

SC/36/2
GC/41/2

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE



CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER

RAPPORT BIENNAL

1998–1999

Centre international de Recherche sur le Cancer

Lyon (France)

2000

CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER (CIRC)

Conseil scientifique
Président
Dr J. Hopper

Conseil de Direction
Président,
Dr T. Zeltner

Directeur général,
OMS
Dr G.H. Brundtland

Directeur
Dr P. Kleihues

Unités de Recherche

Services de Recherche

Division de l'Administration et des Finances Directeur, M.P. Johnson

Identification et
évaluation des
cancérogènes
Dr J. Rice

Mécanismes de la
cancérogenèse
Dr R. Montesano

Chimioprévention
Dr H. Vainio

Service informatique
M. Smans

Services intérieurs
G. Guilleminet

Epidémiologie
descriptive
Dr M. Parkin

Etapes de la
cancérogenèse
Dr H. Yamasaki

Epidémiologie pour la
prévention du cancer
Dr A. Sasco

Service d'édition et
des publications
H. Minko (p.i.)

Services du budget
et des finances
A. Mitra

Etudes sur le terrain
et d'intervention
Dr N. Muñoz

Interactions gènes-
environnement
Dr Z.-Q. Weng

Rayonnements
et cancer
Dr E. Cardis

Bibliothèque
H. Minko

Personnel
A. Escoffier

Epidémiologie des
cancers
environnementaux
Dr P. Boffetta

Facteurs endogènes
de risque de cancer
Dr H. Ohshima

Facteurs viraux et
héréditaires de la
cancérogenèse
Dr G. Lenoir

Traduction/
Relations publiques
Dr N. Gaudin

Etudes sur la nutrition
et le cancer
Dr E. Riboli

Pathologie
moléculaire
Dr H. Ohgaki

Epidémiologie
génétiqque du cancer
Dr D. Goldgar

Prédispositions
génétiqques au cancer
Dr G. Romeo

ISBN 92 832 2098 6

Imprimé en France

© Centre international de Recherche sur le Cancer, 2000
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)

**Les Etats participants suivants soutiennent le Centre international de
Recherche sur le Cancer**

Allemagne

Argentine

Australie

Belgique

Brésil

Canada

Danemark

Etats-Unis d'Amérique

Fédération de Russie

Finlande

France

Italie

Japon

Norvège

Pays-Bas

Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

Suède

Suisse

PRINCIPAUX SIGLES EMPLOYES DANS CE RAPPORT

AAV-2	Adéno-virus de type 2	INSERM	Institut national de la Santé et de la Recherche médicale (France)
ACP	Amplification catalysée par la polymérase	NAT	<i>N</i> -Acétyltransférase
ADC	Adénocarcinome	NBS	Syndrome de Nimègue
AgHBs	Antigène de surface de l'hépatite B	NCI	Néoplasie cervicale intra-épithéliale
AGPI	Acides gras polyinsaturés	NCI	<i>National Cancer Institute</i> des Etats-Unis d'Amérique
AGT	<i>O</i> ⁶ -Alkylguanine-ADN-alkyltransférase	NOS	Synthétase du monoxyde d'azote
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens	OERTC	Organisation européenne de Recherche et de Traitement du Cancer
ALC	Acide linoléique conjugué	OPS	Organisation pan-américaine de la Santé
AT	Ataxie télangiectasie	OTA	Ochratoxine A
CCM	Chromatographie en couche mince	PARP	Poly(ADP-ribose) polymérase
CD	Cytosine désaminase	PAV	Particules d'aspect viral
CE	Carcinome épidermoïde	PBF	Pratiques de bonne fabrication
CEM	Champs électromagnétiques	PEV	Programme élargi de Vaccination (OMS)
CETC	Carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou	PhIP	2-Amino-1-méthyl-6-phénylimidazo-[4,5- <i>b</i>]pyridine
CHC	Carcinome hépatocellulaire	RERC	Réseau européen de registres du cancer
CICJ	Communication intercellulaire jonctionnelle	RF	Radiofréquences
CIM	Classification internationale des Maladies	RR	Risque relatif
CIM-O	Classification internationale des Maladies – Oncologie	RRA	Risque relatif approché (<i>odds ratio</i>)
CIS	Cancer du col utérin <i>in situ</i>	RU	Royaume-Uni
CLHP	Chromatographie en phase liquide à haute performance	SHBG	Protéine porteuse des stéroïdes sexuels
CNMT	Cancer non médullaire de la thyroïde	SNC	Système nerveux central
COMT	Catéchol- <i>O</i> -méthyltransférase	SOMA	Analyse de masse d'oligonucléotides courts
CPG	Chromatographie en phase gazeuse	SSCP	Polymorphisme de conformation monobrin
CRP	Carcinome rhinopharyngé	TBF	Très basses fréquences
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i> (dosage par voie immuno-enzymatique)	TCDD	Tétrachloro-2,3,7,8 dibenzo-para-dioxine
EPA	<i>Environmental Protection Agency</i> (Etats-Unis d'Amérique)	TMS	Taux de mortalité standardisé
EPIC	Enquête prospective européenne sur la le cancer et la nutrition	TSA	Taux standardisé pour l'âge
ET	Erreur-type	UE	Union européenne
EUA	Etats-Unis d'Amérique	UI	Unité internationale
FTE	Fumée de tabac présente dans l'environnement	UICC	Union internationale contre le Cancer
GCV	Ganciclovir	UPP	uracile phosphoribosyltransférase
GST	Glutathion- <i>S</i> -transférase	VEB	Virus d'Epstein-Barr
HVH-8	Herpèsvirus humain n° 8	VHB	Virus de l'hépatite B
IC	Intervalle de confiance	VHC	Virus de l'hépatite C
IGF	Somatomédine	VHS	virus de l'herpès simplex
IGFBP	Protéine de liaison à la somatomédine	VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
INRS	Institut national de la Recherche et de la Sécurité (France)	VPH	Virus du papillome humain
		XP	Xeroderma pigmentosum
		XLP	Syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X

Table des matières

Introduction	xiii
PREMIERE PARTIE. INCIDENCE ET IMPACT DU CANCER	1
1.1 Appui aux registres du cancer.....	1
1.1.1 Association internationale des registres du cancer.....	1
1.1.2 Réseau européen de registres du cancer.....	1
1.1.3 Fiabilité et validité des données des registres du cancer	3
1.1.4 Logiciels destinés aux registres du cancer.....	4
1.1.5 Appui à certains registres du cancer.....	5
1.2 Distribution géographique du cancer.....	10
1.2.1 <i>Cancer Incidence in Five Continents</i> , volume VIII.....	10
1.2.2 Base de données sur l'incidence et la mortalité par cancer en Europe.....	10
1.2.3 Analyse des données provenant des registres du cancer collaborateurs.....	12
1.2.4 Le fardeau mondial du cancer.....	13
1.2.5 Cancers d'étiologie connue.....	14
1.2.6 Le cancer en Afrique.....	15
1.2.7 Gènes du cancer : des familles à l'épidémiologie dans les différentes populations du monde	15
1.3 Incidence et mortalité par cancer dans les populations migrantes.....	16
1.3.1 Le cancer chez les immigrés en Australie	16
1.4 Les cancers de l'enfant.....	16
1.4.1 <i>International Incidence of Childhood Cancer</i> , volume 2	16
1.4.2 Etudes descriptives des différents aspects du cancer chez l'enfant	17
1.4.3 Cancers du nouveau-né et de l'enfant	17
1.5 Survie des cancéreux	18
1.5.1 Survie des cancéreux dans les pays en développement.....	18
DEUXIEME PARTIE. CAUSES ENVIRONNEMENTALES DU CANCER	20
2.1 Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme.....	20
2.1.1 Réévaluation de certains produits chimiques industriels, hydrazine et eau oxygénée (Volume 71).....	20
2.1.2 Groupe consultatif sur les agents physiques.....	21
2.1.3 Contraception hormonale et hormonothérapie chez la femme ménopausée (Volume 72)	21
2.1.4 Groupe de travail consultatif sur les priorités des monographies du CIRC.....	22
2.1.5 Certains produits chimiques provoquant des tumeurs rénales ou de la vessie urinaire chez les rongeurs, et autres substances (Volume 73).....	22
2.1.6 Implants chirurgicaux et autres corps étrangers (Volume 74).....	23
2.1.7 Rayonnements ionisants, première partie : rayons X, rayons gamma et neutrons (Volume 75).....	24
2.1.8 Quelques médicaments antiviraux et antinéoplasiques et autres agents pharmaceutiques (Volume 76).....	26
2.1.9 Groupe consultatif sur la valeur prédictive des tumeurs affectant l'antrum cardiacum et les cellules neuro-endocriniennes gastriques chez les rongeurs.....	26

