1993. Jusqu'ici, pour l'ensemble des centres, on a étudié un peu plus de 1200 cas et plus de 1900 témoins au total.

2.14.3 Tumeurs de l'encéphale chez l'adulte

[J. Little et R. Saracci; avec le concours de A. Ahlbom, Stockholm (Suède); P. Boyle, Milan (Italie); N.W. Choi, Winnipeg (Canada); S. Cordier, Paris (France); R. Gurevicius, Vilnius (Lituanie); G. Howe, Toronto (Canada); J. McNeil, Melbourne (Australie); F. Ménégos, Meylan (France); B. Modan, Tel Hashomer (Israël); S. Preston-Martin, Los Angeles, CA (Etats-Unis d'Amérique); P. Ryan, Adélaïde (Australie); et J. Wahrendorf, Heidelberg (Allemagne)]

Cette étude s'inscrit dans le cadre du Programme SEARCH (réseau d'études cas-témoins).

Des études expérimentales effectuées sur diverses espèces montrent que les acylalkylnitrosamines et les composés apparentés exercent une très puissante action cancérigène sur le système nerveux. Ainsi, comme dans le cas de l'étude consacrée aux tumeurs de l'encéphale chez l'enfant, ce sont les données expérimentales qui ont conduit à formuler l'hypothèse de base, à savoir que ces tumeurs sont liées à une exposition à des composés *N*-nitrosés préformés et à leurs précurseurs, ainsi qu'aux facteurs qui en influencent la formation et le métabolisme. C'est pourquoi on a étudié le régime alimentaire, la profession, le tabagisme, la consommation de boissons alcoolisées, la consommation de médicaments et les sources d'eau. On se propose également d'étudier l'association entre ce type de cancer et un certain nombre d'autres facteurs pour lesquels des études antérieures ont révélé l'existence de relations, en particulier les champs électromagnétiques, les traumatismes crâniens, les antécédents médicaux et les traitements médicamenteux subis, divers types de professions, l'exposition aux animaux de ferme, l'exposition au bruit, la consommation de tabac et d'alcool, et enfin l'exposition à des rayonnements ionisants à des fins thérapeutiques ou diagnostiques. On examine un certain nombre de facteurs d'hôte en rapport avec des syndromes génétiques observés chez le sujet indicateur ainsi que les cas de syndromes de ce genre ou de cancers déterminés chez les parents au premier degré.

Onze centres situés en Allemagne, en Australie, au Canada, aux Etats-Unis d'Amérique, en France, en Israël, en Lituanie et en Suède participent à l'étude. Le recueil des données est achevé dans tous les centres sauf un où il faudra attendre fin 1993. Jusqu'ici, plus de 2000 cas et de 3000 témoins ont été examinés. Les analyses par centre ont été publiées pour ce qui est d'Adélaïde (Ryan *et al.*, 1992a,b) et d'Heidelberg (Boeing *et al.*, 1993; Schlehofer *et al.*, 1990, 1992 a,b). Le rôle des anticorps antitoxoplasmes n'a été étudié que dans les centres australiens (Adélaïde et Melbourne) (Ryan *et al.*, 1993). On n'a pas relevé d'association entre les gliomes et la présence d'anticorps dirigés contre *Toxoplasma gondii*. Cependant, à Adélaïde, on a mis en évidence une association positive entre ces anticorps et les méningiomes. L'étude de Melbourne ne comportait pas de cas de méningiome.

2.14.4 Etude cas-témoins sur le mélanome plantaire au Paraguay

[D.M. Parkin et P. Pisani; avec le concours de P.A. Rólon, Asunción (Paraguay)]

Le recueil des données pour cette étude est terminé depuis 1992. Soixante-deux cas et 248 témoins ont été interrogés. Le port de chaussures, les antécédents de blessures, de brûlures et la présence de naevus plantaires ont été notés chez tous les sujets, ainsi que le fait d'avoir été ou non exposé au rayonnement UV (facteur important de mélanome cutané dans les populations européennes). L'analyse commencera courant 1993.

2.14.5 Etude cas-témoins sur les sarcomes des tissus mous et les lymphomes non hodgkiniens au Viet Nam en rapport avec une exposition à des herbicides

[D.M. Parkin et M. Kogevinas; avec le concours de S. Cordier, Villejuif (France); Nguyen Chen Hung et Cung Tuyet Anh, Ho Chi Minh Ville (Viet Nam); Le Cao Dai, Hanoi (Viet Nam); M. Rafaël, Paris (France); J.M. Rivera-Pomar, Biscaye (Espagne); et S. Stellman, New York (Etats-Unis d'Amérique)]

Au cours de la guerre du Viet Nam, de grandes quantités d'herbicides contaminés par des dioxines ont été épandues sur le territoire de ce qui était à cette époque le Viet Nam du Sud. La majorité de ces épandages ont eu lieu de 1965 à 1971, mais en raison de la demi-vie biologique relativement longue des dioxines, l'exposition humaine s'est prolongée bien au-delà. L'objet de cette étude est d'étudier s'il existe un excès de risque de deux cancers : le sarcome des tissus

mous et le lymphome non hodgkinien. On va interroger 150 malades atteints de chacun de ces cancers (et deux témoins hospitaliers par malade) et l'on conservera des échantillons de sang et de tissus adipeux. Au départ, on évaluera l'exposition à partir de renseignements détaillés sur le lieu de résidence, que l'on comparera au lieu d'épandage indiqué par les forces américaines, en tenant également compte du type et de la quantité d'herbicide. Si l'on obtient des résultats positifs, on procédera au dosage direct des dioxines dans les tissus adipeux des sujets. L'étude pilote a pris fin début 1993 et l'étude principale a commencé.

2.14.6 Les altérations génétiques dans les cancers de la cavité buccale chez l'homme

[M. Hollstein, G. Martel-Planche, M. Laval et N. Lyandrat; avec le concours de S. Thomas, Brisbane (Australie); et D. Sidransky, Baltimore, MD (Etats-Unis d'Amérique)]

Plusieurs des altérations génétiques qui caractérisent les tumeurs œsophagiennes sont également typiques des cancers de la cavité buccale, et notamment les anomalies au niveau du gène tumoro-suppresseur p53 et l'amplification des oncogènes *erbB*, *int 2* et *c-myc*. En Amérique du Nord, en Europe et au Japon, les principaux facteurs de risque pour ces deux types de cancer sont le tabagisme et la consommation d'alcool. Dans certaines régions du monde où les cancers de la cavité buccale sont les tumeurs malignes les plus fréquentes, le facteur de risque prédominant est la chique du bétel. Pour savoir si les mutations du p53 jouent un rôle important dans les tumeurs liées au bétel et si les lésions géniques correspondent à un modèle unique, nous recherchons actuellement, dans une série de 40 biopsies de cancers spinocellulaires de la cavité buccale provenant de chiqueurs de bétel originaires de Papouasie-Nouvelle-Guinée, des modifications tumoro-spécifiques affectant le p53 et la protéine correspondante. On comparera les résultats à ceux d'une série de cancers buccaux histologiquement semblables provenant de malades nord-américains.

2.14 Publications du personnel du CIRC

- Benito, E., Garau, I., Bargay, J., Obrador, A., Santamaria, J., Antich, J.L., Besalduch, J., Rifa, J., Teuchmann, S. & Bosch, F.X. (1993) Transfusion has no effect on colorectal cancer survival. A population-based study. *Cancer* (sous presse)
- Boyle, P., Macfarlane, G.J., Zheng, T., Cox, B., La Vecchia, C., Maisonneuve, P., Little, J. & Scully, C. (1993) Oral cancer: A major and growing worldwide problem. *Int. Dent. J.* (sous presse)
- Boyle, P., Maisonneuve, P., Bueno de Mesquita, H.B., Ghadirian, P., Howe, G.R., Zatonski, W., Baghurst, P., Moerman, C.J., Simard, A., Burch, D., Przewozniak, K., McMichael, A.J., Hsieh, C.-C. & Walker A.M. (1993) Cigarette smoking and pancreas cancer risk: a collaborative case-control study within the SEARCH programme of IARC. *Int. J. Cancer* (sous presse)
- Bueno de Mesquita, H.B., Maisonneuve, P., Moerman, C.J., Doornbos, G., Runia, S. & Boyle, P. (1991) Life-time history of smoking and exocrine carcinoma of the pancreas: a population-based case-control study in the Netherlands. *Int. J. Cancer*, **49**, 816–822
- Bueno de Mesquita, H.B., Maisonneuve, P., Moerman, C.J., Runia, S. & Boyle, P. (1992a) Life-time consumption of alcoholic beverages, tea and coffee and exocrine carcinoma of the pancreas: a population-based case-control study in the Netherlands. *Int. J. Cancer*, **50**, 514–522
- Bueno de Mesquita, H.B., Maisonneuve, P., Moerman, C.J. & Walker A.M. (1992b) Aspects of medical history and exocrine carcinoma of the pancreas: a population-based case-control study in the Netherlands. *Int. J. Cancer*, **52**, 17–23
- Bueno de Mesquita, H.B., Maisonneuve, P., Moerman, C.J. & Walker, A.M. (1992c) Anthropometric and reproductive variables, and exocrine carcinoma of the pancreas: a population-based case-control study in the Netherlands. *Int. J. Cancer*, **52**, 24–29
- Coleman, M.P. (1991) Epidemiological methods and human studies of 50-60 Hz field exposure. *Radiat. Protect. Aust.*, **46**, 173–177

- Cox, B. & Little, J. (1992) Reduced risk of colorectal cancer among recent generations in New Zealand. *Br. J. Cancer*, **66**, 386–390
- Ghadirian, P., Boyle, P., Simard, A., Baillargeon, J., Maisonneuve, P. & Perret, C. (1991) Reported family aggregation of pancreatic cancer within a population-based case-control study in the francophone community in Montreal, Canada. *Int. J. Pancreatol.*, **10**, 183–196
- Heenan, P.J., English, D.R., Holman, C.D.J. & Armstrong, B.K. (1992) The effects of surgical treatment on survival and local recurrence of cutaneous malignant melanoma. *Cancer*, **69**, 421–426
- Howe, G.R., Ghadirian, P., Bueno de Mesquita, H.B., Zatonski, W., Baghurst, B.A., Miller, A.B., Simard, A., Baillargeon, J., de Waard, F., Przewozniak, K., McMichael, A.J., Hsieh, C.-C., Maisonneuve, P., Boyle, P. & Walker, A.M. (1992) Nutrient intake and pancreatic cancer: a collaborative case-control study within the SEARCH programme of IARC. *Int. J. Cancer*, **51**, 365–372
- Liu, Q., Sasco, A.J., Riboli, E. & Hu, M.X. (1993) Indoor air pollution and lung cancer risk in Guangzhou, PRC. *Am. J. Epidemiol.*, **137**, 145–154
- Logan, R.F.A., Little, J., Hawtin, P. & Hardcastle, J.D. (1992) Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use and risk of colorectal adenomas: a case-control study of subjects in the Nottingham faecal occult blood (FOB) screening trial. *Gut*, **33** (Suppl), S57 (résumé)
- Logan, R.F.A., Little, J., Hawtin, P.G. & Hardcastle, J.D. (1993) Aspirin and NSAID use and colorectal adenomas: a case-control study of subjects participating in the Nottingham faecal occult blood screening programme. *Br. Med. J.* (sous presse)
- Mignotte, H., Sasco, A.J., Lasset, C., Saez, S., Rivoire, M. & Bobin, J.Y. (1992) Traitement adjuvant du cancer du sein par tamoxifène et cancer de l'endomètre. *Bull. Cancer*, **79**, 969–977
- Moerman, C.J., Bueno de Mesquita, H.B. & Runia, S. (1993) Dietary sugar intake in the aetiology of biliary tract cancer. *Int. J. Epidemiol.*, **22**, 207–214
- Nectoux, J. & Coleman, M.P. (1993) Trends in biliary tract cancer. *Rev. Epidémiol. Santé Publ.*, **41** (sous presse)
- Roy, M.P. & Coleman, M.P. (1992) Epidémiologie des leucémies aiguës lymphoïdes. *Rev. Epidémiol. Santé Publ.*, **40**, 323–334
- Ryan, P., Lee, M.W., North, J.B. & McMichael, A.J. (1992a) Risk factors for tumours of the brain and meninges: results from the Adelaide adult brain tumour study. *Int. J. Cancer*, **51**, 20–27
- Ryan, P., Lee, M.W., North, J.B. & McMichael, A.J. (1992b) Amalgam fillings, diagnostic dental X-rays and tumours of the brain and meninges. *Eur. J. Cancer*, **28B**, 91–95
- Ryan, P., Hurley, S.F., Johnson, A.M., Salzberg, M., Lee, M.W., North, J.B., McNeil, J.J. & McMichael, A.J. (1993) Tumours of the brain and presence of antibodies to *Toxoplasma gondii*. *Int. J. Epidemiol.*, **22**, 412–419
- Sasco, A.J. (1991) Tamoxifen: a carcinogen as a preventive? (lettre au rédacteur). *Cancer J.*, **4**, 217–218
- Zatonski, W., Boyle, P., Przewozniak, K., Maisonneuve, P., Drosik, K. & Walker, A.M. (1993) Cigarette smoking, alcohol, tea and coffee consumption and pancreas cancer risk: a case-control study from Opole, Poland. *Int. J. Cancer*, **53**, 601–607
- Zatonski, W.A., La Vecchia, C., Przewozniak, K., Maisonneuve, P., Lowenfels, A.B. & Boyle, P. (1992) Risk factors for gallbladder cancer: a Polish case-control study. *Int. J. Cancer*, **51**, 707–711

Autres articles cités

- Boeing, H., Schlehofer, B., Blettner, M. & Wahrendorf, J. (1993) Dietary carcinogens and the risk for glioma and meningioma in Germany. *Int. J. Cancer*, **53**, 561–565
- Schlehofer, B., Blettner, M., Becker, N., Martinsohn, C. & Wahrendorf, J. (1992a) Medical risk factors and the development of brain tumours. *Cancer*, **69**, 2541–2547
- Schlehofer, B., Blettner, M. & Wahrendorf, J. (1992b) Associations between brain tumours and menopausal status. *J. Natl Cancer Inst.*, **84**, 1346–1349
- Schlehofer, B., Kunze, S., Sachsenheimer, W., Blettner, M., Niehoff, D. & Wahrendorf, J. (1990) Occupational risk factors for brain tumours: results from a population-based case-control study in Germany. *Cancer Causes Control*, **1**, 209–215
- Zatonski, W.A., Przewozniak, K. & Drosik, K. (1991) Population case-control study of pancreatic cancer in the Opole voivodeship, Poland: clinical data, SEARCH programme. *Pol. Tyg. Lek.*, **XLV**, 653–656

2.15 Cancérogénèse transplacentaire et multigénération

On n'a pas entrepris de nouvelles études à long terme sur la cancérogénèse transplacentaire et multigénération. L'analyse moléculaire des échantillons tumoraux et tissulaires provenant des travaux antérieurs à long terme sur des animaux de laboratoire s'est poursuivie afin d'étudier le mécanisme du phénomène au niveau moléculaire.

2.15.1 Détection précoce de l'activation de l'oncogène *H-ras* dans des tissus murins non modifiés morphologiquement après exposition transplacentaire au DMBA

(A. Loktionov, O. Bertrand, H. Yamasaki et L. Tomatis)

Nous avons déjà montré que l'activation de divers oncogènes appartenant à la famille du *ras* (décelable dans des tumeurs murines induites par traitement transplacentaire au DMBA) dépend de l'origine du tissu tumoral (Loktionov *et al.*, 1990). Nous avons décidé de vérifier si cette spécificité tissulaire pouvait être attribuée à un tropisme tissulaire initial des mutations cancéro-induites; il se pourrait aussi que le schéma mutationnel soit semblable dans tous les tissus, mais que l'expansion des cellules mutées qui débouche sur la progression de la tumeur ne se produise que dans certains tissus. Les premiers résultats obtenus en utilisant une méthode allélo-spécifique basée sur la PCR montrent que l'activation de l'oncogène *H-ras* induite par le DMBA peut être décelée dès le premier jour du développement postnatal de la souris, tant dans le foie (activation fréquente du *H-ras* dans les tumeurs hépatocellulaires) que dans le poumon (le *H-ras* n'est jamais activé dans les adénomes pulmonaires, alors que l'activation du *K-ras* est courante).

2.15.2 Rôle éventuel des mutations géniques au niveau des oncogènes/gènes tumoro-suppresseurs dans la transmission du risque cancérogène par la lignée germinale

(O. Bertrand, A. Loktionov, H. Yamasaki et L. Tomatis)

La mutation du gène tumoro-suppresseur *p53* dans la lignée germinale pourrait être à l'origine d'un accroissement du risque de cancer chez l'homme (Malkin *et al.*, 1990; Srivastava *et al.*, 1990). Afin d'étudier si des substances mutagènes ou cancérogènes peuvent provoquer une mutation *de novo* dans les cellules germinales, nous avons analysé le gène *p53* dans des échantillons tumoraux et tissulaires provenant d'une récente étude sur la cancérogénèse multigénération chez la souris (Loktionov *et al.*, 1992). Aucune mutation n'a été observée au niveau des exons 5, 6, 7 et 8 de ce gène par la technique PCR-SSCP.

2.15 Publications du personnel du CIRC

- Loktionov, A., Hollstein, M., Martel, N., Galendo, D., Cabral, J.R.P., Tomatis, L. & Yamasaki, H. (1990) Tissue-specific activating mutations of Ha- and Ki-ras oncogenes in skin, lung, and liver tumors induced in mice following transplacental exposure to DMBA. *Mol. Carcinog.*, **3**, 134-140
- Loktionov, A., Popovich, I., Zabezhinski, M., Martel, N., Yamasaki, H. & Tomatis, L. (1992) Transplacental and transgeneration carcinogenic effect of 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene: relationship with ras oncogene activation. *Carcinogenesis*, **13**, 19-24
- Tomatis, L., Narod, S. & Yamasaki, H. (1992) Transgeneration transmission of carcinogenic risk. *Carcinogenesis*, **13**, 145-151
- Yamasaki, H., Loktionov, A. & Tomatis, L. (1992) Perinatal and multigeneration effect of carcinogens: Possible contribution to determination of cancer susceptibility. *Environ. Health Persp.*, **98**, 39-43

Autres articles cités

- Malkin, D., Li, F.P., Strong, L.C., Fraumeni, J.F., Nelson, C.E., Kim, D.H., Kassel, J., Gryka, M.A., Bischoff, F.Z., Tainsky, M.A. & Friend, S.H. (1990) Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas and other neoplasms. *Science*, **250**, 1233-1238
- Srivastava, S., Zou, Z., Pirolo, K., Blattner, W. & Chang, E.H. (1990) Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer prone family with Li-Fraumeni syndrome. *Nature*, **348**, 747-749

2.16 *Etudes sur certains mécanismes particuliers de la cancérogenèse*

2.16.1 Le rôle de l'interaction intercellulaire dans la cancérogenèse

- 2.16.1.1 *La réduction de la communication intercellulaire par canaux de jonction : une caractéristique commune des lignées de cellules cancéreuses humaines*
[M. Mesnil, C. Piccoli et H. Yamasaki; avec le concours de D.J. Fitzgerald, Adélaïde, SA (Australie); N. Fusenig, Heidelberg (Allemagne); N. Marceau, Québec (Canada); C.A. Reznikoff, Madison, WI (Etats-Unis d'Amérique) et S.H.H. Swierenga, Ottawa (Canada)]

On observe, dans divers types de cellules animales et humaines transformées, une réduction de la communication intercellulaire par les canaux de jonction (CICJ ou nexus) qui semble nécessaire aux cellules pour qu'elles puissent exprimer ou conserver leur comportement cancéreux (Mesnil et Yamasaki, 1993). Pour tenter de mieux comprendre la régulation moléculaire de la CICJ dans les cellules cancéreuses humaines, nous avons évalué l'expression et déterminé la localisation de la protéine de structure des canaux de jonction, la connexine (cx), dans diverses lignées cellulaires humaines provenant de différents tissus tumoraux comme le côlon, le mésothélium, l'épiderme, le foie et l'uretère (Fitzgerald *et al.*, 1993; Oyamada *et al.*, 1993; Mesnil *et al.*, 1993a; Linnainmaa *et al.*, 1993). Dans la plupart de ces lignées cellulaires, la CICJ avait complètement disparu (Tableau 16) et celle qui avait été immortalisée par le SV 40 ne possédait aucun transcrite décelable de cx. Cependant, dans certains cas, l'absence de communication n'était pas imputable à l'absence de synthèse mais à une localisation cytoplasmique aberrante des cx (Fitzgerald *et al.*, 1993).

Tableau 16. Comparaison de la CICJ (nombre de cellules en communication mesurées par le test de transfert de colorant) entre les cellules tumorales et leurs homologues normales

	Cellules tumorales	Cellules non tumorales
Cellules mésothéliales	0-10	18-40
Cellules hépatiques	8-10 ^a	15-50
Cellules épidermiques	0-20	30-40

^a Infectées par le SV 40

- 2.16.1.2 *Mécanismes de la régulation aberrante de la CICJ sous l'influence de cancérogènes et dans les cellules cancéreuses*
[M. Mesnil et C. Piccoli; avec le concours de M. Asamoto, Omaha, NE (Etats-Unis d'Amérique)]

En traitant par le 13-acétate de 12-O-tétradécanoylphorbol (TPA) la lignée cellulaire épithéliale IAR 20 (provenant du foie de rat) qui est très communicante, on a obtenu une

inhibition très rapide et très complète de la CICJ du fait du passage des connexines dans le cytoplasme (Asamoto *et al.*, 1991). Cette localisation aberrante semble corrélée à l'apparition d'une isoforme phosphorylée (p3) qui résulte probablement de l'activation de la protéine kinase C par le TPA (p3 sur la Figure 20). Les cellules IAR 6-1, homologues chimio-transformées des cellules IAR 20, possèdent également des connexines cytoplasmiques dont le mode de phosphorylation est analogue à celui des connexines isolées des cellules IAR 20 traitées par le TPA. La phosphorylation des connexines se révèle donc être un important régulateur de la CICJ.

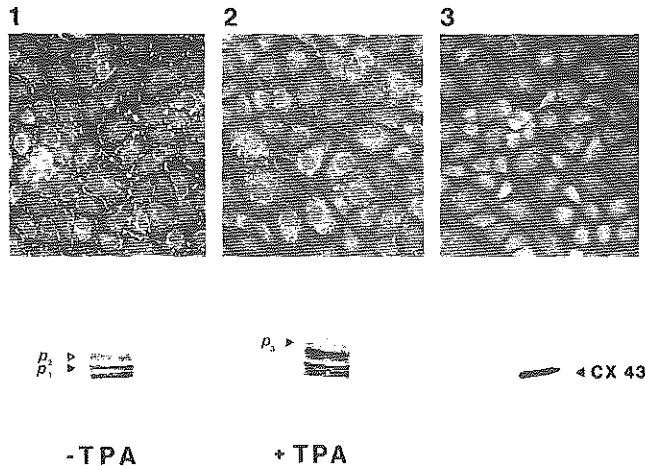


Figure 20. Effet du TPA (100 $\mu\text{g/ml}$) sur la localisation et la phosphorylation des cellules épithéliales de foie de rat (IAR 20).

On a décelé la connexine 43 dans les cultures par fluoro-immunohistochimie et les diverses isoformes de cette protéine ont été mises en évidence par la technique de Western. 1) Les cultures non traitées présentent une localisation normale, c'est-à-dire intercellulaire, de la connexine 43. 2) Les cultures traitées par le TPA pendant 30 minutes montrent une localisation cytoplasmique de la connexine 43 qui est en corrélation avec l'apparition de l'isoforme phosphorylée p3. 3) Préimmunocoloration et échantillon traité par la phosphatase montrant que la p1, la p2 et la p3 sont des isoformes phosphorylées de la connexine 43.

Selon des travaux antérieurs sur des cellules épidermiques murines, la CICJ pourrait également être régulée par l'expression de molécules d'adhérence cellulaire telles que la E-cadhérine (une molécule qui joue un rôle essentiel dans la polarité des cellules épithéliales) (Jongen *et al.*, 1991). D'autres types de molécules d'adhérence cellulaire semblent intervenir dans la cancérogenèse humaine, comme la DCC, un homologue de la molécule d'adhérence des cellules nerveuses, dont on a constaté que le gène était souvent délété dans les cancers du côlon. Toutefois, nous n'avons pas constaté de corrélation entre la capacité de communication d'une série de lignées cellulaires dérivées d'adénocarcinomes colorectaux humains et l'expression de la DCC mise en évidence par la méthode de la rétrotranscriptase/PCR. Cette absence de corrélation donne à penser que la DCC ne joue pas un rôle crucial dans la régulation de la CICJ (Mesnil *et al.*, 1993a).

Nous avons constaté une réduction de la CICJ au niveau des zones de confluence d'une lignée cellulaire BALB/c 3T3 qui est très sensible à la transformation cancérogène-induite (Yamasaki *et al.*, 1985). Nous avons pu montrer que cette réduction de la CICJ était liée à un taux plus faible de l'ARNm de la cx 43. Après avoir hybridé ces cellules avec d'autres cellules qui n'avaient pas perdu leur capacité de CICJ au niveau de la zone de confluence, nous avons constaté que tous les hybrides présentaient le phénotype de réduction de la CICJ ce qui nous

pousse à penser que cette réduction correspond à un caractère génétique dominant (Katoh et Yamasaki, 1991). Toutefois, les hybrides étaient tous résistants à la transformation cellulaire chimio-induite, ce qui laisse supposer qu'il n'y a pas d'association entre une réduction de la CICJ et l'augmentation de la sensibilité à la transformation.

D'autres études consacrées au rapport entre les oncogènes et la CICJ confirment que les cellules BALB/c 3T3 transformées par les oncogènes membranaires ou cytoplasmiques (*v-src*, *v-ras* et T moyen du polyome) ne communiquent pas avec leurs homologues non transformées. En revanche, celles qui sont transformées par les oncogènes nucléiques (*v-myc*, *v-fos* ou grand T du polyome) communiquent par CJ avec les cellules normales. Les cellules transformées par les oncogènes nucléiques forment des foyers sur la couche monocellulaire normale, ce que ne font pas les cellules porteuses des oncogènes membranaires ou cytoplasmiques (Katoh *et al.*, 1993).

2.16.1.3 *Les gènes de la connexine : une famille de gènes tumoro-suppresseurs; leur transfection dans une lignée de cellules cancéreuses humaines*
 [M. Mesnil, C. Piccoli, V. Krutovskikh et H. Yamasaki; avec le concours de K. Willecke, Bonn (Allemagne)]

Après transfection dans des cellules d'adénocarcinomes humains (HeLa) des gènes codant pour les protéines des canaux de jonction cx 26, 40 et 43, ces cellules, qui avaient perdu leur aptitude à communiquer, recouvrent cette faculté, comme le montre le test de transfert de colorant. Malgré la forte communicabilité de tous les clones, les transfectants cx 26 avaient perdu 80% de leur capacité de croissance en gélose molle. L'injection de transfectants cx 26 par voie sous-cutanée à des souris immunodéficientes glabres n'a pas produit la moindre tumeur en l'espace de deux mois, contrairement aux transfectants exprimant d'autres types de cx (Tableau 17). Cette absence de tumorigénicité des transfectants cx 26 s'explique probablement par un effet direct sur la croissance des cellules, le taux de croissance des divers clones HeLa exprimant la cx 26 étant corrélé au niveau d'expression de cette protéine. Par conséquent, l'absence de corrélation entre la capacité de transfert de colorant et l'inhibition de la croissance auraient tendance à faire penser que la cx 26 possède une autre fonction, celle d'assurer la régulation de la prolifération cellulaire.

Tableau 17. Phénotypes des cellules HeLa transfectées par les gènes de la connexine

	CICJ (transfert de colorant)	Croissance en gélose molle (% de colonies/nbre de cellules ensemencées)	Tumorigénicité pour les souris immunodéficientes glabres (nbre d'animaux porteurs d'une tumeur/ nbre d'animaux inoculés par voie sous-cutanée)	
			Nbre de cellules injectées 10 ⁶	10 ⁵
HeLa	1,0	100%	6/6	5/6
Connexine 40				
clone A	4,5	120%	6/6	2/6
clone B	11,3	70%	6/6	2/6
Connexine 43	18,2	20%	5/6	2/6
Connexine 26	11,8	20%	1/6	0/6

(au bout de 3 mois)

Ces résultats concordent avec ceux d'autres auteurs (Eghbali *et al.*, 1991; Naus *et al.*, 1992; Rose *et al.*, 1993) qui ont montré que les gènes de la cx 32 et de la cx 43 sont des gènes tumoro-suppresseurs. Toutefois, notre étude est la première à montrer que la transfection du gène de la cx 26 entraîne la suppression complète du caractère tumorigène.

2.16.1.4 *Nouveau type d'interaction entre cellules normales et transformées : le TGF- β 1 supprime la croissance de cellules transformées, avec l'aide de cellules normales* (P. Silingardi, J.-L. Klein, M. Mesnil et H. Yamasaki)

Nous avons étudié l'influence du facteur de croissance transformant β 1 (TGF- β 1) sur la croissance de cellules BALB/c 3T3 1-1 transfectées par le gène H-*ras*, soit en cultures pures, soit en présence de cellules homologues normales. Nous avons observé que le traitement par le TGF- β 1 produisait une très forte cytotoxicité chez les cellules transformées, et qu'en présence d'une couche monocellulaire de cellules normales 3T3 1-1, il y avait suppression complète et irréversible de la formation de foyers de H-*ras* (Tableau 18). Ces effets se révèlent différents de ceux des facteurs placentaires humains qui inhibent efficacement la croissance des cellules tumorigènes en l'absence de cellules normales (Klein *et al.*, 1991, 1993).

Tableau 18. Effet du TGF- β 1 sur la croissance de cellules BALB/c 3T3 1-1 transfectées par le H-*ras* et ensemencées, soit seules^a, soit sur une monocouche de cellules 3T3 1-1 confluentes^{b,c}

	Nbre de colonies par boîte ^a	Nbre de foyers par boîte ^b	Nbre de foyers par boîte ^c
Témoin ^d (MEM)	24,00 \pm 0,66	19,67 \pm 0,38	17,68 \pm 0,66
TGF- β 1 ^d (0,5 ng/ml)	17,33 \pm 1,71	0	0
TGF- β 1 ^d (1 ng/ml)	13,00 \pm 2,65	0	0

^a Les cellules ont été fixées et colorées au bout de 13 jours

^b Les cellules ont été maintenues en culture pendant trois semaines

^c Au bout de trois semaines, on a interrompu le traitement par le TGF- β 1 et on a poursuivi la culture des cellules pendant deux semaines de plus

^d Les chiffres correspondent à la moyenne de trois mesures \pm ET

Nous avons également observé que le TGF- β 1 inhibait la formation de foyers dans des co-cultures de cellules 1-1 transfectées par le v-*src*- et v-MT et de cellules transformées *in vitro* soit par un agent chimique (la N-méthyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine ou le 12,13-didécanoate de phorbol) ou encore par un agent physique (rayonnement UV).

Nous avons constaté que pour que le TGF- β 1 confère aux cellules normales la capacité d'inhiber la croissance des cellules transformées, un contact direct entre les cellules transformées et les cellules normales n'était pas nécessaire, la communication étant probablement assurée par un facteur diffusible.

2.16.1.5 *La CICJ dans des cellules humaines normales et des cellules tumorales provenant de tissus hépatiques obtenus par exérèse chirurgicale* [V. Krutovskikh, G. Mazzoleni, N. Mironov, Y. Omori, A.-M. Aguelon, M. Mesnil et H. Yamasaki; avec le concours de C. Partensky et F. Berger, Lyon (France)]

Nous avons abondamment utilisé une nouvelle technique de transfert de colorant pour mesurer directement la CICJ dans des échantillons de tissus fraîchement prélevés (Krutovskikh *et al.*, 1991).

Nous avons étudié, aux niveaux fonctionnel et moléculaire, la CICJ sur 20 tumeurs du foie d'origine humaine présentant divers degrés de malignité. Dans le tissu tumoral fraîchement prélevé, la capacité de CICJ était sensiblement réduite pour tous les échantillons, quelle que soit leur morphologie (Figure 21). En outre, une absence sélective de CICJ entre les cellules tumorales et les cellules saines environnantes a été observée dans certains cas (Figure 22); elle s'explique probablement par la séparation physique de ces cellules qu'entraîne l'encapsulation des tumeurs.

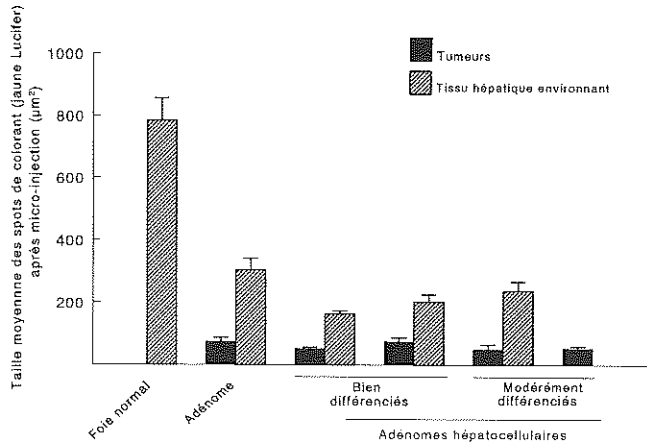


Figure 21 . Capacité de CICJ dans divers types de tumeurs hépatiques humaines. Le degré de CICJ a été évalué par la technique du transfert de colorant appliquée à des échantillons fraîchement prélevés par voie chirurgicale.

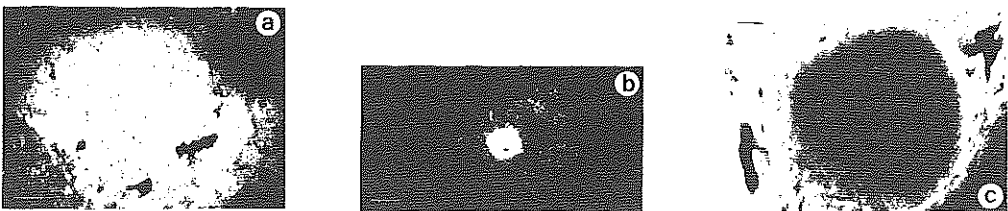


Figure 22. Modes de diffusion du colorant (jaune lucifer) entre cellules homologues (à l'intérieur de la tumeur ou du tissu environnant) ou hétérologue (entre cellules tumorales et tissus environnants).

On a procédé par micro-injection : a) dans le tissu hépatique environnant non tumoral (longueur de la barre témoin = 100 µm); b) carcinomes hépatocellulaires (longueur de la barre témoin = 100 µm); c) capsule de tissu conjonctif autour d'un nodule tumoral (longueur de la barre témoin = 150 µm).

Il n'y avait que peu de changement dans le niveau d'expression de la protéine jonctionnelle hépatique principale, la cx 32, dans les tumeurs hépatiques, mais au lieu d'être localisée dans la membrane cytoplasmique au niveau de la zone de contact intercellulaire, la protéine a été repérée principalement soit à l'intérieur du cytoplasme, soit dans la partie de la membrane plasmique qui n'était pas en contact avec les autres cellules (Figure 23).

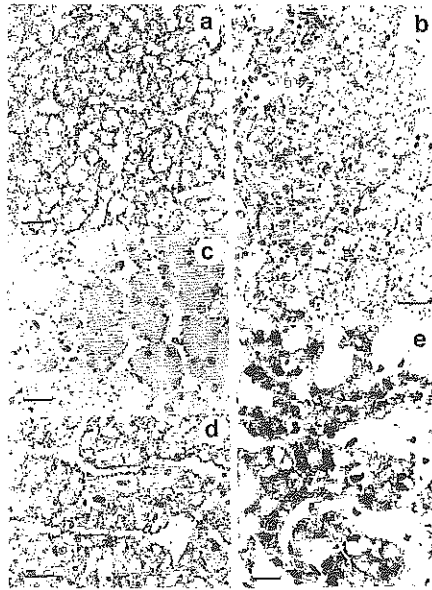


Figure 23. Localisation immunohistochimique de la cx 32 dans divers types morphologiques de tumeurs hépatiques humaines.

On a visualisé la cx 32 par immunocoloration au DAB-NiCl₂-argent, puis coloration de contraste à l'hématoxyline-éosine. a) Foie humain normal : de nombreux canaux de jonction cx 32-positifs, apparaissant sous la forme de taches noires, sont présents dans les membranes plasmiques entre les hépatocytes. Longueur de la barre témoin = 15 µm. b) Adénomes hépatiques humains. Noter la répartition irrégulière des canaux de jonction cx 32-positifs dans la membrane plasmique des cellules tumorales. Longueur de la barre témoin = 15 µm. c) Carcinome hépatocellulaire bien différencié de type acineux. Concentration atypique des taches cx 32-positives dans les régions de la membrane plasmique des cellules tumorales entourant des structures tumorales d'aspect glandulaire, mais pas entre les cellules. Longueur de la barre témoin = 20 µm. d) Carcinome hépatocellulaire de type trabéculaire bien différencié. Les taches cx 32-positives se situent principalement dans les régions de la membrane plasmique entourant les structures tumorales trabéculaires. e) Carcinome hépatocellulaire modérément différencié à structure massive prédominante. Localisation intracytoplasmique de la cx 32 dans des groupes de cellules tumorales. Longueur de la barre témoin = 15 µm.

Nous n'avons décelé de mutation au niveau de la séquence codante du gène de la cx 32 dans aucune des tumeurs hépatiques humaines que nous avons étudiées. Il est donc vraisemblable que la localisation aberrante de la cx 32 dans les cellules tumorales soit due à une perturbation des mécanismes par lesquels ces protéines s'assemblent pour former les plaques jonctionnelles, plutôt qu'à une anomalie structurale de la protéine cx 32 elle-même. Une autre connexine, la cx 43, qui n'est pas décelable dans les hépatocytes non tumorigènes, était exprimée dans plusieurs tumeurs, notamment dans les zones invasives, mais elle n'apparaissait que dans quelques cellules tumorales seulement et sa localisation intracytoplasmique donne à penser qu'elle est sans influence sur la CICJ dans ces tumeurs.

2.16.1.6 *Mutations du gène de la connexine dans des tumeurs hépatiques de rat*
 [Y. Omori, N. Mironov, A.-M. Aguelon, V. Krutovskikh et H. Yamasaki; avec le concours de H. Tsuda, Aichi (Japon)]

Afin de voir si la CICJ aberrante observée dans certaines tumeurs est due à des mutations des gènes de la connexine, nous avons cherché à vérifier si une modification du gène de la cx 32 pouvait jouer un rôle dans les tumeurs hépatiques du rat. Nous avons observé une mutation ponctuelle dans un des sept échantillons étudiés, qui intéressait la portion cytoplasmique C-terminale de la protéine cx 32 et pourrait expliquer sa localisation aberrante (Figure 24). Ces résultats incitent à penser qu'une mutation du gène de la cx 32 pourrait constituer le mécanisme à la base de la réduction de la CICJ dans certaines tumeurs. Toutefois, comme nous n'avons observé aucune mutation de gène dans 20 tumeurs hépatiques humaines, il semble que ces mutations ne puissent être que rarement invoquées dans la pathogenèse des tumeurs du foie chez l'homme.

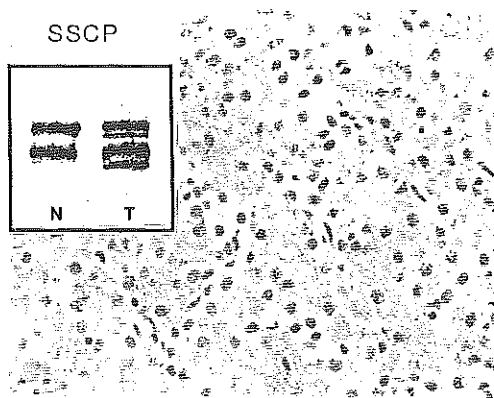


Figure 24. Carcinome hépatocellulaire de rat présentant une mutation du gène de la cx 32. Les taches cx 32-positives sont disséminées dans le cytoplasme des cellules tumorales. Dans l'encart : aspect du polymorphisme de conformation monobrin pour l'ADN de tissus normaux (N) et l'ADN de tissu tumoral (T)

2.16.1.7 *Relation entre la prolifération cellulaire, la communication intercellulaire et la promotion tumorale dans le foie du rat*
 [V. Krutovskikh, M. Mesnil et H. Yamasaki; avec le concours de A. Columbano, et G.M. Ledda-Columbano Cagliari (Italie)]

Nous avons étudié l'influence, sur la CICJ de cellules hépatiques murines, de trois types de traitement susceptibles d'induire une prolifération cellulaire mais présentant une capacité tumoro-promotrice différente. La prolifération cellulaire compensatoire provoquée par une hépatectomie partielle, qui a l'effet tumoro-promoteur le plus prononcé, s'est accompagnée d'une réduction réversible de la CICJ. Cette réduction précédait l'inhibition de l'expression des deux connexines hépatospécifiques, la cx 32 et la cx 26 (Figure 25).

La prolifération obtenue après intoxication hépatique par le tétrachlorure de carbone (CCl₄) est également considérée comme une sorte de régénération compensatoire, mais contrairement à l'hépatectomie partielle, elle constitue un événement mitogène local de moindre efficacité tumoro-promotrice. Nous avons constaté que la prolifération induite par le CCl₄ n'affectait pas la CICJ dans les hépatocytes n'intervenant pas dans la régénération locale.

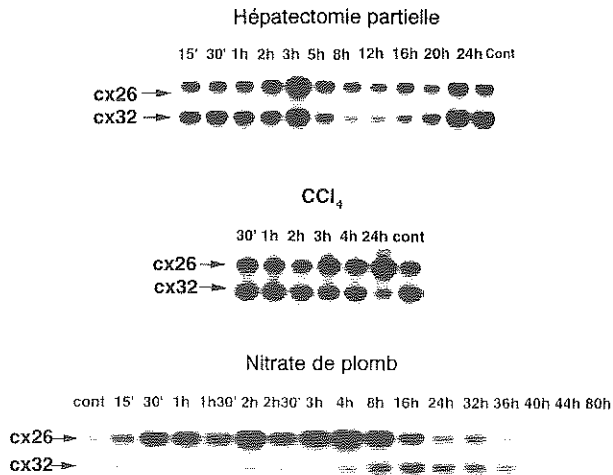


Figure 25. Analyse prolongée, par technique de Northern, de l'expression des gènes de la cx 26 et de la cx 32 dans des cellules hépatiques murines après hépatectomie partielle, administration de nitrate de plomb et intoxication par le tétrachlorure de carbone. L'ARN total (20 μg pour chaque échantillon) a été hybridé par des sondes d'ADNc radiomarquées de la cx 32 et de la cx 26.

L'hyperplasie directe induite dans le foie de rat par administration de nitrate de plomb n'a aucun caractère tumoro-promoteur. L'inhibition de la CICJ au cours de l'hyperplasie directe s'est prolongée assez longtemps et semblait résulter d'une dysrégulation réciproque de l'expression des deux connexines hépatosécificiques (cx 26 et 32). La réduction de l'expression de la principale connexine du foie de rat, la cx 32, s'accompagnait d'une augmentation simultanée de la cx 26, qui est généralement moins abondante.

Le fait que l'expression de la cx 26 soit spécifiquement accrue par cette stimulation de la prolifération cellulaire qui n'accélère pas la cancérogenèse hépatique, concorde avec nos observations antérieures selon lesquelles cette connexine pourrait avoir une action tumoro-suppressive (Lee *et al.*, 1991; et voir ci-dessus).

2.16.2 Indications d'un rôle du rayonnement infrarouge (thermique) dans la cancérogenèse cutanée humaine

(H. Nakazawa et N. Martel)

Il ne fait aucun doute que le rayonnement solaire provoque des cancers cutanés, notamment dans les populations blanches, mais les mécanismes en cause restent mal connus (CIRC, 1992). Les effets bien connus du rayonnement UV ne suffisent pas à expliquer la totalité des événements de la cancérogenèse due au rayonnement solaire, et c'est pourquoi nous étudions la possibilité d'une participation du rayonnement infrarouge (thermique) dans la pathogenèse du cancer de la peau chez l'homme.

On sait que l'irradiation UV ou un choc thermique peuvent induire dans certains types de cellules un processus spécifique de mort cellulaire programmée, l'apoptose, et on a avancé que le type sauvage du p53 pourrait intervenir dans ce processus. Nous avons montré que les UVB (20 mJ/cm^2) ou la chaleur (42 °C pendant une heure) induisaient efficacement une apoptose accompagnée d'une fragmentation de l'ADN chez des kératinocytes normaux primaires en phase

de prolifération ou en phase de différenciation, *in vitro*. L'effet de l'irradiation par les UVB sur l'apoptose n'a duré que peu de temps et n'était plus observable 24 heures après l'exposition. En revanche, l'apoptose induite par le choc thermique était encore décelable 24 heures après l'exposition. On a constaté que dans une population cellulaire exposée aux UVB puis à un choc thermique, l'apoptose était moins fréquente, peut-être du fait que les cellules dont l'ADN avait été lésé par le rayonnement UV (par exemple une mutation CC à TT au niveau du gène p53) étaient en mesure d'échapper à ce processus et à survivre au choc thermique.

Dans les populations cellulaires exposées aux UV et/ou au choc thermique, nous avons observé une surexpression ou une expression cytoplasmique de la protéine p53. On pense qu'il existe une forte association entre l'expression aberrante de la p53 et la phase initiale de la cancérogenèse cutanée. Comme Hall *et al.* (1993) l'ont montré *in vivo*, nous avons mis en évidence une surexpression de la p53 induite par les UV dans certaines lignées de kératinocytes primaires, mais pas dans toutes, tant en phase de prolifération (faible teneur en Ca⁺⁺) qu'en phase de différenciation (forte teneur en Ca⁺⁺).

De même, la surexpression de la protéine p53 induite par le choc thermique n'affectait pas la même lignée cellulaire selon qu'il s'agissait de cellules en phase de prolifération ou de cellules en phase de différenciation. On peut avancer comme explication que la surexpression de la protéine p53 induite par les UV ou le choc thermique s'accompagne peut-être d'une modification structurale ou conformationnelle de la protéine. Considérés dans leur ensemble, ces résultats incitent fortement à penser que le gène p53 intervient dans la cancérogenèse cutanée humaine liée au rayonnement solaire par l'intermédiaire de processus qui sont eux-mêmes associés au rayonnement UV et au rayonnement thermique (cette hypothèse est schématisée par la Figure 26).

2.16.3 Spécificité séquentielle de la formation d'O⁶-méthylguanine dans le gène H-*ras*

[N. Mironov, F. Bleicher, G. Martel-Planche, C.P. Wild et R. Montesano; avec le concours de P. Georgiadis et P. Swann, Londres (R-U)]

On a étudié la distribution de l'O⁶-méthylguanine (O⁶-MeGua) à l'intérieur de la séquence du gène H-*ras* du rat en utilisant une méthode de détection par la PCR qui repose sur l'induction de la transition O⁶-MeGua-adénine au cours de la réaction. Pour valider la détection de l'O⁶-MeGua au moyen de la PCR, nous avons utilisé des oligonucléotides (61 bases) contenant un résidu d'O⁶-MeGua en un site défini. Après traitement de l'ADN de foie de rat par la N-méthyl-N-nitrosourée *in vitro*, nous avons observé une distribution séquentielle de la O⁶-MeGua dont le caractère non aléatoire était frappant. Ainsi, 68% des guanines O⁶-méthylées se retrouvaient au niveau de la guanine médiane des séquences GGT et GGA du gène H-*ras*, alors qu'il n'y avait pas de méthylation de la guanine médiane des séquences AGG, GGG, TGT, TGC, CGA et CGC. Nous n'avons pas observé de O⁶-MeGua au niveau du 12ème codon (séquence GGA) du gène H-*ras*, ce qui indique que ce site n'est pas une cible importante pour la formation de O⁶-MeGua dans ce système.

Nous avons en outre constaté que, dans la séquence d'ADN étudiée, la formation de O⁶-MeGua était maximale là où la guanine était flanquée de séquences pyrimidine-purine ou purine-purine du côté 5', mais que l'inhibition de la formation d'O⁶-MeGua était maximale en présence d'une paire purine-purine du côté 3'.

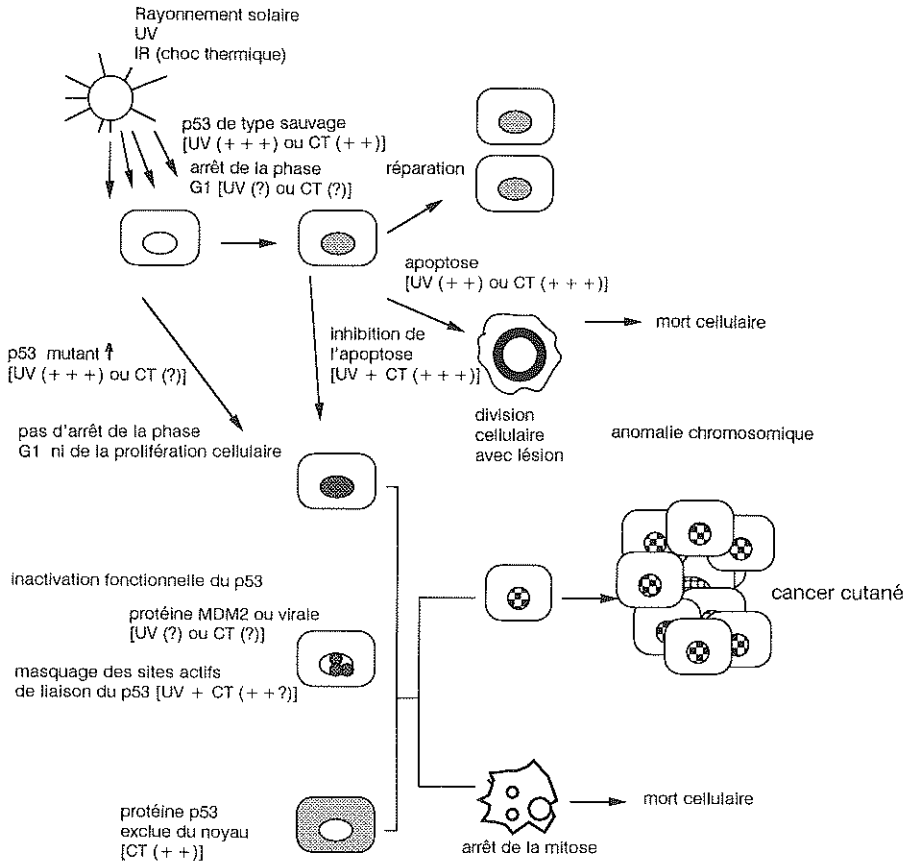


Figure 26. Résumé schématique — le rôle du gène p53 dans la cancérogenèse liée au rayonnement solaire.

2.16 Publications du personnel du CIRC

- Asamoto, M., Oyamada, M., El Aoumari, A., Gros, D. & Yamasaki, H. (1991) Molecular mechanisms of TPA-mediated inhibition of gap junctional intercellular communication; evidence for action on the assembly or function but not the expression of connexin 43 in rat liver epithelial cells. *Mol. Carcinog.*, **4**, 322–327
- CIRC (1992) *Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme*, Vol. 55, *Solar and Ultraviolet Radiation*, Lyon, CIRC
- Fitzgerald, D.J., Swierenga, S.H.H., Mesnil, M., Piccoli, C., Marceau, N. & Yamasaki, H. (1993) Gap junctional intercellular communication and connexin expression in normal and SV40-transformed human liver cells in vitro. *Cancer Lett.* (sous presse)
- Jongen, W.M.F., Fitzgerald, D.J., Asamoto, M., Piccoli, C., Sлага, T.J., Gros, D., Takeichi, M. & Yamasaki, H. (1991) Regulation of connexin 43-mediated gap junctional intercellular communication by Ca^{2+} in mouse epidermal cells is controlled by E-cadherin. *J. Cell Biol.*, **114**, 545–555
- Katoh, F. & Yamasaki, H. (1991) Regulation of gap junctional intercellular communication in transformation-sensitive and -resistant BALB/c 3T3 cell variants. *Carcinogenesis*, **12**, 1923–1926
- Katoh, F., Klein, J.-L., Bignami, M. & Yamasaki, H. (1993) Association of viral oncogene-induced changes in gap junctional intercellular communication and morphological transformation in BALB/c 3T3 cells. *Carcinogenesis*, **14**, 435–440

- Klein, J.L., Hamel, E., Tayot, J.L. & Yamasaki, H. (1991) Growth suppression of transformed cells by a human placental extract not related to transforming growth factor b. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **117**, 192–196
- Klein, J.L., Chiodino, C. & Yamasaki, H. (1993) Growth of only highly tumorigenic cell lines is inhibited by EAP, a human placental fraction. *Cancer Lett.*, **70**, 91–99
- Krutovskikh, V.A., Oyamada, M. & Yamasaki, H. (1991) Sequential changes of gap junctional intercellular communications during multistage rat liver carcinogenesis: direct measurement of communication *in vivo*. *Carcinogenesis*, **12**, 1701–1706
- Linnainmaa, K., Pelin-Entlund, K., Jantunen, K., Vanhala, E., Tuomi, T., Fitzgerald, J. & Yamasaki, H. (1991) Chromosomal damage and gap junctional intercellular communication in mesothelioma cell lines and cultured human primary mesothelial cells treated with MMMF, asbestos and erionite. In: Brown, R.C. *et al.*, eds, *Mechanisms in Fibre Carcinogenesis*, New York, Plenum, pp. 327–334
- Linnainmaa, K., Pelin, K., Vanhala, E., Tuomi, T., Piccoli, C., Fitzgerald, D.J. & Yamasaki, H. (1993) Gap junctional intercellular communication of primary and asbestos-associated malignant human mesothelial cells. *Carcinogenesis* (sous presse)
- Mesnil, M. & Yamasaki, H. (1993) Cell-cell communication and growth control of normal and cancer cells: evidence and hypothesis. *Mol. Carcinog.*, **7**, 14–17
- Mesnil, M., Piccoli, C., Klein, J.-L., Morand, I. & Yamasaki, H. (1993) Lack of correlation between the gap junctional communication capacity of human colon cancer cell lines and expression of the DCC gene, a homologue of a cell adhesion molecule (N-CAM). *Jap. J. Cancer Res.*, **84** (sous presse)
- Mesnil, M., Oyamada, M., Fitzgerald, D.J., Jongen, W.M.F., Krutovskikh, V. & Yamasaki, H. (1993) Gap junctional communication alterations at various regulatory levels of connexin expression and function during animal and human carcinogenesis. In: Hall, J.E., Zampighi, G.A. & Davis, R.M., eds, *Progress in Cell Research*, Vol. 3, Amsterdam, Elsevier, pp. 311–316
- Mironov, N.M., Bleicher, F. & Martel-Planche, G. (1992) Detection of O6-methylguanine at the level of specific gene sequences. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **33**, 7
- Mironov, N.M., Bleicher, F., Martel-Planche, G. & Montesano, R. (1993) Nonrandom distribution of O6-methylguanine in H-ras gene sequence from DNA modified with N-methyl-N-nitrosourea. *Mutat. Res.*, **271** (sous presse)
- Nakazawa, H., Nakazawa, K., Damour, O., Collombel, C., Ueda, M., Ichihashi, M., Martel, N., Armstrong, B.K. & Yamasaki, H. (1993) UV-induced p53 gene mutation and its role in human skin cell transformation. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **34**, 106
- Oyamada, Y., Oyamada, M., Fusco, A. & Yamasaki, H. (1993) Aberrant expression, function and localization of connexins in human esophageal carcinoma cell lines with different degrees of tumorigenicity. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* (sous presse)
- Yamasaki, H. (1991) Aberrant expression and function of gap junctions during carcinogenesis. *Environ. Health Persp.*, **93**, 191–197
- Yamasaki, H., Enomoto, T., Shiba, Y., Kanno, Y. & Kakunaga, T. (1985) Intercellular communication capacity as a possible determinant of transformation sensitivity of BALB/c 3T3 clonal cells. *Cancer Res.*, **45**, 637–641
- Yamasaki, H., Krutovskikh, V., Oyamada, M., Nakazawa, H. & Fitzgerald, D.J. (1992) Role of intercellular communication in carcinogenesis and tumour suppression. In: Jolles, G. & Cordier, A., eds, *In Vitro Methods in Toxicology*, Londres, Academic Press, pp. 479–491
- Yamasaki, H., Krutovskikh, V., Mesnil, M., Columbano, A., Tsuda, H. & Ito, N. (1993) Gap junctional intercellular communication and cell proliferation during rat liver carcinogenesis. *Environ. Health Persp.*, **101** (sous presse)
- Yamasaki, H., Mesnil, M. & Nakazawa, H. (1992) Interaction and distinction of genotoxic and non-genotoxic events in carcinogenesis. *Toxicol. Letters*, **64/65**, 597–604

Autres articles cités

- Eghbali, B., Kessler, J.A., Reid, L.M., Roy, C. & Spray, D.C. (1991) Involvement of gap junctions in tumorigenesis: transfection of tumor cells with connexin 32 cDNA retards growth *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 10701–10705
- Hall, P.A., McKee, P.H., Menage, H.D., Dover, R. & Lane, D.P. (1993) High levels of p53 protein in UV-irradiated normal human skin. *Oncogene*, **8**, 203–207

- Lee, S.W., Tomasetto, C. & Sager, R. (1991) Positive selection of candidate tumor suppressor genes by subtractive hybridization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 2825–2829
- Naus, C.C.G., Elisevich, K., Zhu, D., Belliveau, D.J. & Del Maestro, R.F. (1992) *In vivo* growth of Cg glioma cells transfected with connexin 43 cDNA. *Cancer Res.*, **52**, 4208–4213
- Rose, B., Mehta, P.P. & Loewenstein, W.R. (1993) Gap-junction protein gene suppresses tumorigenicity. *Carcinogenesis*, **14**, 1073–1075

TROISIEME PARTIE. ETUDE DES FACTEURS D'HOTE DANS LE CANCER ET DE LEUR INTERACTION AVEC LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

3.1 *Etudes sur le système enzymatique du cytochrome P450 et son rôle dans la cancérogenèse*

Les gènes CYP codant pour les enzymes du cytochrome P450 constituent une superfamille de gènes qui régulent l'expression des enzymes oxydant les substances xénobiotiques, notamment celles qui transforment les procancérogènes en leurs formes cancérogènes ultimes. L'expression des gènes CYP est régulée par des facteurs environnementaux et génétiques et la plupart d'entre elles, voire toutes, sont régulées d'une manière qui leur est propre. Pour chaque isozyme, on a observé l'existence d'un polymorphisme génétique ou d'importantes variations interindividuelles, qui font que l'aptitude à produire des métabolites cancérogènes est très contrastée. Nos travaux portent sur les isozymes suivantes : CYP1A1, CYP2A6 (Cyp2a-5 chez la souris, antérieurement appelée IIA3), CYP2E1 et CYP3A4 qui jouent, semble-t-il, un rôle essentiel dans le métabolisme de cancérogènes tels que les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les nitrosamines et les aflatoxines.