2.2 Causes professionnelles du cancer	27
2.2.1 Travailleurs exposés aux herbicides à base d'acide phénoxyé et à leurs contaminants	28
2.2.2 Travailleurs employés dans l'industrie des fibres minérales artificielles	28
2.2.3 Travailleurs employés dans l'industrie du papier et de la pâte à papier	29
2.2.4 Travailleurs employés dans les industries du bois et du cuir	30
2.2.5 Travailleurs employés dans l'industrie de l'asphalte	30
2.2.6 Travailleurs exposés au mercure minéral	31
2.2.7 Travailleurs exposés au chlorure de vinyle	31
2.2.8 Personnels des laboratoires de recherche en biologie	32
2.2.9 Exposition à l'amiante et risque de mésothéliome en Europe	32
2.2.10 Fardeau du cancer professionnel en Europe	32
2.2.11 Cancer professionnel chez les femmes	33
2.2.12 Travailleurs exposés à la silice cristalline	34
2.2.13 Travailleurs employés dans l'industrie bouchère	34
2.2.14 Travailleurs de l'industrie du dioxyde de titane	35
2.2.15 Autres études collectives des cancers professionnels	35
2.3 Alimentation, nutrition, hormones et cancer	35
2.3.1 Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC)	36
2.3.2 Hormones endogènes et cancers du côlon/rectum, de la prostate, du sein, de l'endomètre et de l'ovaire	40
2.3.3 Etudes sur le cancer du sein et les taux de caroténoïdes, de tocophérols et de rétinol avant diagnostic	41
2.3.4 Etudes du cancer du sein et les concentrations d'acides gras dans le plasma et les phospholipides de la membrane cellulaire	42
2.3.5 Estimation de la proportion des cancers évitables grâce à des changements d'habitudes alimentaires dans le monde	43
2.3.6 Consommation de produits laitiers et risque de cancer	43
2.3.7 Nutrition, hormones, prédisposition génétique et cancer de la prostate	44
2.4 Tabac et cancer	44
2.4.1 Etudes de population sur le tabagisme en Europe	45
2.4.2 Evaluation de l'efficacité des stratégies anti-tabagiques	45
2.4.3 Etude de cohorte sur la consommation de tabac et la mortalité en Inde	45
2.4.4 La consommation de tabac en Afrique	46
2.4.5 Les substances phénoliques alimentaires comme anti-cancérogène chez l'homme : étude d'épidémiologie moléculaire cas-témoins du cancer de la vessie urinaire	46
2.4.6 Les polymorphismes du métabolisme xéno(end)biotique comme modificateurs des facteurs de risque de cancer urinaire : une étude d'épidémiologie moléculaire cas-témoins	47
2.5 Rayonnements et cancer	48
2.5.1 Etude collective internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire	48
2.5.2 Conséquences sanitaires de l'accident de Tchernobyl	49
2.5.3 Conséquences sanitaires et environnementales des champs électriques et magnétiques continus ou alternatifs	52
2.6 Virus et cancer	53
2.6.1 Surveillance des tendances de l'incidence des cancers liés à l'infection à VIH	54
2.6.2 Etudes cas-témoins des cancers liés à l'infection à VIH en Afrique	54
2.6.3 Interactions gènes-virus dans l'étiologie du cancer	55

2.7 Deuxièmes cancers à la suite d'une chimiothérapie	56
2.7.1 Etude prospective sur les marqueurs de lésions de l'ADN et risque de deuxième cancer chez les malades atteints de maladie de Hodgkin	56
2.7.2 Lésions de l'ADN à la suite d'une chimiothérapie pour cancer du testicule	56
2.7.3 Analyse systématique des données des registres du cancer	56
2.7.4 Etude cas-témoins de certains deuxième cancers primitifs à la suite d'un cancer du sein et d'un traitement par tamoxifène	57
TROISIEME PARTIE. LA CANCEROGENESE PAR LOCALISATION ORGANIQUE	58
3.1 Cancer de l'œsophage	58
3.1.1 Altérations cellulaires et moléculaires dans le cancer de l'œsophage	58
3.1.2 Régulation positive du ligand Fas (APO-1/CD95) et régulation négative de l'expression du Fas dans le cancer de l'œsophage chez l'homme	60
3.2 Cancer de l'estomac	60
3.2.1 Etude cas-témoins du cancer de l'estomac dans le Táchira (Venezuela)	61
3.2.2 Enquêtes de prévalence de <i>H. pylori</i> dans des régions à haut risque et à faible risque de cancer de l'estomac	62
3.2.3 Tendances chronologiques des cancers de l'œsophage et de l'estomac	63
3.2.4 Etudes cas-témoins du cancer de l'estomac en Asie du Sud-Est	64
3.3 Cancer du foie	65
3.3.1 Etude de cohorte des porteurs de l'AgHBs en Thaïlande	65
3.3.2 Etude de cohorte du cancer du foie (et d'autres cancers)	66
3.3.3 Cancer du foie à Qidong (Chine)	66
3.3.4 Interaction entre exposition environnementale et infection virale dans le cancer du foie	67
3.3.5 Etude expérimentale sur les fumonisines	67
3.3.6 Altérations génétiques dans le carcinome hépatocellulaire	67
3.3.7 Mutations de la β -caténine dans l'hépatocarcinome humain associé à une infection par le VHC	68
3.3.8 Expression d'enzymes hépatiques cancérogène-métabolisantes chez les souris transgéniques porteuses du VHB portant des lésions hépatiques	69
3.4 Cancer du col utérin	69
3.4.1 Etudes cas-témoins du cancer du col utérin en Espagne et en Colombie	70
3.4.2 Etude cas-témoins multicentrique du cancer du col utérin	70
3.4.3 Enquête internationale sur la prévalence des marqueurs du VPH dans les biopsies du cancer du col utérin et dans le sérum des malades	72
3.4.4 Comparaison de deux méthodes de prélèvement sur le col utérin sain pour l'estimation de la prévalence de l'ADN du VPH	73
3.4.5 Etude de cohorte sur le VPH, la contraception hormonale et la néoplasie cervicale	74
3.4.6 Etude de l'histoire naturelle de la néoplasie cervicale au sein de la population d'une zone d'incidence élevé en Amérique latine : le projet Guanacaste	74
3.4.7 Enquêtes de prévalence de l'infection à VPH dans des zones d'incidence élevée et d'incidence faible de cancer du col utérin	76
3.4.8 Tendances chronologiques du cancer du col utérin	79
3.5 Tumeurs cérébrales	79
3.5.1 Tumeurs cérébrales chez l'adulte	80
3.5.2 Tumeurs cérébrales chez l'enfant	80
3.5.3 Génétique de la progression du gliome et définition du glioblastome primitif et secondaire	80
3.5.4 Altérations génétiques dans les astrocytomes de bas grade	82
3.5.5 Profil génétique des glioblastomes à cellules géantes	82

3.5.6	Profil génétique du gliosarcome	83
3.5.7	Altérations génétiques dans les astrocytomes gémistocytaires	83
3.5.8	Mutations de l'APC dans les médulloblastomes sporadiques	83
3.5.9	Identification de séquences d'ADN spécifiques du grand antigène T dirigé contre le SV40 dans les tumeurs cérébrales humaines	84
3.5.10	Mécanismes de l'apoptose et de la nécrose dans les glioblastomes	85
3.5.11	Facteurs héréditaires dans le développement des tumeurs cérébrales humaines	85
3.6	Cancer des voies urinaires	86
3.6.1	Facteurs de risque environnementaux et prédisposition génétique au cancer de la vessie en Italie du Nord	86
3.6.2	Analyse combinée d'études cas-témoins du cancer de la vessie en Europe de l'Ouest	87
3.6.3	Ochratoxine A et tumeurs des voies urinaires	87
3.6.4	Mutations de <i>p53</i> et polymorphisme des enzymes cancérogène-métabolisantes dans les carcinomes du bassinet rénal associés au tabagisme et à la toxicomanie par phénacétine	88
3.7	Cancer du poulmon	89
3.7.1	Etude cas-témoins du cancer du poulmon en Thaïlande septentrionale	89
3.7.2	Cancer du poulmon et exposition à la fumée de tabac présente dans l'environnement	89
3.7.3	Analyse combinée d'études cas-témoins du cancer du poulmon en Europe de l'Ouest	90
3.7.4	Etude cas-témoins multicentrique du cancer du poulmon en Europe centrale et orientale	91
3.7.5	Etudes cas-témoins de cancer du poulmon en Argentine, au Brésil et en Uruguay	92
3.7.6	Etude cas-témoins multicentrique du cancer du poulmon en Inde	92
3.7.7	Etude cas-témoins de la fumée de tabac présente dans l'environnement et de la prédisposition génétique au cancer du poulmon	92
3.8	Cancers de la tête et du cou	93
3.8.1	Etude cas-témoins multicentrique du cancer du larynx en Argentine et au Brésil	93
3.8.2	Survie et survenue de deuxièmes cancers primitifs chez des patients atteints de cancer du larynx et de l'hypopharynx	94
3.8.3	Epidémiologie moléculaire du cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx	94
3.9	Cancer cutané	95
3.9.1	Biomarqueurs moléculaires permettant de mesurer l'exposition cumulée aux UV et de prédire les cancers cutanés	95
3.9.2	Rôle fonctionnel de la surexpression du <i>cdcHs/h-nuc</i> dans les carcinomes épidermoïdes de la peau et les carcinomes basocellulaires	96
3.9.3	L'expression du gène <i>p21^{WAF1}</i> supprime l'activité de la télomérase des kératinocytes humains immortalisés	96
3.9.4	Mutations de <i>p53</i> dans les carcinomes des glandes sudoripares	97
3.10	Tumeurs des tissus mous et lymphomes	97
3.10.1	Etude cas-témoins du sarcome des tissus mous et du lymphome non hodgkinien par rapport à une exposition à des herbicides au Viet Nam	97
3.10.2	Etude cas-témoins multicentrique des lymphomes en Europe	98
3.10.3	Sarcome de Kaposi classique en Israël	98
3.11	Cancer de la vésicule biliaire	99
3.11.1	Cancer de la vésicule biliaire en Inde septentrionale	99
3.12	Cancer du sein	99
3.12.1	Histoire naturelle du cancer du sein	99
3.12.2	Polymorphismes dans le métabolisme xéno(endo)biotique, les expositions environnementales et le cancer du sein	100

QUATRIEME PARTIE. MECANISMES DE LA CANCEROGENESE.....	101
4.1 Régulation de la réponse cellulaire mammalienne aux lésions de l'ADN.....	101
4.1.1 Rôle du produit du gène du syndrome de Nimègue dans la reconnaissance des lésions de l'ADN	101
4.1.2 Caractérisation des mutations du gène <i>ATM</i> chez les enfants atteints d'AT	101
4.1.3 Rôle du gène <i>ATM</i> dans le cancer du sein.....	102
4.1.4 Rôle du gène <i>ATM</i> dans les tégangiectasies oculaires	103
4.2 Déterminants génétiques de certains cancers.....	103
4.2.1 Prédispositions génétiques aux cancers du sein et de l'ovaire	104
4.2.2 Etude de cohorte internationale sur les porteurs des gènes <i>BRCA1</i> et 2	106
4.2.3 Cartographie des locus de prédisposition au cancer du sein autres que les <i>BRCA1</i> et 2	107
4.2.4 Rôle du gène <i>SH2D1A</i> dans le XLP et d'autres troubles associés au VEB.....	107
4.2.5 Cartographie du (des) gène(s) affectant la prédisposition au cancer non médullaire de la thyroïde (CNMT)	108
4.2.6 Etudes génétiques et familiales des cancers de la tête et du cou	109
4.3 Rôle du stress oxydatif dans la cancérogenèse.....	110
4.3.1 Co-expression de l'interleukine-8 et de la synthétase inductible du monoxyde d'azote dans la muqueuse gastrique infectée par des souches de <i>H. pylori</i> positives pour le <i>cagA</i>	110
4.3.2 Modèles animaux de l'infection à <i>H. pylori</i>	111
4.3.3 Effet de l'éradication de <i>H. pylori</i> sur le stress oxydatif.....	112
4.3.4 Expression d'enzymes antioxydantes avant et après éradication de <i>H. pylori</i> chez des sujets vénézuéliens.....	112
4.3.5 L'éradication de <i>H. pylori</i> et la supplémentation de vitamines antioxydantes réduisent la génotoxicité du suc gastrique.....	114
4.3.6 Le monoxyde d'azote dans la cancérogenèse.....	114
4.3.7 Formation de nucléosides chlorés par la réaction de nucléosides avec l'acide hypochloreux et la myéloperoxydase humaine.....	118
4.3.8 Lésions oxydantes de l'ADN et alimentation.....	119
4.4 Rôle de la communication intercellulaire de la cancérogenèse.....	119
4.4.1 Rôle du domaine C-terminal des gènes de la connexine dans la suppression tumorale	120
4.4.2 Suppression de la croissance des cellules de carcinome hépatocellulaire humain par la connexine 26	120
4.4.3 Rôle de la CICJ dans l'apoptose	121
4.4.4 Protéines associées aux connexines	121
4.4.5 Souris transgéniques hépatosécifiques porteuses d'un gène de Cx32 mutant ralentisseur	122
4.4.6 Origine des peptides antigéniques tumoresécifiques dans les carcinomes pulmonaires murins	123
4.4.7 Contrôle du mouvement intracellulaire des connexines 43 et 26 par la E-cadhérine dans les cellules épidermiques murines.....	124
4.4.8 Rôle de la communication intercellulaire jonctionnelle dans l'élimination par toxicité de proximité des cellules cancéreuses en thérapie génique anti-cancer	124
4.4.9 Identification des facteurs de transcription contrôlant l'expression de la E-cadhérine	125
4.4.10 Symposium international sur l'adhérence et la communication cellulaires dans le contrôle de la croissance et le cancer	126
4.5 Phénotypes mutateurs et cancer	127
4.5.1 Mutations de séquences microsatellitaires dans les exons des gènes du contrôle de la croissance.....	127
4.5.2 Rapport entre l'instabilité microsatellitaire et la méthylation de la cytosine.....	128

4.6 Intégrité génomique et cancer	129
4.6.1 Analyse fonctionnelle des protéines se liant aux extrémités de l'ADN	129
4.6.2 Rôle de la PARP dans l'apoptose et la nécrose	133
4.7 Rôle de p53 dans la cancérogenèse	134
4.7.1 Régulation de la conformation et de l'activité de la protéine p53 par des facteurs d'oxydo-réduction et des composés métalliques	134
4.7.2 Base de données du CIRC des mutations de p53 dans le cancer	137
CINQUIEME PARTIE. PREVENTION ET DETECTION PRECOCE DU CANCER	138
5.1 Etudes de la prévention primaire du cancer	138
5.1.1 Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie	138
5.1.2 Etudes d'intervention pilotes pour réduire l'exposition à l'aflatoxine en Guinée	140
5.1.3 Essai de chimioprévention sur des lésions précancéreuses de l'estomac au Venezuela	140
5.1.4 Vaccins anti-VPV pour la néoplasie cervicale	142
5.1.5 Chimioprévention du cancer buccal	142
5.2 Evaluation des agents de prévention du cancer	143
5.2.1 Vitamine A	143
5.2.2 Rétinoïdes	144
5.3 Sécurité dans la manipulation des cancérogènes et dans la destruction des déchets cancérogènes	145
5.3.1 Dégradation des médicaments cytostatiques	145
5.3.2 Sécurité dans la manipulation des substances génotoxiques, cours de formation et diffusion de l'information	145
5.4 Etudes du dépistage du cancer	146
5.4.1 Dépistage du cancer du sein aux Philippines	146
5.4.2 Dépistage du cancer du col utérin dans les pays en développement	147
5.4.3 Dépistage du cancer de la cavité buccale dans les pays en développement	149
SIXIEME PARTIE. METHODES DE RECHERCHE SUR LE CANCER	150
6.1 Méthodes de mesure et de surveillance de l'exposition à des cancérogènes particuliers	150
6.1.1 Méthodes de mesure de l'exposition aux cancérogènes et des prédispositions génétiques par spectrométrie de masse	150
6.1.2 Etude sur la méthodologie du postmarquage	152
6.1.3 Analyse des fumonisines et des sphingolipides comme marqueurs biologiques potentiels	152
6.1.4 Surveillance biologique de l'exposition aux cancérogènes produisant des éthéno-adduits à l'ADN	153
6.1.5 Elaboration d'une nouvelle méthode d'analyse de la 3-nitrotyrosine	154
6.2 Méthodes épidémiologiques	154
6.2.1 Elaboration et évaluation de méthodes analytiques pour l'épidémiologie génétique	154
6.2.2 Projections de futurs taux d'incidence et de mortalité par cancer à l'aide de modèles âge-période-cohorte	155
SEPTIEME PARTIE. PUBLICATIONS, EDUCATION ET FORMATION	156
7.1 Publications	156
7.1.1 Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme	156
7.1.2 Publications scientifiques du CIRC	157
7.1.3 Rapports techniques du CIRC et rapports internes	157

7.1.4	<i>IARC Handbooks of Cancer Prevention</i>	158
7.1.5	Typage histopathologique des tumeurs humaines	158
7.1.6	<i>Directory of On-going Research in Cancer Prevention</i>	158
7.1.7	<i>Directory of Agents being Tested for Carcinogenicity</i>	158
7.1.8	Publications sur support électronique	159
7.2	Programme de bourses de recherche sur le cancer	160
7.2.1	Bourses du CIRC de formation à la recherche	160
7.2.2	Programme de bourses postdoctorales du CIRC	162
7.2.3	Allocation pour chercheurs extérieurs	162
7.3	Cours de formation	165
7.3.1	Cours pour les archivistes du cancer en Afrique subsaharienne, Johannesburg (Afrique du Sud), 1998.....	165
7.3.2	Sécurité de manipulation des médicaments cytostatiques pour travailleurs de santé, Lyon (France), 1998.....	165
7.3.3	Cours d'épidémiologie moléculaire conjoint <i>Nordic Institute for Advanced Training in Occupational Health</i> (NIVA)/CIRC, Naantali (Finlande), 1998.....	165
7.3.4	Cours d'été sur l'enregistrement du cancer et ses applications à l'épidémiologie, Lyon (France), 1998.....	165
7.3.5	Cours pour les archivistes du cancer dans la zone Pacifique, Nouméa (Nouvelle-Calédonie), 1998.....	166
7.3.6	Cours conjoint RERC/CIRC sur les méthodes d'analyse géographiques pour les registres du cancer, Lyon (France), 1998	166
7.3.7	Troisième cours conjoint CIRC-Institut Gaslini en génétique du cancer, Sestri Levante (Italie), 1998	166
7.3.8	Cours sur les infections accroissant le risque de cancer, Veyrier-du-Lac (France), 1998.....	166
7.3.9	Cours d'été sur l'enregistrement du cancer et ses applications à l'épidémiologie, Lyon (France), 1999.....	166
7.3.10	Cours sur la prévention et la lutte contre le cancer, San José (Costa Rica), 1999.....	167
7.3.11	Quatrième cours conjoint CIRC-Institut Gaslini en génétique du cancer, Sestri Levante (Italie), 1999	167
7.3.12	Cours en épidémiologie du cancer—principes et méthodes, Khon Kaen (Thaïlande), 1999	168
7.3.13	Bourses de transfert technique du CIRC.....	168
7.3.14	Manuel du CIRC en épidémiologie du cancer	168
	HUITIEME PARTIE. ACTIVITES DE SOUTIEN SCIENTIFIQUE	169
8.1	Service de soutien statistique et de calcul	169
8.2	Services d'information et de bibliothèque	169
8.3	Services communs de laboratoire	170
8.3.1	Animalerie	170
8.3.2	Laboratoire d'histopathologie	171
	ANNEXE 1. Etats participants et représentants à la trente-neuvième et à la quarantième sessions du Conseil de Direction du CIRC	172
	ANNEXE 2. Membres du Conseil scientifique du CIRC à ses trente-quatrième et trente-cinquième sessions	178
	ANNEXE 3. Personnel du CIRC	182

ANNEXE 4. Chercheurs en visite et stagiaires	194
ANNEXE 5. Accords de recherche conclus par le CIRC avec diverses institutions	198
ANNEXE 6. Réunions et ateliers organisés par le CIRC	214
ANNEXE 7. Conférenciers venus au CIRC	220
ANNEXE 8. Travaux publiés par le personnel du CIRC	224
Index des auteurs	250
Index des matières	259

INTRODUCTION

Ce rapport biennal couvre les années civiles 1998 et 1999 et constitue ainsi le dernier rapport d'activité du Centre international de Recherche sur le Cancer de la deuxième moitié du siècle. Il convient par conséquent de passer en revue les récentes réalisations à la lumière des connaissances accumulées sur le cancer dans le monde depuis la fondation du Centre en 1965. Au cours de cette période, notre compréhension du processus cancérogène s'est accrue de façon spectaculaire, principalement en raison des progrès de la biologie moléculaire, et notamment de la génétique du cancer. Bien que nos espoirs que ces progrès amèneraient rapidement des stratégies thérapeutiques nouvelles satisfaisantes, comme la thérapie génique, ne se soient pas réalisés, cette approche demeure une alternative prometteuse à la chimiothérapie classique.