On trouvera un exposé de travaux en rapport avec cette question aux Sections 2.4.2 (prédisposition génétique au cancer du poumon et fumée de tabac dans l'environnement), 2.4.8 (adduits ADN pulmonaire-cancérogènes, enzymes du cytochrome P450, tabagisme et exposition professionnelle chez des Finlandais atteints de cancer du poumon), 2.11.3 (cancer du foie en Thaïlande), 2.11.6 (enzymes métabolisant l'aflatoxine dans le foie de cancéreux), 2.11.7 (études expérimentales sur le métabolisme et la cancérogénicité de l'aflatoxine) et 2.5.4 (néphropathie endémique des Balkans).

3.1.1 Variabilité individuelle du CYP2A6 et du CYP2E1 et ses conséquences pour le métabolisme des nitrosamines

[A.-M. Camus, O. Geneste, J.-C. Béréziat, H. Bartsch et M.A. Lang; avec le concours de P. Honkakoski, Kuopio (Finlande); et C.J. Henderson et C.R. Wolf, Edimbourg (R-U)]

Cette étude a permis de montrer que chez la souris comme chez l'homme, le métabolisme individuel de la *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA) et de la *N*-nitrosodiéthylamine (NDEA) était extrêmement variable en raison de variations dans l'expression des deux enzymes précitées. Alors que la CYP2A6 semble jouer un rôle plus important dans le métabolisme de la NDEA, c'est la CYP2E1 qui prédomine dans celui de la NDMA (Camus *et al.*, 1993).

3.1.2 Expression de l'enzyme cancérogéno-métabolisante Cyp2a-5 dans les hépatomes

[M.A. Lang; avec le concours de V. Kobliakov, L. Kulikova et D. Somoilov, Moscou (Fédération de Russie)]

L'expression de la Cyp2a-5, qui joue un rôle très actif dans le métabolisme de la NDEA et de l'aflatoxine B₁, s'est révélée être fortement et sélectivement accrue dans les hépatomes de

souris (spontanés ou transplantés) par rapport au tissu normal; l'expression des autres isozymes que nous avons étudiées était soit inchangée soit réduite (Kobliakov *et al.*, 1993). La régulation de cette expression s'effectue au niveau pré-traductionnel, peut-être par une modification du taux de transcription. Le haut niveau d'expression de la Cyp2a-5 dans les tumeurs ou les cellules précancéreuses pourrait jouer un rôle dans l'étiologie de la cancérogenèse chimique.

3.1.3 Accroissement de l'expression de la Cyp2a-5 et métabolisme correspondant des cancérogènes dans différents types de lésions hépatiques

[C.P. Wild, H. Bartsch, R. Montesano, G. Kirby, O. Geneste, J.-C. Béréziat et M.A. Lang; avec le concours de P. Honkakoski, M. Pasanen, P. Pelkonen et P. Pellinen, Kuopio (Finlande); et de F. Stenbäck, A. Rautio et O. Pelkonen, Oulu (Finlande)]

De précédents travaux ont montré que l'activité de la Cyp2a-5 était sélectivement augmentée en cas de lésions hépatiques provoquées par le pyrazole et le cobalt (Hahnemann *et al.*, 1992). Lors d'expériences sur la souris et le hamster visant à déterminer si cet accroissement constitue un phénomène général lié à différents types de lésions ou de produits chimiques hépatotoxiques, au VHB et à la douve du foie *Opisthorchis viverrini*, nous avons constaté que tous ces facteurs provoquaient un accroissement sélectif de la Cyp2a-5 parmi les autres isozymes CYP. Ce phénomène conduit à un accroissement du métabolisme de certaines nitrosamines et de l'aflatoxine B₁, dont on sait qu'elles sont de bons substrats de la Cyp2a-5. En outre, nous avons constaté que dans les cellules ou dans certaines coupes de foie où la Cyp2a-5 est fortement exprimée, l'aflatoxine B₁ se liait fortement à l'ADN. La plupart des agents hépatotoxiques, utilisés dans la présente étude, sont également soupçonnés d'être des co-cancérogènes, activité qui pourrait être due à leur aptitude à accroître le métabolisme des cancérogènes.

3.1.4 Expression de la CYP2A5 et métabolisme correspondant des cancérogènes dans l'épithélium nasal

(J.-C. Béréziat, O. Geneste, H. Bartsch et M.A. Lang)

On a constaté que la CYP2A5 était fortement exprimée dans la fosse nasale des rats. Le niveau d'expression de la CYP2A5 augmentait fortement en présence de coumarine, une substance odorante que l'on rencontre dans plusieurs plantes. Ces enzymes avaient une activité environ 100 fois plus forte dans l'épithélium nasal que dans le foie et il en résultait une forte métabolisation de l'aflatoxine et des nitrosamines dans les tissus correspondants. Il est donc possible que la forte expression de la CYP2A5 dans l'épithélium nasal constitue un facteur de risque de cancérogenèse nasale et elle pourrait expliquer pourquoi on a trouvé de l'aflatoxine B₁ et certaines nitrosamines dans les produits qui ont une activité cancérogène à ce niveau.

3.1 Publications du personnel du CIRC

- Anttila, S., Vainio, S., Hietanen, E., Camus, A.-M., Malaveille, C., Brun, G., Husgafvel-Pursiainen, K., Heikkilä, L., Karjalainen, A. & Bartsch, H. (1992) Immunohistochemical detection of pulmonary cytochrome P450IA and metabolic activities associated with P450IA1 and P450IA2 isozymes in lung cancer patients. *Environ. Health Persp.*, **98**, 179–182
- Bartsch, H., Castegnaro, M., Rojas, M., Camus, A.-M., Alexandrov, K. & Lang, M. (1992) Expression of pulmonary cytochrome P-450IA1 and carcinogen DNA adduct formation in high risk subjects for tobacco-related lung cancer. *Toxicol. Lett.*, **64/65**, 477–483
- Camus, A.-M., Geneste, O., Honkakoski, P., Béréziat, J.-C., Henderson, C.J., Wolf, C.R., Bartsch, H. & Lang, M.A. (1993) High variability of nitrosamine metabolism among individuals: role of cytochromes P-450 2A6 and 2E1 in the dealkylation of N-nitrosodimethylamine and N-nitrosodiethylamine in mice and humans. *Mol. Carcinog.*, **7**, 268–275

- Hahnemann, B., Salonpää, P., Pasanen, P., Mäenpää, J., Honkakoski, P., Juvonen, R., Lang, M.A., Pelkonen, O. & Raunio, H. (1992) Effect of pyrazole, cobalt and phenobarbital on mouse liver cytochrome P-450 2a-4/5 (CYP 2a-4/5) expression. *Biochem. J.*, **286**, 289–294
- Hirvonen, A., Husgafvel-Pursiainen, K., Anttila, S., Karjalainen, A. & Vainio, H. (1992) Point mutation MsPI and Ile-Val polymorphisms closely linked in the cytochrome P450IA1 gene: lack of association with susceptibility to lung cancer in a Finnish study population. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **1**, 485–489
- Hirvonen, A., Husgafvel-Pursiainen, K., Anttila, S., Karjalainen, A., Sorsa, M. & Vainio, H. (1992) Metabolic cytochrome P450 genotypes and assessment of individual susceptibility to lung cancer. *Pharmacogenetics*, **2**, 259–263
- Hirvonen, A., Husgafvel-Pursiainen, K., Anttila, S., Karjalainen, A., Pelkonen, O. & Vainio, H. (1993) PCR based CYP2D6 genotyping and occupational asbestos exposure for Finnish lung cancer patients. *Pharmacogenetics*, **3**, 19–27
- Hirvonen, A., Husgafvel-Pursiainen, K., Anttila, S., Karjalainen, A. & Vainio, H. (1993) The human CYP2E1 gene and lung cancer: DraI and RsaI restriction fragment length polymorphisms in a Finnish study population. *Carcinogenesis*, **14**, 85–88
- Honkakoski, P., Arvela, P., Juvonen, R., Lang, M., Kairaluoma, M. & Pelkonen, O. (1992) Human and mouse liver coumarin 7-hydroxylases do not metabolize warfarin *in vitro*. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **33**, 313–317
- Honkakoski, P., Auriola, S. & Lang, M.A. (1992) Distinct induction profiles of three phenobarbital-responsive mouse liver cytochrome P450 isozymes. *Biochem. Pharmacol.*, **43**, 2121–2128
- Honkakoski, P., Kojo, A. & Lang, M.A. (1992) Regulation of the mouse liver cytochrome P450 2B subfamily by sex hormones and phenobarbital. *Biochem. J.*, **285**, 979–983
- Honkakoski, P., Linnala-Kankkunen, A., Usanov, S.A. & Lang, M.A. (1992) Highly homologous cytochromes P450 and b5: a model to study protein-protein interactions in a reconstituted monooxygenase system. *Biochim. Biophys. Acta.*, **1122**, 6–14
- Honkakoski, P., Mäenpää, J., Leikola, J., Pasanen, M., Juvonen, R., Lang, M.A., Pelkonen, O. & Raunio, H. (1993) Cytochrome P-450 2A mediated coumarin 7-hydroxylation and testosterone hydroxylation in mouse and rat lung. *Pharmacol. Toxicol.*, **72**, 107–112
- Kobliakov, V., Kulikova, L., Samoilov, D. & Lang, M.A. (1993) High expression of cytochrome P-450 2a-5 (coumarin 7-hydroxylase) in mouse hepatomas. *Mol. Carcinog.*, **7**, 276–280
- Omar, R.F., Rahimtula, A.D. & Bartsch, H. (1991) Role of cytochrome P-450 in ochratoxin A-stimulated lipid peroxidation. *J. Biochem. Toxicol.*, **6**, 203–209
- Pelkonen, P., Honkakoski, P., Bartsch, H. & Lang, M.A. (1993) Interspecies comparisons reveal a unique mode of regulation of CYP2A isozymes in hamster liver. *Biochem. Pharmacol.* (sous presse)

3.2 Etudes des effets de la réparation de l'ADN sur la cancérogenèse

Si la formation d'adduits de l'ADN constitue une étape déterminante du processus cancérogène, l'apparition de mutations dépend pour une part importante de la capacité des cellules à en réparer les lésions. La capacité d'un individu (ou d'une cellule) à mettre en œuvre ces processus de réparation pourrait donc constituer un important marqueur biologique du risque de cancer. L'objectif des études exposées plus loin est d'évaluer le rôle, dans l'induction et le développement du cancer, de la réparation de certaines formes de lésions de l'ADN qui sont induites par le rayonnement UV, les agents alkylants et les radicaux libres oxygénés.

3.2.1 Mesure *in vitro* de la capacité de réparation des lésions de l'ADN induites par les UV : son utilisation en épidémiologie moléculaire

[J. Hall, M. Artuso et B.K. Armstrong; avec le concours de D. English, Nedlands (Australie); et L. Grossman, Baltimore, MD (Etats-Unis d'Amérique)]

Nous avons évalué, dans le cadre d'une étude cas-témoins sur une population de Geraldton (Australie) porteuse de carcinomes basocellulaires (CBC) ou spinocellulaires (CSC) de la peau, les variations individuelles de la capacité des lymphocytes humains à réparer les photoproduits de l'ADN induits par les UV chez les participants, qui étaient âgés de 44 à 68 ans. Nous avons effectué des prélèvements de sang chez 202 (84%) des 241 sujets invités à participer à l'étude et obtenu, chez 73 d'entre eux, des données informatives sur la capacité de réparation. Nous avons constaté que les cas de CBC présentaient une activité réparatrice 1,16 fois supérieure à celle des témoins (IC à 95% 1,01–1,11, $p=0,03$). Chez les cas de CSC, cette activité était 1,08 fois plus élevée que chez les témoins (IC à 95% 0,81–1,28, $p=0,41$). Ces résultats contrastent avec ceux de Wei *et al.* (1993) qui ont constaté une capacité de réparation plus faible chez les cas de CBC âgés de moins de 40 ans que chez les témoins, mais aucune différence de ce genre chez les cas de plus de 50 ans. Pour déterminer s'il existe des différences semblables chez les sujets jeunes de notre population expérimentale, nous avons repris nos analyses sur les participants actuellement âgés de 45 à 55 ans. Comme dans l'analyse globale, les cas de CBC présentaient une activité plus élevée que les témoins, ce qui laisse penser que si la réparation diminue avec l'âge, son effet se fait principalement sentir chez les malades atteints de CBC avant l'âge de 45 ans. Toutefois, l'activité réparatrice chez les plus jeunes des cas de CSC était plus faible que chez les témoins. L'absence d'association entre la capacité de réparation de l'ADN et le fait d'appartenir au groupe de malades ou au groupe de témoins est un résultat qui contraste avec les observations de Wei *et al.* et que l'on pourrait partiellement expliquer par la structure d'âge des sujets, la proportion plus forte de la population témoin ayant des antécédents familiaux de CBC ou de CSC, et la plus forte exposition au soleil à Geraldton, avec le risque de cancer cutané que cela implique. Dans ces conditions, les défenses de l'hôte peuvent être débordées, ce qui gomme les différences dans la capacité de réparation. Toutefois, si tel était le cas, on s'attendrait à ce que d'autres caractéristiques de l'hôte, telles que sa réaction cutanée à la lumière solaire, ait un effet plus faible à Geraldton que dans les régions à faible risque. Il n'en est pas ainsi; l'association entre l'aptitude à bronzer et le risque de CBC ou de CSC apparaît au moins aussi forte selon nos données que dans d'autres études (Krickler *et al.*, 1991). Il reste à déterminer si cette absence d'association provient de l'induction des processus réparateurs par une forte exposition à la lumière chez tous les sujets de cette population ou s'il s'agit d'un phénomène plus général.

3.2.2 Contrôle de l'expression des enzymes de réparation de l'ADN lésé par alkylation au cours d'une exposition unique ou chronique à des cancérogènes chez des modèles animaux

(J. Hall, H. Brésil et H. Kang)

L'aptitude du foie de rat à réparer la lésion O^6 -méthylguanine varie après exposition chronique ou unique à divers types de cancérogènes. Chez le rat, le taux d'ARNm correspondant aux gènes de O^6 -alkylguanine-DNA-alkyltransférase (AGT) a augmenté après traitement par la *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA) (5–20 mg/kg), après exposition à un rayonnement ionisant et après hépatectomie partielle (Figure 27). La chronologie de cette augmentation est parallèle à celle de l'activité enzymatique et s'observe chez des rats et des rattes BDIV (âgés de 6 à 9 semaines) dans des proportions analogues. En revanche, dans le foie du hamster doré, la reconstitution de l'AGT ne s'observe qu'après administration d'une dose beaucoup plus faible de cancérogène alkylant (2,5 mg/kg de NDMA) et il n'y a pas d'augmentation du taux d'expression au-delà de sa valeur constitutive ni de changement significatif dans l'ARNm de l'AGT. De même, le foie de hamster (mâle et femelle) se révèle réfractaire à l'induction de l'AGT, par des rayonnements ionisants (3–12 Gy) ou une

hépatectomie partielle, au niveau de la protéine ou de l'ARNm. On continue à étudier, chez les deux espèces, les événements moléculaires dont dépend l'expression des enzymes de réparation spécifiques des lésions alkylantes de l'ADN, ainsi que certaines autres enzymes susceptibles d'être induites par ces lésions.

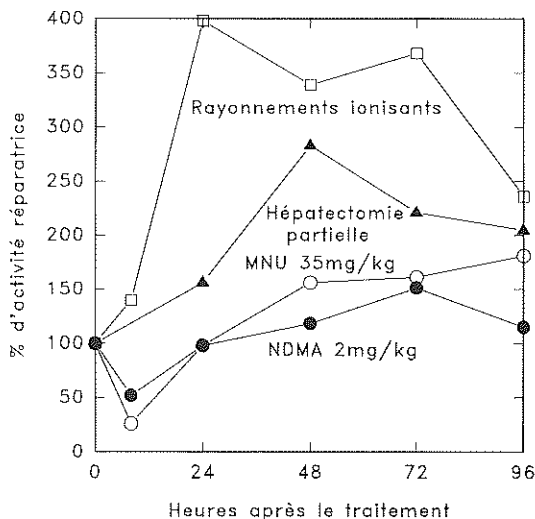


Figure 27. Chronologie de l'activité réparatrice de l'AGT chez des rats mâles après divers traitements

Après exposition d'échantillons à des *N*-nitrosamines ayant différents organes-cibles, nous mesurons les modifications histo-spécifiques au niveau des enzymes qui réparent les lésions alkylantes de l'ADN afin de compléter les études sur la formation d'adduits (Section 2.8.6). Nous avons mesuré l'activité de l'AGT dans le foie d'animaux 16 heures après exposition à une dose unique de *N*-nitrosamine. L'inactivation de l'enzyme exprimée à sa concentration constitutive a été observée pour tous les composés, mais avec une relation dose-réponse sensiblement différente. Après exposition à 20 mg de NDMA/kg, 20 mg de 1,2-diméthylhydrazine/kg, à 25 mg de *N*-nitrosométhylbenzylamine/kg et à 75 mg de NNK/kg, l'activité résiduelle de l'AGT était d'environ 20%.

3.2.3 Modulation de la réparation de l'ADN par lésions cellulaires

[J. Hall, G. Kirby, C.P. Wild et I. Chemin; avec le concours de F. Chisari, La Jolla, CA (Etats-Unis d'Amérique)]

On étudie la modulation de la réparation de l'ADN par des lésions cellulaires résultant de processus inflammatoires sur des souris transgéniques porteuses du VHB (voir Section 2.11.7). Nous avons suivi l'évolution de l'expression de l'AGT chez des souris âgées de un à 12 mois. A l'exception des animaux les plus âgés, les animaux VHB-positifs présentaient un niveau d'expression moyen de l'AGT supérieur à celui des animaux VHB-négatifs, qui se révèle marginalement significatif chez les animaux de un et six mois.

3.2.4 Modulation des enzymes de réparation de l'ADN dans les tissus humains

[J. Hall; avec le concours de R. Butler, Adélaïde (Australie); et F. Donato, Brescia (Italie)]

Nous avons mesuré les teneurs en AGT et en méthylpurine-ADN-glycosylase d'extraits de protéines provenant d'échantillons de côlon "normaux" et cancéreux prélevés sur les mêmes individus. Aucune différence n'a été observée en ce qui concerne l'activité de l'AGT, alors que l'activité de la méthylpurine-ADN-glycosylase était sensiblement plus élevée dans le tissu tumoral que dans le tissu normal ($4,44 \pm 0,45$ contre $2,94 \pm 0,39$ pmol/mg de protéine; $p < 0,0005$). Il est intéressant de noter que l'activité de cette enzyme était sensiblement plus élevée dans les leucocytes de fumeurs que dans ceux de non-fumeurs alors que l'activité de l'AGT était analogue (Hall *et al.*, 1993).

3.2 Publications du personnel du CIRC

- Hall, J., Brésil, H., Donato, F., Wild, C.P., Loktionova, N.A., Kazanova, O.I., Komyakov, I.P., Lemekhov, V.G., Likhachev, A.J. & Montesano, R. (1993) Alkylation and oxidative-DNA damage repair activity in blood leukocytes of smokers and non-smokers. *Int. J. Cancer*, **54**, 1-6
- Hu, G., Han, C., Wild, C.P., Hall J. & Chen J. (1992) Lack of effects of selenium on *N*-nitroso-methylbenzylamine-induced tumorigenesis, DNA methylation, and oncogene expression in rats and mice. *Nutr. Cancer*, **18**, 287-296
- Kricker, A., Armstrong, B.K., English, D.R. & Heenan, P.J. (1991) Pigmentary and cutaneous risk factors for non-melanocytic skin cancer — a case-control study. *Int. J. Cancer*, **48**, 650-662

Autres articles cités

- Wei, Q., Matanoski, G.M., Farmer, E.R., Hedayati, M.A. & Grossman, L. (1993) DNA repair and aging in basal cell carcinoma: a molecular epidemiology study. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **90**, 1614-1618

3.3 Etudes sur les déterminants génétiques de certains cancers

En 1985, le CIRC a lancé un programme visant à étudier la prédisposition génétique au cancer. Ses objectifs généraux étaient d'évaluer le rôle et l'importance des affections héréditaires prédisposant au cancer par une approche au niveau moléculaire et familial et par les méthodes de la génétique des populations. Le programme avait également pour but d'établir dans quelle mesure la génétique moléculaire peut permettre de mieux définir, grâce à des enquêtes épidémiologiques, le patrimoine génétique des individus.

Il est probable que moins de 5% des cancers se produisent chez des sujets fortement prédisposés à un type particulier de cancer. Si l'on parvient à identifier un marqueur génétique du risque, un dépistage et un diagnostic précoces pourraient être bénéfiques pour ces sujets (et leurs parents). Des études au niveau moléculaire peuvent permettre d'identifier les gènes prédisposants et de déterminer comment ils interviennent. Ces renseignements seraient d'un intérêt général, car les formes non familiales plus courantes de ces cancers peuvent résulter d'une mutation somatique du même gène.

La méthode que nous avons choisie pour étudier la prédisposition héréditaire au cancer s'appuie sur l'analyse des liaisons génétiques dans des familles à haut risque. Dans l'analyse de liaison qui est effectuée, on s'efforce de déterminer s'il y a coségrégation de la sensibilité au cancer et de l'allèle spécifique d'un système polymorphe repéré sur un locus chromosomique connu.

Les travaux ont porté jusqu'ici sur quatre maladies : trois syndromes relativement bien définis, le syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X (XLP), le cancer médullaire de la thyroïde dans le cadre des études sur la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM 2), la neurofibromatose de type 2 (NF 2) et le cancer familial du sein, où nous concentrons actuellement l'essentiel de nos efforts.

1993), mais avec rétention du DXS42 et du DXS37. Chez le même malade, deux autres marqueurs, le H3-4 et le C-E7.0 n'avaient pas été conservés (Sylla *et al.*, 1993). L'analyse cytogénétique indique qu'il manque le tiers de la région Xq25 chez ce patient (Skare *et al.*, 1993).

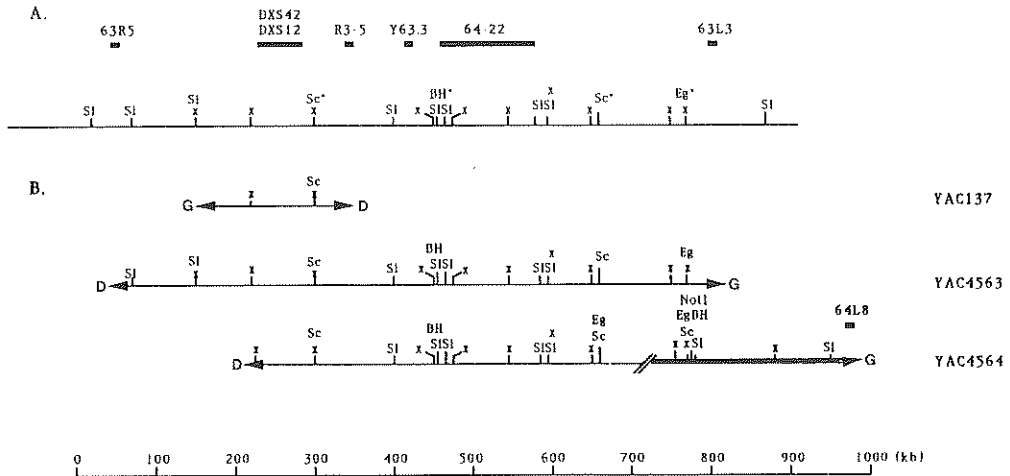


Figure 29. Carte physique des YAC chevauchants au niveau du DXS12 et du DXS42

A Carte de restriction au niveau de l'ADN génomique, montrant la localisation des locus DXS12 et DXS42 et les sondes obtenues à partir des YAC. Les sites de restriction méthyliés sont indiqués par un *.

B Trois YAC : le YAC137 (200 kb), le YAC4563 (780 kb) et le YAC4564 (800 kb) ont été cartographiés et alignés par digestion enzymatique partielle à coupure rare et analyse par EGCP. X=XhoI; S1=Sall; Sc=SacI; BH=BssHII; Eg=AegI. La région clonée à l'extrémité gauche du YAC4564 est indiquée par un rectangle noir. G=extrémité gauche; D=extrémité droite.

On utilise les marqueurs délétés pour trier les génothèques de cosmides et de YAC et l'on a déjà identifié plusieurs clones positifs. L'analyse de ces clones est en cours dans le but d'établir la carte physique de la délétion et d'isoler les séquences exprimées.

3.3.1.2 Recherche des séquences exprimées dans la région Xq25

L'identification de malades atteints de XLP et porteurs de délétions interstitielles dans la région Xq25 représente un pas important vers l'isolement du gène responsable. En recherchant les séquences exprimées provenant de la région délétée, on devrait pouvoir identifier les gènes susceptibles d'intervenir dans le syndrome XLP. Les séquences conservées, isolées d'un clone phagique correspondant à la région délétée chez un de nos patients, ont été utilisées pour cribler une génothèque d'ADNc foetal humain. L'analyse de plusieurs clones d'ADNc positifs indépendants a révélé qu'ils contenaient tous des séquences répétitives. L'ADNc isolé après criblage des génothèques d'ADNc placentaire et cérébral au moyen de clones de cosmide cartographiés dans la région Xq24-q26 et contenant le CpG, était conservé chez le malade porteur de la délétion. Différentes méthodes, telles que l'amplification des exons et la sélection de l'ADNc, sont actuellement mises en œuvre pour isoler, des clones de YAC et de cosmides, les gènes dont nous avons mis en évidence la délétion chez notre malade.

3.3.2 Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM 2)

[I. Schuffenecker, M.-F. Lavoué et G. Lenoir; avec le concours du Groupement d'étude des tumeurs à calcitonine : Secrétariat, C. Calmettes et E. Modigliani, Paris (France); et S. Narod, Montréal (Canada)]

La NEM 2A, syndrome cancéreux héréditaire autosomique dominant caractérisé par un carcinome médullaire de la thyroïde (CMT), un phéochromocytome et une hyperpara-

thyroïdie, 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 la mise au point d'un test de dépistage permettant de déceler le processus malin à un stade précoce. Grâce au Groupement d'étude des tumeurs à calcitonine (France), et à des contacts avec diverses institutions européennes, plus de 135 familles ont été identifiées et on a déjà effectué des prélèvements de sang chez la plupart de leurs membres.

On a récemment mis l'accent sur l'étude de l'hétérogénéité génétique de la NEM 2 et sur la mise au point d'une méthodologie de dépistage utilisant des marqueurs de l'ADN. Cette analyse moléculaire est, pour l'essentiel, actuellement effectuée au Laboratoire de génétique de l'Hôpital Edouard Herriot à Lyon, la coordination et l'analyse du projet restant assurées par le CIRC.

Le CMT héréditaire se présente sous trois formes : 1) en association avec un phéochromocytome et une hyperplasie parathyroïdienne (NEM 2A); 2) en association avec un phéochromocytome, un neurome muqueux (neuromatose) et un aspect marfanoïde (NEM 2B); 3) sans phéochromocytome. En dépit de ces différences dans le tableau clinique, l'âge de survenue et la gravité de la maladie, des études génétiques de portée limitée donnent à penser que ces trois variantes du CMT peuvent être dues à des mutations héréditaires au niveau du même locus génique. En utilisant sur 24 familles les neuf marqueurs polymorphiques qui couvrent le centromère du chromosome 10, nous avons pu construire les haplotypes et nous avons trouvé un segment qui est partagé par sept de ces familles, ce qui nous porte à croire qu'elles ont un ancêtre commun (Narod *et al.*, 1992a).

Au cours de l'année dernière, nous avons mis au point un dépistage familial basé sur l'analyse de l'ADN, en nous concentrant principalement sur l'utilisation de marqueurs hautement polymorphiques (microsatellites). Notre groupe a participé à la rédaction d'une note de consensus pour le diagnostic précoce de la NEM 2 dans le cadre d'une action concertée de la Communauté européenne (Calmettes *et al.*, 1992).

Les mutations du proto-oncogène *RET*, récemment observées dans la lignée germinale (Mulligan *et al.*, 1993; Donis-Keller *et al.*, 1993), seront utiles pour aborder les problèmes que pose l'étiologie du CMT, comme le rôle du *RET* dans la NEM 2B, la corrélation mutation/phénotype dans le CMT familial et l'implication du *RET* dans le CMT sporadique.

3.3.3 Neurofibromatose de type 2

[G. Lenoir et C. Bonnardel; avec le concours de G. Fischer, Lyon (France); S. Narod et G. Rouleau, Montréal (Canada); et G. Thomas, Paris (France)]

Les neurofibromatoses sont des maladies autosomiques dominantes touchant principalement le système nerveux. La neurofibromatose de type 1 (NF1), dont l'incidence est de 1 pour 3000, prédispose essentiellement à l'apparition de neurofibromes périphériques, de taches pigmentaires de la peau (taches "café au lait"), de gliomes du nerf optique et d'anomalies osseuses. La neurofibromatose de type 2 (NF2), dont l'incidence est de 1 pour 37 000, se caractérise principalement par des schwannomes et, dans une moindre mesure, par des méningiomes et des épéndymomes. Les études de liaison génétique montrent que, contrairement à la NF1 que la cartographie génétique situe sur le chromosome 17, l'anomalie génétique responsable de la NF2 se situe sur le chromosome 22.

Notre groupe a constitué une série de 25 cas, dont 11 avec des antécédents familiaux attestés et 14 qui présentent un schwannome bilatéral sans antécédents familiaux et qui correspondent probablement à des mutations nouvelles. Nous avons utilisé ce groupe de familles pour montrer, par des analyses de liaison génétique, que la NF2 constitue une maladie génétiquement homogène (Narod *et al.*, 1992b) et qu'il est possible de poser un diagnostic

présymptomatique au moyen d'une analyse de liaison, en s'appuyant sur des marqueurs du chromosome 22 (Ruttledge *et al.*, 1993). L'analyse d'une délétion dans la lignée germinale d'une de nos généalogies de NF2 montre que l'on peut situer la NF2 sur un intervalle de 700 kb (Sanson *et al.*, 1993) (Figure 30). Les groupes de G. Rouleau et de G. Thomas ont identifié dans cette région un nouveau gène qui code pour une protéine présumée organisatrice de la membrane et qui constitue le site des mutations de la lignée germinale chez les malades atteints de NF2 (Rouleau *et al.*, 1993). Il semble se comporter comme un gène suppresseur et il est probable qu'il intervient dans les schwannomes et les méningiomes sporadiques.

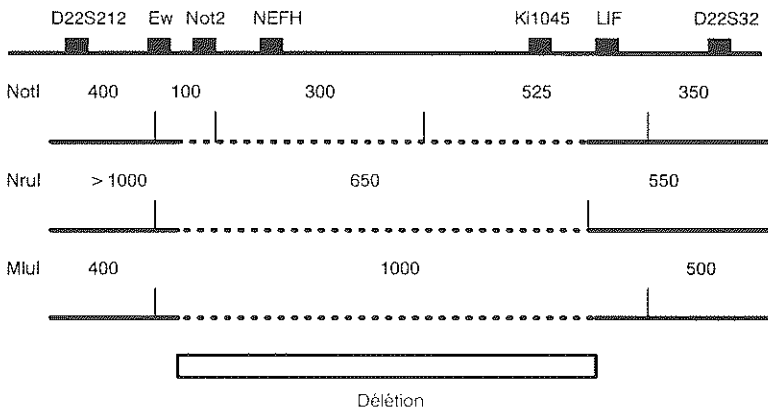


Figure 30. Carte physique de la région NF2

Carte de restriction NotI, NruI et MluI de la région NF2. La ligne discontinue et le cadre ouvert en dessous montrent l'ampleur de la délétion observée dans la famille 21. La position des marqueurs D22S212, Ew, Not2, NEFH, Ki1045, LIF et D22S32 est indiquée.

Nous nous efforçons, dans notre laboratoire, de mettre en corrélation ces mutations avec les phénotypes des familles et d'étudier comment les nouvelles mutations se sont produites.

3.3.4 Etudes de liaison chez des familles à cancers du sein et de l'ovaire

[G. Lenoir, B. Sylla, O. Serova, L. Deng, M.-F. Lavoué et C. Bonnardel; avec le concours de J. Feunteun, Villejuif (France); H.T. Lynch, Omaha, NE (Etats-Unis d'Amérique); et S. Narod, Montréal (Canada)]

Ce projet a pour objectifs de localiser les gènes qui prédisposent au cancer du sein, de les identifier et de déterminer la portée biologique du facteur héréditaire dans le cancer du sein. On se propose aussi d'évaluer la possibilité d'un dépistage du cancer familial du sein par analyse de l'ADN, lorsqu'on disposera des marqueurs génétiques appropriés.

La plupart des cas de cancer du sein sont sporadiques. Cependant, il existe des familles dont plusieurs membres sont atteints de cette maladie, soit par suite d'un regroupement fortuit de cas sporadiques, soit par suite d'un effet génétique héréditaire. Dans d'autres familles, plus rares, il existe une prédisposition génétique claire au cancer du sein que l'on peut retrouver de génération en génération. Dans ces familles, le cancer du sein se déclare en général de bonne heure (avant la ménopause), il est souvent bilatéral et parfois associé à un autre cancer, comme le cancer de l'ovaire. On estime qu'environ 4% des cancers du sein se produisent dans ces familles à haut risque et que ce risque est transmis selon le mode autosomique dominant.

3.3.4.1 *Etudes de liaison*

Pour localiser, par analyse de liaison, le locus éventuel de la prédisposition au cancer du sein, nous avons examiné un nombre important de familles à cancer du sein, et qui avaient été initialement recensées par le Professeur H. T. Lynch de la Creighton University, Omaha, NE (Etats-Unis d'Amérique). Plus de 900 échantillons de sang provenant de plus de 50 familles à haut risque sont parvenus à Lyon entre 1989 et 1993.

Après avoir mis en évidence, par analyse de liaison, un locus du cancer du sein sur le bras long du chromosome 17 (Hall *et al.*, 1990), nous avons montré que ce locus correspond à un locus de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire (Narod *et al.*, 1991). On a étudié 19 familles nord-américaines de type européen, avec dans chacune au moins quatre cas confirmés de cancer du sein ou de l'ovaire. Quatre marqueurs polymorphiques (cLB17.1, D17S579, D17S588 et D17S74), s'étendant sur une région d'environ 15 cM du chromosome 17q21, ont été typés. Nos données confirment la localisation d'un gène dominant qui confère une prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire ("LOD score" maximum = 9,78). La présence de deux recombinants dans une vaste famille incite à penser que le locus du cancer du sein et de l'ovaire se trouve entre le D17S588 et le D17S579 (Feunteun *et al.*, 1993).

Lors d'un atelier international sur les études de liaison dans le cancer héréditaire du sein, en décembre 1991, la plupart des participants sont convenus de se communiquer leurs données. Cela a permis d'effectuer, en coopération, une étude de liaison génétique sur 214 familles, dont 57 présentaient des cancers du sein et de l'ovaire (l'analyse a été effectuée par D.F. Easton, D.T. Bishop, D. Ford, G.P. Crockford et le *Breast Cancer Linkage Consortium*) (Easton *et al.*, 1993). Les résultats portent à croire qu'un ou plusieurs gènes appartenant au chromosome 17q seraient présents dans la majorité des familles où se rencontrent des cancers précoces du sein et de l'ovaire. En revanche, on dispose de fortes indications d'une hétérogénéité génétique dans les familles où il n'y a pas de cancer de l'ovaire (taux estimatif de liaison = 45%). Cela montre qu'il existe d'autres gènes qui prédisposent au cancer du sein et qu'il faudra les rechercher par des études de liaison génétique sur les familles à cancer du sein sans liaison au niveau du 17q.

En poursuivant le travail de cartographie par analyse de liaison, notre laboratoire a pu situer ce locus du cancer du sein, maintenant désigné par BRCA1, sur un intervalle de 2,8 cM, entre le gène (centromérique) de la protéine de liaison du facteur de croissance de type insulinique (IGFBP4) et le marqueur polymorphique D17S579 (télomérique) (Tonin *et al.*, 1993).

3.3.4.2 *Essai d'identification du gène de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire*

Nous avons procédé à la recherche de remaniements constitutifs au niveau du locus du cancer du sein sur le chromosome 17q (BRCA1) par des méthodes cytogénétiques et moléculaires appliquées à 50 familles. On n'a jusqu'ici observé ni délétion ni remaniement.

Parmi les gènes candidats qui appartiennent à cette région, figure le EDH17B2, qui code pour l'œstradiol-17 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase II (17 β -HSDII) et le RARA, le gène qui code pour le récepteur α de l'acide rétinoïque. Nous avons procédé au typage de 22 familles à cancers du sein et de l'ovaire présentant huit polymorphismes au niveau de la région 17q12-21, dont deux au niveau du gène EDH17B2. La recombinaison génétique avec le caractère cancer du sein permet d'ores et déjà d'exclure que le gène RARA puisse correspondre au locus BRCA1. Le BRCA1 et l'EDH17B2 se situent sur un intervalle de 6 cM (entre le THRA1 et le D17S579) et on n'a pas observé de recombinaison entre ces deux gènes. Cependant, le séquençage direct des produits d'amplification chevauchants de l'ADN, et contenant la totalité du gène EDH17B2 chez quatre malades non apparentées, n'a pas révélé de variation dans les séquences, autres que les polymorphismes déjà évoqués. Il ne semble

donc pas que les mutations affectant le gène EDH17B2 soient responsables du cancer héréditaire du sein et de l'ovaire (Simard *et al.*, 1993).

Nous continuons à faire de grands efforts pour établir la carte physique de cette région en utilisant des YAC et des cosmides. L'identification des gènes présumés de cette région, par criblage d'une génothèque d'ADNc, se poursuit également.

3.3.4.3 Criblage de l'ADN dans les familles au moyen de marqueurs liés de l'ADN

Dans une vaste famille de 23 femmes atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire, la prédisposition à ces cancers est liée à un gène porté par le chromosome 17 ("LOD score" maximum = 4,20 à la distance de 5 cM du locus du D17S250). Etant donné que cette liaison ne peut être mise en doute dans cette famille, on peut utiliser des sondes d'ADN pour identifier, dès la naissance, les porteuses probables du gène. En utilisant cinq marqueurs liés de l'ADN et en prenant en compte les données cliniques, nous avons identifié 34 porteuses probables de ce gène. On estime qu'à l'âge de 70 ans, le risque cumulé de cancer du sein chez ces porteuses est de 73% et le risque de cancer de l'ovaire de 83%, mais ce risque n'est pas réparti de manière uniforme entre les diverses générations de femmes (Figure 31). Le taux d'incidence de cancer du sein chez les femmes nées après 1930 s'est révélé cinq fois plus élevé que chez celles qui étaient nées avant cette date ($p = 0,044$). Cette différence ne peut pas s'expliquer par l'amélioration des méthodes de dépistage ni par la modification de la fécondité et il est plus probable qu'elle soit due à une évolution de l'environnement (Narod *et al.*, 1993).

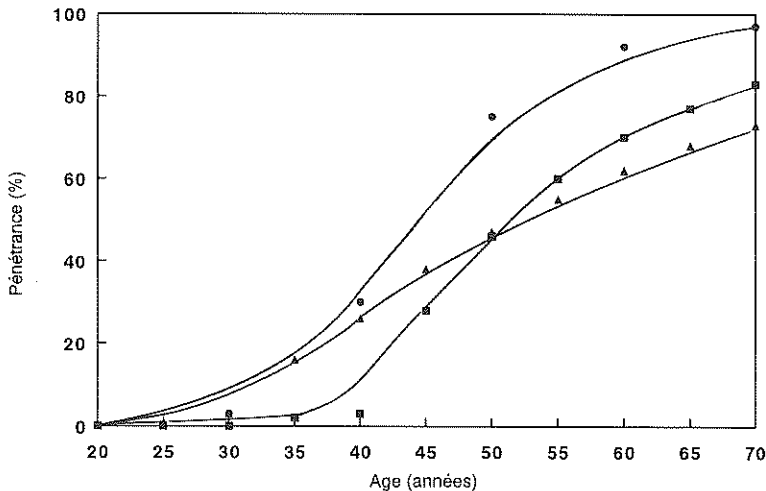


Figure 31. Incidence cumulée du cancer du sein et de l'ovaire chez 34 porteuses du gène identifiées dans la famille 1816.

●, cancer du sein ou de l'ovaire; ▲, cancer du sein; ■, cancer de l'ovaire

Il a été proposé de faire bénéficier d'un conseil les femmes de cette famille que la présence de marqueurs 17q désigneraient comme fortement exposées au risque. Celles qui ont répondu positivement ont bénéficié de ce conseil génétique individuel dans un contexte structuré. Ces personnes ont été préparées à la révélation de leur problème génétique et on a ensuite évalué l'impact immédiat de cette révélation (Lynch *et al.*, 1993).

3.3 Publications du personnel du CIRC

- Calender, A., Schuffenecker, I. & Lenoir, G.M. (1992) The genetics of multiple endocrine neoplasia (MEN). *Hormone Res.*, **38**, 16–23
- Calender, A., Schuffenecker, I., Giraud-Pinloche, S. & Lenoir, G.M. (1993) Génétique des néoplasies endocriniennes multiples : aspects fondamentaux méthodologiques et implications pour le diagnostic. *Revue Médicale*, Liège, **48**, 335–352
- Calmettes, C., Ponder, B.A.J., Fischer J.A., Raue, F. and the members of the European Community Concerted Action: medullary Thyroid Carcinoma (1992) Early diagnosis of the multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome: consensus statement. *Eur. J. Clin. Invest.*, **22**, 755–760
- Donis-Keller, H., Dou, S., Chi, D., Carlson, K.M., Toshima, K., Lairmore, T.C., Howe, J.R., Moley, J.F., Goodfellow, P. & Wells, Jr, S.A. (1993) Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN2A and FMTC. *Hum. Molec. Genet.*, **7**, 851–856
- Easton, D.F., Bishop, D.T., Ford, D., Crockford, G.P. and the Breast Cancer Linkage Consortium (1993) Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer — results from 214 families. *Am. J. Hum. Genet.*, **52**, 678–701
- Feunteun, J., Narod, S.A., Lynch, H.T., Watson, P., Conway, T., Lynch, J., Parboosingh, J., O'Connell, P., White, R. & Lenoir, G.M. (1993) A breast-ovarian cancer susceptibility gene maps to chromosome 17q21. *Am. J. Hum. Genet.*, **52**, 736–742
- Giraud-Pinloche, S., Chabrier, G., Lenoir, G.M. & Calender, A. (1993) Dépistage génétique des néoplasies endocriniennes multiples de type 1. *La Presse Médicale*, **22**, No. 13, 637
- Hall, J.M., Lee, M.K., Newman, B., Morrow, J.E., Anderson, L.A., Hey, B. & King, M.C. (1990) Linkage of early-onset familial breast-cancer to chromosome 17q21. *Science*, **250**, 1684–1689
- Huff, V., Reeve, A.E., Leppert, M., Strong, L.C., Douglass, E.C., Geiser, C.F., Li, F.P., Meadows, A., Callen, D.F., Lenoir, G.M. & Saunders, G.F. (1992) Nonlinkage of 16q markers to familial predisposition to Wilms' tumor. *Cancer Res.*, **52**, 6117–6120
- Lenoir, G.M. & Sobol, H. (1991) Tests prédictifs du cancer médullaire familial de la thyroïde. *Pathol. Biol.*, **39**, 921–922
- Lichter, J.B., Hackleman, S.M., Ponder, B.J.A., Easton, D., Narod, S.A., Lenoir, G.M., Gagel, R.F., Simpson, N.E., Goodfellow, P.J., Takai, S., Pakstis, A.J. & Kidd, K.K. (1992) A preliminary analysis of consortium data for markers tightly linked to multiple endocrine neoplasia type 2A. *H. Ford Hosp. Med. J.*, **40**, No. 3A4, 205–209
- Lynch, H.T., Watson, P., Conway, T.A., Lynch, J.F., Slominski-Caster, S.M., Narod, S.A., Feunteun, J. & Lenoir, G.M. (1993) DNA screening for breast/ovarian cancer susceptibility based on linked markers. *Arch. Int. Med.* (sous presse)
- Maillet-Vioud, M., Narod, S.A., Fischer, G., Sobol, H., Lenoir, G.M. (1991) Génétique des neurofibromatoses : progrès récents et perspectives. *Revue Neurologique*, **147**, 644–652
- Mazars, G.R., Jeanteur, P., Lynch, H.T., Lenoir, G.M. & Theillet, C. (1992) Nucleotide sequence polymorphism in a hot spot mutation region of the p53 gene. *Oncogene*, **7**, 781–782
- Mulligan, L.M., Kwok, J.B.J., Healey, C.S., Elsdon, M.J., Eng, C., Gardner, E., Love, D.R., Mole, S.E., Moore, J.K., Papi, L., Ponder, M.A., Telenius, H., Tunnaccliffe, A. & Ponder, B.A.J. (1993) Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature*, **363**, 458–460
- Narod, S.A., Feunteun, J., Lynch, H.T., Watson, P., Conway, T., Lynch, J. & Lenoir, G.M. (1991) A familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23. *Lancet*, **338**, 82–83
- Narod, S.A., Lavoué, M.F., Morgan, K., Calmettes, C., Sobol, H., Goodfellow, P. & Lenoir, G.M. (1992a) Genetic analysis of 24 French families with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Am. J. Hum. Genet.*, **51**, 469–477
- Narod, S.A., Parry, D.M., Parboosingh, J., Lenoir, G.M., Rutledge, M., Fischer, G., Eldridge, R., Martuza, R.L., Frontali, M., Haines, J., Gusella, J.F. & Rouleau, G.A. (1992b) Neurofibromatosis type 2 appears to be a genetically homogeneous disease. *Am. J. Hum. Genet.*, **51**, 486–496
- Narod, S.A., Lynch, H., Conway, T., Watson, P., Feunteun, J. & Lenoir, G.M. (1993) Increasing incidence of breast cancer in family with BRCA1 mutation. *Lancet*, **341**, 1101–1102
- Rouleau, G.A., Merel, P., Lutchman, M., Sanson, M., Zucman, J., Marineau, C., Hoang-Xuan, K., Demczuk, S., Desmazes, C., Plougastel, B., Pulst, S., Lenoir, G.M., Bijlsma, E., Fashold, R., Dumanski, J., de Jong, P., Parry, D., Eldridge, R., Aurias, A., Delattre, O. & Thomas, G. (1993) Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2. *Nature*, **363**, 515–521

- Ruttledge, M.H., Narod, S.A., Dumanski, J.P., Parry, D.M., Eldridge, R., Wertelecki, W., Parboosingh, J., Faucher, M.C., Lenoir, G.M., Collins, V.P., Nordenskjöld, M. & Rouleau, G.A. (1993) Pre-symptomatic diagnosis for neurofibromatosis 2 with chromosome 22 markers. *Neurology* (sous presse)
- Sanson, M., Marineau, C., Desmaze, C., Lutchman, M., Ruttledge, M., Baron, C., Narod, S.N., Delattre, O., Lenoir, G.M., Thomas, G., Aurias, A. & Rouleau, G.A. (1993) A germline deletion in neurofibromatosis type 2 supports the tumor suppressor gene hypothesis. *Hum. Molec. Genet.*, 2, 1215–1220
- Simard, J., Feunteun, J., Lenoir, G.M., Tonin, P., Normand, T., Luu The, V., Vivier, A., Lasko, D., Morgan, K., Rouleau, G.A., Lynch, H., Labrie, F. & Narod, S.A. (1993) Genetic mapping of the breast-ovarian syndrome to a small interval on chromosome 17q12-21: exclusion of candidate genes EDH17B2 and RARA. *Hum. Mol. Genet.*, 2, 1193–1199
- Skare, J., Grierson, H.L., Sullivan, J.L., Nussbaum, R.L., Purtilo, P.T., Sylla, B.S., Lenoir, G., Reilly, D.S., White, B.N. & Milunsky, A. (1989) Linkage analysis of seven kindreds with the X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP) confirms that the XLP locus is near DXS42 and DXS37. *Hum. Genet.*, 82, 354–358
- Skare, J., Wu, B., Madan, S., Puluual, V., Purtilo, D., Haber, D., Nelson, D., Sylla, B., Grierson, H., Nitowsky, H., Glaser, J., Wissink, J., White, B., Holden, J., Housman, D., Lenoir, G., Wyandt, H. & Milunsky, A. (1993) Characterization of three overlapping deletions causing X-linked lymphoproliferative disease. *Genomics*, 16, 254–255
- Sylla, B.S., Wang, Q., Hayoz, D., Lathrop, G.M. & Lenoir, G.M. (1989) Multipoint linkage mapping of the Xq26 region in a family affected by the X-linked lymphoproliferative syndrome. *Clin. Genet.*, 36, 459–462
- Sylla, B.S., Lamartine, J., Wang, Q., Pauly, S., Lenoir, G.M., Haber, D., Skare, J., Nelson, D.L., Romeo, G. & Tsuji, S. (1993) Characterisation of an XLP patient carrying an interstitial deletion at Xq25. *Cyt. Cell Genet.* (sous presse)
- Tonin, P., Ehrenborg, E., Lenoir, G., Feunteun, J., Lynch, H., Morgan, K., Zazzi, H., Vivier, A., Pollak, M., Huynh, H., Luthman, H., Larsson, C. & Narod, S. (1993) The human insulin-like growth-factor-binding protein 4 gene maps to chromosome region 17q12-21 and is close to the gene for hereditary breast-ovarian cancer. *Genomics*, (sous presse)
- Wang, Q., Ishikawa-Brush, Y., Monaco, A.P., Nelson, D.L., Caskey, C.T., Pauly, S.P., Lenoir, G.M. & Sylla, B.S. (1993) Physical mapping of Xq24-25 around loci closely linked to the X-linked lymphoproliferative syndrome locus: an overlapping YAC map and linkage between DXS12, DXS42 and DXS37. *Eur. J. Hum. Genet.*, 1, 64–71

QUATRIEME PARTIE. RECHERCHES SUR LA PREVENTION ET LE DEPISTAGE PRECOCE DU CANCER

4.1 *Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie*

[A.D. Jack, M. Fortuin, N. Maine, B.K. Armstrong, F. X. Bosch, D.M. Parkin, R. Montesano, C.P. Wild, N. Charnay et H. Renard; avec le concours de F. Aiuti, Rome (Italie); A. Cali, Naples (Italie); L. Chieco-Bianchi et L. Del Mistro, Padoue (Italie); M.O. George, K. Cham, K. Jobe, Y. Lowe et P.E. Crivelli, Banjul (Gambie); B.M. Greenwood, H.C. Little, M. Mendy et E. Bah, Fajara (Gambie); A.J. Hall, Londres (R-U); H.M. Inskip, Southampton (R-U); M. Kane, Genève (Suisse); M. Rizzetto, Turin (Italie); et R.L. Robertson, South Hadley, MA (Etats-Unis d'Amérique)]

Il s'agit d'une étude d'intervention à long terme par laquelle on se propose d'évaluer l'efficacité de la vaccination contre l'hépatite B pour la prévention des infections à VHB persistantes, des infections hépatiques chroniques et du cancer primitif du foie. Au total, 124 577 enfants ont été recrutés pour cette étude et répartis en deux cohortes selon qu'ils étaient vaccinés ou non. L'évaluation des effets de la vaccination sur ces enfants prendra 30 à 40 ans.

Cette étude, financée par le Département de la coopération et du développement du ministère italien des affaires étrangères, et par une contribution du Conseil suédois de la recherche médicale, est menée avec le concours du gouvernement gambien et le *Medical Research Council* du Royaume-Uni.

4.1.1. **Suivi des effets de la vaccination contre l'infection à VHB**

On suit actuellement un groupe de 1041 enfants (Groupe 1) vaccinés contre l'hépatite B afin de surveiller leur taux d'anticorps et de contrôler la durée de la protection contre l'infection persistante. Ces enfants ont été choisis dans les quatre premiers centres où la vaccination a été pratiquée.

La cinquième année de suivi s'est achevée en juillet 1992, 71% de l'ensemble des enfants recrutés ayant été retrouvés et soumis à une prise de sang. Si la majorité des enfants présentaient encore un taux d'anticorps suffisamment protecteur, il semble désormais que ce taux décroisse à un rythme plus rapide qu'au cours des années précédentes (Tableau 19). Malgré cette tendance, 95% des enfants étaient encore exempts d'infection à l'âge de cinq ans. Il n'a pas été prévu de procéder à un suivi sérologique au cours de la sixième année, mais de revoir les enfants à la fin 1992 afin de vérifier leur état de santé et de proposer un traitement si nécessaire. Les contrôles sérologiques reprendront en août 1993.

Tableau 19. Situation des enfants du Groupe 1 vis-à-vis de l'hépatite B pour chacune des cinq premières années de suivi^a

	HBsAb HBcAb-	HBsAb- HBcAb-	HBsAb+ HBcAb+	HBsAb- HBcAb+	Total
1ère année	716 (94)*	11 (1)	33 (4)	4 (0,5)**	764
2ème année	664 (95)	27 (4)	8 (1)*	4 (0,6)**	703
3ème année	655 (93)	30 (4)	13 (2)*	6 (0,9)****	704
4ème année	659 (91)	27 (4)	29 (4)**	4 (0,6)**	721
5ème année	622 (84)	80 (11)	27 (4)	11 (1,5)****	740

^a Le nombre d'astérisques indique le nombre d'enfants positifs pour l'HBsAg.

Un deuxième groupe d'enfants (Groupe 2) constitué de manière aléatoire avec des sujets âgés de trois à quatre ans et n'ayant pas été vacciné contre l'hépatite B, a été examiné à la recherche de signes d'infection. Il s'agissait d'étudier la fréquence de l'infection à VHB chez les membres non vaccinés de la cohorte de l'étude et par voie de conséquence d'obtenir une estimation de l'efficacité à court terme du vaccin. Sur 824 enfants recrutés, 29% présentaient les signes d'une exposition antérieure au virus de l'hépatite B, et 13% étant également porteurs de l'HBsAg. Dans ce dernier groupe, 86% étaient encore des porteurs chroniques un an plus tard, situation considérée comme constituant un facteur de risque important d'apparition ultérieure d'une affection maligne.

La comparaison des enfants des Groupes 1 et 2 permet d'estimer l'aptitude du vaccin à protéger contre l'infection et le portage chronique à 84% et à 94% respectivement (Tableau 20).

Tableau 20. Estimation de l'efficacité du vaccin par zone chez les enfants âgés de 3 à 4 ans

Zone	Efficacité contre l'infection (IC à 95%)	Efficacité contre le portage chronique (IC à 95%)
1	91% (80-96%)	100% (86-100%)
2	75% (45-89%)	89% (17-99%)
3	76% (51-88%)	100% (72-100%)
4	86% (74-92%)	86% (54-96%)
Total	84% (78-89%)	94% (84-98%)

4.1.2 Enregistrement du cancer

Un registre du cancer fonctionnant au niveau de la population a été ouvert au début de l'étude, avec pour principal objectif de surveiller la fréquence du cancer primitif du foie en Gambie et ainsi de jeter les bases d'une évaluation ultérieure des effets de la vaccination sur l'incidence de cette tumeur dans la population gambienne. Depuis lors, ses attributions ont été élargies et englobent tous les autres types de cancers diagnostiqués par le service de santé.

Ce registre contient maintenant six ans de données sur l'incidence des différentes formes de cancers. Le cancer du foie est toujours l'affection maligne la plus fréquemment signalée chez les hommes et elle vient immédiatement après le cancer du col utérin chez les femmes. Le renforcement du système de notification se poursuit par des visites régulières dans toutes les unités, le recrutement de personnel d'enregistrement supplémentaire, la formation d'un anatomopathologiste gambien et la fourniture de matériel pour les examens histopathologiques locaux. Un cours de deux semaines d'introduction à l'échographie a été organisé en

octobre 1992 afin d'améliorer les compétences du personnel de notification en matière de diagnostic.

4.1.3 Etudes auxiliaires

Au cours des années 1992 et 1993, plusieurs études de ce genre étaient en cours ou achevées.

L'intérêt soulevé par l'apparition d'infections à VHB malgré un taux apparemment protecteur d'anticorps a conduit à rechercher d'éventuels variants du virus. Certaines données portent à croire qu'une de ces infections était due à un virus mutant qui n'a pas été neutralisé par les anticorps que la vaccination contre l'hépatite B avait suscités.

On a achevé le travail de terrain effectué en vue d'une étude sur les prédispositions environnementales et génétiques à l'antigénémie HBe et on procède actuellement aux examens sérologiques et à la détermination du type HLA. Cette étude devrait permettre d'identifier les facteurs susceptibles de favoriser le regroupement d'états très infectieux de ce genre au sein d'une même famille.