En même temps, les épidémiologistes ont apporté un grand nombre de données sur les causes du cancer humain et sur la façon dont ces causes expliquent les variations géographiques observées dans le tableau du fardeau mondial du cancer. Les facteurs causaux ont été identifiés pour la majorité des cancers humains, mais il reste beaucoup à faire pour estimer de façon plus fiable le risque imputable à des causes particulières et pour traduire ces connaissances en programmes efficaces de prévention du cancer. L'une des évolutions les plus stimulantes de ces dix dernières années est la collaboration régulièrement croissante qu'on observe entre les épidémiologistes et les chercheurs en laboratoire, ce qui se reflète notamment dans la conception de grandes études collectives internationales qui devraient grandement élargir notre compréhension de la pathogénèse d'importants types de tumeurs humaines. Un exemple de cette collaboration est l'étude EPIC, qui combine une base de données

épidémiologiques exceptionnellement importante sur les habitudes alimentaires et les données anthropométriques des sujets à un programme de recherche en laboratoire qui comprend l'analyse des hormones et des facteurs de croissance ainsi que des études de la prédisposition génétique au cancer.

Bien que la communauté de la recherche sur le cancer se réjouisse des nombreux nouveaux développements scientifiques, les gouvernements et le public demandent légitimement dans quelle mesure les ressources affectées à la recherche sur le cancer se sont effectivement traduites en une réduction du fardeau du cancer. Nous avons en fait certaines bonnes nouvelles. En Amérique du Nord et dans plusieurs pays européens, la mortalité globale liée au cancer diminue depuis le milieu des années 90, en raison de progrès réalisés en matière de diagnostic précoce et de traitement, mais aussi grâce au succès de programmes de lutte contre le tabagisme. La survie des cancéreux s'améliore graduellement, comme le montre l'étude EURO CARE-2 couvrant les années 1978-89, et récemment publiée par IARC Press. Cette enquête épidémiologique montre que dans l'Union Européenne, 36% des hommes et près de 50% des femmes survivent plus de cinq ans à des tumeurs malignes de toutes les localisations organiques combinées. Le pourcentage des patients survivants a encore augmenté au cours des années 1990, mais des données fiables, basées sur la population, ne sont pas encore disponibles.

Surveillance de l'incidence mondiale du cancer

L'enregistrement du cancer continue de constituer la fondation de la recherche épidémiologique qui fait l'objet d'une intense activité de la part de notre Service d'épidémiologie descriptive. Ses personnels visitent

de nombreux registres pour conseiller les archivistes en matière de procédures, et le Centre offre en outre une formation, des logiciels informatiques, et dans certains cas, un soutien financier. Ce Service joue aussi un rôle moteur dans l'Association internationale des Registres du Cancer et dans le Réseau européen de Registres du Cancer. C'est d'après des données provenant de ces sources qu'ont été réalisées des études descriptives de l'incidence du cancer, de la mortalité et de la survie des cancéreux.

Risques imputables à des causes particulières. L'analyse des fractions des cancers imputables à différentes causes en Europe est en cours, et fournira des chiffres qui devront être appliqués dans des actions de santé publique. Les grandes catégories de facteurs causals considérés comprennent le tabagisme, l'infection par certains virus, bactéries ou parasites, l'alimentation, les facteurs de la vie reproductive chez les femmes, les causes professionnelles, les rayonnements ionisants et les facteurs génétiques.

Survie des cancéreux. La surveillance de la survie des cancéreux est devenue une tâche de plus en plus importante de l'épidémiologie du cancer. Elle permet l'estimation de la prévalence de différents types de cancers, qui revêt une importance fondamentale pour l'élaboration de stratégies de soins de santé. En outre, elle permet de comparer l'efficacité d'un diagnostic, d'un traitement et d'un suivi précoces entre différentes régions et pays. L'étude EURO CARE-2 a apporté de tels résultats, montrant qu'au sein de l'Union Européenne, existent encore des différences significatives des taux de survie, notamment pour les cancers pour lesquels une détection précoce est cruciale. La première comparaison systématique de la survie du cancer dans les pays en développement a montré un effet direct de l'insuffisance des ressources des soins de santé.

Etiologie du cancer

Monographies du CIRC. Cette série d'ouvrages sur l'évaluation des risques

cancérogènes pour l'homme continue d'être l'un des piliers de la réputation internationale du Centre. La réévaluation de nombreux produits chimiques a été réalisée récemment et doit incorporer de nouvelles informations qui peuvent changer la classification d'un agent. Sur les 121 produits chimiques essentiellement industriels qui ont été réévalués dans le volume 71 de la série, l'acrylonitrile comme risque cancérogène a été déclassé du Groupe 2A (probablement cancérogène pour l'homme) au Groupe 2B (peut-être cancérogène) sur la base de nouvelles données épidémiologiques. L'évaluation du butadiène s'est révélée extrêmement difficile, en partie à cause du diagnostic incertain de néoplasies lymphoïdes chez les travailleurs exposés. Les contraceptifs hormonaux et les hormonothérapies de substitution ont été réexaminés dans le volume 72, et le volume 73 (1998) s'intéressait à la réévaluation de certains produits chimiques provoquant des tumeurs chez des animaux de laboratoire, mais éventuellement par des mécanismes qui n'opéreraient pas chez l'homme. La mélanine, le *d*-limonène et la saccharine et ses sels ont été classés dans le Groupe 3 (inclassable), plutôt que dans le groupe où ils figuraient précédemment, le Groupe 2B. Les implants chirurgicaux et autres corps étrangers ont été évalués en février 1999 (Volume 74). Bien que de nombreux matériels implantés induisent des tumeurs chez l'animal, les données épidémiologiques sur les implants chirurgicaux n'indiquent pas de risque accru chez l'homme et les implants mammaires chez la femme semblent être associés à un risque réduit de cancer du sein. En 1999, une attention redoublée a été apportée aux agents physiques, avec l'examen des sources extérieures de rayonnements ionisants (Volume 75). Les rayons X, les rayons gamma et les neutrons ont tous été classés dans le Groupe 1 (cancérogène pour l'homme). En 1998-99, cinq cancérogènes au total ont été identifiés ou reconfirmés et classés dans le Groupe 1 : les contraceptifs

oraux combinés, l'œstrogénothérapie chez la femme ménopausée, les rayons X et les rayons gamma, les neutrons et l'étoposide, un inhibiteur de la topoisomérase II administré dans les schémas combinés de chimiothérapie antitumorale.

Cancers professionnels. L'identification des expositions cancérogènes sur le lieu de travail est depuis de nombreuses années un objectif majeur du Service de la cancérogenèse environnementale au CIRC. L'élimination des dangers cancérogènes potentiels sur le lieu de travail a fait baisser l'incidence des cancers professionnels, au moins dans les pays dotés de lois efficaces définissant les concentrations maximales permises pour les travailleurs exposés. Cependant, plusieurs risques professionnels restent à évaluer. Au cours de la période visée par ce rapport, les épidémiologistes du CIRC ont montré de façon convaincante que plusieurs expositions professionnelles sont associées à un risque de cancer accru, y compris pour les travailleurs exposés aux herbicides à base d'acide phénoxyé avec des contaminants de type dioxine, ainsi que les travailleurs employés dans la production des fibres minérales artificielles, dans l'industrie du papier et de la pâte à papier, dans les industries du bois et du cuir et dans l'industrie des revêtements asphaltés.

Une étude internationale du risque de cancer chez les travailleurs de laboratoires de recherche biologique a mis en évidence une diminution globale de la mortalité et du fardeau du cancer, peut-être due au phénomène des travailleurs en bonne santé, et à une sélection par classe sociale. Pour certains cancers particuliers, le risque peut être élevé, mais l'on ne dispose pas encore de données concluantes. Une étude internationale coordonnée par les chercheurs du CIRC a révélé que dans l'Union Européenne, la prévalence de l'exposition professionnelle à des agents potentiellement cancérogènes en 1990, était toujours de 23% et que chez les hommes, certains types de cancer sont encore associés

de façon significative à une exposition professionnelle, y compris le cancer du sinus nasal (41% des cas), le cancer de la vessie (4 à 10%), le cancer du poumon (13%) et le cancer du larynx (8%). Les cancers professionnels féminins sont bien moins fréquents, le niveau le plus haut de risque imputable étant de 3% pour le cancer du poumon. Des études récemment lancées s'intéressent aux expositions dans l'industrie bouchère et dans l'industrie du dioxyde de titane.

Tabac et cancer. La consommation de tabac demeure la cause évitable la plus importante de cancer humain et le Centre a poursuivi ses efforts pour fournir des données solides sur les effets désastreux du tabagisme sur la santé. Une des réalisations les plus importantes a été la publication des résultats de l'étude multicentrique sur les tumeurs pulmonaires induites par la fumée passive. Cette grande étude comprenant douze centres collaborateurs en Europe, a montré que l'exposition à la fumée de tabac présente dans l'environnement de l'époux(se) ou sur le lieu de travail, est associée à un risque relatif accru de 1,14. Une autre étude a montré que le risque de cancer du poumon est semblable, que l'on fume des cigarettes, la pipe ou des cigares, si ce risque est corrigé pour la consommation moyenne et le temps passé depuis la fin du tabagisme. Les résultats de cette étude indiquent clairement que les cigares devraient être soumis aux mêmes règlements que les cigarettes en ce qui concerne l'étiquetage d'avertissement sanitaire. Dans une étude connexe, on s'intéresse à la prédisposition génétique au cancer du poumon en analysant les polymorphismes génétiques, la formation d'adduits à l'ADN et les mutations génétiques. Les études épidémiologiques moléculaires du cancer de la vessie étayent l'hypothèse selon laquelle les amines aromatiques et hétérocycliques ont un rôle cancérogène et selon laquelle les substances phénoliques du groupe catéchol jouent un rôle protecteur.

Rayonnements et cancer. Plusieurs études importantes à long terme des cancers radio-induits sont en cours, et sont conçues pour améliorer nos connaissances des effets d'une exposition prolongée à de faibles doses de rayonnements ionisants. La surveillance de l'incidence de la leucémie de l'enfant en Europe, à la suite de l'accident de Tchernobyl se poursuit. Un ensemble d'études cas-témoins a été mis sur pied pour examiner tout effet possible des champs électromagnétiques des radio-fréquences émises par les téléphones portables.

Nutrition et cancer. L'Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC) a maintenant recruté plus de 480 000 sujets dans neuf pays différents, et l'on a pu réunir toutes les données par questionnaires, les mesures anthropométriques et des échantillons sanguins pour la plupart. Des travaux d'ordre méthodologique ont été menés pour améliorer l'analyse alimentaire, l'évaluation alimentaire et le traitement statistique des données. En 1999, le recueil des données sur l'incidence de la maladie néoplasique chez les *propositus* a démarré, parallèlement à l'analyse des déséquilibres hormonaux et des niveaux sériques de facteur de croissance, ce qui a amené la formulation de nouvelles hypothèses en ce qui concerne les voies les plus fréquentes qui opèrent dans la pathogénèse du cancer, du diabète et des maladies cardiovasculaires.

Infections et cancer. Les virus sont de plus en plus fréquemment mis en cause dans les cancers humains. Il est à présent clair que l'infection chronique par le virus du papillome humain (VPH) est le facteur de risque le plus important de cancer du col utérin, et des projets sont mis sur pied pour évaluer des vaccins récemment mis au point. Les cancers associés à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont étroitement surveillés en Ouganda et au Zimbabwe; l'augmentation remarquable du sarcome de Kaposi semble à présent avoir atteint un plateau en Ouganda. Les facteurs

génétiques impliqués dans l'étiologie du carcinome rhinopharyngé associé au virus d'Epstein-Barr (VEB) sont en cours d'étude. Enfin, le cancer du foie induit par le virus de l'hépatite B constitue le centre d'intérêt de l'étude d'intervention contre l'hépatite en Gambie, qui est à présent dans sa phase de suivi prospectif à long terme. Le Service de pathologie moléculaire a identifié les séquences virales du SV40 dans des tumeurs cérébrales de pays qui ont, par le passé, utilisé des vaccins polio contaminés par le SV40, mais la signification étiologique de cette observation demeure à élucider.

Mécanismes de la cancérogenèse

Les travaux menés sur la régulation de la réponse cellulaire aux lésions de l'ADN ont démontré un lien moléculaire direct entre les protéines intervenant dans la réparation des cassures double-brin et l'activation des réponses cellulaires aux lésions de l'ADN. Les altérations de ces protéines semblent être associées à une plus grande radio-sensibilité et au risque de cancer du sein.

Durant les dix dernières années, le CIRC a contribué à l'identification des gènes prédisposant au cancer médullaire de la thyroïde familial (dans le cadre de la néoplasie endocrinienne multiple de type II), à la neurofibromatose de type II et au cancer familial du sein. Les récents travaux menés sur les gènes *BRCA1* et *BRCA2* se sont concentrés sur un affinement des stratégies de détection des mutations, de façon à améliorer l'estimation de la responsabilité de ces deux gènes dans la prédisposition au cancer du sein, en étudiant la contribution des mutations de la lignée germinale des *BRCA1* et *BRCA2* dans le cancer du sein de déclaration précoce, et dans l'étude de l'implication du *BRCA2* dans la prédisposition au mélanome oculaire. Parallèlement, une étude descriptive des mutations du *BRCA1* et du *BRCA2* dans les pays en développement est en cours. Les chercheurs du CIRC ont identifié un nouveau réarrangement du gène *BRCA1*, indécélable

par des stratégies conventionnelles, qui devrait se révéler une mutation fondatrice, ayant été décelée dans quatre familles aux origines géographiques indépendantes. Par conséquent, la recherche de réarrangements semble obligatoire dans les études de criblage mutationnel du *BRCA1*. Nos données indiquent qu'une proportion substantielle de cancers du sein survenant à un âge relativement jeune (<40 ans) dans la population générale est imputable à des mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*.

Le CIRC a participé à un consortium de laboratoires qui a réussi à identifier le gène (*SH2D1A*) qui est muté chez les patients atteints du syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X héréditaire (XLP) et code pour une protéine qui est exprimée dans les cellules du système immunitaire. Cette découverte constitue une avancée importante après de nombreuses années de "chasse aux gènes" intense et ouvre la porte à une meilleure compréhension de l'interaction du VEB et des cellules-hôtes. Des souris nullizygotes, n'exprimant pas la *SH2D1A*, ont déjà été générées au Centre.

Les interactions entre les processus inflammatoires, le monoxyde d'azote et la synthétase du monoxyde d'azote, les lésions oxydantes de l'ADN, les enzymes qui préviennent les lésions par oxydation, les anti-oxydants alimentaires comme les vitamines C et E, et la bactérie *Helicobacter pylori* forment une voie complexe qui se révèle jouer un rôle important dans la tumorigénèse de l'appareil gastrointestinal. Les chercheurs du Centre mènent des études sur des échantillons prélevés sur des patients atteints de maladies gastriques et sur des animaux de laboratoire pour élucider ces interactions et identifier les mécanismes biochimiques et cellulaires qui mènent au cancer.

La communication entre les cellules d'un tissu est une nécessité de base pour le contrôle du comportement cellulaire, y compris les croissances non contrôlées qui mènent au cancer. Nos recherches ont révélé de

nombreux détails sur la façon dont les jonctions intercellulaires et les connexines participent à ces processus et la façon dont les perturbations de la structure de la connexine apparaissent et affectent la capacité des protéines à former des jonctions intercellulaires fonctionnelles. Une meilleure communication intercellulaire jonctionnelle peut améliorer l'efficacité de la thérapie génique pour les cancers, par un effet dit de "toxicité de proximité". Il semble à présent que les jonctions intercellulaires non seulement médient le contrôle de la croissance cellulaire, mais aussi participent au déclenchement de l'apoptose (mort cellulaire programmée). Les connexines peuvent également jouer un rôle autre que celui de la formation des jonctions intercellulaires, comme la transduction du signal ; les protéines avec lesquelles elles peuvent interagir en exerçant ces fonctions sont en cours de recherche.

La fonction de la poly-ADP-ribose polymérase dans le maintien de l'intégrité génomique est en cours d'étude à l'aide de souris dépourvues du gène pertinent ou portant des mutations dans ce gène. Ces travaux ont montré que le monoxyde d'azote, les lésions de l'ADN et l'activation de la PARP jouent un rôle critique dans la réponse aux lésions de l'ADN, qu'une déficience de la PARP provoque une progression tumorale accélérée et que la PARP et la p53 interagissent pour supprimer la tumorigénèse.

On étudie la conformation et l'activité de la protéine suppresseur de tumeur p53 dans des systèmes expérimentaux. L'interaction de cette protéine avec l'ADN est stabilisée par la liaison au zinc, et les changements des niveaux métalliques peuvent agir comme signaux physiologiques médiant le réglage pointu de la fonction de la protéine p53. La modulation de la fonction de cette protéine peut être un des mécanismes moléculaires de la cancérogénicité du cadmium.

On analyse les altérations génétiques dans certains types de tumeur ; par exemple, on a

trouvé des différences significatives dans les profils mutationnels de la p53 dans des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage entre des échantillons en provenance d'Asie et d'autres en provenance d'Europe, qui peuvent être liés à des facteurs étiologiques différents.

Prévention et détection précoce du cancer

La prévention du cancer est le but ultime de la grande majorité des recherches menées au CIRC, et le rôle actif du Centre dans ce domaine consiste à évaluer les perspectives de nouvelles mesures de prévention et l'efficacité de programmes devant être introduits dans les programmes nationaux de lutte contre le cancer.

En tant que membre de l'Alliance pour la prévention du cancer du col utérin, le Centre a reçu une subvention de 10 millions de dollars américains de la Fondation Bill et Melinda Gates pour étudier l'efficacité de différentes méthodes de détection précoce à prévenir le cancer du col utérin et la faisabilité de la mise en œuvre de ces méthodes dans des pays aux ressources limitées. Les méthodes de dépistage considérées sont : (i) l'examen visuel du col après application d'une solution vinaigrée à 4–5%; l'apparition de taches blanches, denses et bien démarquées sur le col à la suite de l'application de vinaigre indique la présence de changements précancéreux qui peuvent évoluer par la suite en un cancer invasif du col, (ii) le frottis sert à identifier les femmes atteintes de lésions précancéreuses du col; ce test s'est révélé efficace dans les pays développés, et (iii) recherche de la présence de certains types de VPH. On dispose de plus en plus d'indications selon lesquelles le cancer du col ne peut pas se développer en l'absence d'une infection persistante par le VPH. Les études du CIRC, dirigées par le Sankaranarayanan, du Service d'épidémiologie descriptive, concerneront 120 000 femmes au total à Barsi et à Ambilikai, deux zones rurales économiquement défavorisées en Inde du Centre et

du Sud. Une étude parallèle sera menée en Afrique, en collaboration avec la Faculté de Médecine de l'Université d'Ibadan (Nigéria). Lorsqu'elle sera terminée d'ici cinq ans, cette étude devrait montrer clairement quel est le moyen le plus prometteur et du meilleur rapport coût-efficacité, pour prévenir au moins 100 000 décès par cancer invasif du col utérin dans le monde chaque année.