Craignant que la vaccination contre l'hépatite B menée à l'échelle du pays n'entraîne à la longue une modification du tableau clinique de l'infection en termes de fréquence et de gravité, on a mis en place un système de surveillance destiné au repérage des cas d'ictère. Trois zones sentinelles ont été définies et un système de notification faisant appel aux guérisseurs a été constitué, car c'est à eux que la majorité des malades s'adressent pour se faire soigner en cas d'ictère. On s'efforce maintenant de les inciter à adresser les malades aux services de santé afin que des examens sérologiques puissent être pratiqués.

Des modèles mathématiques en vue de prédire la décroissance des taux d'anticorps post-vaccinaux et l'impact de la vaccination sur la dynamique de l'infection sont en cours de mise au point avec la collaboration respective de l'Université de Cambridge et de l'*Imperial College* de Londres.

Un certain nombre d'études ont montré que l'exposition aux aflatoxines était élevée et répandue en Gambie (voir Section 2.11). On étudie des méthodes permettant de réduire cette exposition, tout d'abord par des essais d'intervention contrôlée à petite échelle permettant une surveillance précise des niveaux d'exposition.

4.1 Publications du personnel du CIRC

- Allen, S.J., Wild, C.P., Wheeler, J.G., Riley, E.M., Montesano, R., Bennett, S., Whittle, H.C., Hall, A.J. & Greenwood, B.M. (1992) Aflatoxin exposure, malaria and hepatitis B infection in rural Gambian children. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **86**, 426-430
- Chotard, J., Inskip, H.M., Hall, A.J., Loik, F., Mendy, M., Whittle, H., George, M.O. & Lowe, Y. (1992) The Gambia Hepatitis Intervention Study: follow-up of a cohort of children vaccinated against hepatitis B. *J. Infect. Dis.*, **166**, 764-768
- Del Mistro, A., Chotard, J., Hall, A.J., Whittle, H., De Rossi, A. & Chicco-Bianchi, L. (1992) HIV-1 and HIV-2 seroprevalence rates in mother-child pairs living in The Gambia (West Africa). *J. Acq. Immune Defic. Syndr.*, **5**, 19-24
- Fortuin, M., Chotard, J., Jack, A.D., Maine, N.P., Mendy, M., Hall, A.J., Inskip, H.M., George, M.O. & Whittle, H.C. (1993) Efficacy of hepatitis B vaccine in the Gambian expanded programme on immunisation. *Lancet*, **341**, 1129-1131
- Hall, A.J. with 22 other authors (1991) In: Smith, P.G. & Morrow, R.H., eds, *Methods for Field Trials of Interventions against Tropical Diseases: "Toolbox"*, Oxford, Oxford University Press, pp. 1-326
- Hall, A.J. and The Gambia Hepatitis Study Group (1991) The Gambian Hepatitis B Control Programme. In: Hollinger, F.B., Lemon, S.B. & Margolis, H.S., eds, *Proceedings of The 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease: Contemporary Issues and Future Prospects* (Houston, 4-5 April 1990), Baltimore, Williams & Wilkins, pp. 712-716

- Hall, A.J., Robertson, R.L., Crivelli, P.E., Lowe, Y., Inskip, H.M., Snow, S.K. & Whittle, H. (1993) Cost-effectiveness of hepatitis B vaccine in The Gambia. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* (sous presse)
- Inskip, H.M., Hall, A.J., Chotard, J., Loik, F. & Whittle, H. (1991) Hepatitis B vaccine in the Gambian Expanded Programme on Immunization: factors influencing antibody response. *Int. J. Epidemiol.*, **20**, 764–769
- Inskip, H.M., Hall, A.J., Temple, I.K., Loik, F., Herbage, E., Chotard, J. & Whittle, H. (1991) Response to hepatitis B vaccine in relation to the hepatitis B status of family members. *Int. J. Epidemiol.*, **20**, 770–773
- Robertson, R.L., Hall, A.J., Crivelli, P.E., Lowe, Y., Inskip, H.M. & Snow, S.K. (1992) Cost-effectiveness of immunizations: the Gambia revisited. *Health Pol. Plan.*, **7**, 111–122
- Temple, K., Greenwood, B.M., Inskip, H.M., Hall, A.J., Koskela, M. & Leinonen, M. (1991) The antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in Gambian children. *Pediatr. Infect. Dis.*, **10**, 386–390
- Vall Mayans, M., Inskip, H.M. & Hall, A.J. (1991) Accuracy of answers obtained using a one-year recall period compared to a series of fortnightly recalls. *Int. J. Epidemiol.*, **20**, 774–776
- Wild, C.P., Hudson, G.J., Sabbioni, G., Chapot, B., Hall, A.J., Wogan, G.N., Whittle, H., Montesano, R. & Groopman, J.D. (1992) Dietary intake of aflatoxins and the level of albumin bound aflatoxin in peripheral blood in The Gambia, West Africa. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **1**, 229–234

4.2 *Autres études sur la prévention primaire du cancer*

4.2.1 Examen des résultats des essais de chimioprévention du cancer

[D.M. Parkin et N. Muñoz; avec le concours de E. Buiatti, Florence (Italie); et M. Hakama, Tampere (Finlande)]

On a beaucoup eu recours, ces dernières années, aux études de chimioprévention pour évaluer le rôle des constituants alimentaires (y compris les micronutriments et les oligo-éléments) dans l'étiologie du cancer et de tenter de déterminer dans quelle mesure elles permettraient des interventions préventives. Les points d'aboutissement intermédiaires sur lesquels portent la plupart de ces études sont les modifications cellulaires que l'on a associées au cancer (avec un degré de certitude variable). Peu de ces travaux sont parvenus à produire des résultats définitifs avant 1991 mais d'ici la fin 1993, bon nombre d'entre eux seront achevés. Vers la fin de 1992, on a commencé à inventorier ces recherches et une réunion sera organisée début 1994 pour passer en revue les résultats de celles qui sont achevées.

4.2.2 Essais de chimioprévention portant sur les lésions précancéreuses de l'estomac au Venezuela

[N. Muñoz et S. de Sanjosé; avec le concours de N. Alvarez, O. Andrade, E. Cano, D. Castro, G. Lopez, W.E. Oliver, S. Peraza, V. Sanchez et J. Vivas, San Cristobal (Venezuela); E. Buiatti, Florence (Italie); P. Correa, La Nouvelle Orléans, LA (Etats-Unis d'Amérique); et G. Sobala, Bradford (R-U)]

Une étude d'intervention est en cours d'organisation dans l'Etat de Tachira afin de profiter de l'infrastructure mise en place pour le programme de dépistage du cancer de l'estomac (voir Section 4.4.2). Il s'agit essentiellement d'organiser un essai aléatoire en double insu visant à déterminer si un traitement contre l'infection à *Helicobacter pylori* suivi d'un traitement au moyen de certains antioxydants (β -carotène, vitamines C et E) peut interrompre le processus cancérogène gastrique en bloquant l'évolution de la gastrite chronique et de la métaplasie intestinale vers la dysplasie et le cancer. Le protocole de cette étude nécessite le recrutement de 3000 sujets âgés de 35 à 64 ans. Lors du recrutement, après avoir fait remplir par chaque

sujet un questionnaire sur son alimentation, on procède à cinq biopsies par gastroscopie et à des prélèvements de sang et d'urine. L'opération sera répétée à la fin du traitement, trois ans plus tard. Tous les participants seront soumis à un examen physique et à des prélèvements d'échantillons biologiques; un sous-groupe d'entre eux subira également une gastroscopie.

Des études pilotes ont révélé une forte prévalence (90%) des infections à *H. pylori* résistant au métronidazole et montré qu'un traitement de 15 jours par le sous-citrate de bismuth et l'amoxicilline ne permettait d'éradiquer *H. pylori* que dans 6,5% des cas contre 2% chez les sujets recevant un placebo. Ces résultats contrastent avec les taux d'éradication de 36 à 60% dont il avait été fait état lors d'essais du même traitement en Europe et en Amérique du Nord (Muñoz *et al.*, 1992). Devant ces résultats décevants, il a été décidé de supprimer la phase de traitement anti-*H. pylori* et l'essai principal a commencé en mai 1992 par l'affectation de manière aléatoire des sujets, au groupe traité au moyen de vitamines antioxydantes (vitamine C, E et β -carotène) à raison de 3 capsules par jour dosées à 250 mg de vitamine C, 200 mg de vitamine E et 6 mg de β -carotène, ou au groupe placebo. Il est prévu de distribuer des médicaments tous les un à deux mois pendant trois ans (Muñoz *et al.*, 1993). On a recruté 1032 sujets au total qui ont été répartis au hasard entre les deux groupes jusqu'à juin 1993. L'observance du traitement est satisfaisante, 84,6% des sujets laissant moins de 10% des capsules. Ne sont retirés de l'essai que 6,4% des sujets et deux sujets ont présenté des réactions allergiques.



Figure 32. Examen endoscopique d'un participant à l'essai de chimioprévention au Venezuela

Les anatomopathologistes consultants [Dr I. Filipe du Guy's Hospital et le Dr J. Torrado de Saint Sébastien (Espagne)] se sont rendus au centre d'étude afin de collaborer avec les anatomopathologistes locaux à la mise au point de techniques immunohistochimiques applicables à l'étude des modifications des mucines et de l'antigène de Lewis qui sont utilisés comme points d'aboutissement dans ce travail en complément du diagnostic histologique.

Sur les 1000 premiers sujets recrutés, quatre seulement présentaient une muqueuse gastrique normale. Trente-quatre d'entre eux étaient atteints d'une gastrite superficielle, 500 d'une gastrite chronique, 125 d'une gastrite chronique atrophique sans métaplasie intestinale (MI), 293 d'une MI et 44 d'une dysplasie. La métaplasie intestinale était de type I chez

151 sujets (51,5%), de type II chez 56 (19,1%), de type III chez 72 (24,5%) et de type inconnu chez 14 (4,9%).

Chez 966 des 1000 sujets, la coloration des biopsies gastriques au Giemsa a révélé la présence de *H. pylori*.

Les patients porteurs d'une métaplasie intestinale de type III sont examinés chaque année avec notamment une gastroscopie et cinq biopsies gastriques. Jusqu'ici, 46 de ces sujets ont subi le deuxième examen.

Le recrutement des sujets a été plus lent que prévu car la participation au programme de dépistage a beaucoup décliné au cours de l'année écoulée en raison de problèmes avec les unités de radiographie mobiles utilisées pour ces programmes et du fait de la détérioration de la situation économique au Venezuela.

Il est prévu d'organiser un petit essai secondaire avec 80 sujets afin de comparer l'effet du triple traitement de Sydney (bismuth, amoxicilline et métronidazole) à celui du traitement par l'oméprazole et la clarithromycine. Le meilleur des deux traitements sera poursuivi jusqu'à éradication de *H. pylori* chez 100 sujets. Etant donné que l'éradication du germe pourrait influencer l'efficacité du traitement antioxydant, et en particulier l'effet de l'acide ascorbique, les données fournies par cet essai secondaire seront utilisées pour l'interprétation des résultats de l'essai principal.

On pense maintenant que le recrutement prendra au moins 2 ans; on envisage donc de réduire la taille de l'échantillon ou d'étendre l'étude d'intervention à une autre zone à haut risque de cancer de l'estomac au Costa Rica.

4.2 Publications du personnel du CIRC

- Muñoz, N., Buiatti, E., Vivas, J., Oliver, W., Cano, E., Peraza, S., Castro, D., Sanchez, V., Andrade, O. & Benz, M. (1992) Difficulty in eradicating *Helicobacter pylori* in a high-risk population for stomach cancer in Venezuela (Résumé). *Irish J. Med. Sci.*, **161** (Suppl. 10), 6
- Muñoz, N., Vivas, J., Buiatti, E., Peraza, S., de Sanjosé, S., Cano, E., Castro, D., Sanchez, V., Andrade, O., Benz, M. & Oliver, W. (1993) Chemoprevention trial of precancerous lesions of the stomach in Venezuela (Résumé). *Eur. J. Cancer Prev.*, **2** (Suppl. 1), 5
- Sasco, A.J. & Tomatis, L. (1991) Prevention of cancer. Prospects for the future. *Social Europe*, 1/91, 10-14
- Tuyns, A.J. & Sasco, A.J. (1993) Prevention, knowledge and action (editorial). *Eur. J. Cancer Prev.*, **2**, 91-93

4.3 Sécurité dans la manipulation des cancérigènes et dans la destruction des déchets cancérigènes

4.3.1 Validation et publication de méthodes pour la destruction sans risque de déchets cancérigènes

[M. Castegnaro; avec le concours de J. Barek, Prague (République tchèque); M. De Méo et G. Dumenil, Marseille (France); J. Gallelli, Bethesda, MD (Etats-Unis d'Amérique); S. Hansel, M. Milhavet, M.H. Sportouch, et M. Siméon, Montpellier (France); L.G. Israels, Winnipeg (Canada); G. Lunn et E.B. Sansone, Frederick, MD (Etats-Unis d'Amérique). Projet soutenu en partie par le Ministère français de l'environnement]

Les volumes consacrés aux méthodes de dégradation des mycotoxines et des hydrocarbures polycycliques ont été publiés.

En raison de l'activité mutagène manifestée par l'ion Mn^{2+} , on a mis au point une méthode pour éliminer cet ion qui résulte du traitement par le permanganate de potassium en milieu acide. La méthode consiste en une précipitation en milieu alcalin, suivie d'une filtration ou d'une centrifugation. Elle permet d'éliminer toute activité mutagène des résidus aqueux.

Un nouveau programme destiné à évaluer l'efficacité des méthodes de dégradation des médicaments cytostatiques a été lancé. On procède actuellement à l'évaluation de l'efficacité de trois méthodes de dégradation des médicaments les plus couramment utilisés (voir Tableau 21).

Le mode opératoire détaillé de ces trois méthodes qui reposent respectivement sur l'oxydation par le $NaOCl$ à 5% (ou à 12,5% en cas d'échec), l'oxydation par H_2O_2 à 30% ou l'oxydation par H_2O à 30% en présence de chlorure ferreux, a été établi d'un commun accord par les divers collaborateurs. On procédera à la détermination de l'activité mutagène des résidus sur des souches de *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA102 et TA97) avec et sans activation métabolique, ainsi que de leur activité génotoxique, au moyen de l'épreuve monocellulaire en gel (De Méo *et al.*, 1991).

Tableau 21. Liste des composés envisagés pour l'étude des techniques de dégradation

Azathioprine	Ifosfamide	Streptozotocine	Etoposide
Fuoro-uracile	Bléomycine	Thiotépa	Dacarbazine
Cyclophosphamide	Daunorubicine	Pentostatine	Fludarabine
Cytarabine	Vindésine	Idarubicine	6-Mercaptopurine
Doxorubicine	Plicamycine	Dactinomycine	Carboplatine
Melphalan	Asparaginase	Vinorelbine	Carmustine
Méthotrexate	Mitoxantrone	Rubidazone	Téniposide
Cisplatine	Amsacrine	Epirubicine	Mitomycine
Vincristine	Méchloréthamine	Pirarubicine	Aclacynomycine
Vinblastine	Floxuridine	Lomustine	

4.3.2 Sécurité dans la manipulation des substances génotoxiques

[M. Castegnaro et W. Davis; avec le concours de A. Nageotte, Lyon (France); A. Picot, Chevreuse (France); X. Rousselin et J. Dayan, Paris (France); C. Pleven et F. Zajdela, Orsay (France)]

On a organisé, les 24 et 25 février 1992, un cours sur la sécurité dans la manipulation des médicaments cytostatiques à l'intention des agents de santé, après quoi ceux qui le souhaitent ont pu participer à une séance de formation à l'Hôpital Edouard Herriot, Lyon (France).

L'Institut national de recherche et sécurité, Paris (France) a préparé un document qu'il se propose de publier sur les bonnes pratiques de laboratoire dans la manipulation des substances génotoxiques et les méthodes de décontamination des cancérogènes chimiques.

4.3 Publications du personnel du CIRC

Castegnaro, M., Barek, J., Frémy, J.-M., Lafontaine, M., Miraglia, M., Sansone, E.B. & Telling, G.M., eds (1991) *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Mycotoxins* (Publications scientifiques du CIRC, No. 113), Lyon, CIRC

Castegnaro, M., Barek, J., Jacob, J., Kirso, U., Lafontaine, M., Sansone, E.B., Telling, G.M. & Vu Duc, T., eds (1991) *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Polycyclic Heterocyclic Hydrocarbons* (Publications scientifiques du CIRC, No. 114), Lyon, CIRC

- Castegnaro, M. (1993) Disposal of carcinogens from research facilities and hospitals. In: Purchase, R., ed., *The Laboratory Environment*, Londres, Royal Society of Chemistry (sous presse)
- Castegnaro, M., Bresil, H. & Manin, J.P. (1993) Some safety procedures in handling ³²P during postlabelling methods. In: Phillips, D., Castegnaro, M. & Bartsch, H., eds, *Postlabelling Methods for Detection of DNA Damage* (Publications scientifiques du CIRC, No. 124), Lyon, CIRC, pp. 87–92
- Castegnaro, M., de Méo, M., Laget, M. & Duménil, G. (1993) Methods for degradation of polycyclic heterocyclic compounds in laboratory wastes. In: Garrigues, P. & Lamotte, M., eds, *Polycyclic Aromatic Compounds, Synthesis, Properties, Measurements, Occurrence and Biological Effects*, New York, Londres, Gordon & Breach, pp. 135–141
- De Méo, M., Laget, M., Castegnaro, M. & Duménil, G. (1991) Genotoxic activity of potassium permanganate in acidic solutions. *Mutat. Res.*, **260**, 295–306
- Fouillet, B., Chambon, P., Chambon, R., Castegnaro, M. & Weill, N. (1991) Effects of ozonation on mutagenic activity of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **47**, 1–7
- Fouillet, B., Chambon, P., Chambon, R., Castegnaro, M. & Weill, N. (1991) Influence of ozonation on mutagenic activity of benzidine in water. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **47**, 738–742
- Rousselin, X., Dayan, J., Pleven, C., Castegnaro, M., Picot, A. & Zajdela, F., eds (1993) *Prévention et sécurité lors de la manipulation des substances génotoxiques utilisées au laboratoire*, Paris, Publications de l'INRS (sous presse)

4.4 Etudes sur le dépistage du cancer

4.4.1 Dépistage du cancer du sein aux Philippines

[D.M. Parkin et P. Pisani; avec le concours de A.V. Laudico, C. Ngelangel, E. Robles, M.-L. Munson et M.G. Reyes, Manille (Philippines)]

Le dépistage du cancer du sein par mammographie, avec ou sans examen physique des seins, peut réduire la mortalité par cancer du sein chez les femmes de plus de 50 ans. Toutefois, étant donné que cette procédure coûte cher, ces programmes ne sont pas adaptés aux pays en développement, même lorsque l'incidence du cancer du sein est modérément élevée. Ces conditions se rencontrent dans la région de Manille (Philippines) et un protocole a été mis au point en vue d'un essai aléatoire contrôlé de dépistage du cancer du sein chez 330 000 femmes âgées de 35 à 64 ans, en ayant recours uniquement à un examen physique par des infirmières spécialement formées. Une étude-pilote sur 14 000 femmes âgées de 35 à 64 ans a été entreprise en 1991–92 pour étudier les divers aspects de la faisabilité et de l'observance et évaluer la valeur prédictive de l'examen physique dans cette population. Dans les deux districts retenus, 96,5% des femmes ont accepté de se faire examiner et 169 (1,1%) se sont révélées porteuses de grosseurs au sein nécessitant une confirmation et un examen plus poussé à l'hôpital. Peu de femmes se sont rendues à l'hôpital (42% seulement) et il a fallu organiser un suivi spécial. Chez environ la moitié de celles qui ont finalement été examinées à l'hôpital, on a confirmé la présence d'une grosseur nécessitant une biopsie, qui, dans un cas sur huit, a révélé la présence d'un cancer (six au total). On recherche actuellement un financement pour la mise en oeuvre de l'essai aléatoire.

4.4.2 Dépistage du cancer de l'estomac en Amérique latine

[D.M. Parkin et P. Pisani; avec le concours de W. Oliver, San Cristobal (Venezuela); et R. Sierra, San José (Costa Rica)]

On a achevé l'étude cas-témoins destinée à évaluer l'efficacité du programme de dépistage actuellement en cours dans la province de Tachira au Venezuela et consistant en un examen radiographique suivi d'une endoscopie. L'étude a montré que la couverture de la population était trop faible pour une enquête de grande envergure et qu'en outre, il y avait, parmi les

personnes qui avaient accepté de subir ces examens, auto-sélection des sujets à haut risque. Une étude-pilote a commencé en vue de mettre à l'épreuve différentes techniques permettant d'améliorer l'observance.

En étudiant la faisabilité d'un essai aléatoire, on a constaté que les installations mises à la disposition du programme étaient insuffisantes, compte tenu de la taille de l'échantillon. Les mêmes considérations s'appliquent au programme de dépistage prévu au Costa Rica. On étudie actuellement la possibilité de réaliser une présélection de la population à haut risque au Costa Rica sur la base du dosage du pepsinogène sérique. Cela permettrait également d'évaluer, en vue d'une étude prospective, dans quelle mesure ce paramètre sérique permet de prévoir le risque à long terme de cancer de l'estomac.

4.4.3 Dépistage du cancer du col utérin dans les pays en développement

[D.M. Parkin et R. Sankaranarayanan; avec le concours de K. Jayant, Barshi (Inde); C. Ngelangel et D. Esteban, Manille (Philippines); M. Krishnan Nair, N. Sreedevi et B. Mathew, Trivandrum (Inde)]

Le dépistage du cancer du col utérin par examen cytologique d'un frottis de Papanicolaou est une mesure préventive bien établie, mais relativement peu d'études ont été consacrées à l'efficacité de tels programmes dans les pays en développement. Un programme de dépistage limité est en cours dans certaines municipalités du Grand Manille depuis 15 ans. Dans le cadre d'une étude cas-témoin sur les facteurs étiologiques possibles de ce cancer (voir Section 2.12.2), on procède au recueil de renseignements sur les examens de dépistage précédents. Parallèlement, on détermine les connaissances et les attitudes des sujets dans ce domaine et en matière de prévention, afin de pouvoir apprécier l'ampleur de tout biais éventuel de sélection tenant à ces paramètres.

L'OMS milite en faveur du dépistage précoce du cancer du col utérin par le simple examen visuel du col chez les femmes asymptomatiques, méthode qui constitue un substitut moins coûteux au dépistage cytologique. On procède actuellement à l'évaluation de la sensibilité et de la spécificité de cette méthode à Barshi Tehsil, dans le district de Sholapur à Maharashtra ainsi qu' à Kazhakuttam panchayath à Trivandrum (Kerala, Inde). Lors d'une enquête dans la population menée à Barshi, plus de 2000 femmes âgées de 35 ans et plus ont subi un examen visuel non assisté au moyen d'un spéculum afin de noter l'aspect clinique du col et du frottis de Papanicolaou; cette enquête fait partie d'un programme en cours. A Kazhakuttam panchayath, au Kerala, un essai analogue porte sur 6000 femmes environ. Un essai contrôlé auquel participent plus de 70 000 femmes âgées de 35 ans et plus est envisagé dans l'état de Kerala pour évaluer l'efficacité relative du test de Papanicolaou par rapport à l'examen visuel assisté ou non assisté du col pour le dépistage précoce du cancer invasif et pour la prévention a) des stades dysplasiques tardifs (III et IV), b) du cancer invasif du col, et c) des décès par cancer du col.

4.4.4 Evaluation du dépistage du neuroblastome

[J. Estève et P. Roy, avec le concours de l'Association pour le Dépistage du neuroblastome et du *Study Group for the Evaluation of Neuroblastoma Screening in Europe* (SENSE); F. Berthold et F. Herrmann, Cologne (Allemagne); V. Combaret, J. Greffe, P. Mathieu et T. Philip, Lyon (France); A. Craft, Newcastle (R-U); R. Erttmann, Hambourg (Allemagne); J. Jenker, Rome (Italie); J. Mann, Birmingham (R-U); F. Schilling, Stuttgart (Allemagne) et I. Storm-Mathisen, Oslo (Norvège)]

Plusieurs études de faisabilité concernant le dépistage du neuroblastome ont été mises sur pied en Europe et ont produit un protocole d'évaluation des stratégies de dépistage pour cette

maladie de l'enfance. Le CIRC a participé à la préparation épidémiologique et statistique de ce protocole. Une réunion de consensus a été organisée au CIRC avec les membres du groupe SENSE et des épidémiologistes spécialisés dans l'évaluation du dépistage [S. Duffy, Cambridge (R-U); C. Hill et H. Sancho-Garnier, Villejuif (France)]. Le groupe a conclu que le dépistage à six mois n'était pas souhaitable, étant donné l'importance du surdiagnostic constaté au Japon où un programme fonctionne depuis plusieurs années, ainsi que dans plusieurs études de faisabilité. En outre, il est clairement apparu que même dans une hypothèse optimiste sur le temps de séjour (la durée de la phase préclinique est stable), seule une étude internationale de grande envergure aurait assez de puissance pour évaluer précisément le dépistage du neuroblastome à 12, 18 mois ou à ces deux âges.

4.4 Publications du personnel du CIRC

- Parkin, D.M. (1991) Screening for cervix cancer in developing countries. In: Miller, A.B., Chamberlain, J., Day, N.E., Hakama, M. & Prorok, P.C., eds, *Cancer Screening*, Cambridge, Cambridge University Press, pp. 199-201
- Sasco, A.J. (1991) Screening for nasopharyngeal carcinoma. In: Miller, A.B., Chamberlain, J., Day, N.E., Hakama, M. & Prorok, P.C., eds, *Cancer Screening*, Cambridge, Cambridge University Press, pp. 375-386
- Sasco, A.J. (1991) Validity of case-control studies and randomized controlled trials of screening (lettre au rédacteur). *Int. J. Epidemiol.*, **20**, 1143-1144
- Sasco, A.J. (1993) Specific aspects of screening for laryngeal cancer. In: Proceedings of the international colloquium Perspectives on secondary prevention of laryngeal cancer". *Excerpta Medica* (sous presse)
- Sasco, A.J., Segnan, N., Steiner, W., Succo, G., Terracini, B., Valente, G. & Vershulst, J. (1993) Report of an international workshop on perspectives on secondary prevention of laryngeal cancer. *Eur. J. Cancer* (sous presse)
- Walter, S.D., Kubik, A., Parkin, D.M., Reissigova, J., Adamec, M. & Khlát, M. (1992) The natural history of lung cancer estimated from the results of a randomized trial of screening. *Cancer Causes Control*, **3**, 115-123

CINQUIEME PARTIE. ELABORATION DE METHODES DE RECHERCHE SUR LE CANCER

5.1 Méthodes de mesure et de surveillance de l'exposition à des cancérogènes particuliers

5.1.1 Mise au point de méthodes pour la surveillance biologique de l'exposition à des cancérogènes chimiques produisant des éthéno-adduits de l'ADN

[A. Barbin, J. Nair, F. El-Ghissassi, Y. Guichard et H. Bartsch; avec le concours de P. Brandt-Rauf, New York (Etats-Unis d'Amérique); H.V. Gelboin et S.S. Park, Bethesda, MD (Etats-Unis d'Amérique); M.-J. Marion, O. Froment, C. Trépo et J.-C. Contassot, Lyon (France); J. Miller, Madison (Etats-Unis d'Amérique); M.F. Rajewsky, Essen, Allemagne; J. Swenberg, Chapel Hill, NC (Etats-Unis d'Amérique). Ce travail bénéficie d'un contrat avec le Groupe de Recherche sur les Hépatites, Cirrhoses et Cancers du Foie (INSERM, Lyon) et Elf-Atochem (Paris) ainsi que de subventions de la Fondation Weisbrem-Benenson (Fondation de France, Paris), de la Commission des Communautés européennes (STEP-CT91-0145) et de l'Université de Caroline du Nord]

Des bases nucléiques ϵ -pontées comme la $1,N^6$ -éthéno-adénine (ϵA), la $3,N^4$ -éthéno-cytosine (ϵC) et la $N^2,3$ -éthéno-guanine (ϵG) se forment sous l'action de divers mutagènes et cancérogènes comme les halogénures de vinyle, l'uréthane, l'acrylonitrile et l'acide mucochlorique (Bartsch *et al.*, 1933). Les ϵ -adduits de l'ADN présentent des propriétés promutagènes et ne semblent pas être réparés dans le foie de raton en période de présevrage exposés à du CV (Swenberg *et al.*, 1922). Ces résultats portent à croire que les ϵ -adduits pourraient jouer un rôle déterminant dans la cancérogenèse chimique et justifient largement que l'on envisage la possibilité de les utiliser comme biomarqueurs de l'exposition.

5.1.1.1 Analyse des éthéno-adduits de l'ADN formés in vivo

Nous avons mis au point une nouvelle méthode ultrasensible, basée sur la purification par immunoaffinité et le postmarquage au ^{32}P pour doser le $3'$ -monophosphate de $1,N^6$ - ϵ -désoxyadénosine ($3'$ - $\epsilon dAMP$) et le $3'$ -monophosphate de $3,N^4$ -éthénodésoxycytidine ($3'$ - $\epsilon dCMP$) dans l'ADN (Guichard & Barbin, 1992; Guichard *et al.*, 1993; Figure 33). Cette méthode nécessite 50 μg d'ADN et sa limite de détection est de 20 attomoles, ce qui correspond à environ quatre adduits pour 10^{10} bases initiales.

L'analyse d'échantillons de foie provenant de sujets humains et de rongeurs non exposés révèle que ϵA et ϵC sont présentes dans l'ADN à une certaine valeur de fond. Cette valeur se montre extrêmement variable, le rapport molaire de l'adduit à la base initiale allant de $< 4 \times 10^{-10}$ à 1×10^{-7} . L'origine de cette teneur de fond est en cours d'étude (voir ci-dessous).

La présence de $3'$ - $\epsilon dAMP$ de $3'$ - $\epsilon dCMP$ a été mise en évidence pour la première fois dans l'ADN hépatique et pulmonaire de souris adultes ou nouveau-nés qui avaient reçu de l'uréthane, du carbamate de vinyle ou de l'époxyde de carbamate de vinyle en injection i.p.

Nous étudions l'accumulation et la persistance du $3'$ - $\epsilon dAMP$ et du $3'$ - $\epsilon dCMP$ dans plusieurs organes de rats exposés à 500 ppm de CV (4 h/jour, 5 jours/semaine) pendant 1 à 8

semaines afin de déterminer si ces deux adduits sont réparés chez l'animal adulte. On procède également à l'analyse du 3'- ϵ dAMP et du 3'- ϵ dCMP dans l'ADN hépatique de rats adultes exposés à diverses concentrations de fluorure de vinyle (25, 250 ou 2500 ppm dans l'air, 6 h/jour, 5 j/semaine pendant 2 ou 52 semaines).

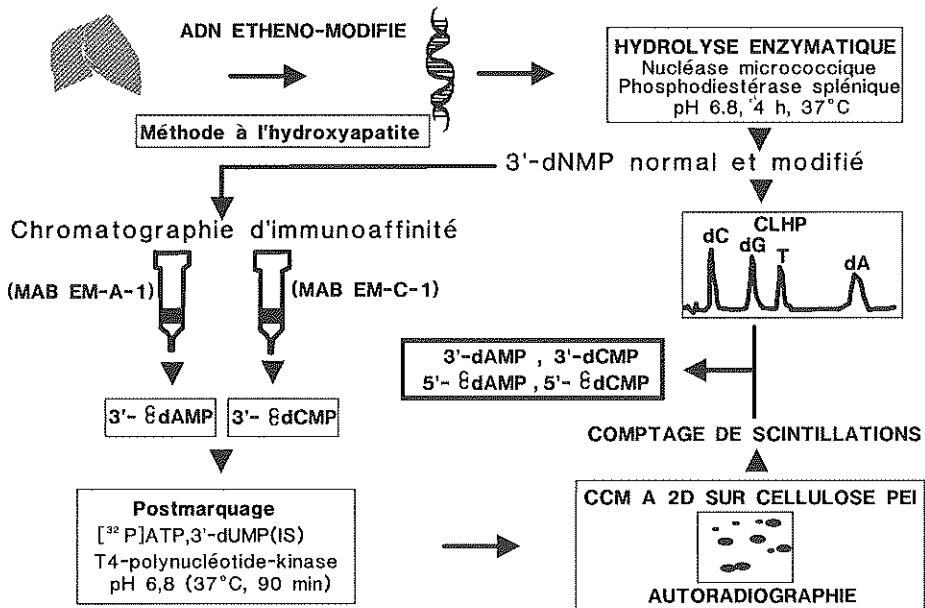


Figure 33. Mode opératoire pour le dosage ultrasensible des éthéno-adduits de l'ADN

5.1.1.2 Formation d'éthéno-adduits *in vitro*

Nous avons mis au point une méthode sensible de dosage afin d'étudier les voies métaboliques ou chimiques qui conduisent à la formation des éthéno-adduits (Barbin *et al.*, 1993). On a mis à incuber de l'AMPc en présence de la substance à étudier et d'un système d'activation. La formation de 1, N^6 -éthéno-AMPc est mesurée par CLHP/fluorimétrie après purification par immunoaffinité. Ce dosage a été utilisé pour déterminer la cinétique d'activation du CV par les microsomes hépatiques du rat. En outre, on a procédé à des titrages par immuno-inhibition avec des anticorps monoclonaux dirigés contre des isozymes déterminées du P450. Les données font ressortir que trois isozymes du P450 sont impliquées dans l'activation du CV au niveau du foie chez le rat : la 2B1, la 2E1 ainsi qu'une isozyme de forte affinité non identifiée qui active le CV à faibles concentrations.

L'incubation de microsomes hépatiques de rats en présence de 25 mM d'AMPc, de désoxyadénosine, de désoxycytidine, de 3'-dAMP ou de 3'-dCMP ainsi que de cofacteurs de la peroxydation des lipides (FeSO_4 ou hydroperoxyde de cumène) (Figure 34), a conduit à la formation de restes éthéno (Barbin *et al.*, 1993). Il y a également eu formation de 1, N^6 -éthéno-AMPc après incubation d'AMPc en présence d'acide arachidonique et de sulfate ferreux. Selon ces résultats, la valeur de fond de ϵ A et de ϵ C observée dans l'ADN *in vivo* (voir ci-dessus) pourrait s'expliquer par la peroxydation des lipides. Nous vérifions actuellement cette hypothèse en analysant des tissus humains et animaux dans lesquels il y a augmentation de la peroxydation des lipides.

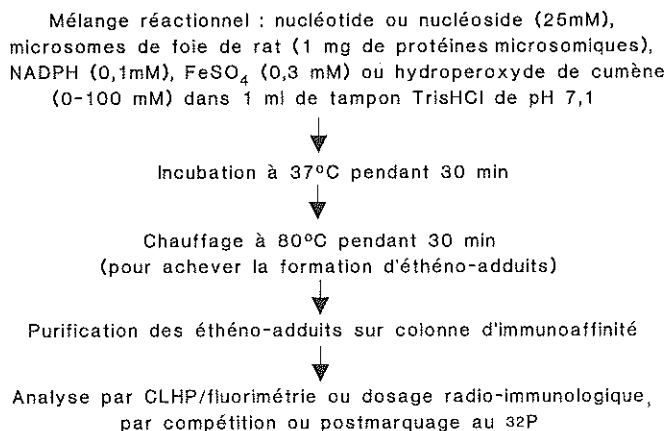


Figure 34. Mise en évidence *in vitro* des adduits éthéno(ε) formés à partir de nucléotides (nucléosides) et de produits de peroxydation des lipides

5.1.1.3 Biomarqueurs à long terme de l'exposition au chlorure de vinyle

Une cohorte de travailleurs exposés à du CV fait actuellement l'objet d'un suivi afin de mettre en évidence d'éventuels angiosarcomes du foie ou la présence dans le sang de marqueurs tumoro-spécifiques. Cette cohorte est composée de travailleurs actuellement exposés à de faibles concentrations (< 1 ppm) de CV et de travailleurs retraités qui ont été fortement exposés à ce produit avant 1975. On a constitué une banque de sérums et de lymphocytes provenant de ces travailleurs.

Les travailleurs exposés au CV présentent une augmentation du facteur de von Willebrand par rapport aux témoins (Froment *et al.*, 1992). Le taux sérique de ce facteur était sensiblement augmenté chez trois patients porteurs d'un angiosarcome hépatique et il était relativement élevé chez 17 travailleurs exposés au CV mais ne présentant aucun signe d'affection hépatique ou d'angiopathie caractérisée. Un autre marqueur tumoral, la protéine p21 mutante, produite par l'activation de l'oncogène *K-ras* dans les angiosarcomes du foie humain, fait l'objet d'un dosage dans le sérum des travailleurs exposés. Là encore, les données préliminaires révèlent une élévation des taux sériques de protéine mutante p21 chez les patients atteints d'angiosarcome et chez quelques ouvriers exposés; cela montre que cette protéine pourrait être un marqueur précoce de l'angiosarcome du foie.

5.1.2 Surveillance biologique de l'exposition humaine aux cancérogènes alkylants par des méthodes non effractives

(D.E.G. Shuker et V. Prévost)

On a passé en revue l'utilisation et l'intérêt des adduits de l'ADN excrétés comme marqueurs de l'exposition aux cancérogènes alkylants (Shuker & Farmer, 1992). Nous avons mis au point des méthodes d'analyse pour la recherche des 3-alkyladénines urinaires (3-alkAde) qui consistent en une purification par chromatographie d'immunoaffinité à l'aide d'anticorps monoclonaux présentant une large réactivité croisée puis séparation et dosage par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (Prévost *et al.*, 1993). Cette méthode trouve maintenant son application dans de nombreuses études.

5.1.2.1 *Effet du tabagisme sur l'excrétion de la 3-alkyladénine*

Trois volontaires ont recueilli leurs urines de 24 heures pendant une période de 10 jours au cours de laquelle on a contrôlé très rigoureusement leur consommation de 3-MeAde préformée d'origine alimentaire. Les jours où ces sujets fumaient, on observait un accroissement parallèle de la 3-MeAde urinaire, dont le taux retrouvait rapidement sa valeur normale lorsque les sujets cessaient de fumer (Prévost *et al.*, 1992; Shuker *et al.*, 1993). On a également observé une augmentation de l'excrétion de la 3-EtAde. Etant donné que les valeurs de fond de la 3EtAde sont très faibles et stables (environ 1 nmol/personne/24 h.), l'excrétion de ce marqueur d'éthylation a été étudiée chez deux fumeurs de cigarettes qui avaient libre choix de leur alimentation. On a observé une très bonne corrélation entre l'excrétion de la 3-EtAde et l'apport de nicotine ($r=0,93$) (Prévost & Shuker, 1992). D'après des résultats récents, la fumée de tabac contient un agent éthylant à action directe qui réagit *in vitro* sur l'ADN pour donner de la 3-EtAde. La nature et l'importance de cette activité sont actuellement en cours d'étude.

5.1.2.2 *Excrétion d'adduits provenant d'agents chimiothérapeutiques alkylants*

[Avec le concours de M. Clavel, Lyon (France); et de A.J. Likhachev, St Pétersbourg (Fédération de Russie)]

On a observé que des patients traités pour diverses affections malignes par une chimiothérapie associée comportant notamment de la méthylnitrosourée, excrétaient de la 3-MeAde proportionnellement à la dose reçue. Pour une même dose administrée, on a noté d'importantes variations dans le taux d'excrétion de la 3-MeAde, mais la signification de ce phénomène reste obscure, notamment en raison du stade relativement avancé de la maladie chez ces patients. Il semblerait qu'il y ait une certaine corrélation entre l'excrétion de 3-MeAde et les taux de 7-méthylguanine et de O^6 -méthylguanine dans l'ADN lymphocytaire. Ces travaux, à caractère assez exceptionnel, se sont néanmoins révélés encourageants en vue de l'application d'une méthode non effractive à la détermination de l'exposition aux agents alkylants.

Les études sur les médicaments chimiothérapeutiques alkylants ont été étendues aux chloroéthylnitrosourées et en particulier à la fotémustine. La fotémustine se révèle mutagène dans un certain nombre de systèmes d'épreuve et son profil d'activité est analogue à celui des nitrosourées cancérogènes telles que la 1-(2-chloroéthyl)-3-(4-méthylcyclohexyl)-1-nitrosourée (MeCCNU) (Ashby *et al.*, 1993). La principale 3-alkyladénine urinaire provenant de la fotémustine et de la bischloroéthylnitrosourée (BCNU) se révèle être la 3-vinyladénine, tant *in vitro* qu'*in vivo* (rats et homme).

5.1.3 **Validation d'une nouvelle méthode fluorimétrique de dosage des adduits du benzo-[a]pyrène-diol-époxyde dans l'ADN de leucocytes humains**

[M. Rojas, K. Alexandrov et H. Bartsch; avec le concours de E. Kriek, Amsterdam (Pays-Bas)]

On a validé une nouvelle méthode fluorimétrique de dosage des adduits du BPDE dans l'ADN de leucocytes humains (Alexandrov *et al.*, 1992). Cette méthode permet de mesurer un adduit du BPDE pour 10^8 nucléotides non modifiés dans l'ADN de leucocytes. La quantité d'ADN nécessaire dépend du niveau de modification et peut varier de 5 à 500 μg . De grandes quantités d'adduits de BPDE-ADN ont été mises en évidence dans les leucocytes de sept malades souffrant d'un cancer du poumon (intervalle de variations 62 à 533 adduits pour 10^8 nucléotides). Dans 13 échantillons provenant de sujets sains (fumeurs et non-fumeurs) on a pu déceler la présence d'adduits de BPDE-ADN chez un seul fumeur et à un taux inférieur que chez les malades souffrant de cancer du poumon. Les taux d'adduits BPDE-ADN mesurés par

la méthode fluorimétrique ont été comparés aux résultats des dosages réalisés par ELISA et postmarquage au ^{32}P , issus d'un autre laboratoire. Une corrélation et une proportionnalité très significatives ont été constatées entre les niveaux d'adduits BPDE-ADN mesurés par fluorescence et ceux du dosage par postmarquage au ^{32}P , mais la corrélation avec les résultats de l'épreuve ELISA était médiocre, cette dernière épreuve surestimant largement les doses d'adduits BPDE-ADN. Cette épreuve par fluorescence très sensible et spécifique convient aux dosages des adduits BPDE-ADN non seulement dans les tissus mais également dans les leucocytes de sujets ayant subi des expositions professionnelles et de ceux des fumeurs.

5.1.4 Surveillance biologique de l'exposition à la PhIP, cancérigène d'origine alimentaire

[M. Friesen, L. Garren, C. Malaveille, J.-C. Béréziat, J. Hall et H. Bartsch; avec le concours de F.F. Kadlubar, K. Kaderlik et D. Lin, Jefferson, AR (Etats-Unis d'Amérique); H.A.J. Schut, Toledo, OH (Etats-Unis d'Amérique); et M. Vanderlaan, Livermore, CA, Etats-Unis d'Amérique)]

Des méthodes sensibles et spécifiques de chromatographie en phase gazeuse couplées à la spectrométrie de masse avec production d'ions négatifs par ionisation chimique (Lin *et al.*, 1993) ont été mises au point pour mesurer l'exposition humaine à un cancérigène qui se forme au cours de la cuisson de la viande et qui produit des cancers du côlon chez le rat, la 2-amino-1-méthyl-6-phénylimidazo[4,5-*b*]pyridine (PhIP). Ces méthodes permettent de doser la PhIP non métabolisée dans les urines ou les matières fécales (Friesen *et al.*, 1993) ou, après hydrolyse alcaline de la PhIP provenant de l'ADN, dans les tissus exposés (Kadlubar *et al.*, 1993). La méthode de dosage des adduits PhIP-ADN, que l'on a essayée sur des bactéries, des rats et des chiens Beagle à des teneurs correspondant à un adduit pour 10^8 nucléotides (pour $200 \mu\text{g}$ d'ADN), est actuellement en cours de validation par comparaison à la méthode de postmarquage au ^{32}P . On procède aussi à l'extension de cette méthode au dosage des adduits PhIP-ADN dans des lymphocytes humains exposés à la PhIP par la voie alimentaire et l'on s'attache à étudier l'effet du phénotype d'acétylation et d'oxydation sur les taux d'adduits.

5.1.5 Etude sur la méthodologie du postmarquage

[M. Castegnaro; avec le concours de D.H. Phillips, Sutton (R-U)]

On a lancé une étude en coopération afin d'évaluer la variabilité entre laboratoires des techniques de postmarquage au ^{32}P utilisées pour la détection des adduits de l'ADN, avec ou sans enrichissement en adduit. Quatre échantillons ont été distribués à 15 laboratoires (échantillon 1 : ADN isolé de l'épiderme de souris Parker mâles non traitées; échantillon 2 : ADN isolé de l'épiderme de souris Parker mâles traitées au benzo[*a*]pyrène; échantillon 3 : ADN isolé du tissu pulmonaire périphérique de fumeurs; échantillon 4 : ADN isolé du foie de souris traitées au 2-acétylaminofluorène par voie intrapéritonéale. A dessein, il n'a pas été fourni aux participants de protocole particulier à suivre; on leur a demandé de s'en tenir aux techniques et conditions expérimentales en usage dans leurs laboratoires respectifs. L'objectif premier de cet essai est donc de déterminer le degré de reproductibilité ou de variabilité du postmarquage au ^{32}P dans les conditions où il est actuellement pratiqué. Les résultats en sont donnés au Tableau 22.

L'accord entre les résultats des laboratoires participants était qualitativement bon et quantitativement raisonnable. Il semble cependant que les teneurs aient été quelque peu sous-estimées, au moins en ce qui concerne les échantillons 2 et 4.

Bien que les modalités de la digestion, du marquage et de la chromatographie de l'ADN aient varié selon les différents chercheurs, on n'a pas noté de tendance d'indication d'une source de variabilité particulière.

Tableau 22. Paramètres statistiques de l'étude sur le postmarquage dans divers laboratoires

Echantillon	Méthode ^a	Nbre de résultats	Valeurs médianes	Nbre moyen d'adduits/10 ^b nucléotides	Coefficient de variation (E.T.)	Valeurs aberrantes
2 BP-ADN	Standard	11	208,0	205,1 (141,7)	69,1	1
	Nucléase P1	15	105,5	121,9 (66,5)	54,5	1
	Butanol	9	93,0	113,5 (80,6)	71,0	1
3 Tissus pulmonaires humains	Nucléase P1	15	16,1	17,6 (9,7)	55,4	1
	Butanol	9	15,7	27,0 (26,4)	97,6	0
4 AAF-ADN	Standard	11	310,0	271,0 (151,7)	56,0	0
	Nucléase P1	15	15,1	6,8 (13,3)	79,5	0
	Butanol	9	245,0	265,7 (173,3)	65,2	1

^a Sans enrichissement avec des adduits (méthode standard), ou en utilisant les méthodes d'enrichissement à la nucléase P1 ou au butanol

BP : benzo[a]pyrène; AAF : 2-acétylaminofluorène

5.1.6 Validation de la méthode d'analyse des fumonisines

(M. Castegnaro)

Lors d'une évaluation des méthodes d'analyse applicables aux fumonisines B₁ et B₂ (coordonnée par le Bureau de référence de la CCE, Bruxelles), la méthode la plus fréquemment utilisée par les 24 laboratoires qui ont renvoyé des résultats a été la CLHP selon Shepard *et al.* (1990). En général, les résultats étaient bons. Il est prévu de procéder à une autre étude analytique avec du maïs contaminé comme matrice.

5.1.7 Programme international de dosage des mycotoxines

(M. Friesen, E. Bayle et L. Garren; avec le soutien du programme conjoint FAO/OMS de surveillance de la contamination alimentaire et de la Commission de chimie alimentaire de l'UICPA)

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 proportions identiques d'un échantillon alimentaire homogène en utilisant les méthodes de leur choix. On leur communique ensuite la répartition des résultats obtenus par tous les participants, auxquels ils peuvent comparer leurs propres résultats. Dans une étude qui s'est terminée en 1992, 209 laboratoires de 57 pays ont procédé au dosage des aflatoxines dans du maïs et des arachides, 125 laboratoires de 43 pays au dosage de l'aflatoxine M₁ dans le lait et 126 laboratoires de 27 pays au dosage des aflatoxines dans l'alimentation animale à base de coton.

5.1.8 Mise au point de méthodes générales pour la recherche des 7-alkylguanines

(D.E.G. Shuker et M.-J. Durand)

5.1.8.1 Purification des 7-alkylguanines par immunoaffinité

En utilisant un antigène préparé à partir de la 7-(2-carboxyéthyl)guanine, on a préparé un immunsérum qui donne des réactions croisées avec un certain nombre de 7-alkylguanines. A l'aide de la fraction IgG de cet immunsérum, on a préparé des colonnes d'immunoaffinité qui

retiennent la 7-méthyl-, la 7-éthyl-, la 7-hydroxyéthyl- et la 7-(2,3-dihydroxypropyl)guanine. Des échantillons de suc gastrique humain additionnés de méthyl- et d'éthylurée ont été traités par du nitrite à pH 2, puis mis en incubation en présence d'ADN de thymus de veau. Une fois l'ADN récupéré, on l'a analysé en effectuant une purification par immunoaffinité puis une CLHP avec détection par fluorescence à la recherche des 7-alkylguanines ou une chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, après le même type de purification, pour la recherche des 3-alkyladénines (voir Section 5.1.2). Les bases méthylées et éthylées étaient facilement décelables (Durant 1993). Cette méthode est en cours de développement en vue de l'identification des agents alkylants responsables de l'activité mutagène et potentiellement cancérigène de certains sucs gastriques.

5.1.8.2 *Postmarquage par fluorescence des 7-alkylguanines à l'aide de dialdéhyde phénylmalonique* [avec le concours de D. Molko, Grenoble (France)]

Les 7-alkylguanines réagissent avec le dialdéhyde phénylmalonique pour donner des dérivés très fluorescents. Dans le cadre du projet visant à mettre au point des méthodes pour l'identification des substances génotoxiques présentes dans les liquides biologiques (comme le suc gastrique) ou les aliments, nous utilisons cette réaction pour déterminer les 7-alkylguanines dans l'ADN après incubation avec les échantillons qui nous intéressent.

En faisant réagir, sur le dialdéhyde phénylmalonique, une série de 7-alkylguanines et notamment de la 7-méthyl-, de la 7-éthyl- et de la 7-(2,3-dihydroxypropyl)guanine, nous avons obtenu des produits fluorescents (Figure 35) dont les propriétés spectrales sont analogues.

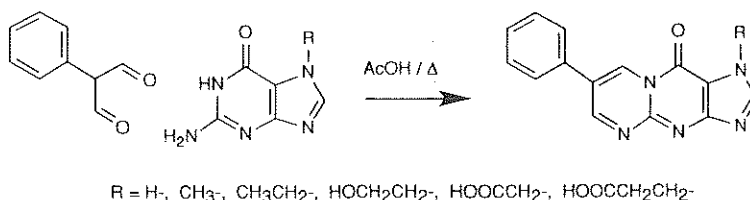


Figure 35. Formation de dérivés fluorescents des 7-alkylguanines par réaction avec le dialdéhyde phénylmalonique

Nous avons caractérisé les composés purs par spectrométrie de masse et spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (Shuker *et al.*, 1993). En appliquant la détection par fluorescence à l'analyse d'un mélange standard de ces composés, après séparation par CLHP à phases inversées, nous avons obtenu une limite de détection de moins de 1 pmol pour chaque composé. Afin d'améliorer la purification de l'échantillon avant l'analyse, on a préparé un immunsérum dirigé contre le dérivé fluorescent de la 7-(2-carboxyéthyl)guanine fixée à une protéine de transport par l'intermédiaire du groupement carboxyle. L'immunsérum a donné lieu à des réactions croisées avec un certain nombre de dérivés du dialdéhyde phénylmalonique (Durand, 1993).

5.1.9 *Analyse colorimétrique des composés N-nitrosés dans les liquides organiques et les aliments après photohydrolyse et séparation CLHP* (B. Pignatelli, P. Thuillier et H. Bartsch)

Les composés *N*-nitrosés de nature connue ne constituent qu'une fraction peu importante des composés *N*-nitrosés totaux qui se forment ou sont présents dans les liquides biologiques et

l'alimentation humaine. Nous avons mis au point une nouvelle méthode sélective et sensible pour la séparation et la recherche des composés *N*-nitrosés de structure inconnue et nous l'avons validée sur des mélanges de 28 composés *N*-nitrosés de référence, notamment des nitrosamides, des alkylnitrosamines à constituants volumineux ainsi que des dérivés nitrosés porteurs de groupements hydroxyles et carboxyliques (Pignatelli *et al.*, 1933). Après avoir séparé les dérivés *N*-nitrosés par CLHP à phases inversées (colonne ODS C₁₈), on les scinde par voie photolytique sous l'action d'un rayonnement UV. Le monoxyde d'azote (NO) formé est oxydé et hydrolysé en ion nitrite que l'on met ensuite en évidence par voie spectrométrique après formation d'un colorant azoïque avec le réactif de Griess. Comme seuls les composés qui libèrent du NO après irradiation UV sont susceptibles d'être décelés, la méthode est extrêmement sélective. On a obtenu une sensibilité de 1 à 10 ng (0,006–0,05 nmol) selon les composés.

L'application de cette méthode, à la recherche de dérivés *N*-nitrosés dans un extrait au dichlorométhane de suc gastrique nitrosé, a révélé la présence de trois dérivés nitrosés inconnus qui étaient différents des huit dérivés de référence séparés dans les mêmes conditions. De même, outre la *N*-nitrosopyrrolidine, six dérivés *N*-nitrosés de structure inconnue ont été séparés en chromatographiant (CLHP) un extrait de sauce de poisson nitrosée génotoxique. Ces exemples mettent en lumière l'intérêt de la méthode pour la séparation, la recherche et la caractérisation des dérivés *N*-nitrosés de structure inconnue.

5.1.10 Séparation des cellules du côlon obtenues par exfoliation

[I.K. O'Neill, A. Ellul et A. Loktionov; avec le concours de J. Cummings et S.A. Bingham, Cambridge (R-U), et avec le soutien des *National Institutes of Health* des Etats-Unis d'Amérique (CA-39417)]

Nous appliquons des méthodes d'isolement de cellules obtenues par exfoliation du côlon humain (Albaugh *et al.*, 1992) et de détection des mutations du p53 (Ma *et al.*, 1993) dans le cadre d'une méthodologie générale à court terme pour le criblage des agents chimiopréventifs. On administre à des rats F344 de la diméthylhydrazine par voie i.p. à raison de 50 mg/kg selon un schéma qui produit en 30 semaines des tumeurs du côlon et l'on prélève périodiquement des cellules par exfoliation où l'on recherche des mutations du *K-ras* au niveau du point chaud que constitue le codon 12/13. Il s'agit i) de déterminer si ces mutations peuvent être décelées suffisamment tôt pour les utiliser dans des essais de chimioprévention sur des volontaires et ii) de voir si les mutations se sont produites dans les cellules-souches ou dans les cellules des glandes de Lieberkühn en prolifération, le processus étant, dans ce dernier cas, potentiellement réversible par manipulation du régime alimentaire.