L'étude d'intervention contre l'hépatite en Gambie est bien avancée et sa base de données sert aujourd'hui à des études auxiliaires. La plus stimulante d'entre elles est la détection récente dans le sérum de courtes molécules d'ADN contenant une mutation G→T au codon 249 du gène p53, qui témoigne d'une exposition à l'aflatoxine B₁, un cancérogène hépatotrope. On a découvert cette mutation chez 40% des malades atteints de carcinomes hépatocellulaires, mais également chez des patients atteints de cirrhose hépatique et même chez certains individus asymptomatiques. Cette mutation ne se trouve pas chez des sujets en Europe, où l'exposition à l'aflatoxine n'est pas significative et peut à l'avenir servir à un test diagnostique précoce.

Les autres projets dans ce domaine évaluent la chimioprévention des lésions précancéreuses de l'estomac par des vitamines anti-oxydantes au Venezuela et du cancer buccal par une supplémentation en vitamine A en Inde, ainsi que la vaccination contre le VPH comme mesure préventive contre le cancer du col utérin. Les programmes de prévention secondaire comprennent l'évaluation du dépistage du cancer du sein par examen physique des seins aux Philippines, mais ce programme a été gêné par une mauvaise observance. Le dépistage du cancer buccal par examination visuelle de la bouche est en cours d'évaluation dans une grande étude en Inde.

Le programme d'évaluation des agents cancéro-préventifs s'est poursuivi avec la publication de nouveaux *IARC Handbooks of Cancer Prevention*, consacrés à la vitamine A

et aux rétinoïdes. En outre, une nouvelle publication entièrement électronique a été lancée, le *Directory of On-going Research in Cancer Prevention*, qui est disponible sur l'internet.

Publications

En 1998-99, le personnel du CIRC a publié un total de 579 articles. 397 d'entre eux (68%) ont été publiés dans des revues à comité de lecture, dont une bonne partie dans des revues de très haute réputation internationale et donc d'impact. Notre personnel a en outre participé à la rédaction de 80 chapitres d'ouvrages et à celle de 30 ouvrages.

Outre les nouveaux volumes des Monographies du CIRC et des *IARC Handbooks* mentionnés ci-dessus, neuf volumes de la série des publications scientifiques du CIRC ont été publiés au cours de l'exercice, et notamment deux traitant du cancer de l'enfant et deux de la survie du cancer, en Europe et dans les pays en développement. Le manuel sur les Principes et Méthodes d'Epidémiologie du Cancer par le Dr Isabel dos Santos Silva (Londres) était initialement destiné aux cours du CIRC mais se trouve très demandé par des centres d'épidémiologie dans le monde entier et a dû être réimprimé au bout de quelques mois. Le volume portant sur *Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System* a également connu un grand succès. Une seconde édition, ainsi qu'un volume sur les tumeurs des voies digestives, paraîtront au début 2000 et formeront les premiers numéros d'une troisième édition de la série des "livres bleus" de l'OMS, qui sera publiée conjointement par le Siège de l'OMS et IARCPress.

Parallèlement aux publications conventionnelles sur papier, on fait aujourd'hui de plus en plus appel à la diffusion électronique de l'information, notamment pour ce qui concerne les données épidémiologiques. Plusieurs grands ensembles de données ont été rendu disponibles sur cédérom et diffusés avec succès par IARCPress, soit comme

publications séparées dans la nouvelle série *CancerBase*, soit en conjonction avec des ouvrages imprimés.

Bourses et cours de formation

Le programme traditionnel des bourses du CIRC a été scindé en une branche pour chercheurs en période postdoctorale souhaitant passer une année au CIRC (environ 5 boursiers par an), et une autre destinée aux jeunes chercheurs qui préfèrent travailler dans d'autres institutions (10 bourses). Les comités de sélection évaluent les candidats sur une base concurrentielle.

Douze cours de formation ont été offerts. Les cours maintenant devenus traditionnels et demandés sont les cours d'été en enregistrement du cancer et en épidémiologie à Lyon et les cours de génétique du cancer donnés conjointement avec l'Institut Gaslini (Gênes) à Sestri Levante (Italie). D'autres cours ont été offerts en Afrique du Sud, au Costa Rica, en Finlande, en Nouvelle-Calédonie et en Thaïlande. Au total, ce sont quelque 420 participants qui ont suivi ces cours.

Personnel et visiteurs

En décembre 1999, un total de 258 personnes originaires de 40 pays différents travaillaient au CIRC, dont 144 étaient des membres du personnel. Les chercheurs en visite, qui viennent au CIRC comme boursiers en période postdoctorale, les membres du personnel à court terme, les consultants ou les personnes en congé sabbatique, nous apportent beaucoup dans notre travail, par de nouvelles expériences et des idées neuves. Au cours de l'exercice passé, des allocations pour chercheurs extérieurs ont permis au Dr P. Toniolo (Etats-Unis d'Amérique), au Dr C.B. Ijsselmuiden (Afrique du Sud) et au Dr A. Metspalu (Estonie) de travailler au Centre. Trois chercheurs membres du personnel ont passé des périodes sabbatiques aux Etats-Unis : le Dr P. Boffetta (*National Cancer Institute*), le Dr M. Friesen (Université Johns Hopkins) et le Dr B. Sylla (Université Harvard).

Au cours de l'exercice biennal, plusieurs membres du personnel ont quitté le Centre. M. Michael Johnson, titulaire du poste de Directeur de l'Administration et des finances depuis 1993, dirigeait les services administratifs du Centre avec beaucoup de compétence et a joué un grand rôle dans la mise en œuvre des changements dans l'organisation du Centre au cours des dernières années. Suite au souhait formulé par le Directeur général d'une plus grande mobilité du personnel au sein de l'OMS, il a accepté le poste de Directeur de l'Administration et des finances au Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental (WPRO) à Manille, à compter du 1^{er} novembre 1999.

Après 29 ans de bons et loyaux services, le Dr Ruggero Montesano, Chef du Service des mécanismes de la cancérogenèse, a pris sa retraite en octobre 1999. Ses grandes qualités de direction et ses nombreuses et importantes contributions scientifiques sont hautement reconnues dans la communauté internationale de la recherche cancérologique. Le Dr Hisayoshi Nakazawa, du Service de la cancérogenèse multistade, a quitté le Centre pour accepter un poste au Japon. Le Dr Maria Blettner, du Service d'identification et d'évaluation des cancérogènes, a quitté Lyon en mars 1999 pour accepter une chaire d'épidémiologie à l'Université de Bielefeld (Allemagne). Le Dr Sinéad Jones, administrateur scientifique au Bureau du Directeur, nous a quittés en août 1999 pour travailler au sein d'un programme de santé publique au Royaume-Uni. Le Dr Rolando Herrero, du Service des études sur le terrain et d'intervention, est parti en décembre 1999 pour retourner dans son pays d'origine, le Costa Rica, où il supervisera un essai de vaccination contre le VPH. Après 29 ans comme chercheur et de nombreuses réalisations dans le domaine de la cancérogenèse chimique, le Dr Jean-Jacques Castegnaro, du Service des interactions gènes-environnement, a pris sa retraite à la fin de 1999.

Au nom du Centre, je souhaite exprimer ma gratitude et ma reconnaissance pour les

excellents travaux qui ont été réalisés par tous ces chercheurs ainsi que mes meilleurs vœux de succès pour leurs activités futures.

Groupes de recherche

Conformément aux recommandations du Conseil scientifique, il a été décidé de ne pas rechercher un successeur au Dr Montesano comme chef du Service des mécanismes de la cancérogenèse. Au lieu de quoi, trois groupes de recherche ont été créés pour des jeunes chercheurs qui, comme responsables de groupes, sont scientifiquement indépendants, mais partagent des équipements, des laboratoires et des services de secrétariat. Le Groupe de recherche sur l'analyse du génome est dirigé par le Dr Federico Canzian et concentre ses travaux sur le développement et l'application de nouvelles technologies pour des analyses génétiques à haut rendement, notamment en connexion avec l'étude EPIC pour la nutrition et le cancer. Le Dr Janet Hall a été nommée Chef du Groupe de recherche sur la réparation de l'ADN et poursuivra, dans ses nouvelles fonctions, ses travaux sur les syndromes de déficience de la réparation de l'ADN, notamment l'ataxie télangiectasie (ATM) et son rôle dans le développement du cancer du sein. Le Dr Pierre Hainaut est responsable du Groupe de recherche sur la cancérogenèse moléculaire. Ses travaux sont concentrés sur le mécanismes des gènes suppresseurs de tumeur et sur les altérations génétiques associées à la transformation sur des localisations de cancer particulières, notamment l'œsophage et le foie.

Nouveau bâtiment

Lors de ses 39^{ème} et 40^{ème} sessions, le Conseil de Direction a fourni les fonds nécessaires à l'érection d'un nouveau bâtiment le long de la rue Feuillat, consistant en un sous-sol, un rez-de-chaussée et quatre étages, soit un total de 2125 m² de surface habitable. La construction de ce bâtiment est déjà bien avancée et il devrait être prêt à accueillir des chercheurs à l'automne 2000.

Ce bâtiment sera utilisé par des services d'épidémiologie qui sont aujourd'hui soumis à des contraintes d'espace sévères, notamment pour les chercheurs en visite. Christian Drevet (Lyon) a été choisi comme architecte. Nous nous réjouissons de pouvoir occuper ce nouveau bâtiment et sommes convaincus qu'il offrira de meilleures conditions de travail, permettra l'élargissement de nos activités scientifiques, et, en même temps, contribuera de façon positive au développement architectural du quartier Lumière.

Journée du CIRC

La tradition de la journée du CIRC, qui offre aux membres du Conseil de Direction l'occasion de rencontrer les communautés médicale, scientifique et politique de Lyon, s'est poursuivie avec succès. En 1998, la Conférence Sohier a été donnée par le Dr Charles Weissmann, de l'Université de Zurich (Suisse), qui a fait une présentation étonnante sur "Vaches folles, prions et souris transgéniques". Sa présentation a été très appréciée, entre autres en raison de l'inquiétude liée à la transmission de la maladie prionique par la consommation de viande provenant d'animaux infectés. Le 14 mai 1999, la conférence Sohier, lors de la Journée du CIRC, a été présentée par le Dr Jan Pontén, de l'Université d'Uppsala (Suède) sur "Lumière solaire et cancer cutané". Cette présentation était novatrice, stimulante, et a été très bien reçue par le public. Nous avons appris avec beaucoup de tristesse que le Dr Pontén, peu de temps après sa visite à Lyon, est tombé gravement malade et est décédé en novembre 1999. Nous nous souviendrons longtemps de ses nombreuses réalisations et de sa personnalité tout à fait charmante.