5.1 Publications du personnel du CIRC

- Alexandrov, K., Rojas, M., Geneste, O., Castegnaro, M., Camus, A.-M., Petruzzelli, S., Giuntini, C. & Bartsch, H. (1992) An improved fluorometric assay for dosimetry of benzo[*a*]pyrene diol epoxide-DNA adducts in smokers' lung: comparisons with total bulky adducts and AHH activity. *Cancer Res.*, **52**, 6248–6253
- Ashby, J., Vogel, E.W., Tinwell, H., Callander, R.D. & Shuker, D.E.G. (1993) Mutagenicity to *Salmonella*, *Drosophila* and the mouse bone marrow of the human antineoplastic agent fotemustine: prediction of carcinogenic potency. *Mutat. Res.*, **286**, 101–109
- Barbin, A., El Ghissassi, F., Nair, J. & Bartsch, H. (1993) Lipid peroxidation leads to formation of 1,*N*⁶-ethenoadenine and 3,*N*⁴-ethenocytosine in DNA bases. *Proc. Am. Ass. Cancer Res.*, **34**, 136
- Bartsch, H., Barbin, A., Marion, M.-J., Nair, J. & Guichard, Y. (1993) Formation, detection and role in carcinogenesis of ethenobases in DNA. *Drug Metab. Rev.* (sous presse)
- Bartsch, H., Shuker, D.E.G. & Ohshima, H. (1991) Human nitrosamine exposure: recent dosimetry methods and applications. In: Gledhill, B. & Mauro, F., eds, *New Horizons in Biological Dosimetry*, New York, Wiley-Liss, pp. 197–204

- Castegnaro, M. (1991) International N-nitroso compounds check sample programme: Report on the performance in the second study dedicated to their determination in beer and malt. *Food Add. Contam.*, **8**, 577–584
- Dalla Venezia, N., Calmels, S. & Bartsch, H. (1991) Production of polyclonal and monoclonal antibodies for specific detection of nitrosation-proficient denitrifying bacteria in biological fluids. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **176**, 262–268
- Durand, M.-J. (1993) 7-Alkylguanine et leurs dérivés fluorescents comme biomarqueurs d'exposition aux agents alkylants. Thèse de Doctorat, Université de Metz
- Durand, M.-J. & Shuker, D.E.G. (1993) Adducts and apurinic sites in "probe" DNA as markers of DNA-damaging potential in biological fluids. In: Galteau, M.M., Henny, J. & Siest, G., eds, *Biologie Prospective '8ème Colloque International de Pont-à-Mousson'*, Paris, John Libbey Eurotext (sous presse)
- Friesen, M.D., Garren, L., Béréziat, J.-C., Kadlubar, F. & Lin, D.-X. (1993) Gas-chromatography-mass spectrometry analysis of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine in urine and feces. *Environ. Health Persp.*, **99**, 179–181
- Guichard, Y. & Barbin, A. (1992) Analysis of vinyl chloride DNA adducts using a combination of immunoaffinity clean-up and ³²P-postlabelling. *Ann. Biol. Clin.*, **50**, 455
- Guichard, Y., Nair, J., Barbin, A. & Bartsch, H. (1993) Immunoaffinity clean-up combined with ³²P-postlabelling analysis of 1,N⁶-ethenoadenine and 3,N⁴-ethenocytosine in DNA. In: Phillips, D.H., Castegnaro, M. & Bartsch, H., eds, *Postlabelling Methods for Detection of DNA Damage* (Publications scientifiques du CIRC, No. 124), Lyon, CIRC, pp. 263–269
- Kadlubar, F.F., Kaderlik, R.K., Mulder, G.J., Lin, D.X., Butler, M.A., Teitel, C.H., Minchin, R.F., Ilett, K.F., Friesen, M.D., Bartsch, H., Nagao, M., Esumi, H., Sugimura, T. & Lang, N.P. (1993) Metabolic activation and DNA adduct detection of PhIP in dogs, rats and humans in relation to urinary bladder and colon carcinogenesis. *Jap. J. Cancer Res.* (sous presse)
- Lin, D.-X., Lay, Jr, J.O., Bryant, M.S., Malaveille, C., Friesen, M., Bartsch, H. & Kadlubar, F. (1993) Analysis of 4-aminobiphenyl-DNA adducts by alkaline hydrolysis and negative ion gas chromatography/mass spectrometry. *Environ. Health Persp.* (sous presse)
- Phillips, D.H. & Castegnaro, M. (1993) Results of an interlaboratory trial of ³²P-postlabelling. In: Phillips, D.H., Castegnaro, M. & Bartsch, H., eds, *Postlabelling Methods for Detection of DNA Damage* (Publications scientifiques du CIRC, No. 124), Lyon, CIRC, pp. 35–49
- Pignatelli, B., Malaveille, C., Thuillier, P., Hautefeuille, A. & Bartsch, H. (1993) Improved methods for analysis of N-nitroso compounds and applications in human biomonitoring. In: Loepky, R.N. & Scanlan, R., eds, *The Chemistry and Biochemistry of Nitrosamines and Other N-Nitroso Compounds* (American Chemical Society Monograph Series), Washington, American Chemical Society (sous presse)
- Prevost, V. & Shuker, D.E.G. (1992) Urinary 3-alkyladenines as markers of tobacco smoke exposure in humans. *Human Exp. Toxicol.*, **11**, 427–429
- Prevost, V., Shuker, D.E.G. & Bartsch, H. (1992) Urinary alkylpurines as markers of alkylating agent exposure in humans. In: Seemayer, N.H. & Hadnagy, H., eds, *Environmental Hygiene III*, Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, pp. 163–166
- Prevost, V., Shuker, D.E.G., Friesen, M.D., Eberle, G., Rajewsky, M.F. & Bartsch, H. (1993) Immunoaffinity purification and gas chromatography-mass spectrometric quantification of 3-alkyladenines in urine: metabolism studies and basal excretion levels in man. *Carcinogenesis*, **14**, 199–204
- Shuker, D.E.G. & Farmer, P.B. (1992) Relevance of urinary DNA adducts as markers of carcinogen exposure. *Chem. Res. Toxicol.*, **5**, 450–460
- Shuker, D.E.G., Durand, M.-J. & Molko, D. (1993) Fluorescent postlabelling of modified DNA bases. In: Phillips, D.H., Castegnaro, M. & Bartsch, H., eds, *Postlabelling Methods for Detection of DNA Damage* (Publications scientifiques du CIRC, No. 124), Lyon, CIRC, pp. 227–232
- Shuker, D.E.G., Prevost, V., Friesen, M.D., Lin, D.-X., Ohshima, H. & Bartsch, H. (1993) Urinary markers for measuring exposure to endogenous and exogenous alkylating agents and precursors. *Environ. Health Persp.*, **99**, 33–37

- Shuker, D.E.G., Prevost, V., Friesen, M.D. & Bartsch, H. (1993) Non-invasive methods for measuring DNA alkylation in experimental animals and humans. *Environ. Health Perspect.* (sous presse)
- Swenberg, J.A., Fedtke, N., Ciroussel, F., Barbin, A. & Bartsch, H. (1992) Etheno adducts formed in DNA of vinyl chloride exposed rats are highly persistent in liver. *Carcinogenesis*, **13**, 727-729

Autres articles cités

- Albaugh, G.P., Iyengar, V., Lohani, A., Malayeri, M., Bala, S. & Nair, P.P. (1992) Isolation of exfoliated colonic epithelial cells. A novel non-invasive approach to the study of cellular markers. *Int. J. Cancer*, **52**, 347-350
- Froment, O., Marion, M.-J., Lepot, D., Contassot, J.-C. & Trépo, C. (1992) Immunoquantitation of Von Willebrand factor (factor VIII-related antigen) in vinyl chloride exposed workers. *Cancer Lett.*, **61**, 201-206
- Ma, S., Wong, R.K.H., Kikendall, J.W. & Nair, P.P. (1993) Detection of P53 gene mutations in exfoliated human colonic epithelial cells isolated from stools of subjects undergoing colonoscopy. *Gastroenterology*, **104**, A423
- Shephard, G.S., Sydenham, E.W., Thiel, P.G. & Gelderblom, W.C.A. (1990) Quantitative determination of fumonisins B1 and B2 by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Liq. Chromatogr.*, **13**, 2077-2087

5.2 Méthodes de détection ou de mesure de certains types d'activité cancérogène

5.2.1 Cancérogénicité non génotoxique

5.2.1.1 *Détection des agents tumoro-promoteurs hépatiques dans des cultures à long terme d'hépatocytes de rat d'après l'inhibition de la CICJ* (M. Mesnil, C. Piccoli et H. Yamasaki)

Parmi diverses co-cultures d'hépatocytes et d'autres types de cellules, nous avons constaté que les cellules embryonnaires de souris (BALB/c 3T3) étaient les plus aptes à maintenir la différenciation des hépatocytes de rat *in vitro*. Comme la plupart des cancers humains sont d'origine épithéliale et que les agents tumoro-promoteurs provoquent généralement une inhibition de la CICJ (Swierenga & Yamasaki, 1992), nous étudions la possibilité d'utiliser cette culture d'hépatocytes pour la mise en évidence des agents tumoro-promoteurs en mesurant la CICJ après exposition aux composés à expertiser. Une seule application de phénobarbital, un agent tumoro-promoteur très actif sur le foie de rat, a provoqué une forte inhibition de la CICJ entre les hépatocytes d'une co-culture pendant plusieurs heures, un traitement prolongé pendant trois semaines entraînant une réduction constante de la CICJ (50%) pendant toute la période correspondante (Mesnil *et al.*, 1993).

5.2.1.2 *Evaluation quantitative de l'effet des agents tumoro-promoteurs hépatiques sur la CICJ et expression de la connexine dans le foie de rat in vivo* [V. Krutovskikh, G. Mazzoleni, M. Mesnil et H. Yamasaki; avec le concours de L. Wärngard et U. Ahlberg, Stockholm (Suède)]

En traitant du tissu hépatique de rats avec divers agents tumoro-promoteurs hépatotropes tels que le phénobarbital, le DDT, des polychlorobiphényles et le clofibrate, nous avons mis en évidence, par la méthode de transfert direct de colorant, un blocage de la CICJ. Pour obtenir des données plus quantitatives, nous avons coloré les échantillons précédents à l'aide d'anticorps dirigés spécifiquement contre la principale protéine des canaux de jonction hépatiques, la connexine 32 (cx 32). Les mesures immunocolorimétriques ont mis en évidence

une réduction sensible, tant du nombre de canaux de jonction par hépatocyte que de la taille de ces jonctions, dans tous les échantillons provenant des animaux traités (voir Figure 36). Ce résultat, joint au fait que l'expression du gène de la cx 32 n'était pas modifiée (d'après l'analyse de Northern) dans le foie des animaux traités, incite à penser que les agents tumoro-promoteurs agissent directement sur les canaux de jonction.

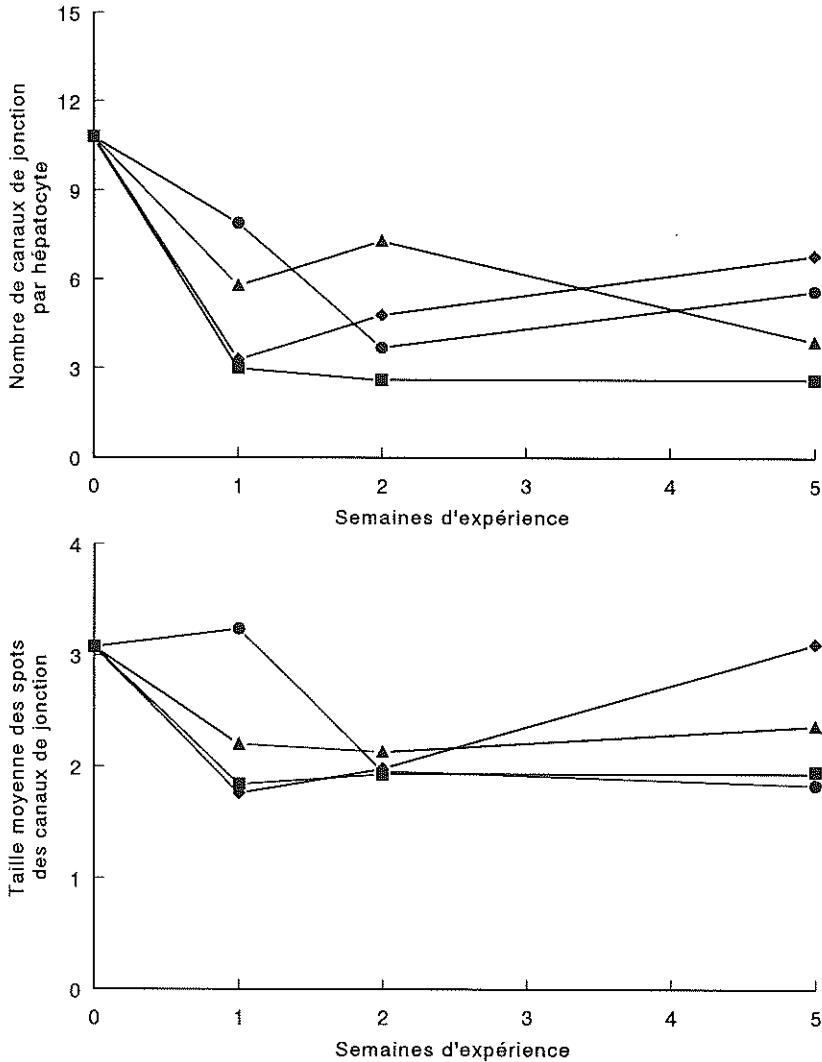


Figure 36. Analyse quantitative de l'expression de la cx 32 chez des rats traités par différents agents tumoro-promoteurs hépatotropes: phénobarbital (●), polychlorobiphényles (■), DDT (▲) et clofibrate (◆), mise en évidence par immunocoloration. Le nombre moyen de canaux de jonction par hépatocyte, la taille moyenne des CJ (spots) et la surface occupée par les structures cx 32-positives ont été mesurés à l'aide d'un Quantimètre Leica 570 (système d'analyse et de traitement de l'image) à partir de dix champs sélectionnés de façon aléatoire dans chaque échantillon.

5.2.1.3 *Effet d'un traitement anti-tumoro-promoteur sur la CICJ dans le foie du rat*
[V. Krutovskikh; avec le concours de P. Martel, Jouy-en-Josas (France); et de M. Suschetet, Dijon (France)]

On estime que c'est principalement par l'inhibition de la CICJ dans les tissus-cibles que se manifeste l'action des agents tumoro-promoteurs. Les flavonoïdes ayant une activité anti-tumoro-promoteur en cancérogenèse hépatique expérimentale, nous avons étudié les effets de divers flavonoïdes sur la CICJ dans le foie de rat à différents stades d'une expérience d'hépatocarcinogénèse à moyen terme. Les rats ont été traités avec les composés à expertiser au stade "promotion" de l'expérience. L'épreuve de transfert de colorant a montré que les flavonoïdes se distinguaient sensiblement les uns des autres quant à leur capacité à influencer la CICJ dans le foie de rat. Ainsi, la tangerétine diminuait fortement la CICJ au 72ème jour de l'expérience et cet effet inhibiteur était encore plus net au bout de 132 jours. La tangerétine se révèle un inhibiteur plus actif de la CICJ que le phénobarbital, un agent très fortement tumoro-promoteur pour le foie, qui était utilisé dans cette étude comme témoin positif. En revanche la flavanone et la quercétine ont entraîné un accroissement de la CICJ dans le foie, cet effet étant le plus net en fin d'expérience (132 jours). La flavone n'a pas provoqué de changement dans la CICJ du foie de rat. On a noté une certaine corrélation entre les effets sur la CICJ et la production de foyers pré-néoplasiques chez les rats traités.

5.2.1.4 *Etudes préliminaires en vue de la constitution d'un système de transformation de cellules épithéliales humaines*
[P. Silingardi, H. Yamasaki et M. Mesnil; avec le concours de A. Yilmaz et N. Odartchenko, Epalinges (Suisse)]

Pour tenter d'améliorer les systèmes d'épreuve *in vitro* destinés à la détection des cancérogènes, nous avons étudié un modèle de transformation de cellules épithéliales humaines, constitué de cellules de la lumière des canaux galactophores, desquamées dans le lait humain au cours des premiers jours de la lactation et immortalisées par microinjection d'ADN du SV40 de type sauvage. A partir de cette lignée non clonogène, nous avons isolé d'autres lignées à la fois clonogènes et tumorigènes. Notre objectif initial était de déceler des marqueurs biologiques variant au cours de la cancérogenèse mammaire, qui pourraient être utiles pour l'identification des cellules épithéliales transformées.

Les études sur la CICJ ont révélé une très faible capacité de communication dans toutes les lignées cellulaires mammaires examinées, sans aucune corrélation importante entre les différentes étapes de la transformation. On a également observé l'absence d'expression des principales connexines (26, 32 et 43) ainsi que de la E-cadhérine, une molécule d'adhérence cellulaire dépendante du calcium. En étudiant le rôle joué par le grand antigène T du SV40 dans la formation du phénotype tumorigène, on a été amené à soupçonner l'existence d'une association de cette oncoprotéine avec le processus d'immortalisation mais pas avec l'acquisition des propriétés tumorigènes.

Parmi les oncogènes cellulaires qui interviennent ou sont soupçonnés d'intervenir dans la cancérogenèse mammaire, nous avons trouvé une amplification légère mais significative du *c-myc* dans deux lignées cellulaires tumorigènes. Nous nous efforçons de transformer la lignée cellulaire initiale non clonogène à l'aide de cancérogènes notoires afin de déterminer si l'induction chimique de la transformation est liée aussi bien à la capacité de croissance en gélose molle qu'aux marqueurs biologiques que nous avons étudiés.

5.2 Publications du personnel du CIRC

- Athanasidou, K., Constantopoulos, S.H., Rivedal, E. & Yamasaki, H. (1992) Metsovo-tremolite asbestos fibres: In-vitro effect on mutation, chromosome aberration, cell transformation and intercellular communication. *Mutagenesis*, 7, 343-347
- Cabral, R., Hoshiya, T., Hakoi, K., Hasegawa, R., Fukushima, S. & Ito, N. (1992) A rapid in-vivo bioassay for the carcinogenicity of pesticides. In: Somogyi, A., Appel, K.E. & Katenkamp, A., eds, *Chemical Carcinogenesis – the Relevance of Mechanistic Understanding in Toxicological Evaluation*. (bga-Schriften, 3/92), Munich, MMV Medizin Verlag, pp. 91-96
- Hakoi, K., Cabral, R., Hasegawa, R., Shirai, T. & Ito, N. (1992) Analysis of carcinogenic activity of some pesticides in a medium-term liver bioassay in the rat. *Teratogenesis, Carcinogenesis Mutagenesis*, 12, 269-276
- Mesnil, M., Piccoli, C. & Yamasaki, H. (1993) An improved long-term culture of rat hepatocytes to detect liver tumour-promoting agents: results with phenobarbital. *Eur. J. Pharmacol.*, 248, 59-66
- Swierenga, S.H.H. & Yamasaki, H. (1992) Performance of tests for cell transformation and gap-junction intercellular communication for detecting nongenotoxic carcinogenic activity. In: Vainio, H., Magee, P.N., McGregor, D.B. & McMichael, A.J., eds, *Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification* (Publications scientifiques du CIRC, No. 116), Lyon, CIRC, pp. 165-193
- Zeng, Y., Ohshima, H., Bouvier, G., Roy, P., Jianming, Z., Li, B., Brouet, I., de Thé, G. & Bartsch, H. (1993) Urinary excretion of nitrosamino acids and nitrate by inhabitants of high- and low-risk areas for nasopharyngeal carcinoma in southern China. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2, 195-200

SIXIEME PARTIE. DIFFUSION DE L'INFORMATION, ET EDUCATION ET FORMATION EN MATIERE DE RECHERCHE SUR LE CANCER

6.1 *Publication de répertoires de la recherche sur le cancer*

6.1.1 *Répertoire des recherches en cours en épidémiologie du cancer*

[M.P. Coleman, E. Démaret, S. Whelan et R. Sankaranarayanan; avec le concours de H.-J. Baur et J. Wahrendorf, Heidelberg (Allemagne). Projet soutenu partiellement par le programme "L'Europe contre le cancer" de la Commission des Communautés européennes]

Le Répertoire est la compilation des résumés de recherche actuelle non publiée, en épidémiologie du cancer : il est mis au point avec le concours du Centre allemand de recherche sur le cancer (Heidelberg). Ce répertoire est publié tous les ans depuis 1976, mais, en 1992, ce cycle est devenu biennal. L'édition 1992 contient 1197 résumés de recherches entreprises dans 70 pays, ainsi que des informations portant sur 350 banques de matériel biologique et une liste d'adresses de tous les registres du cancer au sein de la population. Huit index (par chercheur, mot clé, localisation tumorale, type d'étude, index chimique, professionnel, par pays et registre du cancer) facilitent l'accès à l'information.

Pour simplifier les recherches, par l'emploi de mots-clés provenant de plusieurs index à la fois par exemple, un index du Répertoire sur disquette accompagnait les récentes éditions. Une publication sur CD-ROM, en cours de préparation, reprendra tout le contenu du Répertoire (section 6.1.3).

Près de 50% des chercheurs à qui l'on demandait, dans un sondage en 1992, comment ils utilisaient le Répertoire, et comment l'améliorer, ont envoyé une réponse.

La mise au point de EPIBASE, un système convivial de base de données, conçu pour gérer tout ce projet sur un micro-ordinateur au CIRC, est à présent terminée.

L'expédition du courrier pour le cycle 1994 du Répertoire a démarré en 1993 et la majeure partie du matériel de cette édition a été corrigée, encodée (mots-clés) et saisie dans l'ordinateur.

6.1.2 *Répertoire des agents soumis à des épreuves de cancérogénéité*

(M.J. Ghess, J.D. Wilbourn et H. Vainio)

Le *Répertoire des agents soumis à des épreuves de cancérogénéité* (anciennement *Bulletin d'information sur l'étude des substances chimiques soumises à des épreuves de cancérogénéité*) a été lancé en 1973 avec le concours du *National Cancer Institute* des Etats-Unis d'Amérique. Pour la 15ème édition du Répertoire, des lettres ont été envoyées en septembre 1991 à tous les laboratoires collaborateurs, ainsi qu'à des instituts nouvellement identifiés, leur demandant des informations nouvelles et des mises à jour. Chaque étude indique le nom et le numéro du *Chemical Abstracts Registry* et les synonymes de la substance chimique, sa catégorie d'utilisation, sa pureté, l'espèce, la souche, le sexe et le nombre des animaux, la voie d'administration des substances et leur posologie, la durée, la date de début des travaux et leur état d'avancement, ainsi que le nom du directeur de recherche.

Le *Répertoire* N° 15, publié en juin 1992, fournit des informations sur 796 substances chimiques ou agents soumis à des épreuves dans 82 instituts de 22 pays : y sont répertoriés 262 rapports publiés sur 168 produits chimiques.

L'analyse des données figurant dans les *Répertoires* N° 13, 14 et 15 semble indiquer que le nombre d'études de cancérogénicité entreprises dans chaque période biennale est en diminution.

6.1.3 Publications sur support électronique

(H. Vainio, J. Cheney, G. Zizka, E. Démaret, J. Wilbourn et M.-J. Ghess)

Un certain nombre de ressources d'information du CIRC ont été mises en forme pour être publiées sur CD-ROM. On compte parmi elles la série complète des *Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme* (Volumes 1 à 55), le *Répertoire des recherches en cours en épidémiologie du cancer*, le *Répertoire des agents soumis à des épreuves de cancérogénicité*, la base de données des profils d'activité génétique CIRC/EPA et les données d'incidence et de mortalité par cancer. En outre, des bases de données structurées comprenant des sous-ensembles de l'information réunie dans les *Monographies du CIRC* y seront jointes, pour permettre une recherche plus rapide et efficace que par simple recherche de texte. L'élaboration de bases de données à partir des ressources électroniques fournies par le CIRC et à partir des volumes des *Monographies* saisis par lecture électronique, qui n'étaient pas disponibles sous forme électronique, ainsi que celle de logiciels de recherche puissants, ont été confiées à I.S. Grupe, Inc [Lombard, Illinois (Etats-Unis d'Amérique)].

C'est à la fin de 1993 que Silver Platter Information Inc. publiera le CD-ROM, accompagné d'un mode d'emploi complet.

6.1 Publications du personnel du CIRC

Coleman, M., Wahrendorf, J. & Démaret, E., eds (1992) *Répertoire des recherches en cours en épidémiologie du cancer 1992* (Publications scientifiques du CIRC, No 117), Lyon, CIRC
 Ghess, M.-J., Wilbourn, J.D. & Vainio, H., eds (1992) *Répertoire des agents soumis à des épreuves de cancérogénicité*, No 15, Lyon, CIRC

6.2 Autres publications scientifiques

(J. Cheney, E. El Akroud, M. Mainaud, A. Romanoff et J. Thévenoux)

Tous les projets de publications du CIRC sont passés en revue par le Comité consultatif des publications pour s'assurer de leur qualité scientifique et de leur compatibilité avec le programme global du Centre. On a accordé moins d'importance aux actes de conférences et autres symposia en raison de la nature assez éphémère de ce type d'ouvrages.

La publication la plus importante de la période biennale a été le sixième volume de *Cancer Incidence in Five Continents*, le plus important jamais produit par le CIRC (voir section 1.1.1). Des disquettes accompagnent le livre, qui contiennent les données figurant dans les volumes V et VI. On notera aussi une importante nouvelle publication de références en pathologie expérimentale, l'*International Classification of Rodent Tumours*, série de fascicules créée avec le concours de l'Institut de pathologie expérimentale de la faculté de médecine de Hanovre. Trois de ces fascicules sur les tumeurs du rat sont parues et plusieurs autres sont sous presse. Une série portant sur les tumeurs de la souris est en cours de préparation.

Les nouvelles publications ayant paru au cours de la période examinée sont les suivantes : *Atlas of Cancer Incidence in the Former German Democratic Republic* (Publication scientifique du CIRC No 106)

Atlas of Cancer Mortality in the European Economic Community (Publication scientifique du CIRC No 107)

- Environmental Carcinogens: Methods of Analysis and Exposure Measurement*, Vol. 11, Polychlorinated Dioxins and Dibenzofurans (Publication scientifique du CIRC No 108)
- Environmental Carcinogens: Methods of Analysis and Exposure Measurement*, Vol. 12, Indoor Air (Publication scientifique du CIRC No 109)
- Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Mycotoxins* (Publication scientifique du CIRC No 113)
- Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Polycyclic Heterocyclic Hydrocarbons* (Publication scientifique du CIRC No 114)
- Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours* (Publication scientifique du CIRC No 115)
- Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification* (Publication scientifique du CIRC No 116)
- Répertoire des recherches en cours en épidémiologie du cancer 1992* (Publication scientifique du CIRC No 117)
- Cadmium in the Human Environment: Toxicity and Carcinogenicity* (Publication scientifique du CIRC No 118)
- The Epidemiology of Cervical Cancer and Human Papillomavirus* (Publication scientifique du CIRC No 119)
- Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. VI (Publication scientifique du CIRC No 120)
- International Classification of Rodent Tumours* (Publication scientifique du CIRC No 122) (Fascicules 1 à 3)
- Cancer in Italian Migrant Populations* (Publication scientifique du CIRC No 123)
- Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme*, Vol. 53. *Occupational Exposures in Insecticide Application, and Some Pesticides*
- Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme*, Vol. 54. *Occupational Exposures to Mists and Vapours from Strong Inorganic Acids; and other Industrial Chemicals*
- Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme*, Vol. 55. *Solar and Ultraviolet Radiation*
- Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme*, Vol. 56. *Some Naturally Occurring Substances: Food Items and Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins*
- SEARCH: A Computer Package to Assist the Statistical Analysis of Case-Control Studies* (Rapport technique du CIRC No 2)
- Comparative Study of Anti-Smoking Legislation in Countries of the European Economic Community* (Rapport technique du CIRC No 8)
- Epidémiologie du cancer dans les pays de langue latine* (Rapport technique du CIRC No 9)
- Nitroso Compounds: Biological Mechanisms, Exposures and Cancer Etiology* (Rapport technique du CIRC No 11)
- Epidémiologie du cancer dans les pays de langue latine* (Rapport technique du CIRC No 12)
- Health, Solar UV Radiation and Environmental Change* (Rapport technique du CIRC No 13)
- Epidémiologie du cancer dans les pays de langue latine* (Rapport technique du CIRC No 14)
- Répertoire des agents soumis à des épreuves de cancérogénicité*, No 15

6.3 Organisation de réunions scientifiques

6.3.1 Atelier sur la réparation des lésions de l'ADN provoquées par l'alkylation, 22-27 septembre 1991, Courmayeur (Italie)

Cette réunion était organisée par T. Lindahl (ICRF) et R. Montesano (CIRC), grâce à un soutien financier de l'Action concertée de la CEE sur la réparation de l'ADN, la Société italienne

de cancérologie et le Conseil de la santé et de l'aide sociale (Région autonome de la Vallée d'Aoste). Quelque 65 personnes y participaient, essentiellement venues d'Europe. Les sujets de discussion ont couvert l'enzymologie, la biologie moléculaire de différentes enzymes responsables de la réparation des lésions alkylantes et leur rôle dans la mutagenèse et la cancérogenèse, ainsi que l'efficacité de la chimiothérapie des cancéreux à l'aide d'agents alkylants.

6.3.2 Le cadmium dans l'environnement humain : toxicité et cancérogénicité, 25-27 septembre 1991, Gargnano (Italie)

Pour répondre à l'initiative du Ministère français de l'environnement, le Centre a organisé ce symposium avec le concours de l'Institut de médecine du travail de l'Université de Brescia (Professeurs L. Alessio et P. Apostoli) qui s'est chargé de l'organisation locale de la réunion, qui était conjointement organisée avec l'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA) et le Programme international sur la Sécurité chimique (PISC), et bénéficiait du parrainage de 15 organisations nationales et internationales. Les Professeurs Gunnar Nordberg [Université d'Umeå (Suède)], Robert Herber (UICPA) et Lorenzo Alessio (Institut de Médecine du Travail de Brescia) ont coordonné le programme et la rédaction des actes (Nordberg *et al.*, 1992). Cent cinquante neuf personnes, de 18 pays différents, participaient à ce symposium.

6.3.3 Rencontres sur a) la surveillance biologique et les marqueurs de sensibilité dans les cancers humains : applications en épidémiologie moléculaire et en évaluation du risque; et b) composés N-nitrosés : mécanismes biologiques, expositions et étiologie du cancer, 27 octobre–2 novembre 1991, Kona, Hawaï (Etats-Unis d'Amérique)

Ces réunions, auxquelles participaient 210 chercheurs, se sont tenues à Kona, Hawaï (Etats-Unis d'Amérique), du 27 octobre au 2 novembre 1991. La première a examiné un grand nombre de types différents de biomarqueurs, d'expositions et de localisations présentant des risques particuliers (Bartsch *et al.*, 1992) et la seconde, la recherche sur les composés N-nitrosés (Bartsch et O'Neill, 1992).

6.3.4 Atelier sur le virus du papillome humain et le cancer du col utérin, 25–28 novembre 1991, Bruxelles (Belgique)

Le second atelier international sur l'épidémiologie du cancer du col utérin et le VPH a conclu que les preuves du rapport de causalité entre infection à VPH et cancer du col utérin étaient irréfutables (Bosch *et al.*, 1992; Muñoz *et al.*, 1992).

6.3.5 Symposium sur les méthodes de postmarquage pour la détection des adduits de l'ADN, 24–27 juin 1992, Lyon (France)

Cette réunion examinait de façon critique l'état actuel de la méthodologie de détection des adduits ADN-cancérogènes et d'autres formes induites de lésions de l'ADN, grâce à des méthodes de postmarquage (Phillips *et al.*, 1993). Elle était organisée avec le concours du Dr D.H. Phillips [*Institute for Cancer Research* de Sutton (Royaume-Uni)] et s'est tenue au CIRC du 24 au 27 juin 1992.

Un des aspects les plus marquants de cette réunion a été un effort international consenti par 15 laboratoires différents pour quantifier le niveau d'adduits ADN-cancérogènes dans des échantillons normaux d'ADN et de tissus humains. Si les résultats étaient globalement comparables entre la plupart des laboratoires, on a été surpris de constater l'apparente sous-estimation des niveaux d'adduits totaux grâce à cette méthode, ce qui indique que les niveaux d'adduits d'ADN dans les tissus humains peuvent en fait être supérieurs à ce qu'on pensait jusqu'à présent.

On notera en particulier la découverte, annoncée lors de cette réunion, de ce que les tissus inclus en paraffine, s'ils sont fixés dans le formol pour une durée ne dépassant pas 48 heures, conviennent parfaitement aux analyses de postmarquage au ³²P.

6.3.6 Symposium sur la biopersistance des fibres et minéraux inhalables, 7–9 septembre 1992, Lyon (France)

Cet atelier était organisé avec le concours de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) et le Centre national de la recherche scientifique (CNRS) français et avec le soutien de la Commission des Communautés européennes, le ministère français de la recherche et de la technologie, du travail et de l'emploi, ainsi que du *National Institute of Environmental Health Sciences* (Etats-Unis d'Amérique), ainsi que de plusieurs importantes entreprises industrielles ou associations dans le monde. Le Professeur J. Bignon, de l'INSERM, le Dr J.C. Touray, du CNRS, et le Dr R. Saracci, du CIRC, ont coordonné la publication des actes de l'atelier, auquel participaient 110 personnes provenant de 21 pays différents.

6.3.7 Symposium sur les adduits de l'ADN d'agents cancérigènes et mutagènes : chimie, identification et signification biologique, 18–21 novembre 1992, Huddinge (Suède)

Cette réunion a passé en revue l'état actuel des connaissances sur les propriétés physico-chimiques, les méthodes de synthèse et de détection et la pertinence biologique de plusieurs centaines d'adduits de l'ADN connus, qui sont produits par presque 20 classes de cancérigènes et de mutagènes. Cette réunion a préparé et passé en revue, pour publication dans la série des publications scientifiques du CIRC (Hemminki *et al.*, 1993), les chapitres qui traitent de façon exhaustive les intermédiaires réactifs et les produits liés à l'ADN formés par des agents cancérigènes *in vitro* et *in vivo*, à partir des articles publiés au cours des 10 dernières années.

6.3.8 Réunion sur l'épidémiologie moléculaire du cancer, 7–11 décembre 1992, Courmayeur (Italie)

Cette réunion était organisée avec le concours de D. Forman (Londres), et grâce au soutien financier de la Fondation européenne de la Science, de la Commission des Communautés européennes, de la Région autonome de la Vallée d'Aoste et la Société italienne de cancérologie. Y participaient quelque 90 chercheurs, essentiellement venus d'Europe : les deux plus grands succès de cette manifestation ont été d'une part l'équilibre entre chercheurs en laboratoire et épidémiologistes (d'un rapport d'environ 6 pour 4) et d'autre part de réunir des chercheurs en épidémiologie moléculaire et d'autres spécialistes vivement intéressés par ce sujet.

La conférence a couvert un grand nombre de thèmes, passant des revues hautement techniques (les nouvelles techniques d'identification de mutations somatiques rares; les stratégies de développement d'un vaccin contre le VPH) aux travaux plus généraux (les marqueurs biologiques actuellement disponibles pour l'évaluation de l'exposition aux cancérigènes, les aflatoxines et le cancer du foie, le radon et le cancer du poumon) jusqu'aux réflexions philosophiques (comment les épidémiologistes définissent-ils une relation causale ?). Cependant, le thème général retenu par tous les intervenants était la façon de comprendre le processus cancérigène chez l'homme dans la perspective générale de la prévention de la maladie.

6.3.9 Symposium Ole Møller Jensen sur la nutrition et le cancer, 15–17 mars 1993, Lyon (France)

Pour rendre hommage à l'importante contribution du Dr Ole Møller Jensen à l'épidémiologie du cancer, notamment dans le domaine de la nutrition et du cancer, un symposium a eu lieu au CIRC, dont le Dr Jensen a longtemps été un membre du personnel.

Cent dix chercheurs, venant de 21 pays, ont participé à ce symposium, qui était organisé avec le concours du Dr John Cummings, représentant l'Union internationale des Sciences de la Nutrition, avec le soutien du programme "L'Europe contre le Cancer" de la Commission des Communautés européennes et *EUROFOODS-ENFANT Concerted Action*.

6.3 Publications du personnel du CIRC

- Bartsch, H., O'Neill, I.K. & Kadlubar, F., eds (1992) Biomarkers in human cancer: predisposition and use in risk assessment. *Environ. Health Persp.*, Vols 98 and 99 (sous presse)
- Bartsch, H. & O'Neill, I.K., eds (1992) *Nitroso Compounds: Biological Mechanisms, Exposure and Cancer Etiology* (Rapport technique du CIRC No 12), Lyon, CIRC
- Bosch, F.X., Muñoz, N., Shah, K.V. & Meheus, A. (1992) Second International Workshop on the Epidemiology of Cervical Cancer and Human Papillomavirus *Int. J. Cancer*, 52, 171–173
- Hemminki, K., Dipple, A., Shuker, D., Kadlubar, F.F., Segerbäck, D. & Bartsch, H., eds (1993) *DNA Adducts: Identification and Biological Significance* (Publication scientifique du CIRC No 125), Lyon, CIRC (Sous presse)
- Muñoz, N., Bosch, F.X., Shah, K.V. & Meheus, A., eds (1992b) *The Epidemiology of Cervical Cancer and Human Papillomavirus* (Publication scientifique du CIRC No 119) Lyon, CIRC
- Nordberg, G.F., Herber, R.F.M. & Alessio, L., eds (1992) *Cadmium in the Human Environment: Toxicity and Carcinogenicity* (Publication scientifique du CIRC No 118), Lyon, CIRC
- Phillips, D.H., Castegnaro, M. & Bartsch, H., eds (1993) *Postlabelling Methods for the Detection of DNA Damage* (Publication scientifique du CIRC No 124) Lyon, CIRC

6.4 Bourses de recherche sur le cancer

6.4.1 Bourses de formation à la recherche

(R. Montesano, M. Davis et E. El Alkroud)

Le Comité de sélection des boursiers s'est réuni deux fois à Lyon au cours de la période considérée pour examiner les candidatures; il comprenait les personnalités suivantes :

- | | |
|----------------------------|--|
| Dr V.N. Anisimov (1992) | Laboratoire des tumeurs expérimentales, Institut de recherches oncologiques N.N. Petrov, St Pétersbourg (Fédération de Russie) |
| Dr A. Brøgger (1992–93) | Département de génétique, Institut de recherche sur le cancer, Hôpital norvégien du radium, Oslo (Norvège) |
| Dr J. Cairns (1992–93) | <i>Clinical Trial Service Unit, Radcliffe Infirmary, Oxford (R-U)</i> |
| Dr H. Esumi (1993) | Institut de recherche du Centre national du cancer, Tokyo (Japon) |
| Dr J. Gordon McVie (1992) | <i>Scientific Department, Cancer Research Campaign, Londres (R-U)</i> |
| Dr B. Mansourian (1992–93) | Bureau de la promotion et du développement de la recherche, OMS, Genève (Suisse) |
| Dr N. Odartchenko (1993) | Représentant de l'UICC, Institut suisse de recherche expérimentale sur le cancer, Epalinges s/Lausanne (Suisse) |
| Dr B. Terracini (1992–93) | Département de science biomédicale et d'oncologie humaine, Université de Turin, Turin (Italie) |

Dr S. Watanabe (1992) Institut de recherche du Centre national du cancer, Tokyo (Japon)

Dr D.G. Zaridze (1993) Institut de cancérogenèse, Centre de recherche sur le cancer, Académie des Sciences médicales, Moscou (Fédération de Russie)

Les représentants du Centre étaient les Drs R. Montesano, N. Muñoz (1992), E. Riboli (1993) et H. Vainio (1992-93).

En 1992, 9 bourses ont été attribuées sur 50 candidatures; en 1993, le chiffre correspondant était de 14 pour 54 candidatures. En 1992, 5 de ces bourses ont été attribuées pour un stage au CIRC, et 3 en 1993. La répartition par discipline et les noms des boursiers figurent au tableaux 23 et 24, respectivement.

En 1992-93, l'Association italienne de recherche sur le cancer a généreusement versé une somme de 100 000 dollars des Etats-Unis d'Amérique pour le programme des bourses d'études.

6.4.2 Allocations pour chercheurs extérieurs

En 1992, le Dr N. Pearce [*Department of Medicine, Wellington School of Medicine, Wellington (Nouvelle-Zélande)*] a bénéficié d'une allocation et a passé un an auprès du service d'épidémiologie analytique, et en 1993, une allocation a été attribuée au Dr P.C. Gupta [*Tata Institute of Fundamental Research, Bombay (Inde)*] qui passera un an auprès du service d'épidémiologie descriptive.

Tableau 23. Répartition des bourses de formation à la recherche, par discipline

Discipline	Nombre de bourses		
	1992	1993	1986-93
Epidémiologie et biostatistique	2	2	10
Cancérogenèse chimique	3	3	30
Cancérogenèse virale	0	1	18
Biologie cellulaire, différenciation cellulaire et génétique cellulaire	2	4	54
Biochimie et biologie moléculaire	2	2	65
Autres	0	1	153
Total	9	13	410

Tableau 24

Nom	Institut d'origine	Institut d'accueil
1992		
DEBANT, A.B.	Unité 210 de l'INSERM Immunologie Cellulaire et Moléculaire Faculté de Médecine Pasteur Nice (France)	Dana Farber Cancer Institute Division of Tumour Immunology Harvard Medical School Boston, MA (Etats-Unis d'Amérique)
DEMERS, P.	University of Washington Department of Environmental Health Seattle, WA (Etats-Unis d'Amérique)	CIRC Service d'épidémiologie analytique, Lyon (France)
DENG, L.	Faculté de Médecine du Hunan Institut de recherche sur le cancer, Changsha, Hunan (Chine)	CIRC Service des mécanismes de la cancérogenèse Programme sur les facteurs viraux viraux et héréditaires de la cancérogenèse, Lyon (France)
IMYANITOV, E.N.	Institut de recherches oncologiques N.N. Petrov St Pétersbourg (Fédération de Russie)	Institut Max Planck de biochimie Département de biologie moléculaire Martinsried bei München
KANG, H.-I.	Institut des sciences médicales Université de Tokyo Département de recherche sur les cellules cancéreuses Tokyo (Japon)	CIRC Service des mécanismes de la cancérogenèse Lyon (France)
LIANG, Y.Y.	Institut du cancer Département d'étiologie chimique et de cancérogenèse Beijing (Chine)	CIRC Service des mécanismes de la cancérogenèse Lyon (France)
OMORI, Y.	Institut de recherche sur la tuberculose et le cancer Département biologie cellulaire Sendai (Japon)	CIRC Service d'études sur les étapes de la cancérogenèse, Lyon (France)
SARDET, C.C.	Centre de biochimie - CNRS Nice (France)	Whitehead Institute Cambridge, MA (Etats-Unis d'Amérique)
VARGHESE, C.	Regional Cancer Centre Division of Cancer Epidemiology and Clinical Research Trivandrum (Inde)	Cambridge University Institute of Public Health Department of Community Medicine, Cambridge (R-U)
1993		
ELJAAFARI-CORBIN, A.	INSERM CJF 9015 Hôpital Robert-Debré Paris (France)	ARIAD Pharmaceuticals Inc. Cambridge, MA (Etats-Unis d'Amérique)
FU HUA	Faculté de médecine de Shanghai Département de médecine préventive Shanghai (Chine)	CIRC Service d'épidémiologie analytique Lyon (France)
GOLDBERG, G.S.	Cancer Research Center of Hawaii Honolulu, Hawaii (Etats-Unis d'Amérique)	University of Western Ontario Department of Anatomy London, Ont. (Canada)

Nom	Institut d'origine	Institut d'accueil
LANDESMAN, Y.	Institut Weizmann des sciences Département de génétique moléculaire & de virologie Rehovot (Israël)	Beth Israel Hospital Harvard Medical School Department of Microbiology and Molecular Genetics, Boston, MA (Etats-Unis d'Amérique)
MOISEENKO, V.V.	Centre de recherche en radiologie médicale Obninsk (Fédération de Russie)	National Radiological Protection Board Cytogenetics Laboratory Didcot (R-U)
OHUCHI, T.	Institut de recherche des maladies microbiennes Université d'Osaka Département de recherche sur les oncogènes, Osaka (Japon)	Rockefeller University Laboratory of Molecular Oncology New York, NY (Etats-Unis d'Amérique)
PALKAMA, T.	Département de bactériologie & d'immunologie Université d'Helsinki Helsinki (Finlande)	Department of Pathology Tufts University School of Medicine, Boston, MA (Etats-Unis d'Amérique)
PERINI, G.	Institut de génétique biochimique et évolutionniste du Conseil national de la recherche Pavie (Italie)	University of Massachusetts Medical Center Program in Molecular Medicine Worcester, MA (Etats-Unis d'Amérique)
SOUCEK, P.	Centre d'études des maladies professionnelles Institut national de la santé publique Prague (République tchèque)	Center in Molecular Toxicology Vanderbilt University College of Medicine Nashville, TN (Etats-Unis d'Amérique)
SUNG, N.S.	Lineberger Comprehensive Cancer Center University of North Carolina Chapel Hill, NC (Etats-Unis d'Amérique)	Institut de virologie Académie chinoise de médecine préventive Beijing (Chine)
TAKAHASHI, S.	Université de la ville de Nagoya, Faculté de médecine Premier département de pathologie Nagoya (Japon)	CIRC Service des mécanismes de la cancérogenèse Lyon (France)
TAO, X.-G.	Faculté de médecine de Shanghai, Ecole de santé publique Département de l'hygiène du milieu Shanghai (Chine)	The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health Department of Epidemiology Baltimore, MD (Etats-Unis d'Amérique)
YIN FEN	Faculté de médecine de Shanghai Ecole de santé publique Shanghai (Chine)	Service des mécanismes de la cancérogenèse CIRC, Lyon (France)

6.5 Cours de formation

[W. Davis (jusqu'au mois d'août 1992) et M. Davis (à partir de septembre 1992), C. Déchaux]

Dix cours ont eu lieu durant la période considérée.

6.5.1 Méthodes statistiques de pointe en épidémiologie, 15–19 juillet 1991, Lyon (France)

Ce cours, le septième d'une série très appréciée, s'est déroulé dans les locaux du Centre. Son programme était coordonné par le docteur Jacques Estève (CIRC). Les 53 participants venaient de 18 pays.

6.5.2 Détection des dangers pour la santé que courent les populations humaines exposées à des mutagènes et cancérigènes chimiques, 9–20 septembre 1991, Harare (Zimbabwe)

A la suite de cours comparables à Nairobi, Bombay et Mexico, le Professeur Clever Nyathi, de l'Université du Zimbabwe, a accueilli ce cours organisé avec le concours du Programme des Nations Unies pour l'environnement (PNUE), du Programme international sur la Sécurité chimique (PISC), avec le soutien de l'Institut de la Médecine du Travail (Helsinki) et du Bureau international du Travail ainsi que de la FINNIDA. Les docteurs Harri Vainio et Chris Wild, du CIRC, coordonnaient le programme scientifique du cours, auquel participaient 24 personnes (12 du Zimbabwe et 12 de l'extérieur, dont 11 étaient parrainés par le PNUE).

6.5.3 Sécurité dans la manipulation des médicaments cytostatiques pour les travailleurs de santé, 24–25 février 1992, CIRC, Lyon (France)

Pour faire suite aux succès de la première session de mars 1990, le CIRC a organisé, avec le concours de l'Institut national français de la Recherche et de la Sécurité (INRS), un cours de deux jours pour infirmières et travailleurs de santé publique. Les docteurs Xavier Rousselin (INRS) et Marcel Castegnaro (CIRC) coordonnaient ce programme, auquel participaient 43 Français.

6.5.4 Pathologie du cancer pour non-pathologistes, 15–19 juin 1992, Oslo (Norvège)

Sur la suggestion du Professeur Olav Iversen (Institut de pathologie de l'Université d'Oslo), le Centre a mis sur pied ce nouveau cours du CIRC avec le soutien de la Ligue norvégienne contre le cancer et du Comité du cancer de l'Association médicale norvégienne. Le Professeur Iversen a coordonné le programme scientifique pour les 34 participants qui venaient de 26 pays différents.

6.5.5 Programme européen de formation en épidémiologie — cinquième et sixième cours d'été en résidence, 22 juin–10 juillet 1992 et 21 juin–9 juillet 1993, Florence et Montecatini Terme (Italie)

Soixante dix-neuf personnes venant de 23 pays participaient à ce cours d'été annuel en 1992, et 62 participants, de 19 pays ont été réunis en 1993. Le Dr Rodolfo Saracci (CIRC) était le directeur du programme.

6.5.6 Épidémiologie du cancer, notamment des cancers professionnels, et enregistrement du cancer, 9–20 novembre 1992, Ahmedabad (Inde)

Vingt-trois personnes venant de onze pays différents participaient à ce cours, dirigé par les docteurs Paolo Boffetta et Manolis Kogevinas (CIRC), qui se tenait au *National Institute of Occupational Health* à Ahmedabad (Directeur : Dr S.K. Kashyap) et était soutenu par le PNUE et le PISC.

6.5.7 Epidémiologie du cancer (en langue française), 23 novembre—4 décembre 1992, CIRC, Lyon (France)

Le Dr Jacques Estève (CIRC) et Denis Hémon (INSERM) ont partagé la responsabilité de la direction du programme scientifique du troisième cours de ce type, avec le concours de l'INSERM. Ce cours a réuni 39 participants originaires de 10 pays différents.

6.5.8 Epidémiologie de la nutrition et du cancer, 1—12 mars 1993, Lyon (France)

Le Dr Elio Riboli, responsable du Programme de Nutrition au CIRC, dirigeait ce premier cours consacré à l'épidémiologie de la nutrition et du cancer, et 29 nationalités différentes étaient représentées pour un total de 38 participants.

6.5.9 Epidémiologie du cancer, 17—28 mai 1993, Ostrava (République Tchéque)

Avec le concours de l'Hôpital universitaire et le Registre du cancer de Moravie septentrionale, à Ostrava (Dr F. Beska) et l'Institut de recherche sur le cancer de l'Académie slovaque des sciences à Bratislava (Dr I. Plesko), le CIRC a organisé ce cours avec l'aide du Dr Elsebeth Lynge, du Registre danois du cancer (Copenhague), comme directeur du programme. Les 31 participants venaient de 9 pays différents.

SEPTIEME PARTIE. ACTIVITES DE DEVELOPPEMENT ET DE SOUTIEN SCIENTIFIQUE

7.1 Service informatique

(M. Smans, B. Charnay, P. Damiecki, X. Nguyen-Dinh, H. Renard et B. Kajo)

Faisant suite à la grande réorganisation des installations informatiques centrales du Centre au cours de la dernière période biennale, on a consacré des efforts considérables à l'expansion du réseau local, afin de mieux intégrer les fonctions informatiques centrales et individuelles. La gestion des installations centrales est à présent presque devenue une routine, de sorte qu'on peut consacrer plus de temps à aider les utilisateurs.

La transition vers la nouvelle version du système de traitement de texte centralisé est à présent terminée, mais il est clairement apparu que ce type ancien d'électronique de bureau atteint aujourd'hui la limite de ses capacités, et l'on examine à l'heure actuelle d'autres façons de satisfaire les besoins du Centre dans ce domaine.

Le service informatique consacre la majeure partie de son temps à aider le nombre croissant d'utilisateurs à identifier et à appliquer le matériel et les logiciels appropriés, à partir d'un nombre d'outils puissants en expansion constante, tout en étudiant constamment les progrès dans ce domaine, pour offrir au Centre le meilleur service possible.

7.2 Services d'information et de bibliothèque

(H. Miido, M. Coudert et L. Ossetian)

La bibliothèque reçoit 220 périodiques et détient environ 10500 volumes reliés de périodiques. La collection de périodiques est gérée grâce au système automatique de gestion documentaire de Sydney. Le nombre total d'ouvrages de la bibliothèque est supérieur à 7000, y compris les publications et rapports annuels de l'OMS. Le système de commande électronique de livres auprès d'un représentant américain est à présent opérationnel.

Au cours de la période considérée, il a été procédé à 1100 recherches de documentation, 464 recherches en direct sur des bases de données extérieures et 239 mises à jour mensuelles ont été effectuées à l'aide des CD-ROM installés sur place. La bibliothèque utilise principalement les bases de données Medline et Cancerlit sur CD-ROM.

La commande en direct de 5722 photocopies d'articles non disponibles sur place a représenté une augmentation de 23% par rapport aux deux années précédentes.

Le personnel du CIRC peut avoir accès au catalogue informatique directement de leur ordinateur individuel branché sur le réseau. Ce système permet de prendre connaissance de nouvelles documentations et du même coup d'en commander automatiquement un exemplaire auprès des auteurs. C'est ainsi que 2660 tirés à part ont été commandés de juin 1991 à juin 1993.

L'index informatisé des tirés à part détenus par les membres du personnel sur place enregistre un total de 36 705 articles.

Un catalogue informatisé et d'accès direct des ouvrages reçus à la bibliothèque depuis 1989 a été mis en place. Une fois le catalogage terminé d'ici la fin 1993, le personnel du CIRC sera en mesure de localiser les ouvrages détenus par la bibliothèque ou par des services individuels à l'aide de n'importe quel terminal informatique du VAX. En outre, la bibliothèque a mis en place une liaison directe avec le catalogue (d'accès direct au public) de la bibliothèque du Siège de l'OMS à Genève pour permettre une recherche directe des documents qui y sont détenus.

La bibliothèque du CIRC, a pu satisfaire 1628 demandes de photocopies et d'articles détenus au CIRC de la part de bibliothèques extérieures.

7.2 Publications du personnel du CIRC

Miido, H. (1992) Use of medical library systems: geographic analysis. *Elec. Libr.*, **10**, 27–32

Miido, H. (1993) CD-ROM use and file interaction: An analysis of a sample of medical libraries. *J. Information Sci.*, **19**, 235–238

Miido, H. & Armstrong, B.K. (1992) From search results to interlibrary loan and reprint requests through automation. In: Raitt, D.I., ed., *Online Information 1992* (16th International Online Meeting Proceedings, Londres, 8–10 Décembre 1992), Oxford, Learned Information, pp. 479–485

7.3 Banques de matériel biologique

A la suite d'études collectives passées ou en cours, différentes banques d'échantillons biologiques sont disponibles au CIRC. De tels échantillons sont proposés aux chercheurs n'ayant pas part aux études originales, et sous certaines conditions. Ces banques contiennent 70 000 sérums provenant essentiellement d'études sur le rôle du virus d'Epstein–Barr dans l'étiologie du lymphome de Burkitt en Ouganda, ainsi que 124 lignées cellulaires de lymphome de Burkitt provenant de cette étude, entre autres (voir section 2.6.1). Plus récemment, on a assemblé une collection de leucocytes et de lignées cellulaires lymphoblastoïdes viables des membres de familles étudiées dans le cadre de projets génétiques. Une partie de cette collection représente une banque unique d'échantillons provenant de familles françaises participant au projet d'étude du cancer médullaire de la thyroïde (section 3.3.2) et l'autre est liée au projet d'étude du cancer familial du sein, et ne sera conservée que pour la durée de ce projet.

Une très grande collection d'échantillons sanguins est en cours de constitution dans le contexte de l'étude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (section 2.3.1). Quelque 4 millions de petits capillaires de plastique contenant des aliquotes de plasma, de sérum, de couche leucocytaire et d'hématies seront expédiées vers Lyon à partir de sept pays d'ici la fin de 1996, et sont stockées dans des réservoirs d'azote liquide. Les prélèvements sanguins, réunis dans le cadre de l'étude d'intervention contre l'hépatite en Gambie (section 4.1) pour évaluer l'efficacité de la vaccination, sont également mis à contribution dans des études auxiliaires sur d'autres questions scientifiques connexes.

Les questions éthiques liées à l'utilisation de spécimens biologiques sont étudiées au cas par cas par un Comité des spécimens biologiques travaillant en étroite relation avec le Comité d'éthique du Centre.

7.4 *Services communs de soutien en laboratoire*

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 chercheurs 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, souris C57BL/6 et CD1). On dispose également des moyens nécessaires à l'élevage de souris immunodéficientes glabres. Le laboratoire d'histologie traite toutes les pièces histologiques provenant des animaux de laboratoire du CIRC 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.

7.5 *Service de soutien aux publications et présentations*

(J. Cheney, J. Déchaux, G. Mollon et J. Thévenoux)

Le personnel scientifique bénéficie de conseils et d'assistance en routine sur tous les aspects touchant à la préparation et à la publication de documents.

Un système de PAO de pointe est utilisé pour la préparation typographique des publications et autres documents.

Un dessinateur et un photographe préparent les illustrations des publications du CIRC et des articles de revue, des conférences et présentations à l'aide d'affiches faites par le personnel scientifique ainsi qu'à d'autres fins. Un logiciel graphique doté de diverses applications produit des diapositives et des illustrations imprimées. La microscopie photographique et les enregistrements photographiques de résultats expérimentaux comme les chromatogrammes, les électrophoretogrammes et autres autoradiogrammes font partie intégrante des activités de recherche en laboratoire au CIRC.

Annexe 1

ETATS PARTICIPANTS ET REPRESENTANTS
A LA TRENTE-TROISIEME SESSION
DU CONSEIL DE DIRECTION DU CIRC

29–30 Avril 1992

Finlande

Professeur J.K. Huttunen (*Président*)
Directeur général
Institut national de la Santé publique
Mannerheimintie 166
SF–00300 Helsinki

Norvège

Dr Berit Mørland (*Vice-Présidente*)
Directrice
Conseil norvégien de la recherche pour les
sciences et les humanités (NAVF)
Sandakerveien 99
N–0438 Oslo 4

Professeur Anne–Lise Børresen
Département de génétique
Hôpital norvégien du radium
Institut de recherche sur le cancer
Montebello
N–0310 Oslo 3

Allemagne

M. H. Voigtländer
Directeur
Relations internationales et Recherche en
Santé
Ministère fédéral de la Santé
Postfach 200129
D–5300 Bonn 2

Australie

Dr Catherine Mead (*Rapporteur*)
Medical Services Adviser
International Health Section
Australian Department of Health,
Housing and Community Services
GPO Box 9848
Canberra ACT 2601

Belgique

M. D. van Daele
Secrétaire général
Ministère de la Santé publique et de
l'Environnement
Relations internationales
Cité administrative de l'Etat
Boulevard Pachéco, 19 Bte 5
B–1010 Bruxelles

Canada

Dr E. Somers
Directeur général
Direction des médicaments
Département de la Santé et du Bien-Etre
Bâtiment de la Protection de la Santé
Tunney's Pasture
Ottawa K1A 0L2

Danemark

M. S. Loiborg*
Chef de Division
Ministère danois de la Santé
Herluf Trolles Gade 11
DK–1052 Copenhague

Mme Jette Mersing*
Secrétaire permanente adjointe
Ministère danois de la Santé
Herluf Trolles Gade 11
DK–1052 Copenhague K

Etats-Unis d'Amérique

Dr F. Welsch
Associate Director for International Affairs
National Cancer Institute
National Institute of Health
Building 31 Room 4B55
Public Health Service, DHHS
Bethesda, MD 20892

* Excusé(e)

M. N.A. Boyer
 Director, Health and Transportation Programs
 Bureau of International Organization Affairs
 Department of State
 Washington, DC 20520

Fédération de Russie

Pas de représentant

France

Professeur M.R. Tubiana
 Directeur honoraire
 Institut Gustave Roussy
 39 à 53 rue Camille Desmoulins
 F-94800 Villejuif

Dr Bruaire*

Direction générale de la Santé
 Ministère délégué à la Santé
 Ministère des Affaires Sociales
 et de l'Intégration
 1, place de Fontenoy
 F-75350 Paris 07 SP

Italie

Dr G. de Virgilio
 Institut Supérieur de la Santé
 Viale Regina Elena, 299
 I-00161 Rome

Japon

Dr S. Osawa
 Directeur général
 Département de la statistique
 et de l'information
 Ministère de la Santé et du Bien-Etre
 2-2, 1-chome Kasumigaseki
 Chiyoda-ku
 Tokyo 100

Dr Y. Fukuda
 Médecin
 Division des affaires internationales
 Ministère de la Santé et du Bien-Etre
 2-2, 1-chome Kasumigaseki
 Chiyoda-ku
 Tokyo 100

Dr T. Toguchi
 Directeur adjoint
 Division des affaires internationales
 Ministère de la Santé et du Bien-Etre
 2-2, 1-chome Kasumigaseki
 Chiyoda-ku
 Tokyo 100

Pays-Bas

Professeur R. Kroes
 Directeur général adjoint
 Institut national de la Santé publique
 et de la Protection de l'Environnement
 B.P. 1
 NL-3720 BA Bilthoven

Dr Alice Verwers
 Division des Affaires sanitaires internationales
 Ministère du Bien-Etre, de la Santé
 et des Affaires culturelles
 B.P. 3008
 NL-2280 MK Rijswijk

Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

Dr D.C. Evered
 Second Secretary
 Medical Research Council
 20 Park Crescent
 GB-Londres W1N 4AL

Dr Diane McLaren
 Executive Secretary
 Molecular and Cellular Medicine Board
 Medical Research Council
 20 Park Crescent
 GB-Londres W1N 4AL

Suède

Dr T. Scherstén
 Secrétaire général
 Conseil suédois de la recherche médicale
 Box 6713
 S-113 85 Stockholm

Suisse

Professeur T. Zeltner
 Directeur
 Office fédéral de la Santé publique
 Bollwerk 27
 CH-3001 Berne

Dr Stéphanie Zobrist
 Conseillère scientifique
 Office fédéral de la Santé publique
 Bollwerk 27
 CH-3001 Berne

Organisation mondiale de la Santé

Dr M. Abdelmoumène
 Directeur général adjoint

* Excusé(e)

M. C.G. Sandström
Chef, Budget

Dr J. Stjernswärd
Chef, Cancer et soins palliatifs

M. T. Topping
Office du Conseiller juridique

Mr E.E. Uhde
Directeur de la Division du budget
et des finances

Observateurs

Dr Lu Rushan
Directeur
Institut de l'information médicale
Académie chinoise des Sciences médicales
3 Yabao Road
Chaoyang District
Beijing 100020
Chine

Professeur L.G. Israels
Président du Conseil scientifique

Professeur P.G. Smith
Membre du Conseil scientifique

M. A.J. Turnbull
Directeur exécutif de l'UICC

ETATS PARTICIPANTS ET REPRESENTANTS
A LA TRENTE-QUATRIEME SESSION
DU CONSEIL DE DIRECTION

28–30 Avril 1993

Allemagne

M. H. Voigtländer (*Président*)
Directeur
Relations internationales et Recherche en
Santé
Ministère fédéral de la Santé
Postfach 170208
D–5300 Bonn 1

Le comte G. von Westphalen
Chef de l'Unité ONU
Ministère fédéral des finances
Postfach 1308
D–5300 Bonn 1

France

Professeur M.R. Tubiana (*Vice-Président*)
Président du Centre Antoine Beclère
Faculté de médecine
45, rue des Saints Pères
F–75007 Paris

Dr B. Montaville
Direction du Développement et de la Coopé-
ration scientifique, technique et éducative
Ministère des Affaires étrangères
34, rue La Pérouse
F–75775 Paris Cedex 16

M. Michel Rousseau
Direction générale de la Santé
Ministère des Affaires sociales
de la Santé et de la Ville
1, place de Fontenoy
F–75350 Paris 07 SP

Suisse

Professeur T. Zeltner
Directeur
Office fédéral de la Santé publique
Bollwerk 27
CH–3001 Berne

Dr Stéphanie Zobrist (*Rapporteur*)
Chef, Affaires internationales
Office fédéral de la Santé publique
Bollwerk 27
CH–3001 Berne

Australie

Dr A.I. Adams
 Chief Medical Adviser
 Department of Health, Housing,
 Local Government and Community Services
 G.P.O. Box 9848
 Canberra ACT 2600

Belgique

M. D. van Daele
 Secrétaire général
 Ministère de la Santé publique et de
 l'Environnement
 Relations internationales
 Cité administrative de l'Etat
 Boulevard Pachéco, 19 Bte 5
 B-1010 Bruxelles

Canada

M. E.M. Aiston
 Directeur général
 Direction des Affaires internationales
 Santé et Bien-Etre Canada
 Bureau 972
 Jeanne Mance Building
 Tunney's Pasture
 Ottawa, Ontario, K1A 0K9

Dr P. Toft
 Directeur
 Bureau des Risques chimiques
 du Département de la Protection sanitaire
 Direction des Affaires internationales
 Santé et Bien-Etre Canada
 Jeanne Mance Building
 Tunney's Pasture
 Ottawa, Ontario, K1A 0L2

Danemark

M. S. Loiborg
 Chef de Division
 Ministère de la Santé
 Herluf Trolles Gade 11
 DK-1052 Copenhagen K

M. I. Knudsen
 Chef, Institut de toxicologie
 Agence nationale de l'Alimentation
 Mørkhøj Bygade 19
 DK-2860 Søborg

Etats-Unis d'Amérique

Dr F. Welsch
 Associate Director for International Affairs
 National Cancer Institute
 National Institute of Health
 Building 31 Room 4B55
 Public Health Service, DHHS
 Bethesda, MD 20892

M. N.A. Boyer
 Director for Health and Transportation
 Programs
 Bureau of International Organization Affairs
 IO/T - Room 5332
 21st Street Northwest
 US Department of State
 Washington, DC 20520

Fédération de Russie

Pas de représentant

Finlande

Professeur J.K. Huttunen
 Directeur général
 Institut national de la Santé publique
 Mannerheimintie 160
 SF-00300 Helsinki

Italie

Professeur G. D'Agnolo
 Directeur
 Laboratoire de biologie cellulaire
 Institut Supérieur de la Santé
 Viale Regina Elena, 299
 I-00161 Rome

Japon

Dr S. Osawa
 Directeur général
 Département de la Statistique
 et de l'Information
 Secrétariat du Ministère
 Ministère de la Santé et du Bien-Etre
 7-3 Ichigaya Honmuracho
 Shinjuku-ku
 Tokyo

Dr K. Miyagishima
 Médecin
 Institut national de la Santé publique
 Ministère de la Santé et du Bien-Etre
 Shirokane-daï 4-6-1
 Minato-ku
 Tokyo 108

Dr T. Toguchi
 Directeur adjoint
 Division des Affaires internationales
 Ministère de la Santé et du Bien-Etre
 Kasumigaseki 1-2-2
 Chiyoda-ku
 Tokyo 100

Norvège

Dr Berit Mørland
 Directrice
 Conseil de la Recherche médicale (NFR)
 Københavngt, 10
 N-0566 Oslo

Pays-Bas

Professeur B. Sangster
 Directeur général de la Santé
 Ministère du Bien-Etre, de la Santé
 et des Affaires culturelles
 B.P. 3008
 NL-2280 MK Rijswijk

Dr J.W. Hartgerink
 Division Développement la Politique
 de recherche
 Ministère du Bien-Etre, de la Santé
 et des Affaires culturelles
 B.P. 3008
 NL-2280 MK Rijswijk

Mlle M. Middelhoff
 Division des Affaires sanitaires internationales
 Ministère du Bien-Etre, de la Santé
 et des Affaires culturelles
 B.P. 3008
 NL-2280 MK Rijswijk

*Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande
 du Nord*

Dr D.C. Evered
 Second Secretary
 Medical Research Council
 20 Park Crescent
 GB-Londres W1N 4AL

Dr G. Diggle
 Head of Toxicology
 Department of Health
 Skipton House
 80 London Road
 GB-Londres SE1 6LW

M. L. Green
 Finance Officer
 Medical Research Council
 20 Park Crescent
 GB-Londres W1N 4AL

Suède

Dr T. Scherstén
 Secrétaire général
 Conseil suédois de la Recherche médicale
 Boîte 6713
 S-113 85 Stockholm

Organisation mondiale de la Santé

Dr H. Nakajima
 Directeur général

Dr N.P. Napalkov
 Directeur général adjoint

Dr A.L. Piel
 Office du Conseiller juridique

M. C.G. Sandström
 Chef, Budget

Dr J. Stjernswärd
 Chef, Cancer et soins palliatifs

Mr E.E. Uhde
 Directeur, Division du budget et des finances

Observateurs

Dr T. Sanner
 Président élu du Conseil scientifique

Professeur L.G. Israels
 Président sortant du Conseil scientifique

M. A.J. Turnbull
 Directeur exécutif, UICC

Dr Lu Rushan
 Directeur
 Institut de l'information médicale
 Académie chinoise des sciences médicales
 3 Yabao Road, Chaoyang District
 Beijing 100020
 Chine

Dr Lu Shih Hsin
 Directeur
 Institut du cancer (Hôpital)
 Académie chinoise des Sciences médicales
 Panjiayuan, Chaoyang District
 B.P. 2258
 Beijing 100021
 Chine

Annexe 2

MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DU CIRC
A SA VINGT-HUITIEME SESSION

3-6 février 1992

Professeur A.J. McMichael (*Président*)
Professor of Occupational and
Environmental Health
Department of Community Medicine
University of Adelaide
Adelaide, S.A. 5000
Australie

Dr S. Takayama (*Vice-Président*)
Directeur
Institut de Recherche du Centre national
de Lutte contre le Cancer
1-1 Tsukiji 5-chome, Chuo-ku
Tokyo 104
Japon

Professeur G.R. Mohn (*Rapporteur*)
Chef du Laboratoire de Cancérogenèse
et de Mutagenèse
Institut national de la Santé publique
et de la Protection de l'Environnement
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
B.P. 1
NL-3720 BA Bilthoven
Pays-Bas

Professeur K. Alitalo
Professeur en Biologie du Cancer
Université d'Helsinki
Haartmaninkatu 3
SF-00290 Helsinki
Finlande

Dr P.A. Cerruti*
Chef, Département de la Cancérogenèse
Institut suisse pour la Recherche
expérimentale sur le Cancer
Chemin des Boveresses 155
CH-1066 Epalinges s/Lausanne
Suisse

Professeur K.P. Hanson
Directeur
Institut d'Oncologie N.N. Petrov
68 Leningradskaya St - Pesochny 2
189 646 St Pétersbourg
Fédération de Russie
Dr C.C. Harris
Chief, Laboratory of Human Carcinogenesis
NIH, NCI, DCE
Building 37, Room 2C05
Bethesda, MD 20892
Etats-Unis d'Amérique

Professeur L.G. Israels
Directeur exécutif
Fondation pour la Recherche
et le Traitement du Cancer du Manitoba
M.R. MacCharles Unit
100 Olivia Street
Winnipeg R3E OV9
Canada

Professeur J. Klustersky
Chef du Service de Médecine
Centre des Tumeurs de
l'Université libre de Bruxelles
Institut Jules Bordet
rue Héger-Bordet 1
B-1000 Bruxelles
Belgique

Professeur H. Marquardt
Directeur
Département de Toxicologie
Université de Hambourg
Grindelallee 117
D-2000 Hambourg 65
Allemagne

Professeur F. Mitelman
Département de Génétique clinique
Hôpital universitaire
Lasarettet
S-221 85 Lund
Suède

*Excusé

Dr P. Pasquini

Directeur

Unité d'Epidémiologie clinique

Institut Supérieur de la Santé

Viale Regina Elena 299

I-00161 Rome

Italie

Professeur T. Sanner

Chef du Laboratoire de Recherche sur le

Cancer environnemental et professionnel

Institut de Recherche sur le Cancer

Hôpital norvégien du Radium

Montebello

N-0310 Oslo 3

Norvège

Dr A.R. Sarasin

Directeur de Recherches

Laboratoire de génétique moléculaire

(UPR 42/C.N.R.S.)

Institut de Recherches Scientifiques

sur le Cancer

B.P. 8

F-94801 Villejuif Cedex

France

Professeur P.G. Smith

Head, Tropical Epidemiology Unit

London School of Hygiene and

Tropical Medicine

Keppel Street

GB-Londres WC1 7HT

Royaume-Uni

Conseillers spéciaux

Professeur P. Kleihues

Doyen, Département de Pathologie

Université de Zurich

Raemistrasse 100

CH-8091 Zurich

Suisse

Dr Elsebeth Lynge

Chef, Unité de recherche I

Registre danois du Cancer

Institut d'Epidémiologie du Cancer

Strandboulevarden 49

Box 839

DK-2100 Copenhague Ø

Danemark

M. K. Saita

OMS, Genève

OMS, Genève

Dr J. Stjernswärd

Chef, cancer et soins palliatifs

UICC

Dr N. Odartchenko

I.S.R.E.C.

CH-1006 Epalinges/Lausanne

Suisse

MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DU CIRC
A SA VINGT-NEUVIEME SESSION

11-14 janvier 1993

Professeur L.G. Israels (*Président*)
Fondation pour la Recherche et le Traitement
du Cancer du Manitoba
M.R. MacCharles Unit
100 Olivia Street
Winnipeg R3E 0V9
Canada

Professeur T. Sanner (*Vice-Président*)
Chef du Laboratoire de Recherche sur
le Cancer environnemental et professionnel
Institut de Recherche sur le Cancer
Hôpital norvégien du radium
Montebello
N-0310 Oslo 3
Norvège

Dr Elsebeth Lynge (*Rapporteur*)
Chef, Unité de recherche I
Registre danois du Cancer
Institut d'Epidémiologie du Cancer
Strandboulevarden 49
Box 839
DK-2100 Copenhagen Ø
Danemark

Professeur K. Alitalo*
Département de Virologie et de Pathologie
Université d'Helsinki
Finlande

Dr Valerie Beral
Director, Cancer Epidemiology Unit
Imperial Cancer Research Fund
University of Oxford
Gibson Laboratories
Radcliffe Infirmary
GB-Oxford OX2 6HE
Royaume-Uni

Dr P.A. Cerutti
Chef, Département de Cancérogénèse
Institut suisse pour la Recherche
expérimentale sur le Cancer
Chemin des Boveresses 155
CH-1066 Epalinges/Lausanne
Suisse

Dr Adèle C. Green
Queensland Institute of Medical Research
The Bancroft Centre
300 Herston Road
Brisbane, Q. 4029
Australie

Professeur K.P. Hanson
Directeur
Institut d'Oncologie N.N. Petrov
68 Leningradskaya St - Pesochny 2
189 646 St Pétersbourg
Fédération de Russie

Dr C.C. Harris
Chief, Laboratory of Human Carcinogenesis
NIH, NCI, DCE
Building 37, Room 2C05
Bethesda, MD 20892
Etats-Unis d'Amérique

Professeur H. Marquardt
Directeur
Département de Toxicologie
Université de Hambourg
Grindelallee 117
D-2000 Hambourg 65
Allemagne

Professeur F. Mitelman
Département de Génétique clinique
Hôpital universitaire
Lasarettet
S-221 85 Lund
Suède

Professeur G.R. Mohn
Laboratoire de Cancérogénèse
et de Mutagenèse
Institut national de la Santé publique et
de la Protection de l'Environnement
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
B.P. 1
NL-BA 3720 Bilthoven
Pays-Bas

*Excusé

Dr P. Pasquini
 Directeur
 Unité d'Epidémiologie clinique
 Institut Supérieur de la Santé
 Viale Regina Elena 299
 I-00161 Rome
 Italie

Dr A. Sarasin
 Directeur de l'UPR 42
 I.R.S.C. - C.N.R.S
 Laboratoire de Génétique Moléculaire
 Groupe de Laboratoires de l'Institut de
 Recherches Scientifiques sur le Cancer
 7, rue Guy-Môquet
 B.P. 8
 F-94801 Villejuif Cedex
 France

Dr B. Standaert
 Directeur
 Institut Provincial d'Hygiène (PIH)
 Kronenburgstraat 45
 B-2000 Anvers
 Belgique

Dr M. Terada
 Directeur de l'Institut de Recherche
 et Chef de la Division de Génétique
 Institut de Recherche du Centre national
 de Lutte contre le Cancer
 1-1 Tsukiji 5-chome
 Chuo-ku
 Tokyo 104
 Japon

Conseil de Direction

Dr Berit Mørland
 Directeur
 Conseil norvégien de Recherche
 pour les Sciences et les Humanités (NAVF)
 Sandakerveien 99
 N-0438 Oslo 4
 Norvège

M. H. Voigtländer
 Directeur
 Relations internationales
 et Recherche en Santé
 Ministère fédéral de la Santé
 Postfach 200129
 D-5300 Bonn
 Allemagne

OMS, Genève

Dr N.P. Napalkov
 Directeur général adjoint

Dr V. Koroltchouk
 Cancer et soins palliatifs

UICC

Dr N. Odartchenko
 I.S.R.E.C.
 CH-1006 Epalinges/Lausanne
 Suisse

Annexe 3

PERSONNEL DU CIRC

1er Juillet 1991 – 30 Juin 1993

Bureau du Directeur

Directeur du CIRC	Dr L. TOMATIS
Directeur adjoint	Dr B.K. ARMSTRONG
Conseiller spécial en biostatistique	Dr J. ESTEVE
Statisticien	Dr A. ROGATKO (jusqu'au 30.6.92)
Chercheur	Dr E. CARDIS
Assistant technique	M. K. ZAID (jusqu'au 8.5.92)
Assistants d'administration	M. C. AUGROS Mme M. DAVIS Mme A. GESER Mme E. RIVIERE
Secrétaires	Mme B. ANDRIEUX (à mi-temps) Mme C. DECHAUX Mlle A. DUFOURNET Mme W. FEVRE-HLAHOLUK Mme A. RIVOIRE

Service informatique

Chef du service	M. M. SMANS
Analyste/Responsable des systèmes informatiques	M. P. DAMIECKI
Analyste/Responsable des logiciels scientifiques	Mme B. CHARNAY
Analyste programmeur	M. X. NGUYEN-DINH
Assistante	Mlle H. RENARD
Opératrice matériel informatique	Mme B. KAJO
Secrétaire	Mme J. NORTH (du 6.1.92 jusqu'au 31.7.92)

Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie

Chef de projet/épidémiologiste	Dr H. INSKIP (jusqu'au 19.10.91) Dr A. JACK (depuis le 1.9.91)
Médecin	Dr M. FORTUIN (jusqu'au 31.1.91)
Statisticien/programmeur	M. N. MAINE (depuis le 5.4.92)
Secrétaire	Mlle S. COTTERELL

Services d'édition et des publications

Chef des services d'Édition/Rédaction
et des publications/Rédacteur

Dr J. CHENEY

Technicien de laboratoire (photographie)

M. G. MOLLON

Secrétaire

Mme E. EL AKROUD

Commis

M. J. DECHAUX

Mme M. MAINAUD (à mi-temps)

Mme A. ROMANOFF

Mme J. THEVENOUX

Enseignement et formation

Responsable, Bourses d'Études

Dr R. MONTESANO

Assistante d'administration

Mme M. DAVIS

Secrétaires

Mme C. DECHAUX

Mme E. EL AKROUD

Bibliothèque

Bibliothécaire

Mme H. MIIDO

Assistante technique (analyste de recherches
bibliographiques)

Mme M. COUDERT

Assistante (bibliothèque)

Mme L. OSSETIAN

Division des activités scientifiques*Service d'épidémiologie analytique*

Chef du Service

Dr R. SARACCI

Chercheurs

Dr P. BOFFETTA

Dr P. BOYLE (Chef du programme
SEARCH) (jusqu'au 18.10.91)

M. R. KAAKS (depuis le 1.01.93)

Dr E. KOGEVINAS

Dr J. LITTLE

Dr E. RIBOLI (Chef du programme de
Nutrition et Cancer)

Dr A.J. SASCO (détachée de l'INSERM)

Assistants (statistiques)

M. G. FERRO

M. B. HEMON

M. P. MAISONNEUVE (jusqu'au 31.10.91)

Mlle R. WINKELMANN

Mme A. ARSLAN

Secrétaires

Mme A. HANSS-COUSSEAU

Mlle S. HAVER

Mlle A. SHANNON

Mme S. SOMERVILLE

Mme S. STALLARD

Service des études sur le terrain et d'intervention

Chef du Service	Dr N. MUÑOZ
Chercheur	Dr F.X. BOSCH
Assistant (statistiques)	Mlle M. BENZ (depuis le 1.6.93) Mlle D. MAGNIN M. M. ROSATO (depuis le 1.9.91)
Secrétaire	Mme H. LORENZEN-BIEHE

Service d'épidémiologie descriptive

Chef du Service	Dr D.M. PARKIN
Chercheurs	Dr M.P. COLEMAN (jusqu'au 18.10.91) Dr R. SANKARANARAYANAN (depuis le 29.3.93) Dr P. PISANI (depuis le 14.7.91)
Responsable technique	Mlle S. WHELAN
Assistants (statistiques)	M. J. FERLAY M. E. MAZUYER M. S. OLIVIER
Assistants techniques	Mme E. DEMARET Mme J. NECTOUX (jusqu'au 30.3.93)
Secrétaires	Mlle O. BOUVY Mlle M. GEESINK
Commis	Mme F. PETIT (à mi-temps)
Commis – sténodactylographe	Mme A.-M. BEH (jusqu'au 10.4.92)

Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte

Chef du Service	Dr H. BARTSCH
Chercheurs	Dr A. BARBIN Dr S. CALMELS-ROUFFET Dr M. CASTEGNARO Dr M. FRIESEN Dr M. LANG Dr C. MALAVEILLE Dr I.K. O'NEILL Dr H. OHSHIMA Dr B. PIGNATELLI Dr D. SHUKER
Assistants de recherche en laboratoire	M. J.-C. BEREZIAT Mme G. BRUN Mlle A.-M. CAMUS Mme L. GARREN
Techniciens de laboratoire	Mme I. BROUET Mme A. ELLUL Mme A. HAUTEFEUILLE Mlle J. MICHELON M. A. SCHOUFFT M. P. THULLIER

Secrétaires	Mme E. BAYLE Mme P. COLLARD Mlle Y. GRANJARD (à mi-temps) Mme Z. SCHNEIDER (à mi-temps) Mme M. WRISEZ
<i>Service des mécanismes de la cancérogenèse</i>	
Chef du Service	Dr R. MONTESANO
Chercheurs	Dr J.R.P. CABRAL Dr J. HALL Dr M. HOLLSTEIN Dr G.M. LENOIR (de l'Université de Lyon, sous contrat spécial de recherche avec le CIRC) Dr B. SYLLA Dr C.P. WILD
Assistante technique	Mlle C. BONNARDEL
Assistants de recherche en laboratoire	Mlle H. BRESIL Mme D. GALENDO Mlle M. LAVAL Mme M.-F. LAVOUE Mme G. MARTEL-PLANCHE Mme M. VUILLAUME
Techniciens de laboratoire	Mlle B. CHAPOT Mme M.-P. CROS M. J. GARCIA Mme N. LYANDRAT Mlle A. MUNNIA (jusqu'au 31.12.91) Mme S. PAULY
Secrétaires	Mme A.-M. MAILLOL Mme E. PEREZ (à mi-temps) Mme A. TROCHARD
Opérateurs de matériel	M. F. FARIA
Aides de laboratoire	M. J. CARDIA-LIMA M. R. DRAY
<i>Service d'études sur les étapes de la cancérogenèse (depuis le 1.10.91)</i>	
Chef du Service	Dr H. YAMASAKI
Chercheurs	Dr V. KRUTOVSKIKH Dr A. LOKTIONOV (jusqu'au 28.2.93) Dr N. MIRONOV Dr H. NAKAZAWA
Assistants de recherche en laboratoire	Mme A.-M. AGUELON-PEGOURIES M. F. KATOH Mlle N. MARTEL Mme C. PICCOLI

Aides de laboratoire	Mme M. ESSERTEL Mme N. GRANDCLAUDE Mlle M. MARANHÃO Mme S. VEYRE
Secrétaire	Mme C. FUCHEZ
<i>Service d'identification et d'évaluation des cancérogènes</i>	
Chef du Service	Dr H. VAINIO
Chercheurs	Dr D. McGREGOR Dr H. MØLLER (depuis le 19.1.92) M. J. WILBOURN Mme I. PETERSCHMITT (à mi-temps)
Rédactrice technique	Mme C. PARTENSKY
Assistantes techniques	Mme J. CAZEAUX Mme M.-J. GHESS Mme D. MIETTON
Secrétaire	Mlle S. REYNAUD
Commis	Mme M. LEZERE
Division de l'administration et des finances	
Directeur	M. H.R. CROCKETT
Assistante d'administration	Mme J. MARTINEZ
<i>Traduction</i>	
Traducteur	Mme L. EYDOUX (jusqu'au 20.8.91) Dr N. GAUDIN (depuis le 24.10.92)
Secrétaire	Mme A.-C. MORET
<i>Personnel</i>	
Administratrice (personnel)	Mme A. ESCOFFIER
Commis	Mme C. MOGENET
<i>Budget et Finances</i>	
Administrateur (budget et finances)	M. M.P. 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)

Services administratifs

Administrateur (services intérieurs)	M. G. GUILLERMINET
Assistante d'administration	Mme R. SEXTIER
Commis	Mme M. LEPETIT
Standard téléphonique	Mme R. KIBRISLIYAN
Chauffeur	M. J.-F. DURAND-GRATIAN
Huissier (Messenger)	M. D. LAGARDE
Techniciens (entretien)	M. M. BARBIEUX M. M. BAZIN M. J.-P. BONNEFOND M. G. THOLLY
Assistante (courrier)	Mme M. GREENLAND
Commis (courrier)	Mme L. VIGIER
Assistante (fournitures)	Mme J. POPOFF
Commis (fournitures)	Mme M. FILIPPI Mme L. GRAVIER (à mi-temps) M. M. PRAT
Opérateurs (reprographie)	M. D. GRAIZELY M. M. JAVIN

Service de documentation et de sténodactylographie

Assistante	Mme M.-H. CHARRIER
Commis—sténodactylographes	Mme M. CAMPBELL (jusqu'au 31.7.92) Mlle B. GEOFFRE Mlle C. HUGHES (jusqu'au 31.7.92) Mlle G. RAWLING
Commis	Mme M.-B. D'ARCY (jusqu'au 27.4.92)

EMPLOIS TEMPORAIRES
(CONSULTANTS ET PERSONNEL TEMPORAIRE)

1er juillet 1991 – 30 juin 1993

Bureau du Directeur

Consultant	Professeur R. SOHIER†
Assistant (statistiques)	Mme C. LAVE*
<i>Services d'édition et des publications</i>	

Consultant	M. G.E.A. ZIZKA*
Commis – sténodactylographe	Mme E. BRUSSIEUX
<i>Enseignement et formation</i>	

Consultant	Dr W. DAVIS
<i>Service informatique</i>	

Secrétaire	Mme J. NORTH
------------	--------------

Division des activités scientifiques

Service d'épidémiologie analytique

Médecin	Dr P. ROY
Chercheurs	Dr T. PARTANEN*
	Dr P. TONIOLO
Responsables techniques	M. R. KAAKS
	Mlle N. SLIMANI*
Commis (statistiques)	Mlle C. CASAGRANDE*
	M. D. COLIN*

Service des études sur le terrain et d'intervention

Médecin	Dr. I. KATO*
Commis	Mlle M. BENZ

Service d'épidémiologie descriptive

Chercheuse	Mlle A. KRICKER*
------------	------------------

*Titulaire d'un engagement temporaire au 30 juin 1993.

†Décédé le 22 décembre 1991.

Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte

Chercheurs	Dr O. TAYLOR Dr A. LOKTIONOV*
Assistante de recherche en laboratoire	Mme A. KOJO
Technicienne de laboratoire	Mlle F. EL GHISSASSI*

Service des mécanismes de la cancérogenèse

Techniciennes de laboratoire	Mlle B. CHAMBE Mme L. FOURNIER Mlle F. VEYRAT-DUREBEX
Aides de laboratoire	M. J. DELZOPPO M. R. GRILLET M. C. MARIOTTO M. R. REVEL M. S. SEBAOUI

Service d'identification et d'évaluation des cancérogènes

Chercheur	Dr E. MATOS
Secrétaire	Mme J. ATHERTON* (à mi-temps)
Commis	M. J. CEREDA (à temps partiel) Mlle S. RUIZ*

Division de l'administration et des finances*Personnel*

Conseillère sociale	Mme M.A. VIOT-COSTER* (à temps partiel)
---------------------	---

Service de documentation et de sténodactylographie

Commis sténodactylographes	Mlle C. HUGHES Mlle S. LILLE
----------------------------	---------------------------------

Courrier

Commis	Mme A.M. BEH
--------	--------------

*Titulaire d'un engagement temporaire au 30 juin 1993.

Annexe 4

CHERCHEURS EN VISITE ET STAGIAIRES

Chercheurs

- Dr A. Ahnoux, Service d'épidémiologie descriptive (3–14 août 1992)
- Dr F. Akhtar, Service d'épidémiologie descriptive (17–23 avril 1993)
- Dr K. Alexandrov, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte
- Dr M.T. Alvarez, Service des mécanismes de la cancérogenèse, bourse ICRETT (7–11 octobre 1991)
- Mme M. Aoun, Service d'épidémiologie descriptive, bourse OMS (30 novembre–11 décembre 1992)
- Dr M. Artuso, Service des mécanismes de la cancérogenèse, bourse de formation spéciale (depuis le 11 mai 1992)
- Dr P. Arvela, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (23–27 novembre 1992)
- Dr T. Bandaletova, Service des mécanismes de la cancérogenèse, bourse de formation spéciale (jusqu'au 3 février 1992)
- M. L. Barraud, Service des mécanismes de la cancérogenèse, bourse de formation spéciale (1er février–15 août 1992)
- Dr T. Bellander, Service d'épidémiologie analytique (16–20 septembre 1991)
- Dr F. Bianchini, Service des mécanismes de la cancérogenèse, bourse de la Commission des Communautés européennes (1er décembre 1990–30 novembre 1991), bourse de formation spéciale (1er décembre 1991–30 mars 1992), bourse de l'Organisation européenne de recherche sur l'environnement (depuis le 1er avril 1992)
- Mme K. Blachnik, Service d'épidémiologie analytique (depuis le 1er juin 1993)
- Dr F. Bleicher, Service des mécanismes de la cancérogenèse, bourse de formation spéciale (jusqu'au 14 septembre 1991)
- M. G. Bouvier, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (jusqu'au 31 octobre 1992)
- Dr P. Boyle, Service d'épidémiologie analytique (1–5 juin 1992)
- Dr P. Brandt-Rauf, Service d'identification et d'évaluation des cancérogènes (7 juin–15 août 1991)
- Professeur R. Burton, Service d'épidémiologie descriptive (depuis septembre 1992)
- Dr R.N. Butler, Service des mécanismes de la cancérogenèse, bourse ICRETT (1–28 novembre 1991)
- Professeur A. Cali, Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie (5–18 février 1992)
- Dr P. Chattopadhyay, Service d'épidémiologie analytique (1er avril–31 mai 1992)
- Dr I. Chemin, Service des mécanismes de la cancérogenèse, bourse de formation spéciale (depuis le 1er septembre 1992)
- Dr E. Chokonunga, Service d'épidémiologie descriptive (1er–15 mai 1993)
- Mlle S. Chutimataewin, Service des mécanismes de la cancérogenèse, bourse de formation spéciale (jusqu'au 26 mai 1992)
- Dr D. Consonni, Service d'épidémiologie analytique (1er mai–16 juin 1993)
- Dr S. Cordier, Service d'épidémiologie analytique (1er–5 juin 1992 et 5 octobre 1992–28 mai 1993)
- Dr T.A. Cung, Service d'épidémiologie descriptive (31 août–28 septembre 1992)
- Dr M. D'Errico, Service des mécanismes de la cancérogenèse (21 juin–2 juillet 1993)
- Dr P. Demers, Service d'épidémiologie analytique (depuis le 12 octobre 1992)

- Dr M.S. Diallo, Service des mécanismes de la cancérogenèse, bourse ICRETT (15 mars–23 avril 1993)
- Dr F. Donato, Service des mécanismes de la cancérogenèse, bourse de l'Association régionale de la recherche sur le cancer de Brescia (Italie) (16 mars–15 septembre 1992, 24 novembre–4 décembre 1992, 19 avril–23 avril 1993, Service d'épidémiologie analytique (11–17 mars 1993)
- Dr A. Esteve, Service des mécanismes de la cancérogenèse, bourse de formation spéciale (18 mars 1992–17 mars 1993), bourse de la Commission des Communautés européennes (depuis le 18 mars 1993)
- Dr A.C. Fassa, Service d'épidémiologie analytique (11 janvier–5 mars 1993)
- Dr C.M. Friedenreich, Programme Nutrition et Cancer, Service d'épidémiologie analytique, bourse de formation à la recherche du CIRC (1er octobre 1990–30 septembre 1991)
- Dr C. Galassi, Service d'épidémiologie analytique (26 janvier–26 mars 1992)
- Dr J. Galceran, Service d'épidémiologie descriptive (31 mai–6 juin 1992)
- Professeur L. Gandolfi, Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie (23 novembre–12 décembre 1992)
- Dr M. Goldberg, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte, bourse ICRETT (19 octobre–24 novembre 1992)
- Dr H. Greenfield, Programme Nutrition et Cancer, Service d'épidémiologie analytique, bourse du Ministère australien de l'industrie, des échanges et du commerce (20 juillet 1991–15 juillet 1992)
- Dr R.C. Gupta, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (11 juin–3 juillet 1992)
- M. M. Haba, Service d'épidémiologie descriptive, boursier du Gouvernement français (21–26 octobre 1991)
- Dr A.J. Hall, Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie (14–28 février 1993)
- Dr M. Hergenbahn, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (jusqu'au 30 avril 1993)
- Professeur G. Howe, Service d'épidémiologie analytique (1er–5 juin 1992)
- Dr H.M. Inskip, Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie (12–21 mai 1992)
- Dr J. Iscovich, Service d'épidémiologie descriptive (11–23 octobre 1992 et 29 mars–23 avril 1993)
- Dr Liu Long Jian, Service d'épidémiologie analytique, bourse MRC, Royaume-Uni (28 juin–4 juillet 1993)
- Dr H.–I. Kang, Service des mécanismes de la cancérogenèse, bourse de formation à la recherche du CIRC (depuis le 9 novembre 1992)
- Mme S. Kaplan, Service d'épidémiologie analytique (1–5 juin 1992 19–23 octobre 1992)
- Dr T. Kauppinen, Service d'épidémiologie analytique (11–15 mai 1992)
- Dr G.M. Kirby, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte et Service des mécanismes de la cancérogenèse, bourse de formation à la recherche du CIRC (14 octobre 1991–13 octobre 1992)
- Dr M. Konstandi, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte, bourse, Université de Ioannina, Grèce (depuis le 3 septembre 1992)
- Dr M. Koulibaly, Service d'épidémiologie descriptive, boursier du Gouvernement français (16–22 décembre 1991)
- Mme A. Krickler, Service d'épidémiologie descriptive (10 juin 1991–20 janvier 1992)
- Mlle I. Kusters, Service des mécanismes de la cancérogenèse, bourse de formation spéciale (18 novembre 1991–30 juin 1992)
- Mlle H. Labidi, Service d'épidémiologie analytique (1er juin–10 juillet 1992)
- Dr P. Lejeune, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (29 juin–10 juillet 1992)

- Dr Y.-Y. Liang, Service des mécanismes de la cancérogenèse, bourse de formation à la recherche du CIRC (depuis le 12 janvier 1993)
- Dr S.-H. Lu, Service des mécanismes de la cancérogenèse (17-26 juin 1992 et 10-22 mai 1993)
- M. P. Maisonneuve, Service d'épidémiologie analytique (1-5 juin 1992)
- Mlle V. Marle, Service d'épidémiologie analytique (19 juin-19 décembre 1992)
- Mme T. Mathiesen, Service d'épidémiologie descriptive (17-25 juin 1992 et 28 octobre-3 novembre 1992)
- Professeur B. Modan, Service d'épidémiologie analytique (1-5 juin 1992)
- Dr L. Muriale, Service d'épidémiologie analytique (4-22 mai 1992)
- Dr J. Nair, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (depuis le 23 mars 1992)
- Mlle S. Namboozee, Service d'épidémiologie descriptive, 16-26 août 1992
- Dr F. Ogunbiyi, Service des mécanismes de la cancérogenèse, bourse de formation à la recherche du CIRC (6 janvier-23 décembre 1992)
- Dr N. Onier, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (29 juin-10 juillet 1992)
- Dr V. Oumansky, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (29 juin-10 juillet 1992)
- Dr T. T. Partanen, Service d'épidémiologie analytique (depuis le 1er mai 1993)
- Dr N. Pearce, Service d'épidémiologie analytique (depuis le 12 octobre 1992)
- Mlle P. Pelkonen, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte, bourse de jeune chercheur, Université de Kuopio (20 septembre-6 novembre 1992 et 2-29 mars 1993)
- Dr A. Pham Hoang, Service d'épidémiologie descriptive (3-10 août 1992)
- Dr M. Plummer, Programme Nutrition et Cancer, Service d'épidémiologie analytique (20-25 janvier 1992)
- Dr N. Popova, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte, bourse de la Fondation européenne de la Science (27 octobre-27 décembre 1992)
- Professeur S. Preston-Martin, Service d'épidémiologie analytique (1er-5 juin 1992)
- Dr D. Quong, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (14 mars-6 avril 1993)
- Dr M.G. Reyes, Service d'épidémiologie descriptive, bourse du Programme international de Transfert de Technologie en Recherche cancérologique (21 septembre-21 octobre 1992)
- Dr L. Reyes, Service d'épidémiologie descriptive, bourse du Programme international de Transfert de Technologie en Recherche cancérologique (9 juin-9 juillet 1992)
- Mme L. Rezzig, Service d'épidémiologie descriptive, bourse de l'OMS (30 novembre-11 décembre 1992)
- Dr M. Rojas-Moreno, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte
- Dr P. Roy, Service d'épidémiologie analytique (4-15 janvier 1993)
- Dr P. Ryan, Service d'épidémiologie analytique (1er-5 juin 1992)
- Mme E. Sala, Service d'épidémiologie descriptive, boursière OMS (13 juillet-4 août 1992)
- Dr S. Satarug, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte. Bourse de l'*Australian National Health and Medical Research Council* (depuis le 23 mars 1993)
- Dr H. Schut, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte Bourse *NCI Fogarty* (depuis le 23 février 1993)
- Dr S. Shankar, Programme Nutrition et Cancer, Service d'épidémiologie analytique, bourse NCI (27 mai-28 août 1992)

- Dr M. Siddiqi, Service des mécanismes de la cancérogenèse, bourse de la Commission des Communautés européennes (jusqu'au 15 décembre 1991)
- Dr L. Simonato, Service d'épidémiologie analytique (27 juillet–7 août 1992)
- Mme T. Sørliie, Service des mécanismes de la cancérogenèse, bourse de formation spéciale (depuis le 3 mai 1993)
- Mme S. Sriamporn, Service d'épidémiologie descriptive (7 septembre–5 octobre 1991, 9–15 février, 18–25 juin 1992 et 3–15 mai 1993)
- Dr H. Sriplung, Service d'épidémiologie descriptive (10–15 mai 1993)
- Dr S. Stellman, Service d'épidémiologie descriptive (mai–juillet 1992 et février–avril 1993)
- M. C.A. Stiller, Service d'épidémiologie descriptive (22–28 mars 1992)
- Dr H.H. Storm, Service d'épidémiologie descriptive (31 mai–5 juin 1992)
- Dr W. Tarkowski, Service d'épidémiologie descriptive, bourse du Programme international de Transfert de Technologie en Recherche cancérologique (6 novembre–6 décembre 1991 et 2–16 décembre 1992)
- Dr P. Toniolo, Programme Nutrition et Cancer, Service d'épidémiologie analytique (15 avril–30 mai 1993)
- Dr J. Trédaniel, Service d'épidémiologie analytique (depuis octobre 1992)
- Dr H. Tulinius, Service d'épidémiologie descriptive (13–19 décembre 1992)
- Dr V. Vatanasapt, Service d'épidémiologie descriptive (10–15 mai 1993)
- Dr P. Vizcaino, Service d'épidémiologie descriptive (3–7 mars 1992)
- Dr H.R. Wabinga, Service d'épidémiologie descriptive (17–27 juin 1992)
- Dr Q. Wang, Service d'épidémiologie descriptive, allocation pour chercheur invité (5 novembre 1991–30 octobre 1992)
- Dr T.H. Way, Service d'épidémiologie descriptive, bourse SEARO pour chercheur invité (25 novembre–13 décembre 1991)
- Dr V.B. Yermilov, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte, bourse ICRET (22 mai–21 juin 1993)
- Dr A. Zarba, Service des mécanismes de la cancérogenèse, bourse ICRET (16 novembre–11 décembre 1992)

Stagiaires

- Mlle E. Albuja, Service d'épidémiologie descriptive, bourse de formation spéciale (depuis le 21 octobre 1991)
- M. R. Artiges, Service des mécanismes de la cancérogenèse (1er juin–25 juillet 1992)
- Dr T. Bandaletova, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte. Bourse de formation spéciale (17 février 1992–30 juin 1993)
- Mme V. Benhaïm, Service d'épidémiologie analytique, bourse de formation spéciale
- M. O. Bertrand, Service d'études sur les étapes de la cancérogenèse, bourse de l'Association pour la Recherche sur le Cancer (depuis le 1er janvier 1992)
- M. G. Bonzon, Service des mécanismes de la cancérogenèse (29 mars–30 avril 1993)
- Mlle K. Bori, Service des mécanismes de la cancérogenèse (25 janvier–26 février 1993)
- Mlle S. Chappuis, Programme des facteurs héréditaires de la cancérogenèse, Service des mécanismes de la cancérogenèse, bourse MRT (depuis le 2 septembre 1991)
- M. P. Chatard, Service d'épidémiologie analytique, bourse de formation spéciale (8 mars–31 juillet 1993)
- M. O. Chatard, Service d'épidémiologie analytique, bourse de formation spéciale (depuis le 1er juin 1993)

- Mlle M. Cordier, Programme des facteurs viraux et héréditaires de la cancérogenèse, Service des mécanismes de la cancérogenèse, bourse de formation spéciale du CIRC et avec l'appui de La Fondation Mérieux (jusqu'au 30 septembre 1991)
- M. J. David-Ameline, Programme des facteurs viraux et héréditaires de la cancérogenèse, Service des mécanismes de la cancérogenèse (2 septembre 1991–août 1992)
- M. K. de Bruin, Service d'épidémiologie analytique, bourse de formation spéciale (jusqu'au 31 juillet 1991)
- Dr C. Chiodino, Service d'études sur les étapes de la cancérogenèse, bourse de la Commission des Communautés européennes (jusqu'au 31 décembre 1991)
- Mlle B. Donvito, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte, bourse de formation spéciale (depuis le 5 novembre 1992)
- M. F. Duchêne, Service d'épidémiologie analytique, (2–20 novembre 1992)
- Mlle M. –J. Durand, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte, bourse de formation spéciale (1er juillet 1992–28 mai 1993)
- M. L. Espinosa, Service des mécanismes de la cancérogenèse (19 avril–7 mai 1993)
- Mlle V. Gaborieau, Service d'épidémiologie analytique, bourse de formation spéciale (5 avril–24 juin 1993)
- Mlle C. Gaillard, Service des mécanismes de la cancérogenèse (1er–5 février 1993)
- Mme C. Galiana, Service d'études sur les étapes de la cancérogenèse, bourse de l'Association pour la Recherche sur le Cancer (jusqu'au 31 décembre 1992) et bourse de formation spéciale
- Mme H. Garcia-Giannoli, Service d'épidémiologie analytique, bourse de formation spéciale (depuis le 18 mai 1993)
- Mlle B. Garnier, Service des mécanismes de la cancérogenèse (1er–12 juillet 1991)
- Mlle S. Gazzo, Service des mécanismes de la cancérogenèse (3 juin–12 juillet 1991)
- M. O. Geneste, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte, bourse de formation spéciale
- M. C. Gros, Service d'épidémiologie analytique, bourse de formation spéciale (13 avril–3 juillet 1992)
- M. Y. Guichard, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte, bourse de formation spéciale
- Dr M. Hours, Service d'épidémiologie analytique, bourse de formation spéciale (1er février–31 mai 1993)
- M. M. Jones, Service d'épidémiologie descriptive, bourse de formation spéciale (depuis le 2 mars 1992)
- M. J.L. Klein, Service d'études sur les étapes de la cancérogenèse, bourse de formation spéciale
- Mlle M. Koppe, Service des mécanismes de la cancérogenèse (22 juin–2 juillet 1993)
- M. J. Lamartine, Programme des facteurs viraux et héréditaires de la cancérogenèse, Service des mécanismes de la cancérogenèse
- Dr V. Ledda-Columbano, Service d'études sur les étapes de la cancérogenèse, bourse ICRET (1er–9 mai 1992)
- Mlle S. Leijabok, Service d'épidémiologie descriptive, bourse de formation spéciale (depuis le 12 octobre 1992)
- M. J.C. Lozano, Service d'études sur les étapes de la cancérogenèse, bourse de formation spéciale
- Mme P. Médina, Service d'épidémiologie analytique, bourse de formation spéciale (1er septembre–31 décembre 1991)
- M. L. Navarro, Service d'études sur les étapes de la cancérogenèse (27 janvier–28 février 1992)
- Mlle M.P. Paperin, Programme des facteurs viraux et héréditaires de la cancérogenèse, Service des mécanismes de la cancérogenèse (29 mars–30 avril 1993)

- Mlle O. Patria, Service d'épidémiologie analytique, bourse de formation spéciale (5 avril–19 juin 1993)
- Dr S. Pinloche, Programme des facteurs viraux et héréditaires de la cancérogenèse, Service des mécanismes de la cancérogenèse (4 novembre 1991–30 avril 1992)
- Dr D. Pobel, Service d'épidémiologie analytique, allocation du Ministère français de la recherche et de la technologie (jusqu'au 30 avril 1993)
- Mlle F. Raffalli, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (depuis le 18 janvier 1993)
- Mlle S. Royer, Programme des facteurs viraux et héréditaires de la cancérogenèse, Service des mécanismes de la cancérogenèse (30 mars 1992–30 avril 1992)
- Mme I. Schuffenecker, Programme des facteurs viraux et héréditaires de la cancérogenèse, Service des mécanismes de la cancérogenèse (4 novembre 1991–30 avril 1992)
- M. A. Souabni, Service des mécanismes de la cancérogenèse (depuis le 7 juin 1993)
- Mlle C. Sunyach, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte, bourse de formation spéciale (depuis le 2 novembre 1992)
- M. A. Sylla, Programme des facteurs viraux et héréditaires de la cancérogenèse, Service des mécanismes de la cancérogenèse (1er octobre–20 décembre 1991)
- Mme M.T. Valdivieso, Service d'épidémiologie descriptive, bourse de formation spéciale (depuis le 18 mars 1993)
- Mlle B. Vozar, Service des mécanismes de la cancérogenèse (30 mars–4 mai 1992)
- M. S. Wagner, Programme des facteurs viraux et héréditaires de la cancérogenèse, Service des mécanismes de la cancérogenèse (4 janvier–28 février 1992)
- Dr Q. Wang, Programme des facteurs viraux et héréditaires de la cancérogenèse, Service des mécanismes de la cancérogenèse, bourse de formation spéciale du CIRC (jusqu'au 15 février 1993)
- M. J. Watanabe, Service d'études sur les étapes de la cancérogenèse (26 avril–15 mai 1992)
- Dr L. Wärngård, Service d'études sur les étapes de la cancérogenèse, bourse INSERM (septembre 1991 et mars 1992)
- Mlle M. Zucchini, Service des mécanismes de la cancérogenèse (19–23 avril 1993)
- Dr M. Hergenbahn, Service des cancérogènes de l'environnement et des facteurs d'hôte (jusqu'au 30 avril 1993)

Annexe 5

ACCORDS DE RECHERCHE CONCLUS PAR LE CIRC
AVEC DIVERSES INSTITUTIONS

1er juillet 1991 – 30 juin 1993

Registres du cancer

- DEB/73/16 Association internationale des registres du cancer
(fourniture d'un secrétariat et autres services d'appui)
- DEP/87/01 Institut du cancer de Hanoï, Hanoï (Viet Nam)
(Registre du cancer de Hanoï)
- DEP/87/02 Institut national de la Santé Publique, Bamako
(Registre du cancer du Mali)
- DEP/87/09 Registre du cancer de La Paz, Société bolivienne d'oncologie, La Paz (Bolivie)
(Registre du cancer de La Paz)
- DEP/88/05 Registre du cancer de Tanzanie, Département d'anatomo-pathologie, Centre
médical Muhimbili, Université de Dar-es-Salaam
(Registre du cancer de Tanzanie)
- DEP/89/10 Département d'anatomo-pathologie, Université nationale de Trujillo, Trujillo (Pérou)
(Registre du cancer de Trujillo)
- DEP/89/11 Département d'épidémiologie et de médecine préventive, Hôpital universitaire,
Sétif (Algérie)
(Registre du cancer de Sétif)
- DEP/90/02 Faculté de Médecine, Université Prince de Songkla,
Hat-Yai, Songkla (Thaïlande)
(Registre du cancer dans la population de la province de Songkla)
- BRI/91/01 Registre danois du cancer, Société danoise du cancer, Copenhague (Danemark)
(Réseau européen de registres du cancer)
- DEP/91/02 Commission Pacifique sud, Nouméa (Nouvelle-Calédonie)
(Enregistrement du cancer dans la zone Pacifique)
- DEP/91/04 Centre national d'anatomo-pathologie, Faculté de Médecine,
Université de Conakry (Guinée)
(Registre du cancer de Conakry)
- DEP/91/05 Département d'anatomo-pathologie, Faculté de Médecine de l'Université
Makerere, Kampala (Ouganda)
(Registre du cancer de Kampala)
- DEP/92/01 Centre du Cancer de Ho Chi Minh Ville (République socialiste du Viet Nam)
(Registre du cancer dans la population pour Ho Chi Minh Ville)

- DEP/92/02 Association argentine d'Education et de Prévention du Cancer, Bahia Blanca (Argentine)
(Registre du cancer de la province de Buenos Aires méridionale)
- DEP/92/05 Université nationale du Rwanda, Butaré (Rwanda)
(Registre du cancer de Butaré)
- DEP/92/08 Registre du cancer du Zimbabwe, Harare (Zimbabwe)
(Registre du cancer du Zimbabwe)
- DEP/92/10 Faculté des Sciences Médicales, Université de Niamey, Niamey (Niger)
(Registre du cancer du Niger)
- DEP/92/15 Institut national du cancer, Bangkok (Thaïlande)
(soutien du CIRC pour une monographie sur 'Cancer in Thailand' et un atelier sur 'the Cancer Control Program : Putting Science into Practice')
- DEP/92/16 Registre rural du cancer de Barshi, Société rurale de recherche et d'aide sur le cancer de Ashwini, Barsi (Inde)
(Registre rural du cancer de Barshi)
- DEP/93/01 Registre national du cancer de l'Uruguay, Institut national d'Oncologie, Montevideo (Uruguay)
(Registre national du cancer de l'Uruguay)

Etudes d'incidence

- DEP/91/01 Centre israélien d'enregistrement du cancer et des maladies apparentées, Jérusalem (Israël)
(Risque de cancer chez les migrants de la deuxième génération en Israël : phase II)
- DEP/92/03 Centre lituanien d'Oncologie, Vilnius (Lituanie)
(Etude de l'incidence de la leucémie/lymphome chez l'enfant en Europe)
- DEP/92/04 Registre du cancer d'Estonie, Institut de Médecine expérimentale et clinique, Tallinn (Estonie)
(Etude de l'incidence de la leucémie/lymphome chez l'enfant en Europe)
- DEP/92/12 Institut d'Hématologie, Minsk (Biélorus)
(Etude de l'incidence de la leucémie/lymphome chez l'enfant en Europe)
- DEP/92/13 Institut de recherches oncologiques N.N.Petrov, St-Petersbourg (Fédération de Russie)
(Etude de l'incidence de la leucémie/lymphome chez l'enfant en Europe)
- DEP/92/14 Institut de recherche en hématologie pédiatrique, Moscou (Fédération de Russie)
(Etude de l'incidence de la leucémie/lymphome chez l'enfant en Europe)
- AEP/93/01 Centre israélien d'enregistrement du cancer et des maladies apparentées, Jérusalem (Israël)
(Risque de cancer dans une cohorte de migrants de l'Ex-Union soviétique en Israël)
Deuxièmes cancers et altérations de l'ADN à la suite d'une chimiothérapie
- BRI/89/07 Laboratoire de biologie médicale TNO, Rijswijk (Pays-Bas)
(Etude de la relation entre la teneur en adduits du cisplatine et efficacité thérapeutique chez les malades atteints d'un cancer du testicule)

- BRI/89/09 Centre de recherche biologique, Fondation nationale hellénique pour la recherche, Athènes (Grèce)
(Détection des bases méthylées chez les patients atteints d'une maladie de Hodgkin)
- BRI/89/10 Département de génétique des rayonnements et de mutagenèse chimique, Laboratoires Sylvius, Université d'Etat de Leyde, Leyde (Pays-Bas)
(Comptage des micronoyaux dans les lymphocytes en tant qu'indicateur de l'altération de l'ADN à la suite d'une chimiothérapie chez des patients atteints d'une maladie de Hodgkin)
- BRI/89/11 Institut Gustave Roussy, Villejuif (France)
(Etude pilote sur la détection des bases méthylées chez les patients atteints d'un lymphome)
- BRI/91/02 Centre de traitement des lymphomes, Faculté de Médecine de l'Université d'Athènes (Grèce)
(Etude pilote sur la détection des bases méthylées, des mutations des oncogènes, des micronoyaux et de la réparation de l'ADN chez des malades atteints d'une maladie de Hodgkin recevant une chimiothérapie MOPP/ABV)
- AEP/92/02 Service d'Hématologie, Hôpital Lyon-Sud, Pierre-Bénite (France)
(Lésions de l'ADN chez des malades atteints d'une maladie de Hodgkin recevant une chimiothérapie MOPP/ABV)
- AEP/92/03 Hôpital Edouard Herriot, Lyon (France)
(Lésions de l'ADN chez des malades atteints d'une maladie de Hodgkin recevant une chimiothérapie MOPP/ABV)

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/86/14 Naylor Dana Institute for Disease Prevention, American Health Foundation, Valhalla, NY (Etats-Unis d'Amérique)
(Analyses biochimiques aux fins d'études sur :
a) les concentrations urinaires d'œstrogènes et de progestérone par rapport au tabagisme passif chez des non-fumeuses;
b) le cancer du sein et le profil hormonal chez les hommes)
- DEP/91/03 Service d'épidémiologie, Faculté de Médecine, Université des Philippines, Manille (Philippines)
(Etude pilote sur la faisabilité du dépistage du cancer du sein dans la population du Grand Manille)
- DEP/92/07 Registre du cancer de Rizal, Centre médical de Rizal, Manille (Philippines)
(Faisabilité du dépistage du cancer du sein dans la population du Grand Manille)

Etudes sur le cancer du col utérin

- DEB/85/17 Fondation de l'Enseignement supérieur, Cali (Colombie)
(Etude cas-témoins sur les facteurs de risque de 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)
VPH et cancer du col utérin : recherche de l'ADN du virus du papillome dans des prélèvements)

- FIS/90/05 Centre collaborateur de l'OMS de lutte concertée contre les maladies héréditaires, Département de génétique humaine et de tératologie, Institut national d'hygiène, Budapest (Hongrie)
(Etudes cytogénétiques)
- FIS/90/08 Faculté de Médecine, Université Prince de Songkla, Hat-Yai (Thaïlande)
(Etude cas-témoins multicentrique sur le cancer du col)
- FIS/90/09 Institut national de recherche en Santé Publique, Bamako (Mali)
(Etude cas-témoins multicentrique sur le cancer du col)
- FIS/90/10 Service d'épidémiologie clinique, Faculté de Médecine, Université des Philippines, Manille (Philippines)
(Etude cas-témoins multicentrique sur le cancer du col)
- FIS/90/11 Département d'anatomo-pathologie, Ministère de la santé, Asunción (Paraguay)
(Etude cas-témoins multicentrique sur le cancer du col)
- FIS/90/13 Institut national d'oncologie, Rabat (Maroc)
(Etude cas-témoins multicentrique sur le cancer du col)
- FIS/91/01 Centre mémorial du cancer Maria Sklodowska-Curie, Institut d'Oncologie, Varsovie (Pologne)
(Etude biologique internationale sur le cancer du col)
- FIS/91/02 Département d'anatomo-pathologie, Faculté de Médecine de l'Université Diponegoro, Semarang (Indonésie)
(Etude biologique internationale sur le cancer du col)
- FIS/92/01 Department of Immunology and Infectious Diseases, School of Hygiene and Public Health, The Johns Hopkins University, Baltimore, MD (Etats-Unis d'Amérique)
(Etude biologique internationale sur le cancer du col : Epreuve à la PCR de spécimens dont l'examen histologique confirme la présence d'une affection maligne)
- FIS/92/02 Département de Virologie expérimentale, Institut d'Hématologie et de Transfusion sanguine, Prague (République tchèque)
(Rôle du VPH dans la formation du cancer du col)
- FIS/93/01 Département d'anatomo-pathologie, Hôpital de l'Université libre d'Amsterdam, Amsterdam (Pays Bas)
(Etude cas-témoins multicentrique sur le cancer du col)
- FIS/93/03 Laboratoire de Microbiologie et d'Immunologie, Institut de Virologie, Tours (France)
(Rôle de l'ADN du VPH dans la formation du cancer du col)

Études sur le cancer du foie

- DIR/86/01 Medical Research Council, Londres (R-U)
(Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie)
- FIS/87/01 Institut national du cancer, Bangkok (Thaïlande)
(Etude d'une cohorte de porteurs de l'HBsAg à Bangkok)
- FIS/88/02 Institut d'oncologie, Université de Padoue (Italie)
(Histoire naturelle des rétroviroses humaines en Gambie)
- FIS/88/03 Division de gastro-entérologie, Hôpital San Giovanni Battista, Turin (Italie)
(Causes de non-réponse au vaccin antihépatite B)
- FIS/88/04 Département d'immunologie clinique, Université de Rome (Italie)
(Causes de non-réponse au vaccin antihépatite B)