Conseil scientifique

Le Conseil scientifique du CIRC compte actuellement 18 chercheurs de réputation internationale dans les domaines de la recherche cancérologique pertinents pour les travaux du Centre. Les membres du Conseil

se réunissent une fois par an, le plus souvent en janvier ou février, pour évaluer les projets passés et futurs. Cette évaluation critique est d'une grande importance pour le travail du Centre et je souhaite remercier les membres qui ont quitté le Conseil au cours de l'exercice passé : les Drs J.C. Barrett (Research Triangle Park), H.E. Blum (Fribourg), E. Dybing (Oslo), I. Ernberg (Stockholm), T. Hakulinen (Helsinki), D. Kromhout (Bilthoven), Elsebeth Lynge (Copenhague), U.A. Meyer (Bâle) et P. Vineis (Turin). J'adresse des remerciements tout particuliers aux Présidents du Conseil scientifique, les Drs J.C. Barrett (1997-98) et H.E. Blum (1998-99). Sous leur direction, le Conseil Scientifique a préservé son exceptionnelle rigueur scientifique et son indépendance. Ces deux présidents ont prodigué des conseils inestimables au Directeur au cours de leur mandat.

Conseil de Direction

Le Conseil de Direction du CIRC, formé de délégués des Etats participants et du Directeur général de l'OMS a, au cours des dernières années, continué de soutenir le Centre et son programme scientifique avec générosité. Lors de sa 39^{ème} session, en mai 1998, l'Argentine et le Brésil ont été admis comme nouveaux Etats participants, accueillis avec enthousiasme par tous les délégués. Ces deux pays sont les deux premiers Etats participants situés en Amérique du Sud ; leur venue amènera l'élargissement de notre programme dans cette région et une intensification de nos collaborations avec les chercheurs en cancérologie, notamment dans ces deux pays.

Ayant conscience de la profonde restructuration politique et économique qui affecte la Fédération de Russie, restructuration liée à de graves difficultés financières, sa participation a été suspendue à compter du mois de mai 1999. Le Conseil de Direction est arrivé à cette conclusion avec beaucoup de regret et il est souhaité que la Russie qui, par le passé, a grandement contribué aux

réalisations scientifiques du Centre, sera en mesure de reprendre une participation pleine et entière dans un avenir proche.

Lors de sa 40^{ème} session en mai 1999, le Conseil de Direction a déterminé le budget biennal pour la période 2000–2001, avec une augmentation réelle du programme de 4,15%. Au nom de l'ensemble du personnel, je souhaite exprimer ma reconnaissance au Conseil de Direction pour son généreux soutien, qui permettra d'élargir nos recherches dans de nouvelles directions.

Le Président du Conseil de Direction, le Dr Thomas Zeltner (Suisse), a apporté ses conseils avisés lors des réunions. Les Vice-Présidents ont été les Drs Diana Dunstan (Royaume-Uni) pour 1998–99 et M. Neil Boyer (Etats-Unis d'Amérique) pour 1999–2000.

Interaction avec le Siège de l'OMS

En décembre 1998, le Directeur général de l'Organisation mondiale de la Santé nouvellement élu, le Dr Gro Harlem Brundtland, a visité le Centre de façon à mieux connaître notre travail et discuter du future rôle du CIRC dans le cadre de son

Organisation mère. Conformément à la restructuration organique au Siège de l'OMS, elle a décidé de réaffecter le Programme OMS de lutte contre le cancer à Genève. Ce programme est à présent incorporé au Groupe des maladies non transmissibles, dirigé par le Dr Jie Chen, Directeur exécutif. L'interaction entre ce groupe et les chercheurs du CIRC s'est régulièrement intensifiée depuis deux ans et nous nous réjouissons de voir encore davantage d'interaction fructueuse à l'avenir.

En octobre 1999, à l'occasion d'une retraite à Lyon, les membres du Conseil exécutif de l'OMS, le Directeur général et les Directeurs régionaux de l'OMS ont visité le Centre. C'était là la première occasion pour le CIRC de présenter ses activités à un organe directeur de l'OMS et les présentations, démonstrations et visites de laboratoires ont été très bien reçues par nos invités. Cette visite a, à notre avis, grandement renforcé les rapports de notre Centre avec notre Organisation mère, au Siège comme dans les Régions.

Dr Paul Kleihues
Directeur

PREMIERE PARTIE. INCIDENCE ET IMPACT DU CANCER

1.1 Appui aux registres du cancer

Les registres du cancer constituent la source d'information sur l'incidence, comme sur l'impact du cancer, en termes de survie, dans des populations définies. Ils offrent aussi un cadre permettant de mener des études épidémiologiques sur les causes des différents cancers. Dans de nombreuses régions du monde, ils sont la seule source d'information sur la nature et l'évolution du cancer au plan local. La valeur comparative des statistiques qu'ils produisent dépend de l'emploi de méthodes et de définitions communes, ce qui fait que la collaboration volontaire joue dans ce domaine un rôle déterminant.

1.1.1

Association internationale des registres du cancer

D.M. Parkin, S.L. Whelan et B. Geoffre; avec le concours de J. Young, Atlanta (Etats-Unis d'Amérique); et H.H. Storm, Copenhague (Danemark)

L'Association internationale des registres du cancer, organisation non-gouvernementale en relations officielles avec l'OMS, reçoit un soutien du CIRC sous la forme de secrétariat, et constitue un lien entre les registres du monde entier. En 1999, l'Association comptait 430 membres répartis dans 114 pays, dont 80% de registres du cancer.

Les membres de cette association travaillent activement avec le CIRC sur des projets qui mettent à profit les données des registres du cancer, ainsi qu'à la préparation de publications présentant des données portant sur l'incidence de la maladie et les méthodes d'enregistrement. En 1998, il a été demandé aux membres de l'Association de faire état de la terminologie qu'ils emploient pour décrire les diagnostics du cancer et, en 1999, nombre d'entre eux ont participé aux

essais en situation de la troisième édition de la Classification internationale des maladies pour l'oncologie (Section 1.1.3.1). Les séries *Cancer Incidence in Five Continents* (Section 1.2.1) et *International Incidence of Childhood Cancer*, Vol. II (Section 1.4.1) sont deux autres exemples de la collaboration de cette Association avec le CIRC.

Le secrétariat gère une bibliothèque spécialisée comprenant plus de 2000 publications produites par les registres membres et présentant leurs données sur l'incidence, la mortalité et la prévalence du cancer.

Une réunion scientifique est organisée chaque année. Plus de 200 participants de 40 pays différents se sont réunis en 1998 à Atlanta [Georgie (Etats-Unis d'Amérique)]. La réunion de 1999 à Lisbonne (Portugal) a attiré 350 participants.

La première bourse à la mémoire de Calum Muir a été attribuée en 1998 au Dr Nguyen Manh Quoc, d'Ho Chi Minh Ville au Viet Nam. Dans le cadre de cette bourse, le Dr Quoc a partagé son temps entre le registre du cancer de Madras et le CIRC. La seconde bourse a été attribuée en 1999 à Mme Leslie Banda, du Malawi, qui l'a mise à profit pour travailler au CIRC et pour participer à la réunion de l'Association à Lisbonne.

Un site internet a été mis sur pied pour l'Association (www-dep.iarc.fr/iacr.htm). Le bulletin d'information de l'Association (*IACR Newsletter*) donne des nouvelles des activités des articles des registres du cancer et des associations nationales ou régionales.

1.1.2

Réseau européen de registres du cancer

D.M. Parkin, R. Sankila, F. Bray, E. Démaret, J. Ferlay, et E. Kramárová; avec le concours de F. Berrino, Milan (Italie); D. Brewster, Edimbourg (RU); T. Davies, Cam-

bridge (RU); J. Faivre, Dijon (France); F. Langmark, Oslo (Norvège); J.W.W. Coebergh, Eindhoven (Pays-Bas); C. Martínez Garcia, Grenade (Espagne); F. Ménégot, Meylan (France); R. Otter, Groningue (Pays-Bas); L. Simonato, Padoue (Italie); H.H. Storm, Copenhague (Danemark); H. Tulinus, Reykjavik (Islande); et H. Ziegler, Sarrebruck (Allemagne)

Le réseau européen de registres du cancer (RERC) a été créé en 1989 avec le soutien du programme l'« Europe contre le cancer » de la Commission européenne. Ses objectifs consistent à améliorer la qualité, la comparabilité et la disponibilité des données des registres du cancer, et à promouvoir l'utilisation de ces données dans les activités de recherche et de lutte contre le cancer. Le CIRC fournit le secrétariat du réseau. Ce dernier compte 152 registres membres. Parmi eux, 87 sont des registres du cancer au sein de la population des Etats membres de l'Union européenne et membres du RERC à part entière. Les registres des pays européens ne faisant pas partie de l'UE ont le statut de membres associés, comme les registres spécialisés qui recueillent l'information sur un nombre limité de cancers, les cancers de l'enfant, par exemple.