- FIS/88/05 Département de médecine sociale et de Santé Publique, Université de Singapour (Singapour)
(Etude de cohorte sur porteurs du VHB et cancer du foie)
- FIS/89/09 Mount Holyoke College, South Hadley, MA (Etats-Unis)
(Rapport coût-efficacité de l'inclusion de la vaccination contre l'hépatite B dans le PEV en Gambie)
- DEP/92/09 Département du Cancer, Faculté de Médecine, Université de Khon Kaen, Khon Kaen (Thaïlande)
(Etude prospective sur l'étiologie du cancer du foie dans le nord-est de la Thaïlande)
- MCA/93/01 Division de la Recherche, Institut national du Cancer, Bangkok (Thaïlande)
(Etude de l'expression d'enzymes métabolisant les cancérogènes hépatotropes dans la population thaïlandaise)

Etudes sur le mélanome malin

- DEP/87/08 Registre du cancer, Département d'anatomo-pathologie, Université nationale, Asunción (Paraguay)
(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 (Singapour)
(Elaboration d'une méthodologie pour la conduite d'études cas-témoins axées sur l'alimentation à Singapour)
- FIS/87/05 Registre du cancer, Département d'anatomo-pathologie, Université nationale, Asunción (Paraguay)
(Etude cas-témoins sur le cancer de l'oesophage au Paraguay)
- AEP/88/02 Département d'épidémiologie et de statistique, Hôpital San Jaume i Santa Magdalena, Mataró (Espagne)
(Etude cas-témoins sur le cancer de l'estomac et l'alimentation)
- AEP/89/01 Rowett Research Institute, Aberdeen (R-U)
(Evaluation nutritionnelle dans le cadre de l'étude de la CEE sur le cancer du sein et le cancer colorectal)
- AEP/89/02 Département d'épidémiologie et de statistique, hôpital San Jaume i Santa Magdalena, Mataró (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 de 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)
- AEP/89/07 Ecole de Santé Publique, Grenade (Espagne)
(Evaluation nutritionnelle dans le cadre de l'étude de la CEE sur le cancer du sein et le cancer côlorectal)
- AEP/89/08 St Vincent Hospital, Dublin (Irlande)
(Evaluation nutritionnelle dans le cadre de l'étude de la CEE sur le cancer du sein et le cancer côlorectal)
- AEP/89/09 Institut national de la Santé Publique et de l'hygiène du milieu, Bilthoven (Pays-Bas)
(Evaluation nutritionnelle dans le cadre de l'étude de la CEE sur le cancer du sein et le cancer côlorectal)
- AEP/89/10 Service d'épidémiologie, Centre d'oncologie, Aviano (Italie)
(Evaluation nutritionnelle dans le cadre de l'étude de la CEE sur le cancer du sein et le cancer côlorectal)
- AEP/89/11 Département d'hygiène et d'épidémiologie, Faculté de Médecine de l'Université d'Athènes, Athènes (Grèce)
(Evaluation nutritionnelle dans le cadre de l'étude de la CEE sur le cancer du sein et le cancer côlorectal)
- FIS/89/11 Institut d'oncologie, Ljubljana (Yougoslavie)
(Lésions précancéreuses de l'estomac en Slovénie)
- AEP/89/13 Department of Biochemistry, University of Glasgow (R-U)
(Evaluation nutritionnelle dans le cadre de l'étude de la CEE sur le cancer du sein et le cancer côlorectal)
- FIS/89/13 Service d'épidémiologie, Registre du cancer de Majorque (Espagne)
(Etudes familiales sur l'alimentation et le cancer côlorectal : étude pilote)
- AEP/89/22 Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne (Suisse)
(Evaluation nutritionnelle dans le cadre de l'étude de la CEE sur le cancer du sein et le cancer côlorectal)
- AEP/89/23 Service de Cancérologie et d'Hématologie, Hôpital universitaire (Luxembourg)
(Evaluation nutritionnelle dans le cadre de l'étude de la CEE sur le cancer du sein et le cancer côlorectal)
- AEP/89/24 Ligue italienne contre le cancer, Raguse (Italie)
(Phase de planification d'un projet d'études prospectives sur l'alimentation et le cancer)
- AEP/90/01 Institut d'épidémiologie et de biométrie, Centre allemand de recherche sur le cancer, Heidelberg (Allemagne)
(Phase de planification d'un projet d'études prospectives sur l'alimentation et le cancer)
- AEP/90/02 Institut national de la Santé Publique et de la protection de l'environnement, Bilthoven (Pays-Bas)
(Phase de planification d'un projet d'études prospectives sur l'alimentation et le cancer)
- AEP/90/03 Département de nutrition et de biochimie, Ecole de Santé Publique, Athènes (Grèce)
(Phase de planification d'un projet d'études prospectives sur l'alimentation et le cancer)

- AEP/90/05 "Preventicon", Utrecht (Pays-Bas)
(Phase de planification d'un projet d'études prospectives sur l'alimentation et le cancer)
- FIS/90/12 Centre de lutte anticancéreuse, San Cristobal (Venezuela)
(Etiologie et prévention du cancer de l'estomac au Venezuela)
- AEP/91/05 Dunn Clinical Nutrition Centre, Cambridge (Royaume-Uni)
(Analyses en laboratoire de l'azote urinaire d'échantillons collectés au cours de la phase de planification de l'Etude prospective européenne sur la Nutrition, le Cancer et la santé)
- AEP/91/07 Institut national de la Nutrition, Rome (Italie)
(Analyses biochimiques d'échantillons de plasma collectés au cours de la phase de planification de l'Etude prospective européenne sur la Nutrition, le Cancer et la santé)
- AEP/91/08 Naylor Dana Institute for Disease Prevention, American Health Foundation, New York (Etats-Unis d'Amérique)
(Analyses en laboratoire d'échantillons d'urine collectés au cours de la phase pilote de l'Etude prospective européenne sur la Nutrition, le Cancer et la santé)
- AEP/91/09 Laboratoire de Biochimie, des micronutriments et des radicaux libres, Faculté des Sciences, de Pharmacologie et de Biologie, Grenoble (France)
(Analyse biochimique d'échantillons de plasma collectés au cours de la phase de planification de l'Etude prospective européenne sur la Nutrition, le Cancer et la santé)
- AEP/93/02 Institut de Recherche épidémiologique et clinique, Mataró (Espagne)
(Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
- AEP/93/03 Département de la Santé, du Plan et de l'Ordre public, Gouvernement de Navarre, Pampelune (Espagne)
(Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
- AEP/93/04 Administration sanitaire de Guipuzcoa, Saint Sébastien (Espagne)
(Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
- AEP/93/05 Ecole andalouse de Santé Publique, Grenade (Espagne)
(Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
- AEP/93/06 Département d'épidémiologie, Conseil de la Santé, Murcie (Espagne)
(Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
- AEP/93/07 Département de Planification sanitaire, Administration régionale de la Santé Publique, Oviedo (Espagne)
(Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
- AEP/93/08 Medical Research Council Biostatistics Unit, University of Cambridge (Royaume-Uni)
(Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
- AEP/93/09 Imperial Cancer Research Fund, Cancer Epidemiology Unit, Radcliffe Infirmary, Oxford (Royaume-Uni)
(Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
- AEP/93/10 Centre allemand de Recherche sur le cancer, Division d'épidémiologie, Heidelberg (Allemagne)
(Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)

- AEP/93/11 Département de Nutrition et de Biochimie, Ecole de Santé Publique d'Athènes, Athènes (Grèce)
(Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
- AEP/93/12 Département d'Epidémiologie, Université d'Utrecht (Pays-Bas)
(Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
- AEP/93/13 Département d'Epidémiologie, Institut National de la Santé Publique et de la Protection de l'Environnement, Bilthoven (Pays-Bas)
(Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
- AEP/93/14 Unité de Recherche en Epidémiologie du Cancer (U.351), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Institut Gustave Roussy, Villejuif (France)
(Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
- AEP/93/15 Département d'Epidémiologie, Institut National de Recherche et de traitement du cancer, Milan (Italie)
(Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
- AEP/93/16 Registre du cancer de Raguse, Ligue italienne contre le cancer, Raguse, Sicile (Italie)
(Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
- AEP/93/17 Département des Sciences biomédicales et d'oncologie humaine, Université de Turin, Turin (Italie)
(Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
- AEP/93/20 Service d'Epidémiologie, Centre d'Oncologie préventive, Florence (Italie)
(Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
- FIS/93/02 Institut d'Etudes sanitaires, San José (Costa Rica)
(Etiologie et prévention du cancer de l'estomac au Costa Rica)

Etudes sur les cancers professionnels

- DIR/87/02 Département des sciences biomédicales et d'oncologie, Université de Turin (Italie)
(Etudes sur les lésions précoces produites par de faibles expositions environnementales [tabagisme passif et pollution] et par de faibles expositions professionnelles)
- AEP/89/14 Institut néerlandais du cancer, Antoni van Leeuwenhoek Huis, Amsterdam (Pays-Bas)
(Phase préliminaire d'une étude internationale sur les risques de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche biologique)
- AEP/89/16 Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), Villejuif (France)
(Phase préliminaire d'une étude internationale sur les risques de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche biologique)
- AEP/89/17 Institut d'hygiène du travail, Helsinki (Finlande)
(Phase préliminaire d'une étude internationale sur les risques de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche biologique)
- AEP/89/18 College of Physicians and Surgeons of Columbia University, New York (Etats-Unis d'Amérique)
(Phase préliminaire d'une étude internationale sur les risques de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche biologique)
- AEP/89/19 Institut national de la recherche agronomique (INRA), Paris (France)
(Phase préliminaire d'une étude internationale sur les risques de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche biologique)

- AEP/89/20 TEAGASC, Agricultural and Food Development Authority, Dublin (Irlande)
(Phase préliminaire d'une étude internationale sur les risques de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche biologique)
- AEP/89/21 Institut national de la Santé Publique, Rome (Italie)
(Phase préliminaire d'une étude internationale sur les risques de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche biologique)
- AEP/89/25 Institut d'anatomie, Université de Turin (Italie)
(Expositions non professionnelles à l'amiante et mésothéliome)
- AEP/89/26 Registre norvégien du cancer, Hôpital norvégien du radium, Oslo (Norvège)
(Etude multicentrique sur des travailleurs exposés au styrène)
- AEP/90/04 Institut national de la Santé Publique et de la protection de l'environnement, Bilthoven (Pays-Bas)
(Registre international du CIRC des travailleurs exposés aux herbicides à base d'acides phénoxylés et à leurs contaminants)
- AEP/90/06 Department of Epidemiology, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres (R-U)
(Mortalité par cancer du poumon chez des travailleurs du fer et de l'acier dans la vallée de la sidérurgie du Sud-Est brésilien)
- AEP/90/07 Centre national de recherche scientifique (CNRS), Paris (France)
(Etude internationale sur les risques de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche biologique en Europe)
- AEP/90/08 Institut national de recherche et de sécurité (INRS), Vandœuvre (France)
(Etude internationale sur les risques de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche biologique en Europe)
- AEP/90/09 Centre allemand de Recherche sur le cancer, Division d'épidémiologie, Heidelberg (Allemagne)
(Etude internationale sur les risques de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche biologique en Europe)
- AEP/90/10 United Kingdom Co-ordinating Committee on Cancer Research, Londres (R-U)
(Etude internationale sur les risques de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche biologique en Europe)
- AEP/90/12 Institut d'anatomo-pathologie, Université d'Oslo, Oslo (Norvège)
(Etude internationale sur les risques de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche biologique en Europe)
- AEP/90/13 Département d'épidémiologie, Centre de médecine environnementale, Institut Karolinska, Stockholm (Suède)
(Etude internationale sur les risques de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche biologique en Europe)
- AEP/90/14 TEAGASC, Agriculture and Food Development Authority, Dublin (Irlande)
(Etude internationale sur les risques de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche biologique en Europe)
- AEP/90/15 Institut national de la Santé Publique, Rome (Italie)
(Etude internationale sur les risques de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche biologique en Europe)

- AEP/90/16 Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), Villejuif (France)
(Étude internationale sur les risques de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche biologique en Europe)
- AEP/90/17 Institut national de la recherche agronomique (INRA), Paris (France)
(Étude internationale sur les risques de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche biologique en Europe)
- AEP/90/18 Institut néerlandais du cancer, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam (Pays-Bas)
(Étude internationale sur les risques de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche biologique en Europe)
- AEP/91/01 Commissariat à l'énergie atomique, Paris (France)
(Étude internationale sur les risques de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche biologique en Europe)
- AEP/91/02 Institut d'hygiène du travail, Helsinki (Finlande)
(Étude internationale sur les risques de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche biologique en Europe)
- AEP/91/03 Institut national de la santé et de la recherche médicale, Le Vésinet (France)
(Étude internationale sur les risques de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche biologique en Europe)
- AEP/92/01 Registre danois du Cancer, Société danoise du Cancer, Copenhague (Danemark)
(Registre international du CIRC des travailleurs exposés aux herbicides à base d'acides phénoxyés et à leurs contaminants)
- AEP/92/04 Département d'Administration des Services de Santé et de Médecine communautaire, Faculté de Médecine, Université d'Alberta, Edmonton (Canada)
(Étude internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie du papier et de la pâte à papier)
- AEP/92/05 Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Division d'Epidémiologie, Heidelberg (Allemagne)
(Étude historique de cohortes sur des travailleurs de l'industrie des fibres minérales artificielles)
- AEP/92/06 Institut national d'Oncologie, Montevideo (Uruguay)
(Étude cas-témoins pour évaluer le rôle des expositions professionnelles dans l'incidence cancéreuse en Uruguay)
- AEP/92/07 Département de Médecine Sociale, Faculté de Médecine, Université fédérale de Pelotas, Pelotas (Brésil)
(Étude internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie du papier et de la pâte à papier)
- AEP/92/08 Direction de l'inspection du Travail, Oslo (Norvège)
(Étude multicentrique de travailleurs exposés au styrène)
- AEP/92/09 Département d'Epidémiologie, Institut National de Recherche et de Traitement du Cancer, Milan (Italie)
(Étude internationale sur les risques de cancer pour les personnels des laboratoires de recherche biologique en Europe)
- AEP/92/10 Institut National de Médecine du Travail, Solna (Suède)
(Phase pilote de l'étude cas-témoins du cancer du poumon dans la sous-cohorte laine de roche/laine de laitier de l'étude historique de cohorte sur les fibres minérales artificielles)

- AEP/92/11 Registre danois du Cancer, Société danoise du Cancer, Copenhague (Danemark)
(Phase pilote de l'étude cas-témoins du cancer du poumon dans la sous-cohorte laine de roche/laine de laitier de l'étude historique de cohorte sur les fibres minérales artificielles)
- AEP/92/12 Registre norvégien du Cancer, Hôpital norvégien du radium, Oslo (Norvège)
(Phase pilote de l'étude cas-témoins du cancer du poumon dans la sous-cohorte laine de roche/laine de laitier de l'étude historique de cohorte sur les fibres minérales artificielles)
- AEP/92/13 Institut municipal de Recherche médicale, Barcelone (Espagne)
(Etude internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie du papier et de la pâte à papier)
- AEP/92/14 Institut de Médecine du Travail, Centre collaborateur OMS pour la Médecine du Travail, Lodz (Pologne)
(Etude internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie du papier et de la pâte à papier)
- AEP/93/18 Institut de Médecine du Travail, Helsinki (Finlande)
(Etude internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie du papier et de la pâte à papier)
- AEP/93/19 Département de Médecine du Travail, Hôpital Sahlgren, Université de Gothenbourg (Suède)
(Etude multicentrique chez les mineurs de mercure européens)

Etudes sur les effets du tabagisme passif

- AEP/87/02 Département d'épidémiologie et de statistique, Hôpital San Jaime i Santa Magdalena, Mataró (Espagne)
(Etude internationale concertée sur le cancer du poumon chez les non-fumeurs)
- AEP/87/03 Département d'hygiène et d'épidémiologie, Faculté de Médecine, Université d'Athènes (Grèce)
(Etude internationale concertée sur le cancer du poumon chez les non-fumeurs)
- AEP/87/04 Centre Maria Sklodowska-Curie, Institut d'Oncologie, Varsovie (Pologne)
(Etude internationale concertée sur le cancer du poumon chez les non-fumeurs)
- AEP/89/15 Département de pneumologie, Institut d'études médicales supérieures et de recherche, Chandigarh (Inde)
(Etude internationale concertée sur le cancer du poumon chez les non-fumeurs)
- AEP/91/06 Service des maladies respiratoires, Hôpital Saint-Louis, Paris (France)
(Tabagisme passif en Europe)
- DEP/89/12 Institut Tata de recherche fondamentale, Bombay (Inde)
(Etude prospective sur les cancers et autres maladies liées au tabac dans la ville de Bombay)

Etudes sur les cancérrogènes chimiques

- DEC/81/35 Institut national d'hygiène, Budapest (Hongrie)
(Epreuves de cancérogénicité à long terme sur des substances présentes dans l'environnement)
- DEC/83/11 Institut d'oncologie, Académie de médecine, Sofia (Bulgarie)
(Mycotoxines et sensibilité individuelle à l'oxydation - relation avec la néphropathie endémique et les tumeurs de l'appareil urinaire)

- DEC/84/01 Département de recherche, Conseil national de la sécurité et de l'hygiène du travail, Solna (Suède)
(Epreuves de cancérogénicité à long terme sur des substances présentes dans l'environnement)
- DEC/86/07 Laboratoire de substances cancérogènes, Centre de recherche oncologique, Moscou (Fédération de Russie)
(Rôle des événements prézygotiques dans l'augmentation du risque de cancer chez les générations suivantes)
- ECH/87/06 Laboratoire de microbiologie, faculté de pharmacie, Marseille (France)
(Etudes sur les méthodes de dégradation des cancérogènes chimiques)
- MCA/89/07 Département de biochimie, Université du Cachemire, Srinagar (Inde)
(Détection des bases alkylées de l'ADN et de l'activation des oncogènes dans les tissus humains)
- ECH/89/08 Medical Research Council, Londres (R-U)
(Spectrométrie de masse des modifications des nucléotides et des adduits dans des microcapsules récupérables)
- MCA/91/01 University of Western Australia, Nedlands (Australie)
(Essai *in vitro* de réparation de lésions UV-induites : utilisation dans des études d'épidémiologie moléculaire d'évaluation de l'exposition)
- CIE/92/01 Centre lituanien d'Oncologie, Vilnius (Lituanie)
(Epreuves de cancérogénicité de brouillards d'acide sulfurique chez le rat)
- ECH/92/02 Service de cancérologie, Faculté de Médecine, Hôpital Srinagarind, Khon Kaen, Thaïlande
(Etude des conséquences de l'infestation à *Opisthorchis viverrini* sur l'induction des enzymes du P450 et de réparation de l'ADN, et sur la nitrosation endogène)
- ECH/92/03 Département de génie clinique, Université McGill, Montréal, Canada
(Piégeage d'agents cancérogènes *in vivo* par micro-encapsulation d'ADN et de polynucléotides)
- ECH/92/24 Centre pansoviétique de recherche sur le cancer, Moscou (Fédération de Russie)
(Effet du traitement au β -carotène, aux vitamines C et E et/ou aux médicaments anti-*Helicobacter pylori* sur la gastrite chronique)
- DEP/92/06 Centre du Cancer de Ho Chi Minh Ville (République socialiste du Viet Nam)
(Etude pilote de la faisabilité d'études cas-témoins du sarcome des tissus mous et du lymphome non hodgkinien dans le sud du Viet Nam)
- MCA/92/01 Institut de la Cancérogénèse, Centre russe de la Recherche sur le cancer, Moscou (Fédération de Russie)
(Exposition périnatale aux aflatoxines)
- MSC/92/01 Institut de Recherche agrotechnologique, Wageningen (Pays Bas)
(Rôle de la biotransformation des substances chimiques dans la cancérogénicité non génotoxique)
- MSC/92/02 Brunel University, Human Cancer Genetics Unit, Uxbridge (R-U)
(Induction du phénotype d'auto-renouvellement infini (ISR) comme point d'aboutissement objectif d'épreuve de détection de cancérogènes non génotoxiques)
- MSC/92/03 Institut du Cancer et Immunogénétique, Laboratoire de Pharmacologie cellulaire et moléculaire, Villejuif (France)
(Relation entre l'activité de l'ornithine-décarboxylase (ODC) et le processus cancérogène)

- MSC/92/04 Imperial Chemical Industries, Central Toxicology Laboratory, Macclesfield (UK)
(Etude des mécanismes de production du cancer par des substances chimiques non
généotoxiques dans le foie de rongeurs)
- MSC/92/05 Institut de recherche sur le Cancer, Laboratoire d'étude sur le cancer
environnemental et professionnel, Oslo (Norvège)
(Importance de la CICJ et des facteurs de croissance dans les mécanismes non
généotoxiques de la cancérogenèse)
- MSC/92/06 Institut de Toxicologie, Université de Würzburg, Würzburg (Allemagne)
(Mécanismes de la transformation cellulaire, prenant le système cellulaire SHE
comme modèle)
- MSC/92/07 Institut national de la Recherche sur le Cancer, Laboratoire de cancérogenèse
chimique, Gènes (Italie)
(Role mécanistique des changements de structure et d'organisation
morphologique des protéines de la matrice nucléaire et d'autres paramètres
physico-chimiques liés à la conformation de la chromatine)
- MSC/92/08 Institut supérieur de la Santé, Laboratoire de Toxicologie appliquée, Roma (Italie)
(Effets possibles de cancérogènes non généotoxiques sur la réplication de l'ADN
cellulaire)
- DEP/93/02 Centre du Cancer de Ho Chi Minh Ville (République socialiste du Viet Nam)
(Etudes cas-témoins du sarcome des tissus mous et du lymphome non hodgkinien
dans le sud du Viet Nam)

Annexe 6

REUNIONS ET ATELIERS ORGANISES PAR LE CIRC

Juillet 1991 – Juin 1993

Réunion sur l'analyse professionnelle de l'étude du CIRC sur le cancer du larynx	Lyon, 15 juillet 1991
Cours international sur les méthodes statistiques avancées en épidémiologie du cancer	Lyon, 15 – 19 juillet 1991
Réunion des hygiénistes industriels pour classer les témoins quant à l'exposition aux herbicides et contaminants phénoxylés	Lyon, 2 – 6 septembre 1991
Cours international sur la détection des dangers pour la santé encourus par les populations humaines exposées à des mutagènes et cancérigènes chimiques	Harare (Zimbabwe) 9 – 20 septembre 1991
Group de travail sur LANGUAL et la base de données sur la composition alimentaire et le codage alimentaire	Lyon, 11 – 12 septembre 1991
Réunion des membres du groupe de direction du projet FLAIR – EUROFOODS	Lyon, 12 – 13 septembre 1991
Atelier pour examiner les informations dosimétriques fournies par les centres participant à l'étude collective internationale sur les travailleurs de l'industrie nucléaire	Lyon, 16 – 18 septembre 1991
Réunion sur la réparation des lésions de l'ADN provoquées par l'alkylation	Courmayeur (Italie) 22 – 27 septembre 1991
Symposium international sur la toxicité et la cancérigénicité du cadmium dans l'environnement humain	Gargnano (Italie) 25 – 27 septembre 1991
Atelier sur les registres du cancer en Amérique latine et réunion annuelle de l'Association internationale des registres du cancer	Quito (Equateur) 2 – 5 octobre 1991
Groupe de travail SEARCH sur les tumeurs de l'encéphale chez l'enfant	Lyon, 8 – 11 octobre 1991
Groupe de travail du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérigénicité pour l'homme.	Lyon, 15 – 22 octobre 1991
Volume 54: Exposition professionnelle aux aérosols constitués d'acides minéraux forts; et autres substances chimiques industrielles.	

Surveillance biologique et marqueurs de sensibilité au cancer humain : applications à l'épidémiologie moléculaire et évaluation du risque	Hawaï (Etats-Unis d'Amérique) 26 octobre–2 novembre 1991
Composés <i>N</i> -nitrosés : mécanismes biologiques, expositions et étiologie du cancer	Hawaï (Etats-Unis d'Amérique) 1–2 novembre 1991
Groupe de travail spécial sur les mécanismes de planification du Centre	Lyon, 6 novembre 1991
Comité d'examen collégial du Conseil scientifique	Lyon, 7–8 novembre 1991
Groupe de travail Rhône-Alpes sur l'utilisation des matériels DIGITAL	Lyon, 13 novembre 1991
Groupe de travail sur l'étude du cancer de l'endomètre à la suite d'un cancer du sein	Lyon, 14 novembre 1991
Réunion du groupe de travail de l'étude multicentrique du CIRC sur le cancer du poumon chez les non-fumeurs	Lyon, 19–21 novembre 1991
Troisième réunion des collaborateurs au programme de la CCE–BRIDGE	Lyon, 22–23 novembre 1991
Réunion du comité de coordination du projet EPIC	Cambridge (Grande-Bretagne) 27–29 novembre 1991
Atelier sur le VPH et le cancer du col utérin	Bruxelles (Belgique) 25–28 novembre 1991
Réunion du groupe d'étude de l'étude collective internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire	Lyon, 2–4 décembre 1991
Atelier sur les études de liaison dans le cancer héréditaire du sein	Lyon, 5–6 décembre 1991
Réunion CIRC/ECETOC des représentants des associations de l'industrie	Lyon, 12 décembre 1991
Réunion du groupe d'étude du Conseil de l'Europe sur l'épidémiologie, Comité spécial du programme SIEAD/OPA/Tchernobyl	Lyon, 18–19 décembre 1991
Groupe de travail sur l'étude du cancer de l'endomètre à la suite d'un cancer du sein	Lyon, 14 novembre 1991
Réunion du groupe de travail sur le cancer du sein dans le département du Rhône	Lyon, 7 janvier 1992
Groupe de travail de l'éducation anti-tabagique dans le Rhône : intervention avec les professionnels de santé	Lyon, 13 janvier 1992
Réunion de l'étude rétrospective du CIRC sur les travailleurs employés dans l'industrie des fibres minérales artificielles	Lyon, 20–22 janvier 1992
Réunion du groupe de travail sur le tabagisme dans le département du Rhône	Lyon, 21 janvier 1992
Réunion du groupe de travail sur le tamoxifène et le cancer de l'endomètre	Lyon, 23 janvier 1992

Réunion du groupe de travail sur la survie et le cancer du sein dans le département du Rhône	Lyon, 31 janvier 1992
Conseil scientifique du CIRC 7ème réunion du	Lyon, 3–6 février 1992
Comité d'orientation et d'examen collégial de l'étude d'intervention contre l'hépatite en Gambie	Lyon, 10–20 février 1992
Surveillance internationale de l'incidence du cancer cutané et autres phénomènes biologiques en rapport aux changements environnementaux	Lyon, 10 février 1992
Groupe de travail du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme. Vol. 55 Rayonnement ultra-violet et solaire	Lyon, 11–18 février 1992
Réunion des collaborateurs de l'étude sur le cancer du col utérin en Espagne et en Colombie	Lyon, 12–14 février 1992
Réunion d'information sur les banques d'échantillons biologiques	Lyon, 20 février 1992
Cours sur la sécurité dans la manipulation des médicaments cytostatiques dans le domaine des soins de santé	Lyon, 24–25 février 1992
Réunion du Comité directeur de l'étude rétrospective du CIRC sur les travailleurs employés dans l'industrie des fibres minérales artificielles	Lyon, 26 février 1992
Réunion des directeurs de recherche de l'étude EPIC d'Espagne, de France, d'Italie, et du Royaume-Uni	Lyon, 26–27 février 1992
Réunion du Comité de coordination du projet EPIC	Lyon, 7–10 avril 1992
Comité de sélection des boursiers du CIRC	Lyon, 23–24 avril 1992
Réunion de planification du groupe de travail du CIRC sur l'évaluation quantitative du risque	Lyon, 27–28 avril 1992
Conseil de Direction du CIRC	Lyon, 29–30 avril 1992
Réunion du Conseil de rédaction pour l'atelier sur la biopersistance des minéraux et fibres synthétiques respirables	Lyon, 4 mai 1992
Cours de formation des interrogateurs de la phase pilote de l'étude cas-témoins sur le cancer du poumon dans le cadre de l'étude du CIRC sur le risque de cancer chez les travailleurs européens de l'industrie des fibres minérales artificielles	Lyon, 5–7 mai 1992
Réunion des hygiénistes industriels pour l'étude internationale dans l'industrie du papier et de la pâte à papier	Lyon, 13–15 mai 1992
Groupe de travail sur l'évaluation de l'éducation anti-tabagique dans le Rhône : intervention dans les écoles	Lyon, 16 mai 1992
Groupe de travail de l'éducation anti-tabagique dans le Rhône : intervention avec les professionnels de santé	Lyon, 18 mai 1992
Réunion du Conseil de rédaction pour le volume VI de <i>Cancer Incidence in Five Continents</i>	Lyon, 25–26 mai 1992

Réunion des études collectives SEARCH sur les tumeurs de l'encéphale chez l'enfant	Lyon, 1–3 juin 1992
Réunion du réseau EUROCIM	Lyon 1–3 juin 1992
Réunion des études collectives SEARCH sur les tumeurs de l'encéphale chez l'adulte	Lyon, 3–5 juin 1992
Groupe de travail du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme : Vol. 56. Certaines substances naturelles; certains articles et composants alimentaires, épices, pyrolysats et mycotoxines	Lyon, 9–16 juin 1992
Groupe de travail des hygiénistes industriels pour l'étude multicentrique de cohorte sur les travailleurs exposés au styrène	Copenhague (Danemark) 10–12 juin 1992
Cours international sur la pathologie du cancer pour non-pathologistes	Oslo (Norvège) 15–19 juin 1992
Réunion de discussions de la classification du CIRC pour certaines fibres vitreuses artificielles	Lyon, 17 juin 1992
Comité de liaison des fibres minérales artificielles	Lyon, 17 juin 1992
Programme européen de formation en épidémiologie : cours d'été annuel en résidence	Florence (Italie) 22 juin–10 juillet 1992
Réunion sur les méthodes de postmarquage pour la détection des adduits d'ADN	Lyon, 24–27 juin 1992
Réunion annuelle de l'Association internationale des registres du cancer	Ottawa (Canada) 28–30 juin 1992
Réunion sur la composition des aliments méditerranéens	Lyon, 6–8 juillet 1992
Groupe de travail sur la normalisation des méthodes de rappel de l'alimentation sur 24 heures dans le cadre du projet EPIC	Lyon, 8–10 juillet 1992
Atelier sur les minéraux et fibres synthétiques inhalables	Lyon, 7–9 septembre 1992
Réunion du Comité de liaison de l'étude rétrospective de cohortes sur les travailleurs de l'industrie européenne des fibres minérales artificielles	Lyon, 10 septembre 1992
Réunion des hygiénistes industriels pour l'étude rétrospective de cohortes sur les travailleurs de l'industrie européenne des fibres minérales artificielles	Lyon, 10–11 septembre 1992
Réunion du comité directeur du Réseau européen de registres du cancer	Lyon, 22–23 septembre 1992
Réunion sur l'analyse combinée des études cas-témoins du mélanome cutané	Lyon, 28–29 septembre 1992
Réunion du Comité d'examen collégial du Conseil scientifique	Lyon, 30 septembre–1 octobre 1992

Groupe de travail du CIRC sur les expositions professionnelles des coiffeurs et barbiers et l'usage personnel de colorants de coiffure : certaines teintures, colorants cosmétiques, teintures industrielles et amines aromatiques (Volume 57)	Lyon, 6–13 octobre 1992
Groupe de travail sur la remémoration alimentaire à 24 heures dans le cadre de l'étude EPIC	Lyon, 2–4 décembre 1992
Réunion sur l'épidémiologie moléculaire du cancer	Courmayeur (Italie) 7–11 décembre 1992
Réunion du Comité directeur du projet EPIC	Lyon, 15–17 décembre 1992
Réunion du Groupe de travail pour l'étude multi-centrique de cohorte sur les travailleurs du mercure en Europe	Lyon, 17–18 décembre 1992
Conseil scientifique du CIRC	Lyon, 11–14 janvier 1993
Réunion préparatoire pour le groupe de travail du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme : certains métaux et composés métalliques, et expositions professionnelles dans l'industrie verrière	Lyon, 18–22 janvier 1993
Groupe de travail du CIRC sur le béryllium, le cadmium, le mercure et les expositions dans l'industrie verrière (Volume 58)	Lyon, 9–16 février 1993
Réunion de rédaction sur la qualité et le contrôle de la qualité dans les Registres du cancer	Lyon, 12 février 1993
Groupe de travail sur la normalisation de la remémoration alimentaire à 24 heures (EPIC)	Lyon, 17–19 février 1993
Réunion sur le risque de cancer chez les travailleurs des industries nucléaires	Lyon, 22–23 février 1993
Cours international sur l'épidémiologie de la nutrition et du cancer	Lyon, 1–12 mars 1993
Réunion du Comité de Liaison pour l'étude de faisabilité sur le risque de cancer chez les travailleurs européens de l'asphalte	Breukelen (Pays-Bas) 12 mars 1993
Symposium Ole Møller Jensen sur la nutrition et le cancer	Lyon, 15–17 mars 1993
Réunion du groupe épidémiologie pour l'étude multi-centrique de cohorte des travailleurs exposés au styrène	Lyon, 25–26 mars 1993
Comité directeur du projet EPIC	Lyon, 30–31 mars 1993
Réunion de groupe des laboratoires participant au programme de l'Environnement de la CEE	Lyon, 2 avril 1993
Réunion sur la surveillance internationale de l'incidence du cancer cutané et phénomènes biologiques annexes, par rapport aux changements de l'environnement	Lyon, 19–21 octobre 1992
Réunion du Conseil scientifique des associations d'étudiants contre le cancer	Lyon, 2 avril 1993
Réunion du groupe d'étude sur le neuroblastome	Lyon, 5–6 avril 1993

Réunion de travail de l'étude rétrospective du CIRC sur les travailleurs employés dans l'industrie des fibres minérales artificielles	Lyon, 5–7 avril 1993
Comité de Sélection des boursiers du CIRC	Lyon, 15–16 avril 1993
Conseil de Direction du CIRC	Lyon, 28–30 avril 1993
Réunion du Comité directeur du réseau des registres européens du cancer	Lyon, 3–4 mai 1993
Cours sur l'épidémiologie du cancer	Ostrava (République tchèque) 17–28 mai 1993
Réunion préparatoire de l'atelier sur l'évaluation et la prédiction quantitatives du risque de cancer chez l'homme	Lyon, 24–28 mai 1993
Réunion du Comité de liaison pour l'étude de faisabilité sur le risque de cancer chez les travailleurs européens de l'asphalte	Lyon, 7 juin 1993
Groupe de travail du CIRC sur les virus de l'hépatite (Volume 59)	Lyon, 8–15 juin 1993
Programme européen de formation en Epidémiologie Cours d'été annuel en résidence	Montecatini Terme (Italie) 21 juin–9 juillet 1993
Réunion du sous-comité sur la dosimétrie et l'épidémiologie dans l'étude collective internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs des industries nucléaires	Lyon, 24–25 juin 1993
Réunion du groupe de travail sur le code alimentaire LANGUAL et les bases de données de composition des aliments	Lyon, 24–26 juin 1993

Annexe 7

CONFERENCIERS VENUS AU CIRC

1er juillet 1991 – 30 Juin 1993

Un total de 1412 personnes originaires de 54 pays sont venues au Centre au cours de la période considérée, notamment les conférenciers ci-après :

- Dr M. Ahotupa, Université de Turku (Finlande)
Etats pro-oxydants : implications physiologiques et patho-physiologiques
- Dr B. Ames, University of California, Berkeley, CA (Etats-Unis d'Amérique)
Comprendre les causes du vieillissement et du cancer
Que nous apprennent les tests menés sur l'animal en recherche sur le cancer?
- Dr G. Ames, University of California, Berkeley, CA (Etats-Unis d'Amérique)
Perméases bactériennes comme modèles pour la polychimiorésistance et la fibrose
cystique
- Dr W. Anwar, Université Ain Shams, Le Caire
Etudes cytogénétiques sur des populations à haut risque en Egypte
- Dr V.E. Avvedimento, Faculté de Médecine et de Chirurgie, Catanzaro (Italie)
Oncogene *Ras* et protéine-kinase cAMP-dépendante : mécanismes moléculaires du
contrôle de la croissance et de la transformation des cellules néoplasiques de la thyroïde
- Prof. J. Bernard, Président, Conseil national d'Ethique pour la Santé et les Sciences de la Vie,
Paris
Hématologie géographique
Naissance et évolution de la bio-éthique
- Prof. G. Berry, University of Sydney (Australie)
Prédictions de la mortalité future chez les anciens travailleurs de la mine et des laminoirs
d'amiante de Wittenoom en Australie
- Dr H. Blum, Clinique médicale, Zurich, Suisse
Mutants du VHB : implications moléculaires et cliniques
- Professor G. Bornkamm, Institut de Biologie moléculaire et de génétique des tumeurs,
Munich (Allemagne)
Système d'épreuve quantitative rapide des activateurs de la protéine-kinase C, y compris
les promoteurs tumoraux et autres agents d'induction du VEB
- Dr C. Bréchet, Hôpital Necker, Faculté de Médecine, Paris
Cancérogenèse hépatique liée au VHB et au VHC

- Professor R. Burton, University of Newcastle, NSW (Australie)
Cellules cytotoxiques naturelles et surveillance des tumeurs
- Dr C. Calleman, School of Public Health and Community Medicine, University of Washington, Seattle, WA, (Etats-Unis d'Amérique)
Acrylamide : Toxicologie, dosimétrie et modélisation mathématique
- Dr I. Chernozemski, Centre national d'Oncologie, Sofia
Epidémiologie de la néphropathie endémique des Balkans et tumeurs des voies urinaires en Bulgarie
- Dr N. Christie, New York University Medical Center, Tuxedo, NY (Etats-Unis d'Amérique)
Cancérogénèse du nickel et rôle éventuel des lésions oxydantes
- Dr M.G. Deo, Cancer Research Institute, Tata Memorial Centre, Bombay
Facteur d'amplification : un nouveau modulateur de croissance
- Dr J.C. Drapier, Institut Curie, Paris
Le monoxyde d'azote, gaz induit par la cytokine, prend le fer comme cible
- Dr H. Esumi, Institut de Recherche du Centre national du cancer, Tokyo
Cancérogénicité de mutagènes d'origine alimentaire, les amines hétérocycliques
- Dr N. Francey, Avocat conseil, Australian Federation of Consumer Organizations, et Dr S. Woodward, Directeur, Action on Smoking and Health (Australie)
La Cour fédérale d'Australie établit que le tabagisme passif provoque le cancer du poumon
- Dr A. Fusco, Faculté de Médecine et de Chirurgie, Naples (Italie)
Biologie moléculaire de la thyroïde humaine
- Dr A.S. Gleiberman, Centre pansoviétique de recherche sur le cancer, Moscou (URSS)
Interaction cellulaire dans la régulation de l'alphafœtoprotéine du foie de la souris adulte
- Dr M. Hamaguti, Institut de Recherche du Centre national du cancer, Tokyo
Systèmes de piégeage d'exons ultra-sensibles
- Dr D. Harber, The MGH Cancer Center, Charlestown, MA (Etats-Unis d'Amérique)
Analyse fonctionnelle des mutations du gène de la tumeur de Wilms
- Prof. N. Ito, Université de la ville de Nagoya (Japon)
Epreuve biologique à moyen terme de détection rapide de cancérogènes et d'agents chimiopréventifs dans le foie
- Dr A.D. Jack, Etude d'Intervention contre l'hépatite en Gambie, CIRC, Banjul, Gambie
L'Etude d'Intervention contre l'hépatite en Gambie : mise à jour
- Dr M.K. Jacobson, University of North Texas, TX (Etats-Unis d'Amérique)
Acide nicotinique dans la nutrition humaine : implications pour la prévention du cancer
- Dr G. Kissilev, Ambassade de Russie, Paris
Le rôle de l'aluminium dans la cancérogénèse
- Dr T. Kuroki, Institut des Sciences médicales, Université de Tokyo (Japon)
Expression prédominante d'une PKC indépendante du Ca^{2+} , nPKCeta, dans les tissus épithéliaux

- Dr J. Laitinen, Université d'Helsinki (Finlande)
Structure de la chromatine dans des fibroblastes normaux et transformés par les oncogènes *ras*
- Dr S. Lang, Université de Kuopio (Finlande)
Effets biologiques des particules de carburant nucléaire
- Prof. J.A.H. Lee, University of Washington, Seattle, WA (Etats-Unis d'Amérique)
Changements chronologiques et géographiques du précurseur du mélanome cutané
- Prof. L. Le Marchand, University of Hawaii at Manoa, Honolulu, HI (Etats-Unis d'Amérique)
Effets protecteurs des fruits et des légumes sur le risque de cancer
- Dr F.P. Li, Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA (Etats-Unis d'Amérique)
Des familles à cancer aux gènes tumoro-suppresseurs
- Dr J.B. Little, Harvard School of Public Health, Boston, MA (Etats-Unis d'Amérique)
Mecanismes moléculaires de la mutagenèse radio-induite : implications pour la cancérogenèse
- Prof. P.H.M. Lohman, Laboratoires Sylvius, Université de Leyde (Pays-Bas)
Méthode IPCPEMC de comparaison et de combinaison des données de cancérogénicité à court terme
- Prof. A.B. Lowenfels, Westchester County Medical Center, Valhalla, NY (Etats-Unis d'Amérique)
Pancréatite et risque de cancer du pancréas
- Dr W.K. Lutz, Institut de Toxicologie, Institut fédéral suisse de Technologie
Schwerzenbach (Suisse)
De l'exposition aux cancérogènes au risque de cancer
- Dr C. Magnani, Université de Turin (Italie)
Conséquences pour la santé de l'exposition environnementale à l'amiante à Casale Monferrato (Italie)
- Mme M.J. Marion, INSERM U.151, Lyon (France)
Mécanisme de la transformation néoplasique induite par le chlorure de vinyle — application à la définition de marqueurs tumoraux
- Dr S. Narod, Hôpital général de Montréal, Université McGill, Montréal (Canada)
Malformations et cancer de l'enfant en Angleterre et au Pays de Galles
- Dr M. Negishi, LRDT, National Institute of Environmental Health Sciences,
Research Triangle Park, NC (Etats-Unis d'Amérique)
Relations des activités structurelles des isozymes du P450 : changement de préférence des substrats par substitutions d'acides aminés uniques
- Prof. K. Nose, Université de Showa, Tokyo
Oxygène actif et contrôle de la croissance cellulaire
- Prof. G. Orth, Institut Pasteur, Paris (1ère Conférence Annuelle à la mémoire du Professeur Roger Sohier)
Papillomavirus et cancer humain

- Dr M. Ozturk, Massachusetts General Hospital, Charleston, MA (Etats-Unis d'Amérique)
Mutation d'un point chaud du p53 dans le cancer primitif du foie
- Mr R. Peto, Imperial Cancer Research Fund, Oxford (R-U)
(General Motors Foundation Visiting Professorship)
Comment vivre éternellement en prévenant les maladies cardio-vasculaires et le cancer
- Dr D.H. Phillips, Royal Marsden Hospital, Surrey (R-U)
Formation d'adduits de l'ADN chez les animaux et les humains exposés à des mélanges complexes de cancérogènes
- Prof. L. Pylev, Institut de Cancérogenèse, Centre pansoviétique de recherche sur le cancer, Moscou
Facteurs modifiant la cancérogenèse induite par l'amiante
- Dr R. Riley, Richard Russell Agricultural Research Centre, Athens, GA (Etats-Unis d'Amérique)
Récentes études sur le mécanisme d'action des fumonisines
- Prof. U. Rovigatti, Institut d'Oncologie Cellulaire et Moléculaire, Bobigny (France)
Un nouveau virus humain, le MFV, isolé chez des cas groupés de neuroblastome, peut induire une amplification de l'ADN du *N-myc*
- Dr T. Sekiya, Institut de Recherche du Centre national du cancer, Tokyo
Détection d'aberrations de l'ADN dans des cancers humains par analyse du polymorphisme de conformation monobrin de produits de réaction en chaîne catalysée par la polymérase
- Dr P. Shields, National Cancer Institute, Bethesda, MD (Etats-Unis d'Amérique)
Prédispositions génétiques et acquises au cancer du poumon
- Dr L. Simonato, Registre du cancer de Venise, Padoue (Italie)
Projet de faisabilité du Registre du cancer de Venise
- Dr B. Singer, Donner Laboratory, University of California, Berkeley, CA (Etats-Unis d'Amérique)
Quid des mutations provoquées par alkylation et de leur réparation ?
- Dr G. Sobala, General Infirmary, Leeds (R-U)
Acide ascorbique dans l'estomac humain
- Dr S. Stellman, American Health Foundation, New York, NY (Etats-Unis d'Amérique)
Effets sur la santé de l'agent orange, des herbicides à base d'acides phénoxylés et des dioxines dans les forces armées américaines au Viet Nam
- Mr C.A. Stiller, Childhood Cancer Research Group, University of Oxford (R-U)
Géographie de la leucémie chez l'enfant
- Dr D. Stuehr, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH (Etats-Unis d'Amérique)
Structure et fonction des synthétases de l'oxyde nitrique dans l'encéphale et les macrophages
- Dr J. Sunyer, Université de Barcelone (Espagne)
Excès de risque de cancer dans une communauté exposée à l'hexachlorobenzène et aux PCB dans l'environnement

- Dr H. Tomasson, Université d'Islande, Reykjavik
Cancer du sein, prédisposition génétique et contraceptifs oraux : étude cas-témoins islandaise
- Dr P. Toniolo, New York University Medical Center, NY (Etats-Unis d'Amérique)
Résidus organochlorés dans le sang et risque de cancer du sein. Etude prospective de la New York University.
- Dr S. Troyanosky, Centre allemand de recherche sur le cancer, Heidelberg (Allemagne)
Capacité de différentes cadhérines desmosomiques à former des plaques : étude par expression de protéines à fonction chimérique
- Dr V. Vonka, Institut d'Hématologie et de la Transfusion sanguine, Prague
Etudes sérologiques sur les virus du papillome humain
- Dr R. Wainstok de Calmanovici, Université de Buenos Aires (Argentine)
Influence des tumeurs hépatiques et mammaires sur la porphyrie induite par le HCB chez le rat
- Professor R. Wilson, Harvard University, Cambridge, MA (Etats-Unis d'Amérique)
Etude statistique des résultats d'épreuves de cancérogénicité menées par le National Toxicology Program

Annexe 8

RAPPORTS INTERNES

Rapport interne 91/001	Report of an Ad-hoc IARC Monographs Advisory Group on Viruses and other Biological Agents such as Parasites
Rapport interne 91/002	Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification. A Consensus Report of an IARC Monographs Working Group, 11-18 Juin 1991
Rapport interne 92/001	International Collaborative Study of Cancer Risk Among Nuclear Industry Workers. II - Protocol (préparé par E. Cardis et J. Estève)
Rapport interne 92/002	Cancer Mortality in an International Cohort of Workers Exposed to Chlorophenoxy Herbicides, Chlorophenols and Contaminants (M. Kogevinas <i>et al.</i>)
Rapport interne 92/003	Guidelines on Confidentiality in the Cancer Registry
Rapport interne 92/004	CANREG - Cancer Registration Software for Microcomputers (S. Olivier et D.M. Parkin)
Rapport interne 93/001	Cancer Incidence and Mortality in an International Cohort of Workers Exposed to Styrene (M. Kogevinas)

Annexe 9

AUTRES TRAVAUX PUBLIES PAR LE PERSONNEL ET LES BOURSIERS

- Anttila, S., Vainio, S., Hietanen, E., Camus, A.-M., Malaveille, C., Brun, G., Husgafvel-Pursiainen, K., Heikkilä, L., Karjalainen, A. & Bartsch, H. (1992) Immunohistochemical detection of pulmonary cytochrome P450IA and metabolic activities associated with P450IA1 and P450IA2 isozymes in lung cancer patients. *Environ. Health Persp.*, **98**, 179–182
- Armstrong, B.K., White, J.E. & Saracci, R. (1992) *Principles of Exposure Measurement in Epidemiology* (Monographs in Epidemiology and Biostatistics, no. 21), Oxford, Oxford University Press
- Asamoto, M., Oyamada, M., El Aoumari, A., Gros, D. & Yamasaki, H. (1991) Molecular mechanisms of TPA-mediated inhibition of gap junctional intercellular communication; evidence for action on the assembly or function but not the expression of connexin 43 in rat liver epithelial cells. *Molecular Carcinogenesis*, **4**, 322–327
- Asensio, V.C., Ohshima, H. & Falanga, P.B. (1993) *Plasmodium berghei*: is nitric oxide involved in the pathogenesis of mouse cerebral malaria? *Exp. Parasitol.* (sous presse)
- Bartsch, H. (1992) Commentary on Blue Rayon. *Jap. J. Cancer Res.*, **83** (12), 1408–1409
- Bartsch, H., Shuker, D.E.G. & Ohshima, H. (1991) Human nitrosamine exposure: recent dosimetry methods and applications. In: Gledhill, B. & Mauro, F., eds, *New Horizons in Biological Dosimetry*, New York, Wiley-Liss, pp. 197–204
- Bartsch, H., Castegnaro, M., Rojas, M., Camus, A.-M., Alexandrov, K. & Lang, M. (1992) Expression of pulmonary P450IA1 and carcinogen DNA adduct formation in high risk subjects for tobacco-related lung cancer. *Toxicol. Lett.*, **64/65**, 477–483
- Bartsch, H., Malaveille, C., Friesen, M., Kadlubar, F.F. & Vineis, P. (1992) Smoking and urinary bladder cancer: Molecular dosimetry studies in smokers of black and blond tobacco implicate aromatic amines. *Eur. J. Cancer*, **29**(17), 1199–1207
- Bartsch, H., Petruzzelli, S., De Flora, S., Hietanen, E., Camus, A.-M., Castegnaro, M., Geneste, O., Camoirano, A., Saracci, R. & Giuntini, C. (1991) Carcinogen metabolism and DNA adducts in human lung tissues as affected by tobacco smoking or metabolic phenotype: a case-control study on lung cancer patients. *Mutat. Res.*, **250**, 103–114
- Bartsch, H., Petruzzelli, S., De Flora, S., Hietanen, E., Camus, A.-M., Castegnaro, M., Alexandrov, K., Rojas, M., Saracci, R. & Giuntini, C. (1992) Carcinogen metabolism in human lung tissues and the effect of tobacco smoking: results from a case-control multicentre study on lung cancer patients. *Environ. Health Persp.*, **98**, 119–124
- Bertrand, O., Giroldi, L., Nakazawa, H., Sergeant, A. & Yamasaki, H. (1992) Role of activator protein-1 and methylation function in TPA-mediated inhibition of differentiation of Friend erythro-leukemia cells. *Mol. Carcinogenesis*, **6**, 214–220
- Boffetta, P., Cardis, E., Vainio, H., Coleman, M.P., Kogevinas, M., Nordberg, G., Parkin, D.M., Par-tensky, C., Shuker, D. & Tomatis, L. (1991) Cancer risks related to different energy sources. *Ser-vices des Etudes Médicales Energies Santé*, Vol. 2, No. 3 (69)
- Brandt-Rauf, P.W., Smith, S., Hemminki, K., Koskinen, H., Vainio, H., Niman, H. & Ford, J. (1992) Serum oncoproteins and growth factors in asbestosis and silicosis patients. *Int. J. Cancer*, **50**, 881–885
- Busson, P., McCoy, R., Sadler, R., Gilligan, K., Tursz, T. & Raab-Traub, N. (1992) Consistent transcrip-tion of the Epstein–Barr virus LMP2 gene in nasopharyngeal carcinoma. *J. Virol.*, **66**, 3257–3262

- Camus, A.M., Geneste, O., Honkakoski, P., Béréziat, J.-C., Henderson, C., Wolf, C.R., Bartsch, H. & Lang, M.A. (1993) High variability of nitrosamine metabolism among individuals: role of cytochromes P450 2A6 and 2E1 in the dealkylation of *N*-nitrosodimethylamine and *N*-nitrosodiethylamine in mice and humans. *Mol. Carcinogenesis*, **7**, 268–275
- Castegnaro, M. (1991) International *N*-nitroso compounds check sample programme: Report on the performance in the second study dedicated to their determination in beer and malt. *Food Add. Contam.*, **8**, 577–584
- Castegnaro, M., de Méo, M., Laget, M. & Duménil, G. (1993) Methods for degradation of polycyclic heterocyclic compounds in laboratory wastes. In: Garrigues, P. & Lamotte, M., eds, *Polycyclic Aromatic Compounds, Synthesis, Properties, Measurements, Occurrence and Biological Effects*, New York, London Gordon & Breach, pp. 135–141
- Dalla Venezia, N., Calmels, S. & Bartsch, H. (1991) Production of polyclonal and monoclonal antibodies for specific detection of nitrosation-proficient denitrifying bacteria in biological fluids. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **176**, 262–268
- de Klerk, N.H. & Armstrong, B.K. (1992) The epidemiology of asbestos and mesothelioma. In: Henderson, D.W., Shilkin, K.B., Langlois S.L.P. & Whitaker, D., eds, *Malignant Mesothelioma*, New York, Hemisphere, pp. 223–250
- de Klerk, N.H., Musk, A.W., Eccles, J.L., Armstrong, B.K. & Hobbs, M.S.T. (1993) Mesothelioma and exposure to asbestos in Western Australia. *Eur. Resp. Rev.* (sous presse)
- Elwood, J.M., Little, J. & Elwood, J.H. (1992) *Epidemiology and Control of Neural Tube Defects* (Monographs in Epidemiology and Biostatistics 20), Oxford, Oxford University Press
- Estève, J. (1993) Environnement et cancer: la contribution de la biostatistique. In: Lebreton, J.D. & Asselain, B., eds, *Biométrie et Environnement*, Paris, Masson (sous presse)
- Frisch, M., Melbye, M. & Møller, H. (1993) Trends in incidence of anal cancer in Denmark. *Br. Med. J.*, **306**, 419–422
- Geneste, O., Camus, A.M., Castegnaro, M., Petruzzelli, S., Macchiarini, P., Angeletti, C.A., Giuntini, C. & Bartsch, H. (1991) Comparison of pulmonary DNA-adduct levels, measured by ³²P-postlabeling and aryl hydrocarbon hydroxylase activity in lung parenchyma of smokers and ex-smokers. *Carcinogenesis*, **12**, 1301–1305
- Hietanen, E., Castegnaro, M. & Bartsch, H. (1991) Inhaled carcinogens and DNA adducts. In: Sebastian, P., ed., *Mechanisms in Occupational Lung Diseases*, Paris, INSERM Publication No. 203, pp. 99–109
- Hirvonen, A., Husgafvel-Pursiainen, K., Anttila, S. & Vainio, H. (1993) The GSTM1 null genotype as a potential risk modifier for squamous cell carcinoma of the lung. *Carcinogenesis*, **14**, 1479–1481
- Hishikawa, K., Nakaki, T., Tsuda, M., Esumi, H., Ohshima, H., Suzuki, H., Saruta, T. & Kato, R. (1992) Effect of systemic L-arginine administration on hemodynamica and nitric oxide release in man. *Jap. Heart J.*, **33**, 41–48
- Holman, C.D.J. & Armstrong, B.K. (1992) Quantification of alcohol-caused morbidity and mortality in Australia: the authors respond. *Med. J. Australia*, **157**, 560–561
- Holman, C.D.J. & Armstrong, B.K. (1992) Lack of positive bias of the confounding effect of risk factors estimated by marginal aetiological fractions. *Int. J. Epidemiol.*, **21**, 820–824
- Husgafvel-Pursiainen, K., Hackman, P., Ridanpää, M., Anttila, S., Karjalainen, A., Partanen, T., Taikina-Aho, O., Heikkilä, L. & Vainio, H. (1993) *K-ras* mutations in human adenocarcinoma of the lung: association with smoking and occupational exposure to asbestos. *Int. J. Cancer*, **53**, 250–256
- Husgafvel-Pursiainen, K., Ridanpää, M., Hackman, P., Anttila, S., Karjalainen, A., Onfelt, A., Børresen, A.-L. & Vainio, H. (1992) Detection of *ras* gene mutations in human lung cancer: comparison of two screening assays based on the polymerase chain reaction. *Environ. Health Perspect.*, **98**, 183–185
- Idris, A.M., Nair, J., Friesen, M., Ohshima, H., Brouet, I., Faustman, E.M. & Bartsch, H. (1992) Carcinogenic tobacco-specific nitrosamines are present at unusually high levels in the saliva of oral snuff users in Sudan. *Carcinogenesis*, **13**, 1001–1005

- Jacobsen, G.K., Mellempgaard, A., Engelholm, S.A. & Møller, H. (1993) Increased incidence of sarcoma in patients treated for testicular seminoma. *Eur. J. Cancer*, **29A**, 664-668
- Karjalainen, A., Anttila, S., Heikkilä, L., Karhunen, P. & Vainio, H. (1993) Asbestos exposure among Finnish lung cancer patients - occupational history and fiber concentration in lung tissue. *Am. J. Ind. Med.*, **23**, 461-471
- Karjalainen, A., Anttila, S., Heikkilä, L., Kyyrönen, P. & Vainio, H. (1993) Lobe of origin of lung cancer among asbestos-exposed patients with and without diffuse interstitial fibrosis. *Scand. J. Work Environ. Health*, **19**, 102-107
- Little, J. (1993) The Chernobyl accident, congenital anomalies, and other reproductive outcomes. *Paediat. Perinatal Epidemiol.* (sous presse)
- Little, J., Logan, R.F.A., Hawtin, P. & Hardcastle, J.D. (1991) Colorectal adenomas and energy intake, body size and physical activity: a case-control study of subjects participating in the Nottingham faecal occult blood (FOB) screening trial. *Gastroenterology*, **100**, A380 (abstract)
- Logan, R.F.A., Little, J., Turner, I.D. & Hardcastle, J.D. (1991) Colorectal adenomas - are cigarettes and alcohol risk factors? *Gastroenterology*, **100**, A381 (abstract)
- Logan, R.F.A., Little, J., Turner, I.D. & Hardcastle, J.D. (1991) Do smokers and drinkers have an increased risk of colorectal adenomas? *Gut*, **32**, A1241 (abstract)
- Lu, F.X. & Jeffrey, A.M. (1993) Isolation, structural identification and characterization of a mutagen from *Fusarium moniliforme*. *Chem. Res. Toxicol.*, **6**, 91-96
- Lynge, E., Knudsen, L.B. & Møller, H. (1993) Vasectomy and testicular cancer: Epidemiological evidence of association. *Eur. J. Cancer*, **29A**, 1064-1066
- Majeska, J.B. & McGregor, D.B. (1992) Effects of plate preparation on results in microbial mutation assays. *Environ. Mol. Mutag.*, **19**, 244-252
- Marselos, M. & Tomatis, L. (1992) Diethylstilboestrol: II, Pharmacology, toxicology and carcinogenicity in experimental animals. *Eur. J. Cancer*, **29A**, 149-155
- Martin, C.A., Hockey, R.L., Hobbs, M.S.T, Armstrong, B.K. & de Klerk, N.H. (1993) Trends in survival of patients admitted to hospital for myocardial infarction in Western Australia between 1971 and 1988. *Int. J. Epidemiol.* (sous presse)
- Masfaraud, J.F., Pfohl-Lezkowitz, A., Castegnaro, M., Devaux, A., Malaveille, C. & Monod, G. (1993) Activation of benzo(a)pyrene into DNA-damaging species by liver microsomes from control and benzo(a)pyrene-treated trout: relationship with Erod activity. In: Garrigues, P. & Lamotte, M., eds, *Polycyclic Aromatic Compounds, Synthesis, Properties, Analytical Measurements, Occurrence and Biological Effects*, New York, London, Gordon & Breach, pp. 1127-1132
- McGregor, D.B., Edwards, I., Wolf C.R., Forrester, L.M. & Caspary, W.J. (1991) Endogenous xenobiotic enzyme levels in mammalian cells. *Mutat. Res.*, **261**, 29-39
- Mellempgaard, A., Møller, H. & Olsen, J.H. (1992) Diuretics may increase the risk of renal cell carcinoma. *Cancer Causes Control*, **3**, 309-312
- Mellempgaard, A., Møller, H., Jensen, O.M., Halberg, P. & Olsen, J.H. (1992) Risk of kidney cancer in analgesics users. *J. Clin. Epidemiol.*, **45**, 1021-1024
- Mirvish, S.S., Grandjean, A.C., Møller, H., Fike, S., Maynard, T., Jones, L., Rosinsky, S. & Nie, G. (1992) N-Nitrosoproline excretion by rural Nebraskans drinking water of varied nitrate content. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **1**, 455-461
- Mizoguchi, M., Naito, H., Kurata, Y., Shibata, M., Tsuda, H., Wild, C.P., Montesano, R. & Fukushima, S. (1993) Influence of aging on multi-organ carcinogenesis in rats induced by N-methyl-N-nitrosourea. *Jpn. J. Cancer Res.*, **84**, 139-146
- Møller, H. & Mellempgaard, A. (1992) Prostate cancer incidence in cimetidine users. *J. Natl Cancer Inst.*, **84**, 359-360
- Møller, H. (1992) Incidence of cancer of oesophagus, cardia and stomach in Denmark. *Eur. J. Cancer Prev.*, **1**, 159-164
- Møller, H. (1993) Clues to the aetiology of testicular germ cell tumours from descriptive epidemiology. *Eur. Urol.*, **23**, 8-15

- Møller, H., Møllegaard, A., Jacobsen, G.K., Pedersen, D. & Storm, H.H. (1993) Incidence of second primary cancer following testicular cancer. *Eur. J. Cancer*, **29A**, 672–676
- Montesano, R., Hall, J. & Wild, C.P. (1992) Alkylating agents relating to carcinogenesis in man. In: D'Amato, R., Slaga, T.J., Farland, W.H. & Henry, C., eds, *Relevance of Animal Studies to the Evaluation of Human Cancer Risk* (Progress in Clinical and Biological Research, Volume 374), New York, Chichester, Wiley-Liss, pp. 175–196
- Musk, A.W., de Klerk, N.H., Eccles, J.L., Hobbs, M.S.T., Armstrong, B.K., Layman, L. & McNulty, J.C. (1992) Wittenoom, Western Australia: a modern industrial disaster. *Am. J. Ind. Med.*, **21**, 735–747
- Musk, A.W., de Klerk, N.H., Eccles, J.L., Armstrong, B.K. & Hobbs M.S.T. (1993) Dose response relationships and predictions for mesothelioma in subjects exposed to crocidolite at Wittenoom, Western Australia. *Eur. Resp. Rev.* (sous presse)
- Nair, U.J., Friesen, M., Obe, G., Goldberg, M. & Bartsch, H. (1992) Role of lime in the generation of reactive oxygen species from betel quid ingredients. *Environ. Health Perspect.*, **98**, 203–205
- Nair, U., Obe, G., Nair, J., Maru, G.B., Bhide, S.V., Pieper, R. & Bartsch, H. (1991) Evaluation of frequency of micronucleated cells as a marker for genotoxic effects of chewing tobacco with or without betel quid. *Mutat. Res.*, **261**, 163–168
- Nair, U.J., Obe, G., Friesen, M., Goldberg, M.T. & Bartsch, H. (1992) Role of lime in the generation of reactive oxygen species from betel-quid ingredients. *Environ. Health Persp.*, **98**, 203–205
- Nikitin, A.Y., Ballering, L.A.P., Lyons, J. & Rajewsky, M.F. (1991) Early mutation of the *neu(erbB2)* gene during ethylnitrosourea-induced oncogenesis in the rat Schwann cell lineage. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **88**, 9939–9943
- Ogino, H., Ito, M., Yagyu, S., Tsuda, H., Hirono, I., Montesano, R. & Wild, C.P. (1993) Retinal degeneration induced by N-methyl-N-nitrosourea and detection of 7-methyldeoxyguanosine in the rat retina. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (sous presse)
- Olsen, J.H., Møller, H. & Frenzt, G. (1992) Malignant tumors in patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **27**, 716–722
- Omar, R.F., Rahimtula, A.D. & Bartsch, H. (1991) Role of cytochrome P-450 in ochratoxin A-stimulated lipid peroxidation. *J. Biochem. Toxicol.*, **6**, 203–209
- Piskorska, D., Sokolowski, J., Friesen, M. & Descotes, G. (1992) The synthesis and chemical properties of N-d-pentopyranosylamines, derivatives of tryptamine and tyramine. *J. Carbohydrate Chem.*, **11**, 1015–1025
- Rojas-Moreno, M., Camus, A.-M., Alexandrov, K., Husgafvel-Pursiainen, K., Anttila, S., Vainio, H. & Bartsch, H. (1992) Stereoselective metabolism of (-)-benzo(a)pyrene-7,8-diol by human lung microsomes and peripheral blood lymphocytes: effect of smoking. *Carcinogenesis*, **13**, 929–933
- Roy, M.P. & Coleman, M.P. (1992) Epidémiologie des leucémies aiguës lymphoïdes. *Rev. Epidémiol. Santé Publ.*, **40**, 323–334
- Ryan, P. (1991) Smoking and commercial airline flights in Europe. *Eur. J. Cancer*, **27**, 1348–1350
- Sasco, A.J. & Muir, C.S. (1993) Methods of oncology: epidemiology. In: Burghardt, E., ed., *Surgical Gynecologic Oncology*, Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag, pp. 87–89
- Sasco, A.J. (1993) Comparative epidemiology (lettre au rédacteur). *Epidemiology* (sous presse)
- Sasco, A.J., Paffenbarger, R.S. Jr, Gendre, I. & Wing, A.L. (1992) The role of physical exercise in the occurrence of Parkinson's disease. *Arch. Neurol.*, **49**, 360–365
- Satoh, M.S. & Lindahl, T. (1992) Role of poly (ADP-ribose) formation in DNA repair. *Nature*, **356**
- Shichino, Y., Tatematsu, M., Ohshima, H., Bartsch, H., Furihata, C. & Ito, N. (1992) Effects of hickory-smoke condensate on development of pepsinogen 1-altered pyloric glands in rats. *Food Chem. Toxicol.*, **30**, 859–864
- Talaska, G., Schamer, M., Skipper, P., Tannenbaum, S., Caporaso, N., Unruh, L., Kadlubar, F.F., Bartsch, H. & Malaveille, C. (1991) Detection of carcinogen-DNA adducts in exfoliated urothelial cells of cigarette smokers: association with smoking, hemoglobin adducts, and urinary mutagenicity. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, **1**, 61–66

- Talaska, G., Schamer, M., Skipper, P., Tannenbaum, S., Caporaso, N., Kadlubar, F., Bartsch, H. & Vineis, P. (1993) Carcinogen-DNA adducts in exfoliated urothelial cells: techniques for noninvasive human monitoring. *Environ. Health Persp.*, **99**, 289–291
- Tanaka, K., Ohshima, H., Esumi, H. & Chiba, T. (1993) Direct synaptic contacts of nitric oxide synthase immunoreactive nerve terminals on the neurons of the intracardiac ganglia of the guinea pig. *Neurosci. Lett.* (sous presse)
- Tomatis, L. (1992) Il rischio ineguale. *Arancia Blu*, No. 2, pp. 21–26
- Tomatis, L. (1992) Spartizione delle risorse, saggi clinici controllati e confidenzialità. In: *Assise Internazionale di Bioetica*, Rome (sous presse)
- Tomatis, L. (1993) Cell proliferation and carcinogenesis: a brief history and current view based on an IARC Workshop Report. *Environ Health Perspect.*, **101**, Suppl. 4 (sous presse)
- Tomatis, L. & Fishbein, L. (1993) Outdoor and indoor air pollution and cancer: an old and new problem. In: Tomatis, L., ed., *Indoor and Outdoor Air Pollution and Human Cancer* (European School of Oncology Monographs), Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag
- Tomatis, L., Kaldor, J. & Bartsch, H. (1993) The role of experimental studies in the identification of human carcinogens. In: Schottenfeld, D. & Fraumeni, J.F., Jr, eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, Philadelphia, W.B. Saunders (sous presse)
- Toraason, M., Bohrman, J.S., Elmore, E., Wyatt, G., McGregor, D., Willington, S.E. & Zajac, W. (1991) Inhibition of intercellular communication in Chinese hamster V79 cells by fractionated asphalt fume condensates. *J. Toxicol. Environ. Health*, **34**, 95–102
- Tsuda, H., Matsumoto, K., Ogino, H., Ito, M., Hirono, I., Nagao, M., Sato, R., Cabral, R. & Bartsch, H. (1993) Demonstration of initiation potential of carcinogens by induction of preneoplastic glutathione S-transferase P-form-positive liver cell foci: possible *in vivo* assay system for environmental carcinogens. *Jap. J. Cancer Res.*, **84**, 230–236
- Tyczynski, J., Parkin, D., Zatonski, W. & Tarkowski, W. (1992) Cancer mortality among Polish migrants to France. *Bull. Cancer*, **79**, 789–800
- Vainio, H. & Sorsa, M. (1991) Role of cytogenetic surveillance to assess exposure to carcinogens. In: Tardiff, R.G. & Goldstein, B.D., eds, *Methods for Assessing Exposure of Human and Non-Human Biota* (SCOPE 46. IPCS Joint Symposia 13 — SGMOSSEC 5), Chichester, New York, Wiley, pp. 309–322
- Vainio, H., Boffetta, P. & Kogevinas, M. (1993) Environmental factors of respiratory cancer. In: Cordasco, E., Demeter, S. & Zenz, C., eds, *Environmental Respiratory Diseases*, New York, Van Nostrand Reinhold (sous presse)
- Vainio, H., Husgafvel-Pursiainen, K., Anttila, S., Karjalainen, A., Hackman, P. & Partanen, T. (1993) Interaction between smoking and asbestos in human lung adenocarcinoma — Role of *K-ras* mutations. *Environ. Health Persp.* (sous presse)
- van der Tweel, I., van Noord, P.A.H. & Kaaks, R. (1993) Application of a sequential t-test in a cohort nested case-control study with multiple controls per case. *J. Clin. Epidemiol.*, **46**, 253–259
- Velema, J.P., Blettner, M., Restrepo, M. & Muñoz, N. (1991) The evaluation of agreement by means of log-linear models: proxy interviews on reproductive history among floriculture workers in Colombia. *Epidemiology*, **2**, 107–115
- Walter, S.D., Kubik, A., Parkin, D.M., Reissigova, J., Adamec, M. & Khlát, M. (1992) The natural history of lung cancer estimated from the results of a randomized trial of screening. *Cancer Causes Control*, **3**, 115–123
- Wild, C.P. & Montesano, R. (1991) Immunological quantitation of human exposure to aflatoxins and N-nitrosamines. In: Vanderlaan, M., Stanker, L.H., Watkins, B.E. & Roberts, W., eds, *Immunoassays for Trace Chemical Analysis* (ACS Symposium Series No. 451), Washington, American Chemical Society, pp. 216–228
- Zatonski, W., & Tyczynski, J., eds (1993) *Cancer in Poland, 1990*, Warsaw, National Cancer Registry

INDEX DES COLLABORATEURS EXTERIEURS

- Abbondandolo, A., 105
 Abid, L., 19
 Agudo, A., 46
 Ahlbom, A., 34,120
 Ahlborg, U., 170
 Ahnoux, A., 19
 Ahrens, W., 33,59,60
 Aiuti, F., 151
 Albuja, P.J., 22
 Alessio, L., 178
 Alihonou, E., 113
 Alonso de Ruiz, P., 109
 Alvarez, N., 154
 Andersen, A., 31,32,33
 Andrade, O., 154
 Andrieu, N., 46
 Anisimov, V.N., 180
 Anttila, S., 61
 Anwar, W., 41, 75
 Apostoli, P., 178,
 Aristizabal, N., 109,115
 Armstrong, D., 77
 Asamoto, M., 125
 Ascunce, N., 109
 Ashmore, P., 37
 Assouline, D., 89
 Astrup-Jensen, A., 32
 Augustin, J., 10
 Auquier, A., 46
 Autier, P., 33
 Axon, A.T.R., 77
 Aydemir, G., 21
 Bach, F., 4, 22
 Badger, D., 17
 Baghurst, P., 119
 Bah, E., 151
 Balzi, D., 9
 Bancel, B., 75,98
 Band, P., 33, 89
 Banda, L.T., 20
 Barcos, A., 46
 Berek, J., 156
 Barlow, L., 10
 Barricarte, A., 46
 Bassett, M., 20
 Baur, H.-J., 175
 Baverstock, K., 40
 Bayo, S., 20, 112, 113
 Bebesko, V., 40
 Becher, H., 31
 Bedwani, R., 41
 Bell, J., 89
 Bellander, T., 32
 Belli, S., 34
 Benhamou, S., 34, 59, 60
 Benito, E., 52
 Bennett, B., 10
 Benos, A., 36,
 Beral, V., 12, 37, 71
 Berger, F., 77, 128
 Bergeret, A., 36, 33
 Berglund, G., 50
 Bernar Solano, J., 37
 Bernstein, L., 9
 Berrino, F., 2,7,15,19,34,46
 Bertazzi, P.A., 31,32,36
 Berthold, F., 159
 Beska, F., 185
 Bigirimara, V., 19
 Bignon, J., 179
 Bingham, S., 46,53,55,56,168
 Biocca, M., 31
 Bjerk, J.E., 31
 Blair, A., 35
 Blettner, M., 37
 Blum, A.L., 77
 Boal, W., 33
 Bobev, D., 10
 Boeing, H., 47
 Bohlscheid, S., 47
 Bolm-Audorf, U., 35
 Bonassi, S., 35
 Boreham, J., 76
 Bornkamm, G., 56,70
 Bouchardy, C., 4, 10
 Boulos, C., 47
 Bourke, G.J., 34
 Boyle, P., 90,119,120
 Brancker, A., 9
 Brandt, H., 36
 Brandt-Rauf, P., 161
 Bratti, C., 21
 Brinton, L., 35
 Brøgger, A., 180
 Bron, D., 90
 Buende Mesquita, H.B., 31,
 47,119
 Buiatti, E., 9 46,154
 Bursch, W., 67
 Butler, R., 141
 Cali, A., 151
 Calmettes, C., 144,145
 Campbell, T.C., 76
 Cano, E., 154
 Capocaccia, R., 7
 Carpenter, L., 34,37
 Castelletto, R., 95
 Castro, D., 154
 Cederberg, C., 77
 Cerny, T., 90
 Cêtre, J.C., 60
 Chadwick, K., 40
 Cham, K., 151
 Chaouki, N., 112,113
 Chattopadhyay, P., 41
 Chen, J., 76
 Chen, V., 17
 Chen-Ji-Gang, 37,42
 Cherif, H., 19
 Cherif Mokhtar, H., 113
 Chernozemsky, I.N., 66,68,75
 Cherrie, J., 32,
 Chichareon, S., 112,113

- Chieco-Bianchi, L., 151
 Chilvers, C., 34
 Chinnock, A., 76
 Chisari, F., 107,141
 Choi, N.W., 89, 120
 Chokunonga, E., 3, 20
 Cipriani, F., 46
 Clarke, E.A., 89
 Clavel, F., 46
 Cocco, P.L., 34
 Coebergh, J.W., 7, 10
 Coggon, D., 31, 33
 Coleman, M.P., 2,3,7,16,175
 Collette, H.J.A., 47
 Columbano, A., 131
 Combaret, V., 159
 Contassot, J.-C., 161
 Cordier, S., 120,121
 Cornée, J., 51
 Correa, P., 77, 154
 Cotton, L., 46
 Cova, L., 107
 Cowper, G., 37
 Craft, A., 159
 Creppy, E., 66,67
 Crivelli, P.E., 151
 Cummings, J., 53,55,56,168,180
 Cung Tuyet Anh, 121
 Curado, M.P., 21
 Cuzick, J., 91
 Dalla-Favera, R., 70
 Dalla-Vorgia, P., 61
 Darby, S.C., 59
 Daudt, A., 113
 Davies, J., 34
 Day, N.E., 46,89
 Dayan, J., 157
 de Coninck, A., 2
 de los Rios, E., 114
 De Méo, M., 156
 De Montclos, H., 77
 de Stefani, E., 40, 95
 de Thé, G., 56, 75
 Del Mistro, A., 151
 Desai, P.B., 41
 Diallo, M., 105
 Dicato, M., 90
 Diez Sacristan, A., 37
 Dirheimer, G., 66,67
 Donato, F., 106,141
 Dorransoro, M., 46
 Douglas, A., 37
 Draper, G.J., 10,13
 Ducos-Mieral, C., 60
 Dumenil, G., 156
 Duquesnel, E., 46
 Eklöf, M., 38
 Elmstahl, S., 50
 Eluf-Neto, J., 112
 Engels, H., 38
 English, D., 90,139
 Erttmann, R., 159
 Esteban, D., 17,20,159
 Esumi, H., 73,180
 Ezratty, V., 46
 Fabry, J., 60,118
 Facchini, L., 33
 Faivre, J., 7
 Fanning, D., 34
 Ferraro, V., 32
 Feunteun, J., 146
 Fichtinger-Schepman, A.M.J., 90
 Filipe, M.I., 101
 Filippini, G., 120
 Fingerhut, M., 31
 Finkelstein, M., 33
 Fischer, G., 145
 Fitzgerald, D.J., 125
 Fix, J., 38
 Fontanière, B., 118
 Forastiere, F., 59
 Forman, D., 46,179
 Fortuin, M., 106
 Frappaz, D., 14
 Fraser, P., 89
 Fraser, R., 77
 Frentzel-Beyme, R., 32,36
 Freyer, G., 60
 Fried, M., 77
 Friedl, H., 10
 Froment, O., 161
 Fry, S., 38
 Fuensanta Gual, D., 46
 Fukuda, K., 35
 Fusco, A., 97
 Fusenig, N., 125
 Gafà, L., 46
 Galassi, C., 31
 Galceran, J., 17,19
 Gallelli, J., 156
 Gao, Y.T., 1
 Garcia-Gomez, M., 36,37
 Garton, C., 89
 Geddes, M., 9
 Gelboin, H.V., 161
 Gennaro, V., 32
 George, M.O., 151
 Georgiadis, P., 133
 Ghadirian, P., 114, 119
 Gilbert, E., 38
 Gili, M., 109
 Gindre, C., 60
 Giri, D., 41
 Gnardelis, G., 47
 Goldberg, M., 67
 Gomez, B., 46
 Gonzalez, L.C., 109
 González, C.A., 46,51,59
 Gopalan, H.N.B., 11
 Gorbunov, O.V., 102
 Goulard, H., 46
 Gravestock, S., 17
 Gray, J., 38
 Green, L., 31,38
 Greenwood, B.M., 151
 Greffe, J., 159
 Grizeau, D., 60
 Gross, G., 53
 Grossman, L., 139
 Grundmann, E., 15
 Guerrero, E., 109
 Gullberg, B., 50
 Gupta, P.-C., 61,181
 Gurevicius, R., 120
 Guyader, M., 51
 Haber, D., 143
 Hakama, M., 38,89,154
 Hakulinen, T., 2,7,15
 Hald, B., 66
 Hall, A.J., 105,106,151
 Hammouda, D., 19
 Hanai, A., 15
 Hansel, S., 156
 Hanslůwka, H., 10
 Hardell, L., 35
 Harris, C.C., 88,95
 Hasegawa, R., 107

- Hatton, F., 34
 Hayes, R., 35
 Heederik, D., 33,36
 Hemminki, K., 60,90,179
 Hémon, D., 185
 Henderson, C.J., 137
 Henneberger, P.K., 33
 Henry-Amar, M., 89,90
 Herber, R., 178
 Herity, B., 36
 Herrmann, F., 159
 Hietanen, E., 61
 Hill, C., 38,160
 Hirohashi, S., 97
 Hirsch, A., 59
 Hirvonen, A., 41
 Holly, E.A., 120
 Honkakoski, P., 137,138
 Horwich, A., 90
 Hosoda, Y., 38
 Host, H., 89
 Howe, G.R., 38,40,119,120
 Hu, M.X., 117
 Huber, W., 67
 Hutchings, S., 32
 Idstrom, J.P., 77
 Inskip, H., 151
 Iscovich, J., 9,13,95
 Israels, L.G., 156
 Ito, N., 107
 Ivanov, E., 10
 Ivanov, V., 40
 Iversen, O.H., 34,184
 Izarzugaza, I., 109
 Jambon, M., 60
 Janzon, L., 50
 Jäppinen, P., 33
 Jarvholm, B., 36
 Jayant, K., 159
 Jenker, J., 159
 Jiang, W., 95
 Jindal, S.K., 59
 Jobe, K., 151
 Johnson, E., 31
 Juliusson, G., 90
 Jutersek, A., 101
 Kaderlik, K., 165
 Kadlubar, F.F., 63,165
 Kaldor, J., 38,89,90
 Kane, M., 151
 Kaneko, M., 38
 Karaoglou, A.,
 Karjalainen, A., 61
 Karjalainen, S., 89,90
 Kashyap, S.K., 184
 Katsouyanni, K., 37,47,90
 Kauppinen, T., 31,33,34,36
 Kazantzis, G., 34
 Kellerer, A., 40
 Kendall, G., 38
 Key, T.J.A., 46
 Khaw, K.-T., 46
 Kheifets, L., 38
 Khlaf, M., 9,10
 Kieff, E., 70
 Kielkowski, D., 33
 Kiriazi, G., 47
 Kitinya, J.N., 114
 Kittelmann, B., 89
 Kjellström, T., 11
 Klimenkov, A.A., 102
 Kobayashi, Y., 90
 Kobliakov, V., 137
 Koch, M., 89
 Kolstad, H., 32
 Koulibaly, M., 114
 Kreizel, W., 40
 Kriauciunas, R., 10
 Kriek, E., 164
 Krishnan Nair, M., 159
 Krogh, V., 46
 Kromhout, D., 42
 Kromhout, H., 47
 Kulikova, L., 137
 Kurman, R., 114
 Kusters, I., 88
 Kvinnsland, S., 90
 Kyrtopoulos, S., 90
 La Vecchia, C., 42
 Lagiou, P., 47
 Laleman, G., 38
 Lambert, R., 77
 Langard, S., 36
 Langmark, F., 10,89
 Larrañaga, N., 46
 Larsson, S.A., 50
 Las Heras, L., 46
 Laudico, A., 17,20,70,158
 Laumon, B., 60
 Laura, E., 21
 Le Cao Dai, 21,121
 Lechat, M., 40
 Leclerc, A., 35
 Ledda-Columbano, G.M., 131
 Lehman, T., 88
 Levi, F., 90
 Levy, L., 3
 Lewalter, J., 88
 Likhachev, A.J., 164
 Likhtariov, I.,
 Lin, D.-X., 63
 Lind, I., 109
 Lindahl, T., 177
 Littorin, M., 31
 Lopez, A., 61
 Lopez, G., 101
 López, J., 90
 López-Abente, 46
 Lowe, Y., 151
 Lu, S.-H., 95,97
 Lundberg, I., 32
 Lunn, G., 156
 Lutz, J.-M., 10
 Lynch, H., 146
 Lyngé, E., 31,32,33,185
 MacGibbon, B.H., 38
 Macquart-Moulin, G., 51
 Magnani, C., 35
 Malker, H., 38
 Mandard, A.-M., 95
 Mann, J., 159
 Manos, M., 114
 Mansourian, B., 180
 Marceau, N., 125
 Marion, M.-J., 88,161
 Martel, P., 172
 Martin, N.C., 3,21
 Martin-Moreno, J., 90
 Martinez, C., 7,46
 Martos, C., 109
 Massano-Cardoso, S., 37
 Massué, J.P., 40
 Mathew, B., 159
 Mathews, J.D., 31
 Mathieu, P., 159
 Matko, I., 101
 Matos, E., 9

- Mauchaza, B., 20
 Mavrika, P., 47
 Maximilien R., 34
 Maya, A.L., 17
 McCredie, M., 120
 McMichael, A.J., 119
 McNeil, J., 120
 McVie, G.J., 180
 Meijer, C., 112
 Mendes, A., 59,60
 Mendy, M., 151
 Ménégos, F., 2,15,16,120
 Merabishvili, V., 10,40
 Merler, E., 35
 Merletti, F., 33,59,60
 Michaelis, J., 10
 Milhavet, M., 156
 Miller, A.B., 119
 Miller, B., 35
 Miller, J., 161
 Mirra, A.-P., 4
 Miyake, H., 33
 Modan, B., 120
 Modigliani, E., 144
 Möhner, M., 10
 Mohr, U., 67
 Molko, D., 167
 Monaco, A., 143
 Morabia, A., 36
 Moreno, V., 52,104
 Moreo, P., 109
 Moser, M., 38
 Moulin, J.J., 34
 Moulinier, B., 77
 Mueller, B., 120
 Muir, C.S., 1,2,15,16
 Muirhead, C., 38,40
 Mulet, M., 52
 Munson, M.-L., 158
 Nageotte, A., 157
 Nandakumar, A., 20,41
 Narod, S., 144,145,146
 Natarajan, A., 90
 Navarro, C., 20,46,109
 Neal, F., 89
 Neal, G.E., 106
 Needham, L., 31
 Nelson, D.L., 143
 Neuberger, M., 31,36
 Newton, R., 71
 Ngelangel, C., 158
 Ngendahayo, L., 19,71
 Ngilimana, P.-J., 20,71
 Nguyen Chen Hung, 21,121
 Nikolov, I., 66,68
 Niravong, M., 46
 Nishihira, T., 97
 Noble, B., 2
 Nordberg, G., 34,78
 Nouhou, H., 20
 Nyathi, C., 184
 Oakes, S., 46
 Obrador, A., 52
 Odartchenko, N., 172,180
 Okeanov, A., 40
 Oliver, W.E., 101,154,158
 Olsen, J.H., 32
 Orfila, J., 109
 Osman, J., 31,37
 Otter, R., 2,15
 Owor, R., 20
 Palacio, V., 115
 Palli, D., 46
 Pangalis, S., 90
 Pannett, B., 32
 Park, S.S., 161
 Partanen, T., 32,36
 Partensky, C., 128
 Pasanen, M., 138
 Pasquet, M., 46
 Pasternack, B., 50
 Pearce, N., 31,181
 Pedersen, D., 89
 Peeters, P., 47
 Pelkonen, O., 138
 Pelkonen, P., 138
 Pellerin, P., 38
 Pellinen, P., 138
 Peracchia, A., 95
 Peraza, S., 154
 Percy, C., 16
 Peri, Li, 95
 Peris-Bonet, R., 120
 Pershagen, G., 59
 Persson, B., 33
 Peters, D., 89
 Petkova-Bocharova, T., 66
 Peto, J., 114
 Peto, R., 61,76
 Pettersson, F., 89
 Pfaffli, P., 32
 Pfohl-Leszkowicz, A., 67
 Pham, H.A., 3,21,70
 Pheby, D., 15
 Philip, T., 159
 Phillips, D.H., 165,178
 Picot, A., 157
 Plasència, A., 104
 Plato, N., 32
 Plesko, I., 10,90,185
 Pleven, C., 157
 Pobel, D., 51
 Polack, A., 56
 Polychronopoulos, E., 47
 Pompe-Kirn, V., 10,36,101
 Powell, J., 1
 Preston-Martin, S., 35,75,120
 Prior, P., 89
 Prisyazhniuk, A., 40
 Puig Tintoré, Ll.M., 114
 Puribahat, S., 103
 Qing, L., 117
 Quifros, J.R., 46
 Rafaël, M., 121
 Rahu, M., 10
 Rajewsky, M.F., 161
 Ramachandran, C.R., 19
 Randell, P., 83
 Raphaël, M., 69
 Rautio, A., 138
 Raymond, L., 10
 Reyes, L., 3
 Reyes, M.G., 158
 Reznikoff, C.A., 125
 Riaboukhine, I., 40
 Ribes, J., 104
 Ridgway, O., 56
 Rilke, F., 90
 Rios Dalenz, J., 21,114
 Rivera-Pomar, J.M., 121
 Rizzetto, M., 151
 Robert, E., 14
 Robertson, R.L., 151
 Robinson, C., 35
 Robles, E., 158
 Rocchi, C., 41
 Rodella, S., 35

- Rolón, P.A., 95,112,114,121
 Roman, E., 37
 Romeo, G., 143
 Roscoe, R., 35
 Rouleau, G., 145
 Rousselin, X., 157
 Rowland, I., 53
 Roy, P., 90
 Ruiz, B., 77
 Rumney, C., 53
 Ruol, A., 95
 Ryan, P., 120
 Rytömaa, T., 38
 Sahin, S., 21
 Sallsten, G., 36
 Salmon, L., 38
 Sanchez, V., 154
 Sansone, E.B., 156
 Sant, M., 7
 Santamaria, M., 109
 Sarfaty, G., 20
 Sarjadi, 114
 Satgé, D., 14
 Schiffers, E., 2,15
 Schiffman, M. 114
 Schilling, F., 159
 Schneider, A., 114
 Schneider, T., 32
 Schuler, D., 10
 Schüler, G., 38
 Schulte-Hermann, R., 67
 Schut, H.A.J., 165
 Sciortino, V., 118
 Sedkackova, E., 90
 Seitz, G., 38
 Seniori-Costantini, A., 35
 Shah, K.V., 109
 Sherman, M., 114
 Shore, R.E., 38,50
 Sidransky, D., 122
 Siegrist, H.H., 77
 Sierra, R., 76
 Siméon, M., 156
 Simonato, L., 32,60,59,90
 Sindikubwabo, B., 20,71
 Sinnaeve, J., 10,40
 Sitas, F., 19
 Skare, J., 143
 Skinner, M.E.G., 3
 Smith, P., 37
 Sobala, G., 77
 Somers, R., 90
 Somoilov, D., 137
 Sontipong, S., 3,21
 Soskolne, C., 33
 Soussi, T., 97
 South, D., 32
 Sportouch, M.H., 156
 Sreedevi, N., 159
 Sriamporn, S., 3,21,70,104
 Sriplung, H., 3, 21
 Srivatanakul, P., 103,105,106
 Staneczek, W., 89
 Steenland, K., 34
 Stellman, S., 35, 117,121
 Stenbäck, F., 138
 Stern, F., 35
 Stiller, C.A., 13
 Storm, H.H., 2,10,15,17,40,89
 Storm-Mathisen, I., 159
 Stovall, M., 89
 Sunyer, J., 33
 Suschetet, M., 172
 Sutcliffe, S.B., 89
 Svane, O., 36
 Swann, P., 133
 Swenberg, J., 161
 Swerdlow, A.J., 2,15,40,90
 Swierenga, S.H.H., 125
 Szadkowska-Stanczyk, I., 33
 Szeszenia-Dabrowska, N.,
 35,36,42
 Tafur, L., 109,114, 115
 Talaska, G., 63
 Talaver, B., 20
 Tarkowski, W., 9,10
 Teppo, L., 32
 Terracini, B., 14,46,180
 Teschke, K., 33
 Tessier, C., 34
 Teyssie, A.R., 114
 Thériault, G., 33
 Thomas, G., 122,145
 Tirmarche, M., 34,37
 Tolochka, G., 40
 Toniolo, P., 50
 Tormo, M.-J., 46
 Torrent, M., 46
 Torroella, M., 114
 Touray, J.C., 179
 Trédaniel, J., 59
 Trépo, C., 161
 Trichopoulos, D., 59,61
 Trichopoulou, A., 47
 Tsuda, H., 131
 Tsuji, S., 143
 Tulinius, H., 2,15
 Tumino, R., 46
 Turesky, R., 53
 Tuyns, A., 16
 Tyczynski, J., 9,10
 Valaora, A., 47
 Van den Berghe, H., 36
 van Leeuwen, F., 34,90
 Van Oosterom, A., 34
 Vanderlaan, M., 165
 Varghese, C., 41
 Vatanasapt, V., 3,21,104
 Vatten, L., 90
 Vaughan, T., 35
 Vazquez, S., 115
 Verdecchia, A., 7
 Verdu, E., 77
 Viani, F., 77
 Victora, C., 95
 Vila Tapia, A., 114
 Viladiu, P., 109
 Vineis, P., 46,63,88
 Vivas, J., 101,154
 Voelz, G.L., 38
 Vogel, E., 92
 Vonka, V., 109
 Vutuc, G., 59
 Wabinga, H., 3,114
 Wahren, B., 109
 Wahrendorf, J., 47,120,175
 Walboomers, J., 112
 Walewski, J., 90
 Walker, A.M., 119
 Wang, Q.S., 3,
 Wärngard, L., 170
 Watanabe, S., 181
 Weatherhead, E., 11
 Weinstein, I.B., 95
 Welch, A., 46
 Westerholm, P., 32
 Whittle, H., 105,106,153

Wichmann, H., 59,60
Wiggs, L., 38
Wild, P., 33
Willecke, K., 127
Wilson, S., 7
Winck, C., 59,60
Winter, P., 32

Wolf, C.R., 68,106,137
Wong, O., 35
Wu, Y., 76
Yilmaz, A., 172
Yoshimura, T., 38
Zajdela, F., 157

Zanetti, R., 16
Zarén, B., 89
Zaridze, D., 36,40,181
Zatonski, W., 9,114,119
Zeng, Y., 75
Zheng, W., 35

INDEX DES MATIERES

- ABP (Voir 4-Aminobiphényle)**
Accords de Recherche conclus avec diverses institutions, 215–227
13-Acétate de 12-O-tétradécanoylphorbol (TPA), 56, 125, 126, 134
Acétochlor, 29
Acide chlorhydrique, 23, 24
Acide thiazolidine 4-carboxylique (TCA), 74
Acides, brouillards d' (Voir Expositions professionnelles)
Adduits (Voir ADN, adduits)
Administration et des Finances, Division de l', 205, 208
ADN,
 adduits, 161–166, 179
 aflatoxine-ADN, 105, 106, 107, 108
 analyse par postmarquage, 56, 62, 63–64, 161–165, 166, 178–179
 avec le chlorure de vinyle, 161–163
 avec des amines hétérocycliques, 63, 164–165
 avec des composés *N*-nitrosés, 164
 colonnes d'immunoaffinité, 91, 163, 166–167
 dans le tissu pulmonaire de fumeurs, 61, 165
 dans l'urine de fumeurs, 61, 63, 164
 de méthylation, 91–92, 133, 140–141, 163–164
 dépistage, 145, 146, 148
 du cisplatine et de l'ADN, 90–91
 et ochratoxine A, 67 (Voir aussi **Cytochrome P450**)
 formation après chimiothérapie, 90–91, 164 (Voir aussi **Bases alkylées**)
 encapsulation, 55 (Voir aussi **Microcapsules**)
 lésions, 81–93
 à la suite de l'exposition aux AF et au VHB, 105–106
 à la suite d'une chimiothérapie, 90–91
 par oxydation, 72, 74
 provoquées par des composants alimentaires, 53
 provoquées par des composés *N*-nitrosés, 74
 Voir aussi supra et Mutations
 réparation, 81, 91, 93, 134, 139–142, 161, 162, 177–178
 virus du papillome humain, 110
Aflatoxines
 adduits aflatoxine-ADN (Voir ADN, adduits)
 contamination alimentaire, 45, 104, 166
 et cancer du foie, 103–109
 et mutations du gène p53, 107
 et virus de l'hépatite B, 103, 104, 106, 107
 évaluation dans les *Monographies*, 25, 26
 exposition, 104, 105, 106, 153
 métabolisme des, 106–109, 137, 138
Afrique du Sud, 18, 19
Afrique,
 cancers liés au VIH, 3, 12, 71
 cancer du sein chez l'homme, 118
 immigrants d', 10
 incidence du cancer, 3
 infection à VHB, 28–29
 neuroblastome, 13
 registres du cancer, xvi, xviii, xx, 19–20
 tabagisme, 61
 (Voir aussi les différents pays)
Alcool
 épreuves de cancérogénicité (Voir **Ethanol**)
 et cancer côlorectal, 52
 et cancer de l'œsophage, 45, 95
 et cancer du pancréas, 119
 tabac et, 95, 122 (Voir aussi **Cancer des voies biliaires, du pancréas et de la cavité buccale**)
Algérie, 18, 19, 144
Alimentaires, facteurs, xx, xxi, 45–57, 179–180
 aflatoxines (Voir **Aflatoxines**)
 amines aromatiques, 25, 27, 45, 53, 63, 64
 et cancer de l'encéphale, 120
 et cancer du sein, 50, 117
 et chimioprévention, 55, 101, 154–155
 et cancer côlorectal, 51, 52, 53–55, 165, 168
 et cancer du rhinopharynx, 56, 69, 71, 75
 et cancer du pancréas, 119
 et cancer de l'estomac, 45, 51, 76, 77, 78, 101, 154
 et piégeage par microcapsules, 53–56
 études prospectives, 45–48, 50–51
 mycotoxines, 25, 45, 166
 inhibiteurs de nitrosation, 75, 120
 questionnaires, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 71, 101, 117, 155
Aliments
 aflatoxines présentes dans les, 29, 45, 166
 mycotoxines, 25, 45, 166
 salés, 25, 26, 51, 56, 71, 78
 tableaux de composition des, 47, 48
Alkyladénines, 163, 164, 165, 167 (Voir aussi 3-Méthyladénine)
Alkylguanines, 92, 93, 140, 166, 167, 169 (Voir aussi Méthylguanines)

- Alkyltransférases, enzymes**, 140–141
- Allemagne**,
cancers professionnels, 31, 39
col utérin, 114
nutrition et cancer, 47–48
ochratoxine, 67
République démocratique allemande, atlas, 6
tumeurs de l'encéphale, 121
- Amérique du Sud** (*Voir les différents pays*)
- Amiante**, 40, 60, 61, 62, 194
- Amines aromatiques hétérocycliques** (*Voir IQ, MeIQ, MeIQx, PhIP*)
- 4-Aminobiphényle (ABP)**, 63, 169
- 2-Amino-1-méthyl-6-phénylimidazo[4,5-*b*]pyridine (PhIP)**,
adduits d'ADN, 63 (*Voir aussi* ADN, adduits)
évaluation de la cancérogénicité, 25, 26
lésions de l'ADN, 63
mutagénicité, 63, 65
piégeage par microcapsules, 53, 54, 58
surveillance de l'exposition, 165, 169
- 2-Amino-3,4-diméthylimidazo[4,5-*f*]quinoline (MeIQ)**, 25, 63
- 2-Amino-3,8-diméthylimidazo[4,5-*f*]quinoxaline (MeIQx)**, 25, 63
- 2-Amino-3-méthylimidazo[4,5-*f*]quinoline (IQ)**, 25, 26, 53, 54, 58, 63
- Analyse**
de la PhIP, 53–55, 63, 165
des adduits de l'ADN (*Voir* ADN, adduits)
des bases alkylées, 163–164, 166–167
des composés *N*-nitrosés, 45, 76, 77, 78, 167–168
des mycotoxines, 166
- Anti-acides, médicaments**, 77
- Anticorps**
dirigés contre *Helicobacter pylori*, 77, 101
dirigés contre la protéine p53, 97
dirigés contre la synthétase du monoxyde d'azote, 73
dirigés contre le virus de l'hépatite B, 151–154
dirigés contre le virus du papillome humain, 112, 113
dirigés contre les connexines, 170–171
dirigés contre *Opisthorchis viverrini*, 105
dirigés contre *Taxoplasma gondii*, 121
monoclonaux dirigés contre les 3-alkyladénines, 163
monoclonaux dirigés contre les cytochromes P450, 62, 162
- Antinéoplasiques, agents** (*Voir* Chimiothérapie)
- Apoptose**, 70, 132, 133
- Arec, noix d'** (*Voir* Bétel, noix de)
- Argentine**, 9, 18, 21, 95, 114
- Arginine**, xx, 73, 74, 79, 81
- Aryl-hydrocarbure-hydroxylase (AHH)**, 62, 168
- Ascorbique, acide** (*Voir* Vitamine C)
- Asphalte, vapeurs d'**, xvii, 36
- Association internationale des registres du cancer**, 15
- Atlas du cancer**, 6
en europe centrale, 6
- Australie**,
cancer cutané, 84, 139–140
exposition aux herbicides, 31
immigrants, 9, 10
travailleurs des industries nucléaires, 39
tumeurs de l'encéphale, études sur les, 120–121
- Autriche**, 31
- Bactéries**,
colonisation gastrique, 77 (*Voir aussi Helicobacter pylori*)
formation d'adduits de l'ADN, 63, 165
réduisant les nitrates, 77
- Balkans, néphropathie endémique** (*Voir* Néphropathie)
- Barbiers** (*Voir* Expositions professionnelles)
- Base de données sur l'incidence et la mortalité par cancer en Europe** (*Voir* EUROCIM)
- Bases alkylées**, 92–93, 163–164, 166–167
- Belgique**, 39, 51, 52, 178
- Benzo[*a*]pyrène**, 36, 55, 58, 65, 165, 166, 168
- Béryllium**, xviii, 25, 26, 28
- Bétel, noix de**, 104, 105, 122
- Bibliographique, système de recherche**, 187–188
- Bibliothèque**, 187–188
- Bière**, 52
- Biliaires, cancer des voies** (*Voir* Cancer des voies biliaires)
- Biologie, personnels des laboratoires de recherche en** (*Voir* Personnels)
- Bismuth, sels de**, 155, 156
- Boissons**
alcooliques (*Voir* Alcool)
très chaudes, 95, 99 (*Voir aussi* Maté)
- Bolivie**, 21
cancer du col, 21, 114
- Bouche** (*Voir* Cancer de la cavité buccale)
- Bourses de formation à la recherche**, 180–183
- Brésil**, xvii
cancer de l'œsophage, 95
cancer du col utérin, 112, 113, 114
enregistrement du cancer, 21
et situation sociale, 4
immigrants, 10
travailleurs des aciéries, 40

- Brouillards d'acides** (*Voir Expositions professionnelles*)
- Buccale, cavité** (*Voir Cancer de la cavité buccale*)
- Bulgarie**, 66, 67, 68, 75
- Burkitt, lymphome de (LB)** (*Voir Lymphome*)
- Burundi**, 19, 71
- 1,3-Butadiène**, 23, 24
- Cadhérine**, 126, 172
- Cadmium**, xvii, 25, 27, 28, 177, 178, 180
- Café**, 63, 119
- Caféine**, 55, 62, 63
- Caféique, acide**, 25, 26
- Canada**,
 Association internationale des registres du cancer, 15
 cancers professionnels dans les pays industrialisés, 31
 Etat membre du CIRC, xi
 étude sur le cancer du col utérin, 114
 études sur les tumeurs de l'encéphale, 120, 121
 immigrants, 9
 personnels des laboratoires de recherche (*Voir Personnels*)
 travailleurs des industries nucléaires, xvii, 38, 39, 40
- Cancer** (*Voir aussi les différentes localisations et Tumeurs*)
 cartographie, 6
 dépistage (*Voir Dépistage*)
 deuxièmes, 82, 89–91, 118
 impact mondial, 4–6
 incidence (*Voir Incidence du cancer*)
 prévention, 42, 81, 103, 119, 151–160, 179 (*Voir aussi Chimio-prévention*)
 registres (*Voir Registres du cancer*)
 survie, xvi, 4, 5, 6, 7, 98, 112, 118
 tendances, 7, 12
- Cancer colorectal**
 et alimentation, 51, 52, 53
 incidence, 4
 lignées cellulaires, 126
 mutations du gène p53, 95
- Cancer cutané**, xiv, xvii, 4, 11, 24–25, 29, 82, 83, 84, 85, 86, 95, 121, 132, 133, 140
 et exposition aux UV, 11, 24, 83–84, 132, 139
 mutations génétiques, 82–85, 132
- Cancer de l'endomètre**, 90, 118
- Cancer de l'estomac**, 101–102
 altérations des gènes, 101
 chimio-prévention, 154
 dépistage, 158
 et alimentation, 51, 52, 101
 et composés *N*-nitrosés, 74, 75, 76, 77
 et *Helicobacter pylori*, 75, 101
 incidence, 4
 lésions précancéreuses de l', 74–75, 101, 154
- Cancer de l'ovaire**
 élément génétique, 146–148
- Cancer de l'oesophage**, 95–101
 et composés *N*-nitrosés, 76
 et consommation de maté, 45, 95 (*Voir aussi Boissons*)
 et facteurs environnementaux, 3
 et lésions thermiques, 95, 99
 et mutations du gène p53, 85–86, 96, 98–99
 mutations des oncogènes, 85–86, 95, 97–99
 pays en développement, 4
- Cancer de la cavité buccale**, 35, 37, 122
- Cancer de la fosse nasale et du sinus**, 31, 35, 37, 138
- Cancer de la prostate**, 3, 4, 10, 27
- Cancer de la thyroïde**, 13, 31, 142, 144–145, 188
- Cancer de la vessie**, 3, 25, 37, 42, 79, 88, 90
 en Egypte, 41,
 chez les coiffeurs et barbiers, 25
 et infections bactériennes, 79
 et inflammation, 79
 mutations du gène p53, 88
 et *Schistosoma*, 41, 74
- Cancer des voies biliaires**, 21, 74, 107, 119–120
- Cancer du col utérin**
 comportement sexuel masculin, 112
 dépistage du, xxi, 159
 facteurs environnementaux, 3
 incidence, 3, 4
 infections bactériennes, 79
 infection par le virus du papillome humain, xviii, 69, 109–116, 178
 lié au VIH, 71
 lignées cellulaires, 127
 mutations du gène p53, 112
- Cancer du côlon**
 CIRC, 125, 126
 enzymes de réparation de l'ADN, 142
 et alimentation, 52, 53, 165
 et synthétase du monoxyde d'azote, 73, 75
 incidence, 4
 mutations du p53, 168
 polypes, 52
- Cancer du foie**, 103–109
 angiosarcome, 87, 88, 163
 cholangiocarcinome, 74, 104
 communication intercellulaire par les canaux de jonction, 128–132
 et aflatoxines, 45, 105, 138, 179
 et chlorure de vinyle, 87, 88, 162
 et connexines, 125, 130, 131, 170
 et cytochrome P450, 137

- Cancer du foie** (suite)
 et virus de l'hépatite B, 28, 69,
 103–104, 151–153
 et virus de l'hépatite C, 29
 et virus de l'hépatite D, 29
 et mutations d'oncogènes, 87
 prévention, 151
 capacité de réparation de l'ADN, 140
 cirrhose, 75, 104
 douve (*Voir Opisthorchis viverrini*)
 lignée cellulaire, 125
 traumatisme hépatique, 73, 74, 107, 131, 138
- Cancer du pancréas**, 34, 75, 91, 119
- Cancer du poumon**
 adduits de l'ADN, 164
 après une maladie de Hodgkin, 90
 chez les travailleurs de l'industrie des fibres
 minérales artificielles, 33
 en Afrique, 61
 et exposition à des brouillards et vapeurs
 d'acides, 26
 et exposition au béryllium, 26
 et exposition au cadmium, 27
 et exposition au mercure, 36–37
 et tabagisme, 4–5, 61–62
 et tabagisme passif, 59–60
 incidence, 4
 chez les non-fumeurs, 59–60
 niveaux enzymatiques chez les malades, 61–62
 susceptibilité individuelle, 59, 60
- Cancer du rhinopharynx**, xvii, xviii, xix, 35, 56, 69,
 70, 75
- Cancer du sein**, 116–118
 chez l'homme, 117
 dépistage, 158
 et alimentation, 50
 étude génétique, 146–148
 incidence, 4, 118
 rôle des oncogènes cellulaires, 172
 rôle des hormones, 117
- Cancer du testicule**, 13, 31, 90
- Cancer Incidence in Five Continents**, xvi, xxi, 1, 2, 4,
 7, 17, 19, 20, 21, 22, 176, 177
- Cancers du nouveau-né**, 14
- Cancérogenèse**
 mécanismes de la, 125–136
 multigénération, 124–125
 transplacentaire, 29, 120, 124–125
- Cancérogènes**
 déchets, 156
 identification et d'évaluation, Service d',
 205–208
 mesure de l'exposition (*Voir Analyse*)
 métabolisme (*Voir Métabolisme*)
 non génotoxiques, 170–173
 piégeage, 53–56
 pouvoir, 92–93
 sécurité dans la manipulation des, 156–158, 184
- Cancérogènes de l'environnement et des facteurs
d'hôte, Service des**, 203, 208
- Cancérogénicité non génotoxique**, 170–173
- Cancérogénicité, épreuves de**, 29, 175–176, 177
- CANREG, système micro-informatique**, 18–19, 20,
 21
- Carcinome hépatocellulaire (CHC)** (*Voir Cancer du
foie*)
- Carcinome médullaire de la thyroïde (CMT)** (*Voir
Cancer de la thyroïde*)
- β-carotène**, xxi, 154–155
- Cartographie génétique**
 de la néoplasie endocrinienne de type 2 (NEM
 2), 144–145
 de la neurofibromatose de type 2, 145–146
 du cancer du sein, 146–148
 du syndrome lymphoprolifératif lié au
 chromosome X, 143–144
- Cellulaire** (*Voir aussi Lignées cellulaires*)
 communication (*Voir Communication
intercellulaire*)
 molécules d'adhérence, 126, 172
 prolifération, 74–75, 81, 98, 127, 131–134
- Cellule(s)**
 BALB/c 3T3, 82, 126–127, 128, 170
 lymphocytes, 51, 70, 73, 105, 140, 163, 165, 188
 transformées (*Voir Transformation*)
- Champs magnétiques, exposition aux**, 29, 121
- Chercheurs en visite et stagiaires**, 209–214,
 235–239
- Chimioprévention**, 154–156, 168
- Chimiothérapie**
 agents chimiothérapeutiques
 alkylants, 164, 176
 anti-cancer, 82, 90–91, 156–157, 164
 métabolisme (*Voir Métabolisme*)
 photochimiothérapie, 24
 lésions de l'ADN causées par une, 90, 91 (*Voir
aussi ADN, lésions*)
 risques de la, 82, 89, 90
- Chine**, xvii, xix,
 canards de Pékin, 107
 cancer de l'œsophage, 76, 96, 97
 cancer du rhinopharynx, 56, 75
 cancer du sein, 117
 études sur la nitrosation, 75, 76
 incidence du cancer, 56
 industrie du caoutchouc, 42
 industrie textile, 37

- infestation à *Schistosoma japonicum*, 75
 région de Kouang-Si, 75
 registres du cancer, 3
 Shanghai, 75
 Tianjin, 3
- Chlamydia**, 110
- Chlorure de vinyle (CV)**, 87, 88, 103, 161, 162, 163
- Choc thermique**, 132, 133
- Cholangiocarcinome (Voir Cancer du foie)**
- Chromosome**
 aberration chromosomique, 105, 145
 gène du cancer du sein, 116, 147
 gène de la neurofibromatose de type 2, 145–146
 microsatellites, 102
 syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X, 142, 143
- Cisplatine**, 82, 90, 91, 157
- Classification internationale des maladies (CIM)**, 2, 35
 conversions, 16, 17, 19
 dixième révision, 17
 -Oncologie, 16, 17, 19
- Clofibrate**, 170, 171
- Coiffeurs (Voir Expositions professionnelles)**
- Col utérin (Voir Cancer du col utérin)**
- Côlon, cancer du (Voir Cancer du côlon et Cancer colorectal)**
- Colombie**, 74–75, 109–112, 114, 115, 116
 cancer du col, 109–116
 registre du cancer, 18
- Colorants de coiffure**, 25, 27 (*Voir aussi Expositions professionnelles*)
- Communauté européenne**, 40
 Action concertée de la CEE sur la réparation de l'ADN, 177–178
 atlas de la mortalité par cancer dans la, 6, 7, 8
 étude de la leucémie chez l'enfant, 10–11
 étude sur l'alimentation et le cancer, 45–50, 51
 législation anti-tabagique, 61
 programme "L'Europe contre le cancer", 15, 45, 175, 180
 registres du cancer dans la, 2, 15–16
 survie dans les populations de la, 7
 symposium sur la biopersistance des fibres et minéraux inhalables, 179
 tendances du cancer, 8
- Communication intercellulaire par les canaux de jonction (CICJ)**, 103, 125–136, 170–173
- Comportement sexuel**, 111–112
- Composés N-Nitrosés**, 75–78 (*Voir aussi ADN, lésions*)
 adduits de l'ADN, 164
 analyse des (*Voir Analyse*)
 dans le suc gastrique, 77, 78, 168
 et cancer de l'estomac, 101
 et cancer de l'oesophage, 76
 et tumeurs de l'encéphale, 120, 121
 formation (*Voir Nitrosation*)
- Composés polyhétérocycliques, destruction de**, 156
- Connexine**, 102, 125–133, 170, 172
- Conseil de Direction du CIRC**, 191–196
- Conseil scientifique du CIRC**, 197–200
- Contraceptifs oraux**, 111, 112, 117
- Costa Rica**, 21, 76, 156, 159
- Coumarine**, 138
- Cours**, 157, 184–185
- Côlorectal, cancer (Voir Cancer colorectal)**
- Côte d'Ivoire**, 18, 19
- Criblage de génothèques (Voir ADN, dépistage)**
- Croissance**,
 facteurs de, 128, 147
 épidermique, 95, 97
- Cycline D1**, 95, 97
- Cytochrome P450**
 activation du CV par oxydation, 162
 isozymes du, 61, 137–138
 métabolisme de l'aflatoxine (*Voir Aflatoxines*)
 métabolisme de l'ochratoxine, 68 (*Voir aussi Métabolisme*)
 métabolisme des HAP, 61 (*Voir aussi Métabolisme*)
 métabolisme des nitrosamines, 137 (*Voir aussi Métabolisme*)
 rôle dans la cancérogenèse, 137
- Cytomégalo virus**, 110
- Cytostatiques, médicaments**
 dégradation, 156–158, 184
 sécurité dans la manipulation, 184
 (*Voir aussi Chimiothérapie*)
- Danemark**
 cancer des voies urinaires, 67
 données en provenance du, 2
 Etat-membre du CIRC, xi
 études sur les cancers professionnels, 31, 32
 Registre danois du cancer, 16, 19, 185
- DDT**, 170, 171
- Denrées alimentaires salées (Voir Aliments)**
- Deuxièmes cancers après chimiothérapie (Voir Chimiothérapie)**
- Débrisoquine**, 68, 106
- Déchets cancérogènes (Voir Dégradation des déchets cancérogènes)**
- Dégradation des déchets cancérogènes**, 156, 157
- Dépistage**, 15, 142
 de la néoplasie endocrinienne multiple, 144
 de lésions colorectales, 52
 du cancer de l'estomac, 101, 154, 158, 159

- du cancer du col utérin, 109, 111, 158, 159
 du cancer du sein, 45, 46, 50, 117, 146, 148, 158
 du cancer intestinal, 156
 du cholangiocarcinome, 104
 du neuroblastome, 159
 par analyse de l'ADN, 145, 146, 148
- Diabète, 119**
- Diéthyle, sulfate de, 23, 24, 92**
- Diéthylstilbestrol, 29**
- Diisopropyle, sulfate de, 23, 24**
- Diméthylanilines, 27**
- 7,12-Diméthylbenz[a]anthracène (DMBA), 82, 83, 124**
- 1,2-Diméthylhydrazine, 91, 92, 141, 168**
- Dioxines, 21, 23, 31, 121, 122**
- Dioxyde d'azote, 73**
- Dioxyde de soufre, 23, 24**
- DMBA (Voir 7,12-Diméthylbenz[a]anthracène)**
- Eclairage fluorescent, 24, 25**
- Egypte, 41, 75, 105**
- Encéphale, tumeurs de l' (Voir Tumeurs de l'encéphale)**
- Endomètre, cancer de l' (Voir Cancer de l'endomètre)**
- Enfant**
 cancer de l'estomac, 76, 77
 cancers de l', 13–14
 cancers du nouveau-né, 14
 immunodéficience d'origine génétique, 69
International Incidence of Childhood Cancer, 2ème édition, 13
 lésions hépatiques, 106, 152
 leucémie, 10–11
 lymphome, 10–11
 maladie de Hodgkin chez l'enfant, 13
 neuroblastome, 13
 sarcome des tissus mous, 13
 tabagisme, 60
 tumeurs des os chez l', 13
 tumeurs de l'encéphale chez l', 13, 120, 121
 vaccination contre l'hépatite, 151, 152
- Enzymes (Voir aussi les différentes enzymes)**
 cancérigène-métabolisantes, 106, 107, 137–138
 (Voir aussi Métabolisme)
- Epices, 56**
- Epidémiologie analytique, Service d', 202, 207**
- Epidémiologie descriptive, Service d', 203, 207**
- Epidémiologie du cancer**
 cours en, 184–185
 dans les pays de langue latine, 16
 moléculaire, 179
Répertoire des recherches en cours en, 175
- Epstein-Barr, virus d' (VEB) (Voir Virus d'Epstein-Barr)**
- Espagne,**
 cancer du col utérin, 109, 110, 111, 113
 Catalogne, 51, 104
 études sur l'alimentation et les polypes colorectaux à Majorque, 52
 études sur les causes professionnelles, 37, 38, 39
 nutrition et cancer, 46, 51
 tumeurs de l'encéphale, 120
- Estomac, cancer de l' (Voir Cancer de l'estomac)**
- Etats-Unis d'Amérique**
 études sur les tumeurs de l'encéphale, 121–122
 immigrants, 9
National Institute of Environmental Health Sciences, 31, 179
National Institutes of Health, 53, 55, 56, 168
 personnels des laboratoires de recherche en biologie, 34
 travailleurs des industries nucléaires, 38, 39, 40
 travailleurs exposés aux herbicides, 31
 Académie des Sciences, 38
- Ethanol, 29 (Voir aussi Alcool)**
- Ethéno-adduits, 161, 162, 163**
- Etudes familiales, 52, 145, 146, 147, 148**
- Etudes sur le terrain et d'intervention, Service des, 203, 207**
- Etudes, bourses d' (Voir Bourses de formation à la recherche)**
- EUROCIM, 2, 16**
- Europe centrale, atlas du cancer en (Voir Atlas du cancer)**
- Ewing, sarcome d' (Voir Enfant, tumeurs des os)**
- Exposition, mesure de l' (Voir Analyse)**
- Expositions professionnelles, xvii, 25, 31–44, 184**
 au Brésil, xvii
 au Canada (Voir Nucléaire, industrie)
 au Royaume-Uni (Voir Nucléaire, industrie)
 aux Etats-Unis d'Amérique (Voir Nucléaire, industrie)
 benzidine et colorants analogues, 88
 brouillards et vapeurs d'acides, xvi, 23, 24, 29
 chlorure de vinyle, 88, 163
 coiffeurs et barbiers, xviii, 25, 27
 en Chine, xvii, 3
 en Egypte, xvii
 en Inde, 41
 en Pologne, xvii
 en Russie (Voir Tchernobyl)
 en Uruguay, xvii, 40
 herbicides, 21, 31, 121 (Voir aussi Viet Nam)
 industrie des fibres minérales artificielles, 32
 industrie du bois, 35, 41–42
 industrie du caoutchouc, 32, 41–42

- industrie du cuir, 35
- industrie du papier et de la pâte à papier, 33
- industrie textile, 37
- industries nucléaires, 38, 39, 40
- laine de roche/laine de laitier, 33
- manufacture de papier, 33
- manufacture de textile, 37
- mercure, 28, 34, 36, 37
- plomb, 34–35
- recherche biologique, 34–35
- styrène, 31–32
- travailleurs des aciéries, 40
- travailleurs du verre, 25, 26, 27
- Facteur de croissance transformant (TGF)**, 128
- Facteurs endocriniens** (*Voir Cancer du sein, rôle des hormones*)
- Facteurs génésiques**, 117
- Fédération de Russie**, 29, 36, 37, 40, 102
 - Union des Républiques socialistes soviétiques
 - atlas du cancer dans l', 6
- Fibres alimentaires**, 53–56, 119
- Fibres minérales**, 32–33, 179 (*Voir aussi Amiante*)
- Finlande**, 31, 32, 34, 39
 - Etat-membre du CIRC, xi
- Formation**
 - à la manipulation de substances dangereuses, 157, 184
 - cours, 157, 184–185
 - enregistrement du cancer, 17
 - statistique, 184
- Fotémustine**, 164
- France**
 - Alsace, 66
 - Aquitaine, 67
 - Centre national de la Recherche scientifique(CNRS), 179
 - Comité français d'Education pour la Santé (CFES), 60
 - Communauté urbaine de Lyon, 66
 - Département du Rhône, 60, 118
 - études sur les causes professionnelles, 34
 - études sur les tumeurs de l'encéphale, 120–121
 - exposition à l'ochratoxine, 66
 - facteurs de risque de cancer de l'estomac, 77
 - Fondation de France, 161
 - immigrants, 9, 10
 - incidence du cancer du sein, 118
 - Institut national de la Recherche et de la Sécurité (INRS), 36, 184
 - Institut national de la Santé et de la Recherche médicale* (INSERM), 16, 68, 87, 161, 179, 185
 - Ministère de l'Environnement, 156, 178
 - Ministère de la Recherche et de la Technologie, 179
 - mutations dans les tumeurs de l'œsophage, 98
 - Normandie, 96
 - nutrition et cancer, 46, 51
 - personnels des laboratoires de recherche en biologie, 34
 - tabagisme, 60
 - travailleurs des industries nucléaires, 39
- Fruits, consommation de**
 - et cancer côlorectal, 51–52
 - et cancer de l'estomac, 51
- Fumonisinés**, 26, 166
- Fusarium, toxines du genre**, 25
- Gambie**, xxi, 105, 151–153
- Gastrique**
 - cancer (*Voir Cancer de l'estomac*)
 - suc, 77, 167
- Gastrite**, 154, 155
- Gène ras**
 - méthylation, 133
 - mutation, 83, 84, 85, 97, 124, 168
- Gène Rb**, xx, 97
- Gènes** (*Voir ADN, Mutations*)
- Gènes tumoro-suppresseurs**, xxi, 127, 146 (*Voir aussi p53, Gène Rb*)
- Génétique et cancer**, xix, 137–148
- Génothèques** (*Voir ADN, dépistage*)
- Glutathion S-transférase**, 60, 105, 106, 107
- Glycosylase**, 142
- Graisses alimentaires et cancer**, 50, 53, 54, 119
- Grèce**, 37, 47
- Gros intestin** (*Voir Cancer côlorectal*)
- Guinée**, 105
- Harissa**, 56
- Helicobacter pylori*, 75, 77, 101, 154–156
- Herbicides**, 21, 121
 - à base d'acide phénoxylé, 31
- Herpès, virus de l'** (*Voir Virus de l'herpès*)
- Hémangiosarcome**, 88
- Hépatite B, virus de l'(VHB)**,
 - chez le canard, 107
 - et activité du cytochrome P450, 137
 - et activité de réparation de l'ADN, 141
 - et cancer du foie, 104–108
 - et les aflatoxines, 103–107
 - étude sur la vaccination, xx, 151–153
 - évaluations dans les *Monographies*, 28–29
- Hodgkin, maladie de** (*Voir aussi Lymphome*)
 - chez l'enfant, 13
 - deuxièmes cancers à la suite d'un traitement contre la, 90
- Hormones et cancer du sein** (*Voir Cancer du sein*)

- Hydrocarbures aromatiques polycycliques**, 61 (*Voir aussi les différents composés*)
- Immunoaffinité, colonnes d'**, 91, 163, 166–167
- Immunodéficience**, 69 (*Voir aussi Virus de l'immunodéficience humaine*)
- Immunodépresseur, traitement**, 69
- Incidence du cancer**, 1–6, 9, 16, 41, 45, 50, 176
 cancers de l'enfant, 10, 12–14
 cartographie, 6
 chez des populations migrantes, 9–10, 13
 dans les pays industrialisés, 31, 40
 en Europe, 2
 impact mondial, xvi, 4
 tendances de l', 7, 10, 11
 (*Voir aussi les différentes localisations*)
- Inde**,
 cancers professionnels, 41
 dépistage du cancer du col utérin, 159
National Institute of Occupational Health, 184
 registres du cancer, 20
 usage du tabac, 59, 61
- Industrie** (*Voir Expositions professionnelles*)
- Industrie du bois**, 35, 41
- Industrie du caoutchouc** (*Voir Expositions professionnelles*)
- Inflammation**
 et nitrosation, 79
- Informatique**, 187
 et registres du cancer, 16–21
 programmes de conversion de la CIM, 16–17
 programme CANREG, 18–21
 (*Voir aussi Publications sur support électronique*)
- International Classification of Rodent Tumours**, 176
- Intervention, études d'**,
 chimioprévention, 154–156
 hépatite B et cancer du foie, 151–153
- IQ** (*Voir 2-Amino-3-méthylimidazo[4,5-f]quinoline*)
- Irlande**, 34
- Israël**,
 études sur les tumeurs de l'encéphale, 120–121
 immigrants, 10, 13
- Italie**
 émigrants, 9
 études sur les causes professionnelles, 31, 32, 34, 36, 37
 Institut national de la Santé, 42
 Ministère des Affaires étrangères, 151
 nutrition et cancer, 46
 personnels des laboratoires de recherche en biologie, 34
 tumeurs de l'encéphale, 120
- Japon**,
 cancer de la cavité buccale, 122
 cancer de l'estomac, 5
 cancer de l'œsophage, 98
 cancers de l'enfant, 13
 dépistage du neuroblastome, 160
 travailleurs de l'industrie nucléaire, 39
- Kaposi, sarcome de**, 3, 71
- Laine de roche/laine de laitier** (*Voir Expositions professionnelles*)
- Lampes solaires**, 24
- Leucémie**
 à la suite d'une chimiothérapie anti-cancéreuse, 90
 chez l'enfant, 10
 et exposition au styrène, 31–32
- Légumes, consommation de**, 51, 52, 53, 76
- Lésions précancéreuses de l'estomac**, 154
- Lignées cellulaires**
 BALB/c 3T3, 82, 127, 128, 170
 de tumeurs humaines du col utérin, 127
 de tumeurs colorectales humaines, 126
 de foie de rat, 125, 170
 de foie humain, 125
 de tissus cutanés humains, 83, 132
 de tissus œsophagiens humains, 98
 HeLa, 127
 lymphoblastoïdes, 188
 lymphome de Burkitt, 69
 mammaires humaines, 172
- Lignine**, 56
- Limonène**, 25
- Lituanie**, 120, 121
- Lymphome** (*Voir aussi Hodgkin, maladie de*)
 chez l'enfant, 10
 chez les sidéens, 69
 de Burkitt, xix, 69, 70, 71, 72, 188
 et exposition au styrène, 32
 non hodgkinien, 13, 31, 71, 90, 121
 syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X, 142–144
- Magenta**, 26
- Maladies sexuellement transmissibles (MST)**, 112, 113, 114, 115
- Malawi**, 20
- Mali**, 20, 113
- Manufacture de papier** (*Voir Expositions professionnelles*)
- Manufacture de textile** (*Voir Expositions professionnelles*)
- Maroc**, 113
- Maté**, 45, 95 (*Voir aussi Boissons très chaudes*)
- 3-MeAde** (*Voir 3-Méthyladénine*)
- MeIQ** (*Voir 2-amino-3,4-diméthylimidazo[4,5-f]quinoline*)

- MeIQx** (*Voir* 2-amino-3,8-diméthylimidazo[4,5-f]-quinoxaline)
- Mercuré**, 28, 36
- Mécanismes de la cancérogénèse**, Service des, 204, 208
- Mélanome**
 malin, 24
 plantaire, 121
 (*Voir aussi* Cancer cutané)
- Métabolisme**,
 des aflatoxines (*Voir* Aflatoxines)
 des agents chimiothérapeutiques, 121, 138 (*Voir aussi* Chimiothérapie)
 des cancérogènes, 53, 60, 121, 137–139
- Métaplasie intestinale**, 101, 154
- 3-Méthyladénine (3-MeAdé)**, 164
- Méthylation**, 91, 133, 141
- 7-Méthyldésoxyguanosine**, 91
- 7-Méthyldésoxyguanosine**, 91
- 4,4'-Méthylène bis(2-chloroaniline) (MOCA)**, 25, 27
- 7-Méthylguanine (7-MeGua)**, 91, 92, 164
- 7-Méthylguanine**, 91, 92, 164, 167
- 4-(Méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)**, 91, 92, 141
- Méthylnitrosourée (MNU)**, 164
- Métronidazole**, 155, 156
- Microcapsules**, 55 (*Voir aussi* Cancérogènes, piégeage)
- Micronutriments**, 54, 101, 154
- Microsatellites**, 102, 145
- MOCA** [*Voir* 4,4'-Méthylène bis(2-chloroaniline)]
- Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme**, xvi, 23–29, 176
- Monoxyde d'azote, synthétase du (NOS)**, 72–73, 79
- Mortalité par cancer**
 cartographie de la, 6
 dans les populations migrantes, 9–10
 Europe, 2
 impact mondial, 4
 liée au tabagisme en Inde, 61
 tendances, 7
- Mutagenicité**,
 des amines hétérocycliques, 63
- Mutations**
 cancérogène-spécifiques, 82–85
 des connexines, 82, 131, 132
 du gène p53, 81, 83, 84, 85, 86, 95, 102, 111, 122, 124, 133
 du gène *ras*, 82, 83, 84, 85, 86, 97, 124
- Mycotoxines**, 25
 analyses, 166
 dégradation, 156
- (*Voir aussi les différents composés*)
- N-Nitrosodiéthylamine (NDEA)**, 92, 137
- N-Nitrosodiméthylamine (NDMA)**, 51, 74, 92, 137, 140
- N-Nitrosométhylbenzylamine (NMBA)**, 85, 91, 140
- N-Nitrosopropylamine (NPRO)**, 75, 76
 Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2), 145 (*Voir aussi* Cartographie génétique et Dépistage)
- Népal**, 105
- Néphropathie endémique des Balkans (NEB)**, 66–69, 137
- Neuroblastome de l'enfant**, 13, 160
- Neurofibromatose de type 2**, 145
- Nez, cancer du** (*Voir* Cancer de la fosse nasale)
- Niger**, 19
- Nigéria**, 100
- Nitrate**, 54, 72, 73, 74
- Nitrosation**
 bactérienne, 78
 endogène, 55, 73–76
 et inflammation, 79
 et induction de la synthétase du monoxyde d'azote, 72, 73
 gastro-intestinale, 55, 76
 inhibiteurs de la, 77, 79
- NNK** [*Voir* 4-(Méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone]
- Norvège**, 32, 34
 Etat-membre du CIRC, xi
- Nouvelle-Zélande**, 31
- Nutrition** (*Voir* Alimentaires, facteurs, et Aliments)
- O⁶-Méthyldésoxyguanosine**, 91
- O⁶-Méthylguanine (O⁶-MeGua)**, 91, 133, 140, 164
- Océanie**, 4, 22
- Ochratoxine A (OA)** (*Voir aussi* Cytochrome P450, ADN, adultes)
 contamination alimentaire, 45
 et tumeurs des voies urinaires, 67–68
 évaluation dans les *Monographies*, 25, 26
- Œil**, 11, 24
- Œsophage, cancer de l'** (*Voir* Cancer de l'œsophage)
- Oman**, 20
- Oméprazole**, 77, 156
- Oncogènes**, xix–xx, 127 (*Voir aussi* Gène *ras*, Gène *Rb*)
 erbB, 97, 122
 mdm2, 88, 97, 112
 myc, 97, 122, 127, 172
- Opisthorchis viverrini**, 74, 75, 104–105, 138
- Os, tumeurs des** (*Voir* Enfants, tumeurs des os),
- Ouganda**, 3, 20, 71
- Ovaire, cancer de l'** (*Voir* Cancer de l'ovaire)

Oxydation (*Voir* ADN, lésions)

p-Chloroaniline, 27

p53

mutation du gène, xvii, xxi, 82, 85–86

angiosarcome, 88

cancer buccal, 122

cancer cutané, 83, 132

cancer de la vessie, 88

cancer de l'estomac, 101

cancer de l'oesophage, 96, 97, 98, 99

chez l'homme, 96, 97, 98, 99

chez le rat, 85

cancer du col utérin, 112

tissus murins, 124

protéine, xx, 97

Pancréas, cancer du (*Voir* Cancer du pancréas)

Papier et pâte à papier (*Voir* Expositions professionnelles)

Papillome humain, virus du (*Voir* Virus du papillome humain)

Papouasie-Nouvelle-Guinée, 122

Paraguay, 21, 95, 114, 121

Parasites (*Voir* *Opisthorchis viverrini*)

Particules inhalables, 32, 33, 179

Pays-Bas, 31, 34, 47

Peau, cancer de la (*Voir* Cancer cutané)

Permanganate de potassium pour la destruction des cancérogènes, 157

Personnel du CIRC, 201–208

Personnels des laboratoires de recherche en biologie, 34 (*Voir aussi* les différents pays)

Pesticides (*Voir* Herbicides)

Pérou, 22

Phénobarbital, 170, 171

Phéochromocytome, 144

Philippines,

cancer du col utérin, 114

enregistrement du cancer, 20

études sur le dépistage, 158

incidence du cancer, 3

PhIP (*Voir* 2-Amino-1-méthyl-6-phénylimidazo-[4,5-*b*]pyridine)

Phorbol, esters de (*Voir* 13-acétate de 12-O-tétradécanylphorbol)

Phosphorylation, 126

Plomb, 34

Poisson salé, 25, 26, 51, 56, 71, 78, 160, 168

Pologne, xvii, 9–10, 37, 42, 114, 119

Polychlorobiphényles, 170–171

Polymorphisme génétique, 68

des CYP, 60

Populations migrantes, xvi, 9–10, 12, 13–14, 61

Portugal, 37

Postmarquage, 56, 62, 63, 161, 165–166, 167, 178–179

Poumon, cancer du (*Voir* Cancer du poumon)

Prédisposition au cancer, xi, xix, 59, 60, 71, 75, 77, 82, 124–125, 139, 142–150, 153

Prévention du cancer, xv–xvi, xviii, xx–xxi, 17, 42, 44, 81, 103, 118, 151–156 (*Voir aussi* Chimio-prévention)

Promotion des tumeurs, 131–132, 170–171

et communication intercellulaire par les canaux de jonction, 131–132, 170–171

Promotion tumorale, 170–171

Prostate, cancer de la (*Voir* Cancer de la prostate)

Prostitution, 112, 115, 116

Protéine kinase C, 126

Psoralènes, 24

Publications

programme des publications du CIRC, 175–177

sur support électronique, 2–3, 176

Questionnaires alimentaires (*Voir* Alimentaires, facteurs)

Radiothérapie

et deuxièmes cancers, 90

Rapports internes, 241

Rayonnement(s)

infrarouge (thermique), 132–133

ionisants, xvii

estimations de doses de, 39

et leucémie chez l'enfant, 11

exposition chronique à de faibles doses de, 37–40

solaire, xvi, xix, xx, 11, 24, 132–133, 139–140

ultraviolet, xvi, xix, xx, 11, 24, 132–133, 139–140

mutations génétiques, 83–84

Registres

du cancer

Association internationale des, 15

confidentialité des, 16–17

contribution aux volumes de *Cancer Incidence in Five Continents*, 1

dans la Communauté européenne, 2, 16

dans les pays de langue latine, 16

et informatique, 18–19

formation du personnel des, 17

soutien aux registres du cancer dans les pays en développement, 18–21, 152

des personnes exposées aux herbicides à base d'acide phénoxylylé, 31

Répertoire des agents soumis à des épreuves de cancérogénicité, 175

Répertoire des recherches en cours en épidémiologie du cancer, 175

Réseau européen de registres du cancer, 2, 15

- Réseau international d'épreuves de cancérogénicité**, 29
- Réunions et ateliers**, 229–234
- Rhône, Département du** (*Voir France*)
- Royaume-Uni**
 études sur les causes professionnelles de cancer, 31, 32, 34, 37
 facteurs de risque de cancer de l'estomac, 77
 immigrants, 9
 nutrition et cancer, 46
 personnels des laboratoires de recherche en biologie, 34
 travailleurs des industries nucléaires, 38
- Rwanda**, 20, 71
- Sarcome des tissus mous**, 13, 31, 121
- Schistosoma**, 41, 74
- SEARCH (Surveillance de l'environnement dans ses aspects relatifs au cancer chez l'homme)**, 119–121
- Sécurité dans la manipulation des cancérogènes**, 156–157, 184
- SIDA**, 3, 69
- Situation sociale et cancer**
 Brésil, 4
 Chine, 3
- Slovénie**, 36, 101
- Styrène**, 31–32
- Suède**, 50, 121
 études sur les causes professionnelles, 31, 32, 34
- Suisse**, 34
 Etat-membre du CIRC, xi
- Sulfites**, 23
- Survie en Europe**, 7
- Syndrome d'immunodéficience acquise** (*Voir SIDA et Virus de l'immunodéficience humaine*)
- Syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X**, 142–144
- Système micro-informatique pour les registres du cancer** (*Voir CANREG*)
- Tabac, fumée de, présente dans l'environnement** (*Voir Tabagisme passif*)
- Tabac**, xviii, 59–64
 adduits de l'ADN, 61–62
 consommation en Afrique, 61
 et alcool, 95, 122
 et cancer de l'oesophage, 95
 et cancer du pancréas, 119
 et prédisposition individuelle, 60
 fumeurs
 adolescents, 60
 cellules sanguines, 142
 tissu pulmonaire de, 61–62
 urine de, 61, 63
 habitudes tabagiques, 60
 mesures anti-tabagiques, 60–61
 polymorphisme du métabolisme des cancérogènes, 62, 106, 107, 137, 138 (*Voir aussi Métabolisme*)
 proportion des cancers attribuable au, 5
 tabagisme passif, 59–60
 usage en Inde, 61
- Tabagisme** (*Voir Tabac*)
- Tabagisme passif** (*Voir Tabac*)
- Tamoxifène**, 118
- Tangérotine**, 172
- TCA** (*Voir Acide thiazolidine 4-carboxylique*)
- Tchernobyl, accident de**, 10, 40
- Teintures**, 25, 88 (*Voir aussi Colorants de coiffure*)
- Tendances chronologiques**, 7
- Test de transfert de colorant**, 125, 127, 128, 129, 172
- Testicule** (*Voir Cancer du testicule*)
- Tétrachlorure de carbone**, 131
- Thaïlande**,
 cancer du col utérin, 113
 cancer du foie, 103, 104
 enregistrement du cancer, 21
 incidence du cancer, 3
- TPA** (*Voir 13-Acétate de 12-O-tétradécanoylphorbol*)
- Transformation cellulaire**, 172
 cellules épithéliales du foie, 125
 cellules transfectées avec un plasmide codant pour un gène *ras*, 98
 rôle du VEB, 70
- Travailleurs** (*Voir Expositions professionnelles*)
- Travailleurs des aciéries** (*Voir Expositions professionnelles*)
- Travailleurs des industries nucléaires** (*Voir Expositions professionnelles*)
- Trichlorfon**, 29
- Tube digestif** (*Voir Voies digestives*)
- Tumeurs de l'encéphale**
 chez l'adulte, 37, 120
 chez l'enfant, 13, 120, 121
- Tumeurs des voies urinaires**, 66 (*Voir aussi Cancer de la vessie*)
- Turquie**, 21
- Union des Républiques socialistes soviétiques** (*Voir Fédération de Russie*)
- Uruguay**, 40, 95
- Vaccin anti-hépatite B**, 151–153
- Vaccination**, 151–153
- Venezuela**, 101, 154, 156, 158
- Verre, manufacture de** (*Voir Expositions professionnelles*)
- Vessie, cancer de la** (*Voir Cancer de la vessie*)

- Viande, consommation de**, 50, 52 (*Voir aussi Alimentaires, facteurs*)
- Viet Nam**, 3, 7, 18, 21, 71, 121–122,
- Virus**
- d'Epstein-Barr, 56–57, 58, 69–70
 - et syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X, 143
 - substances inductrices, 56
 - de l'hépatite chez le canard, 107
 - de l'herpès, 110
 - de l'immunodéficience humaine, 12, 69–70, 71, 115 (*Voir aussi SIDA*)
 - du papillome humain, 69, 82–83, 109–116, 178 (*Voir aussi Cancer du col utérin*)
 - et cancer, xi, xvii, xviii, 6, 28, 34, 69–72
- Vitamines**, 45, 58, 104
- C (acide ascorbique), xix, 56, 75, 76, 77, 119, 154, 155, 156
 - E (α -tocophérol), xxi, 154
- Voies digestives**
- cancer des (*Voir Cancer de l'œsophage, de l'estomac, colorectal*)
 - cancérogènes dans les, 53–55
 - métaplasie intestinale, 101–102, 155–156
- Xeroderma pigmentosum**, 83
- Zéaralénone**, 26
- Zimbabwe**, xxi, 3, 9, 20, 184

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 and
L.N. Payne
1972; 515 pages (*épuisé*)

No. 3 *N*-Nitroso Compounds:
Analysis and Formation
Edited by P. Bogovski,
R. Preussman and E.A. Walker
1972; 140 pages (*épuisé*)

No. 4 Transplacental Carcinogenesis
Edited by L. Tomatis and U. Mohr
1973; 181 pages (*épuisé*)

No. 5/6 Pathology of Tumours in
Laboratory Animals, Volume 1,
Tumours of the Rat
Edited by V.S. Turusov
1973/1976; 533 pages (*épuisé*)

No. 7 Host Environment Interactions
in the Etiology of Cancer in Man
Edited by R. Doll and I. Vodopija
1973; 464 pages (*épuisé*)

No. 8 Biological Effects of Asbestos
Edited by P. Bogovski, J.C. Gilson, V.
Timbrell and J.C. Wagner
1973; 346 pages (*épuisé*)

No. 9 *N*-Nitroso Compounds in the
Environment
Edited by P. Bogovski and
E.A. Walker
1974; 243 pages (*épuisé*)

No. 10 Chemical Carcinogenesis
Essays
Edited by R. Montesano and
L. Tomatis
1974; 230 pages (*épuisé*)

No. 11 Oncogenesis and
Herpesviruses II
Edited by G. de-Thé, M.A. Epstein
and H. zur Hausen
1975; Part I: 511 pages
Part II: 403 pages (*épuisé*)

No. 12 Screening Tests in Chemical
Carcinogenesis
Edited by R. Montesano,
H. Bartsch and L. Tomatis
1976; 666 pages (*épuisé*)

No. 13 Environmental Pollution and
Carcinogenic Risks
Edited by C. Rosenfeld and
W. Davis
1975; 441 pages (*épuisé*)

No. 14 Environmental *N*-Nitroso
Compounds. Analysis and Formation
Edited by E.A. Walker, P. Bogovski
and L. Griciute
1976; 512 pages (*épuisé*)

No. 15 Cancer Incidence in Five
Continents, Volume III
Edited by J.A.H. Waterhouse,
C. Muir, P. Correa and J. Powell
1976; 584 pages (*épuisé*)

No. 16 Air Pollution and Cancer in
Man
Edited by U. Mohr, D. Schmähl and
L. Tomatis
1977; 328 pages (*épuisé*)

No. 17 Directory of On-going
Research in Cancer Epidemiology
1977
Edited by C.S. Muir and G. Wagner
1977; 599 pages (*épuisé*)

No. 18 Environmental Carcinogens.
Selected Methods of Analysis.
Volume 1: Analysis of Volatile
Nitrosamines in Food
Editor-in-Chief: H. Egan
1978; 212 pages (*épuisé*)

No. 19 Environmental Aspects of
N-Nitroso Compounds
Edited by E.A. Walker,
M. Castegnaro, L. Griciute and R.E.
Lyle
1978; 561 pages (*épuisé*)

No. 20 Nasopharyngeal Carcinoma:
Etiology and Control
Edited by G. de-Thé and Y. Ito
1978; 606 pages (*épuisé*)

No. 21 Cancer Registration and its
Techniques
Edited by R. MacLennan, C. Muir, R.
Steinitz and A. Winkler
1978; 235 pages (*épuisé*)

No. 22 Environmental Carcinogens.
Selected Methods of Analysis.
Volume 2: Methods for the
Measurement of Vinyl Chloride in
Poly(vinyl chloride), Air, Water and
Foodstuffs
Editor-in-Chief: H. Egan
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 and F.
Rapp
1978; Part I: 580 pages, Part II: 512
pages (*épuisé*)

Publications du CIRC

- No. 25 **Carcinogenic Risk. Strategies for Intervention**
Edited by W. Davis and C. Rosenfeld
1979; 280 pages (*épuisé*)
- No. 26 **Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1978**
Edited by C.S. Muir and G. Wagner
1978; 550 pages (*épuisé*)
- No. 27 **Molecular and Cellular Aspects of Carcinogen Screening Tests**
Edited by R. Montesano, H. Bartsch and L. Tomatis
1980; 372 pages £30.00
- No. 28 **Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1979**
Edited by C.S. Muir and G. Wagner
1979; 672 pages (*épuisé*)
- No. 29 **Environmental Carcinogens. Selected Methods of Analysis. Volume 3: Analysis of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Environmental Samples**
Editor-in-Chief: H. Egan
1979; 240 pages (*épuisé*)
- No. 30 **Biological Effects of Mineral Fibres**
Editor-in-Chief: J.C. Wagner
1980; Volume 1: 494 pages Volume 2: 513 pages (*épuisé*)
- No. 31 ***N*-Nitroso Compounds: Analysis, Formation and Occurrence**
Edited by E.A. Walker, L. Gričič, M. Castegnaro and M. Börzsönyi
1980; 835 pages (*épuisé*)
- No. 32 **Statistical Methods in Cancer Research. Volume 1. The Analysis of Case-control Studies**
By N.E. Breslow and N.E. Day
1980; 338 pages £18.00
- No. 33 **Handling Chemical Carcinogens in the Laboratory**
Edited by R. Montesano *et al.*
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 (*épuisé*)
- No. 35 **Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1980**
Edited by C.S. Muir and G. Wagner
1980; 660 pages (*épuisé*)
- No. 36 **Cancer Mortality by Occupation and Social Class 1851-1971**
Edited by W.P.D. Logan
1982; 253 pages (*épuisé*)
- No. 37 **Laboratory Decontamination and Destruction of Aflatoxins B₁, B₂, G₁, G₂ in Laboratory Wastes**
Edited by M. Castegnaro *et al.*
1980; 56 pages (*épuisé*)
- No. 38 **Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1981**
Edited by C.S. Muir and G. Wagner
1981; 696 pages (*épuisé*)
- No. 39 **Host Factors in Human Carcinogenesis**
Edited by H. Bartsch and B. Armstrong
1982; 583 pages (*épuisé*)
- No. 40 **Environmental Carcinogens. Selected Methods of Analysis. Volume 4: Some Aromatic Amines and Azo Dyes in the General and Industrial Environment**
Edited by L. Fishbein, M. Castegnaro, I.K. O'Neill and H. Bartsch
1981; 347 pages (*épuisé*)
- No. 41 ***N*-Nitroso Compounds: Occurrence and Biological Effects**
Edited by H. Bartsch, I.K. O'Neill, M. Castegnaro and M. Okada
1982; 755 pages £50.00
- No. 42 **Cancer Incidence in Five Continents, Volume IV**
Edited by J. Waterhouse, C. Muir, K. Shanmugaratnam and J. Powell
1982; 811 pages (*épuisé*)
- No. 43 **Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some *N*-Nitrosamines**
Edited by M. Castegnaro *et al.*
1982; 73 pages £7.50
- No. 44 **Environmental Carcinogens. Selected Methods of Analysis. Volume 5: Some Mycotoxins**
Edited by L. Stoloff, M. Castegnaro, P. Scott, I.K. O'Neill and H. Bartsch
1983; 455 pages £32.50
- No. 45 **Environmental Carcinogens. Selected Methods of Analysis. Volume 6: *N*-Nitroso Compounds**
Edited by R. Preussmann, I.K. O'Neill, G. Eisenbrand, B. Spiegelhalder and H. Bartsch
1983; 508 pages £32.50
- No. 46 **Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1982**
Edited by C.S. Muir and G. Wagner
1982; 722 pages (*épuisé*)
- No. 47 **Cancer Incidence in Singapore 1968-1977**
Edited by K. Shanmugaratnam, H.P. Lee and N.E. Day
1983; 171 pages (*épuisé*)
- No. 48 **Cancer Incidence in the USSR (2nd Revised Edition)**
Edited by N.P. Napalkov, G.F. Tserkovny, V.M. Merabishvili, D.M. Parkin, M. Smans and C.S. Muir
1983; 75 pages (*épuisé*)
- No. 49 **Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Polycyclic Aromatic Hydrocarbons**
Edited by M. Castegnaro *et al.*
1983; 87 pages (*épuisé*)
- No. 50 **Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1983**
Edited by C.S. Muir and G. Wagner
1983; 731 pages (*épuisé*)
- No. 51 **Modulators of Experimental Carcinogenesis**
Edited by V. Turusov and R. Montesano
1983; 307 pages (*épuisé*)

Publications du CIRC

- No. 52 **Second Cancers in Relation to Radiation Treatment for Cervical Cancer: Results of a Cancer Registry Collaboration**
Edited by N.E. Day and J.C. Boice, Jr
1984; 207 pages (*épuisé*)
- No. 53 **Nickel in the Human Environment**
Editor-in-Chief: F.W. Sunderman, Jr
1984; 529 pages (*épuisé*)
- No. 54 **Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Hydrazines**
Edited by M. Castegnaro *et al.*
1983; 87 pages (*épuisé*)
- No. 55 **Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some N-Nitrosamides**
Edited by M. Castegnaro *et al.*
1984; 66 pages (*épuisé*)
- No. 56 **Models, Mechanisms and Etiology of Tumour Promotion**
Edited by M. Börzsönyi, N.E. Day, K. Lapis and H. Yamasaki
1984; 532 pages (*épuisé*)
- 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 and H. Bartsch
1984; 1013 pages (*épuisé*)
- No. 58 **Age-related Factors in Carcinogenesis**
Edited by A. Likhachev, V. Anisimov and R. Montesano
1985; 288 pages (*épuisé*)
- No. 59 **Monitoring Human Exposure to Carcinogenic and Mutagenic Agents**
Edited by A. Berlin, M. Draper, K. Hemminki and H. Vainio
1984; 457 pages (*épuisé*)
- No. 60 **Burkitt's Lymphoma: A Human Cancer Model**
Edited by G. Lenoir, G. O'Connor and C.L.M. Olweny
1985; 484 pages (*épuisé*)
- No. 61 **Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Haloethers**
Edited by M. Castegnaro *et al.*
1985; 55 pages (*épuisé*)
- No. 62 **Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1984**
Edited by C.S. Muir and G. Wagner
1984; 717 pages (*épuisé*)
- No. 63 **Virus-associated Cancers in Africa**
Edited by A.O. Williams, G.T. O'Connor, G.B. de-Thé and C.A. Johnson
1984; 773 pages (*épuisé*)
- No. 64 **Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Aromatic Amines and 4-Nitrobiphenyl**
Edited by M. Castegnaro *et al.*
1985; 84 pages (*épuisé*)
- No. 65 **Interpretation of Negative Epidemiological Evidence for Carcinogenicity**
Edited by N.J. Wald and R. Doll
1985; 232 pages (*épuisé*)
- No. 66 **The Role of the Registry in Cancer Control**
Edited by D.M. Parkin, G. Wagner and C.S. Muir
1985; 152 pages £10.00
- No. 67 **Transformation Assay of Established Cell Lines: Mechanisms and Application**
Edited by T. Kakunaga and H. Yamasaki
1985; 225 pages (*épuisé*)
- No. 68 **Environmental Carcinogens. Selected Methods of Analysis. Volume 7. Some Volatile Halogenated Hydrocarbons**
Edited by L. Fishbein and I.K. O'Neill
1985; 479 pages (*épuisé*)
- No. 69 **Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1985**
Edited by C.S. Muir and G. Wagner
1985; 745 pages (*épuisé*)
- No. 70 **The Role of Cyclic Nucleic Acid Adducts in Carcinogenesis and Mutagenesis**
Edited by B. Singer and H. Bartsch
1986; 467 pages (*épuisé*)
- 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 and L. Fishbein
1986; 485 pages (*épuisé*)
- No. 72 **Atlas of Cancer in Scotland, 1975-1980. Incidence and Epidemiological Perspective**
Edited by I. Kemp, P. Boyle, M. Smans and C.S. Muir
1985; 285 pages (*épuisé*)
- No. 73 **Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Antineoplastic Agents**
Edited by M. Castegnaro *et al.*
1985; 163 pages £12.50
- No. 74 **Tobacco: A Major International Health Hazard**
Edited by D. Zaridze and R. Peto
1986; 324 pages £22.50
- No. 75 **Cancer Occurrence in Developing Countries**
Edited by D.M. Parkin
1986; 339 pages £22.50
- No. 76 **Screening for Cancer of the Uterine Cervix**
Edited by M. Hakama, A.B. Miller and N.E. Day
1986; 315 pages £30.00
- No. 77 **Hexachlorobenzene: Proceedings of an International Symposium**
Edited by C.R. Morris and J.R.P. Cabral
1986; 668 pages (*épuisé*)
- No. 78 **Carcinogenicity of Alkylating Cytostatic Drugs**
Edited by D. Schmähl and J.M. Kaldor
1986; 337 pages (*épuisé*)
- 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 and J. Wahrendorf
1986; 213 pages £22.00

Publications du CIRC

No. 80 Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1986
Edited by C.S. Muir and G. Wagner
1986; 805 pages (*épuisé*)

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 and D. Hoffmann
1987; 383 pages £35.00

No. 82 Statistical Methods in Cancer Research. Volume II: The Design and Analysis of Cohort Studies
By N.E. Breslow and N.E. Day
1987; 404 pages £25.00

No. 83 Long-term and Short-term Assays for Carcinogens: A Critical Appraisal
Edited by R. Montesano, H. Bartsch, H. Vainio, J. Wilbourn and H. Yamasaki
1986; 575 pages £35.00

No. 84 The Relevance of *N*-Nitroso Compounds to Human Cancer: Exposure and Mechanisms
Edited by H. Bartsch, I.K. O'Neill and R. Schulte-Hermann
1987; 671 pages (*épuisé*)

No. 85 Environmental Carcinogens: Methods of Analysis and Exposure Measurement. Volume 10: Benzene and Alkylated Benzenes
Edited by L. Fishbein and I.K. O'Neill
1988; 327 pages £40.00

No. 86 Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1987
Edited by D.M. Parkin and J. Wahrendorf
1987; 676 pages (*épuisé*)

No. 87 International Incidence of Childhood Cancer
Edited by D.M. Parkin, C.A. Stiller, C.A. Bieber, G.J. Draper, B. Terracini and J.L. Young
1988; 401 pages £35.00

No. 88 Cancer Incidence in Five Continents Volume V
Edited by C. Muir, J. Waterhouse, T. Mack, J. Powell and S. Whelan
1987; 1004 pages £55.00

No. 89 Method for Detecting DNA Damaging Agents in Humans: Applications in Cancer Epidemiology and Prevention
Edited by H. Bartsch, K. Hemminki and I.K. O'Neill
1988; 518 pages £50.00

No. 90 Non-occupational Exposure to Mineral Fibres
Edited by J. Bignon, J. Peto and R. Saracci
1989; 500 pages £50.00

No. 91 Trends in Cancer Incidence in Singapore 1968-1982
Edited by H.P. Lee, N.E. Day and K. Shanmugaratnam
1988; 160 pages (*épuisé*)

No. 92 Cell Differentiation, Genes and Cancer
Edited by T. Kakunaga, T. Sugimura, L. Tomatis and H. Yamasaki
1988; 204 pages £27.50

No. 93 Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1988
Edited by M. Coleman and J. Wahrendorf
1988; 662 pages (*épuisé*)

No. 94 Human Papillomavirus and Cervical Cancer
Edited by N. Muñoz, F.X. Bosch and O.M. Jensen
1989; 154 pages £22.50

No. 95 Cancer Registration: Principles and Methods
Edited by O.M. Jensen, D.M. Parkin, R. MacLennan, C.S. Muir and R. Skeet
1991; 288 pages £28.00

No. 96 Perinatal and Multigeneration Carcinogenesis
Edited by N.P. Napalkov, J.M. Rice, L. Tomatis and H. Yamasaki
1989; 436 pages £50.00

No. 97 Occupational Exposure to Silica and Cancer Risk
Edited by L. Simonato, A.C. Fletcher, R. Saracci and T. Thomas
1990; 124 pages £22.50

No. 98 Cancer Incidence in Jewish Migrants to Israel, 1961-1981
Edited by R. Steinitz, D.M. Parkin, J.L. Young, C.A. Bieber and L. Katz
1989; 320 pages £35.00

No. 99 Pathology of Tumours in Laboratory Animals, Second Edition, Volume 1, Tumours of the Rat
Edited by V.S. Turusov and U. Mohr
740 pages £85.00

No. 100 Cancer: Causes, Occurrence and Control
Editor-in-Chief L. Tomatis
1990; 352 pages £24.00

No. 101 Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1989/90
Edited by M. Coleman and J. Wahrendorf
1989; 818 pages £36.00

No. 102 Patterns of Cancer in Five Continents
Edited by S.L. Whelan, D.M. Parkin & E. Masuyer
1990; 162 pages £25.00

No. 103 Evaluating Effectiveness of Primary Prevention of Cancer
Edited by M. Hakama, V. Beral, J.W. Cullen and D.M. Parkin
1990; 250 pages £32.00

No. 104 Complex Mixtures and Cancer Risk
Edited by H. Vainio, M. Sorsa and A.J. McMichael
1990; 442 pages £38.00

No. 105 Relevance to Human Cancer of *N*-Nitroso Compounds, Tobacco Smoke and Mycotoxins
Edited by I.K. O'Neill, J. Chen and H. Bartsch
1991; 614 pages £70.00

No. 106 Atlas of Cancer Incidence in the Former German Democratic Republic
Edited by W.H. Mehnert, M. Smans, C.S. Muir, M. Möhner & D. Schön
1992; 384 pages £55.00

Publications du CIRC

- No. 107 **Atlas of Cancer Mortality in the European Economic Community**
Edited by M. Smans, C.S. Muir and P. Boyle
1992; 280 pages £35.00
- No. 108 **Environmental Carcinogens: Methods of Analysis and Exposure Measurement. Volume 11: Polychlorinated Dioxins and Dibenzofurans**
Edited by C. Rappe, H.R. Buser, B. Dodet and I.K. O'Neill
1991; 426 pages £45.00
- No. 109 **Environmental Carcinogens: Methods of Analysis and Exposure Measurement. Volume 12: Indoor Air Contaminants**
Edited by B. Seifert, H. van de Wiel, B. Dodet and I.K. O'Neill
1993; 384 pages £45.00
- No. 110 **Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1991**
Edited by M. Coleman and J. Wahrendorf
1991; 753 pages £38.00
- No. 111 **Pathology of Tumours in Laboratory Animals, Second Edition, Volume 2, Tumours of the Mouse**
Edited by V.S. Turusov and U. Mohr
1993; 776 pages; £90.00
- No. 112 **Autopsy in Epidemiology and Medical Research**
Edited by E. Riboli and M. Delendi
1991; 288 pages £25.00
- No. 113 **Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Mycotoxins**
Edited by M. Castegnaro, J. Barek, J.-M. Frémy, M. Lafontaine, M. Miraglia, E.B. Sansone and G.M. Telling
1991; 64 pages £11.00
- No. 114 **Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes: Some Polycyclic Heterocyclic Hydrocarbons**
Edited by M. Castegnaro, J. Barek, J. Jacob, U. Kirso, M. Lafontaine, E.B. Sansone, G.M. Telling and T. Vu Duc
1991; 50 pages £8.00
- No. 115 **Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours**
Edited by M. Castegnaro, R. Plestina, G. Dirheimer, I.N. Chernozemsky and H. Bartsch
1991; 340 pages £45.00
- No. 116 **Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification**
Edited by H. Vainio, P.N. Magee, D.B. McGregor & A.J. McMichael
1992; 616 pages £65.00
- No. 117 **Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1992**
Edited by M. Coleman, J. Wahrendorf & E. Démaret
1992; 773 pages £42.00
- No. 118 **Cadmium in the Human Environment: Toxicity and Carcinogenicity**
Edited by G.F. Nordberg, R.F.M. Herber & L. Alessio
1992; 470 pages £60.00
- No. 119 **The Epidemiology of Cervical Cancer and Human Papillomavirus**
Edited by N. Muñoz, F.X. Bosch, K.V. Shah & A. Meheus
1992; 288 pages £28.00
- No. 120 **Cancer Incidence in Five Continents, Volume VI**
Edited by D.M. Parkin, C.S. Muir, S.L. Whelan, Y.T. Gao, J. Ferlay & J. Powell
1992; 1080 pages £120.00
- No. 121 **Trends in Cancer Incidence and Mortality**
M.P. Coleman, J. Estève, P. Damięcki, A. Arslan and H. Renard
1993; 806 pages, £120.00
- No. 122 **International Classification of Rodent Tumours. Part 1. The Rat**
Editor-in-Chief: U. Mohr
1992/93; 10 fascicles of 60-100 pages, £120.00
- No. 123 **Cancer in Italian Migrant Populations**
Edited by M. Geddes, D.M. Parkin, M. Khlat, D. Balzi and E. Buiatti
1993; 292 pages, £40.00
- No. 124 **Postlabelling Methods for Detection of DNA Adducts**
Edited by D.H. Phillips, M. Castegnaro and H. Bartsch
1993; 392 pages; £46.00
- No. 125 **DNA Adducts: Identification and Biological Significance.**
Edited by K. Hemminki, A. Dipple, D. Shuker, F.F. Kadlubar, D. Segerbäck and H. Bartsch
1993; 480 pages; £52.00
- No. 127 **Butadiene and Styrene: Assessment of Health Hazards.**
Edited by M. Sorsa, K. Peltonen, H. Vainio and K. Hemminki
1993; 412 pages; £46.00
- No. 130 **Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1994**
Edited by R. Sankaranarayanan, J. Wahrendorf and E. Démaret
1994; approx. 800 pages, £46.00

MONOGRAPHIES DU CIRC SUR L'ÉVALUATION DES RISQUES DE CANCÉROGENICITÉ 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 F.S. 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 F.S. 36. –
- Volume 9 Some Aziridines, N-, S- and O-Mustards and Selenium**
1975; 268 pages F.S. 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 F.S. 34. –
- Volume 13 Some Miscellaneous Pharmaceutical Substances**
1977; 255 pages F.S. 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 F.S. 50. –
- Volume 16 Some Aromatic Amines and Related Nitro Compounds - Hair Dyes, Colouring Agents and Miscellaneous Industrial Chemicals**
1978; 400 pages F.S. 50. –
- Volume 17 Some N-Nitroso Compounds**
1978; 365 pages F.S. 50. –
- Volume 18 Polychlorinated Biphenyls and Polybrominated Biphenyls**
1978; 140 pages F.S. 20. –
- Volume 19 Some Monomers, Plastics and Synthetic Elastomers, and Acrolein**
1979; 513 pages (*épuisé*)
- Volume 20 Some Halogenated Hydrocarbons**
1979; 609 pages (*épuisé*)
- Volume 21 Sex Hormones (II)**
1979; 583 pages F.S. 60. –
- Volume 22 Some Non-Nutritive Sweetening Agents**
1980; 208 pages F.S. 25. –
- Volume 23 Some Metals and Metallic Compounds**
1980; 438 pages (*épuisé*)
- Volume 24 Some Pharmaceutical Drugs**
1980; 337 pages F.S. 40. –
- Volume 25 Wood, Leather and Some Associated Industries**
1981; 412 pages F.S. 60. –
- Volume 26 Some Antineoplastic and Immunosuppressive Agents**
1981; 411 pages F.S. 62. –
- Volume 27 Some Aromatic Amines, Anthraquinones and Nitroso Compounds, and Inorganic Fluorides Used in Drinking Water and Dental Preparations**
1982; 341 pages F.S. 40. –
- Volume 28 The Rubber Industry**
1982; 486 pages F.S. 70. –
- Volume 29 Some Industrial Chemicals and Dyestuffs**
1982; 416 pages F.S. 60. –
- Volume 30 Miscellaneous Pesticides**
1983; 424 pages F.S. 60. –
- Volume 31 Some Food Additives, Feed Additives and Naturally Occurring Substances**
1983; 314 pages F.S. 60. –
- Volume 32 Polynuclear Aromatic Compounds, Part 1: Chemical, Environmental and Experimental Data**
1983; 477 pages F.S. 60. –
- Volume 33 Polynuclear Aromatic Compounds, Part 2: Carbon Blacks, Mineral Oils and Some Nitroarenes**
1984; 245 pages F.S. 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 F.S. 48. –
- Volume 35 Polynuclear Aromatic Compounds, Part 4: Bitumens, Coal-tars and Derived Products, Shale-oils and Soots**
1985; 271 pages F.S. 70. –

Publications du CIRC

- Volume 36 Allyl Compounds, Aldehydes, Epoxides and Peroxides**
1985; 369 pages F.S. 70.-
- Volume 37 Tobacco Habits Other than Smoking; Betel-quit and Areca-nut Chewing; and some Related Nitrosamines**
1985; 291 pages F.S. 70.-
- Volume 38 Tobacco Smoking**
1986; 421 pages F.S. 75.-
- Volume 39 Some Chemicals Used in Plastics and Elastomers**
1986; 403 pages F.S. 60.-
- Volume 40 Some Naturally Occurring and Synthetic Food Components, Furocoumarins and Ultraviolet Radiation**
1986; 444 pages F.S. 65.-
- Volume 41 Some Halogenated Hydrocarbons and Pesticide Exposures**
1986; 434 pages F.S. 65.-
- Volume 42 Silica and Some Silicates**
1987; 289 pages F.S. 65.
- Volume 43 Man-Made Mineral Fibres and Radon**
1988; 300 pages F.S. 65.-
- Volume 44 Alcohol Drinking**
1988; 416 pages F.S. 65.
- Volume 45 Occupational Exposures in Petroleum Refining; Crude Oil and Major Petroleum Fuels**
1989; 322 pages F.S. 65.-
- Volume 46 Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes**
1989; 458 pages F.S. 65.-
- Volume 47 Some Organic Solvents, Resin Monomers and Related Compounds, Pigments and Occupational Exposures in Paint Manufacture and Painting**
1989; 536 pages F.S. 85.-
- Volume 48 Some Flame Retardants and Textile Chemicals, and Exposures in the Textile Manufacturing Industry**
1990; 345 pages F.S. 65.-
- Volume 49 Chromium, Nickel and Welding**
1990; 677 pages F.S. 95.-
- Volume 50 Pharmaceutical Drugs**
1990; 415 pages F.S. 65.-
- Volume 51 Coffee, Tea, Mate, Methylxanthines and Methylglyoxal**
1991; 513 pages F.S. 80.-
- Volume 52 Chlorinated Drinking-water; Chlorination By-products; Some Other Halogenated Compounds; Cobalt and Cobalt Compounds**
1991; 544 pages F.S. 80.-
- Volume 53 Occupational Exposures in Insecticide Application and some Pesticides**
1991; 612 pages F.S. 95.-
- Volume 54 Occupational Exposures to Mists and Vapours from Strong Inorganic Acids; and Other Industrial Chemicals**
1992; 336 pages F.S. 65.-
- Volume 55 Solar and Ultraviolet Radiation**
1992; 316 pages F.S. 65.-
- Volume 56 Some Naturally Occurring Substances: Food Items and Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins**
1993; 600 pages F.S. 95.-
- Volume 57 Occupational Exposures of Hairdressers and Barbers and Personal Use of Hair Colourants; Some Hair Dyes, Cosmetic Colourants, Industrial Dyestuffs and Aromatic Amines**
1993; 428 pages F.S. 75.-
- Volume 58 Beryllium, Cadmium, Mercury and Exposures in the Glass Manufacturing Industry**
1993; 426 pages F.S. 75.-
- 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 F.S. 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 (*épuisé*)
- Supplement No. 6
Genetic and Related Effects: An Updating of Selected IARC Monographs from Volumes 1 to 42**
1987; 729 pages F.S. 80.-
- Supplement No. 7
Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1-42**
1987; 440 pages F.S. 65.-
- Supplement No. 8
Cross Index of Synonyms and Trade Names in Volumes 1 to 46**
1990; 346 pages F.S. 60.-

Publications du CIRC

RAPPORT TECHNIQUES DU CIRC*

No. 1 **Cancer in Costa Rica**
Edited by R. Sierra,
R. Barrantes, G. Muñoz Leiva, D.M.
Parkin, C.A. Bieber and
N. Muñoz Calero
1988; 124 pages F.S. 30.-

No. 2 **SEARCH: A Computer
Package to Assist the Statistical
Analysis of Case-control Studies**
Edited by G.J. Macfarlane,
P. Boyle and P. Maisonneuve
1991; 80 pages (*épuisé*)

No. 3 **Cancer Registration in the
European Economic Community**
Edited by M.P. Coleman and
E. Démaret
1988; 188 pages F.S. 30.-

No. 4 **Diet, Hormones and Cancer:
Methodological Issues for
Prospective Studies**
Edited by E. Riboli and
R. Saracci
1988; 156 pages F.S. 30.-

No. 5 **Cancer in the Philippines**
Edited by A. V. Laudico,
D. Esteban and D.M. Parkin
1989; 186 pages F.S. 30.-

No. 6 **La genèse du Centre
International de Recherche sur le
Cancer**
Par R. Sohier et A.G.B. Sutherland
1990; 104 pages F.S. 30.-

No. 7 **Epidémiologie du cancer dans
les pays de langue latine**
1990; 310 pages F.S. 30.-

No. 8 **Comparative Study of Anti-
smoking Legislation in Countries of
the European Economic Community**
Edited by A. Sasco, P. Dalla Vorgia
and P. Van der Elst
1992; 82 pages F.S. 30.-

No. 9 **Epidémiologie du cancer dans
les pays de langue latine**
1991 346 pages F.S. 30.-

No. 11 **Nitroso Compounds:
Biological Mechanisms, Exposures
and Cancer Etiology**
Edited by I.K. O'Neill & H. Bartsch
1992; 149 pages F.S. 30.-

No. 12 **Epidémiologie du cancer dans
les pays de langue latine**
1992; 375 pages F.S. 30.-

No. 13 **Health, Solar UV Radiation
and Environmental Change**
Edited by A. Krickler, B.K.
Armstrong, M.E. Jones and R.C.
Burton
1993; 216 pages F.S. 30.-

No. 14 **Epidémiologie du cancer dans
les pays de langue latine**
1993; 385 pages F.S. 30.-

No. 15 **Cancer in the African
Population of Bulawayo, Zimbabwe,
1963-1977: Incidence, Time Trends
and Risk Factors**
By M.E.G. Skinner, D.M. Parkin, A.P.
Vizcaino and A. Ndhlovu
1993; 123 pages F.S. 30.-

No. 16 **Cancer in Thailand,
1988-1991**
By V. Vatanasapt, N. Martin, H.
Sriplung, K. Vindavijak, S. Sontipong,
S. Sriamporn, D.M. Parkin and J.
Ferlay
1993; 164 pages F.S. 30.-

REPertoire DES AGENTS SOUMIS A DES EPREUVES DE CANCERO- GENICITE (Jusqu'au Vol. 13 Bulletin d'information de l'enquête sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité)*

No. 8 Edited by M.-J. Ghesse,
H. Bartsch and L. Tomatis
1979; 604 pages F.S. 40.-

No. 9 Edited by M.-J. Ghesse,
J.D. Wilbourn, H. Bartsch and
L. Tomatis
1981; 294 pages F.S. 41.-

No. 10 Edited by M.-J. Ghesse,
J.D. Wilbourn and H. Bartsch
1982; 362 pages F.S. 42.-

No. 11 Edited by M.-J. Ghesse,
J.D. Wilbourn, H. Vainio and
H. Bartsch
1984; 362 pages F.S. 50.-

No. 12 Edited by M.-J. Ghesse,
J.D. Wilbourn, A. Tossavainen and H.
Vainio
1986; 385 pages F.S. 50.-

No. 13 Edited by M.-J. Ghesse,
J.D. Wilbourn and A. Aitio 1988; 404
pages F.S. 43.-

No. 14 Edited by M.-J. Ghesse,
J.D. Wilbourn and H. Vainio
1990; 370 pages F.S. 45.-

No. 15 Edited by M.-J. Ghesse, J.D.
Wilbourn and H. Vainio
1992; 318 pages F.S. 45.-

PUBLICATIONS HORS SERIE

Alcool et Cancer†
By A. Tuyns (in French only)
1978; 42 pages Fr. fr. 35.-

**Cancer Morbidity and Causes of
Death Among Danish Brewery
Workers†**
By O.M. Jensen
1980; 143 pages Fr. fr. 75.-

**Directory of Computer Systems Used
in Cancer Registries†**
By H.R. Menck and D.M. Parkin
1986; 236 pages Fr. fr. 50.-

**Facts and Figures of Cancer in the
European Community***
Edited by J. Estève, A. Krickler, J.
Ferlay and D.M. Parkin
1993; 52 pages F.S. 10.-

* Disponibles en librairie par l'intermédiaire des dépositaires de l'OMS

† Disponibles auprès du CIRC