Les principales activités du réseau sont les suivantes :

a) *Surveillance des méthodes d'enregistrement.* Trois enquêtes ont été menées, qui ont révélé certaines différences de définition et de pratiques de recueil de données dans les registres du cancer européens.

b) *Etablissement de normes et de définitions.* Des groupes de travail ont été mis sur pied pour passer en revue certains aspects de la pratique d'enregistrement et pour formuler des recommandations de normes pour les registres européens. Ces groupes ont formulé des recommandations pour l'encodage de la date de diagnostic; pour les néoplasmes multiples; pour le cancer de la vessie; pour les tumeurs cérébrales et du SNC; et pour l'étendue de la maladie. D'autres groupes de travail concentrent leur attention sur l'encodage de la base du diagnostic; l'enregistrement des cancers cutanés;

les questions de confidentialité dans l'enregistrement du cancer; et la vérification financière et la certification des registres du cancer.

c) *Formation à l'enregistrement du cancer et aux méthodes d'analyse des données.* En 1998, deux cours du RERC d'une semaine chacun ont été offerts à Sarrebruck (Allemagne) et à Macerata (Italie) en enregistrement du cancer dans la population. Ces cours sont principalement destinés aux cadres des registres. Des cours en analyse statistique se tiennent chaque année. Chaque année, on s'intéresse à l'un des trois thèmes suivants : analyse de la survie (1997), études géographiques (1998) et tendances chronologiques (1999).

d) *Bourses.* Le personnel des registres peut bénéficier d'un soutien pour participer aux cours du RERC ou pour échanger des compétences grâce à des visites de travail dans d'autres registres du cancer. Dix bourses sont distribuées chaque année.

e) *Consultations.* Les registres du cancer peuvent demander la visite d'un consultant sous la forme d'une personne expérimentée pour les conseiller en matière de méthodes d'enregistrement du cancer ou pour les aider à solutionner des problèmes locaux particuliers. En 1999, les consultants du RERC ont visité des registres du cancer en Belgique et en Bulgarie.

f) *Ateliers.* Un rapport technique reprenant les travaux d'un atelier sur le recueil de données informatisé dans les registres du cancer a été publié en 1998 [23]. Les résultats d'un atelier sur la surveillance et l'évaluation des programmes de dépistage, qui s'est tenu à Luxembourg en février 1999, seront publiés dans une monographie.

g) *Fourniture de données sur le cancer.* Les informations concernant la fréquence du cancer dans les populations européennes sont éditées dans des publications traditionnelles et, de plus en plus, des publications électroniques.

i) Une nouvelle base de données intégrée *EUROCIM* conviviale, dotée d'un logiciel

analytique puissant, a été lancée fin 1999 (Section 1.2.2). *EUROCIM* est diffusée gracieusement aux registres qui y contribuent.

ii) La nouvelle base de données dynamique *EUCAN* et son logiciel donnent les estimations d'incidence, de mortalité, de prévalence et de survie concernant l'UE et ses 15 états membres pour les 24 localisations de cancer les plus importantes pour 1995. Cette base a été éditée en 1999 sous le titre *IARC CancerBase No. 4* (Section 1.2.2).

iii) *Le cancer dans les pays et régions de l'Europe*. Un programme d'études en collaboration sur les tendances de l'incidence et de la mortalité par rapport aux facteurs de risque dans des pays particuliers a été mis sur pied. Un rapport sur les tendances en France a été publié en anglais [294] et en français (Ménégoz & Chérié-Challine, *Le Cancer en France : Incidence et Mortalité. Situation en 1995, évolution entre 1975 et 1995*, Paris, Documentation française, 1998). Les estimations concernant l'Espagne sur la base de données *EUROCIM* ont été préparées pour être publiées sous la forme d'un rapport bilingue (Miñarro et coll. (1999), *Cancer Incidence and Mortality in Spain: Patterns and Trends* (Rapport technique du CIRC N° 36). L'analyse des données portugaises a été réalisée au CIRC à l'automne 1999 par le Dr P. Pinheiro.

iv) *Cancer mortality projections for the European Union 1995–2010*. Cet ouvrage a été finalisé en 1999, pour être édité dans la série *CancerBase* du CIRC.

h) *La page d'accueil internet du RERC* [<http://www-dep.iarc.fr/encr.htm>] offre des informations complètes sur les activités du RERC et des liens vers d'autres sources d'information. Les tableaux élémentaires d'incidence et de mortalité d'*EUCAN* sont disponibles sur le site internet.

i) *Le Bulletin d'information du RERC* est envoyé à ses membres en anglais, en espagnol, en français et en italien. La dernière livraison est parue en avril 1999.

1.1.3

Fiabilité et validité des données des registres du cancer

1.1.3.1

Classification internationale des maladies

D.M. Parkin et S.L. Whelan; avec le concours de C. Percy et A. Fritz, Bethesda, MD (Etats-Unis d'Amérique); A. Jack, Leeds (RU); K. Shanmugaratnam (Singapour); et L. Sobin, Washington, DC (Etats-Unis d'Amérique)

Un groupe de travail international s'est réuni deux fois en 1998 et pour la dernière fois vers la fin 1999 pour préparer la troisième édition de la *Classification internationale des maladies—Oncologie* (CIM-O). Cette révision a été rendue nécessaire par les rapides changements de la compréhension et de la terminologie des leucémies et des lymphomes et l'on a saisi cette occasion pour y ajouter de nouveaux termes et pour indiquer les termes qui doivent être considérés comme désuets dans toute la section morphologie de la classification.

Une édition d'essai de terrain (Rapport interne du CIRC N° 99/003) a été envoyé à plus de 60 registres dans le monde (hors Etats-Unis d'Amérique) en 1999 pour y être testée sur le terrain. Le *National Cancer Institute* des Etats-Unis a entrepris l'essai de terrain aux Etats-Unis d'Amérique. Chaque participant à l'essai du CIRC a encodé 400 diagnostics de cancer au minimum à l'aide de cette nouvelle classification CIM-O, et a envoyé ses résultats sous la forme d'une liste de cas et de commentaires sur les problèmes rencontrés. Les résultats ont été analysés en septembre et pris en compte dans la préparation de la version finale de la troisième édition de la CIM-O, terminée fin 1999.

1.1.3.2

Groupes histologiques pour études comparatives

D.M. Parkin, J. Ferlay et S.L. Whelan avec le concours de K. Shanmugaratnam (Singapour); et L. Sobin, Washington (Etats-Unis d'Amérique)

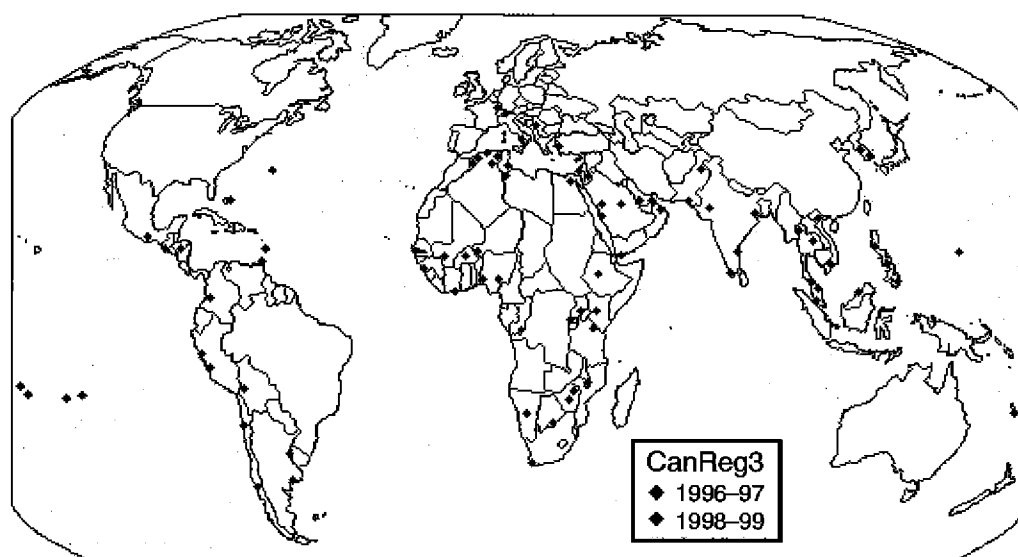


Figure 1. Implantation des installations Canreg.

Histological Groups for Comparative Studies [352] offre une description des sous-types histologiques reconnus des principaux cancers ainsi que les codes morphologiques appropriés de la CIM-O. La distribution de ces codes est complète pour chaque localisation (ce qui n'est pas le cas pour la Classification histologique des tumeurs, avec laquelle elle est cependant compatible). On discute des similitudes et des différences avec d'autres groupements proposés. La classification est celle qui est utilisée dans *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. VII et dans la *IARC CancerBase* No. 2.

Les logiciels fournis permettent de recoder les données vers les groupes histologiques proposés, pour permettre des études comparatives. Si ces groupements peuvent être utilisés dans toute étude comparative utilisant des séries de cas codés par type histologique, c'est dans les études de l'incidence et de la survie qu'ils seront le plus utile.

1.1.4

Logiciels destinés aux registres du cancer

J. Ferlay et A. Cooke

1.1.4.1

Canreg

Canreg est un programme informatique configurable conçu pour l'enregistrement du cancer dans les registres fonctionnant au sein de la population. Sa plus récente version (CanReg3) a été lancée fin 1996 et est à présent installée dans 80 registres dans le monde; la formation à son utilisation a eu lieu (Figure 1).

Ce programme permet la recherche de doublons et de cas de cancers primitifs multiples à l'aide d'une fonction d'assortiment par probabilité, d'une vérification complète permettant d'identifier les cas rares ou impossibles, la conversion d'un système de classification à un autre, et le passage immédiat d'une langue à une autre. Il est possible de créer des tableaux de la

distribution de fréquences, de notification et les tableaux d'incidence et le programme comprend une interface vers le programme *EpiInfo6*. Les mises à jour récentes au programme comportent la possibilité d'importer ou d'exporter, ce qui permet par exemple aux registres nationaux de consolider les données des registres régionaux.

Des versions spéciales de Canreg sont en cours de développement en collaboration avec le Middle East Cancer Consortium (financées par le *National Cancer Institute* des Etats-Unis), et seront installées à Chypre, en Egypte, en Israël, en Jordanie et en Palestine.

Le développement d'une nouvelle version de type 32-bit Windows NT (*CanReg4*) a été lancé; cette version permettra l'intégration de caractères chinois, thaïs et arabes, et de travailler en réseau.

1.1.4.2

IARCTools

Le nouveau logiciel *IARCTools* a été conçu pour remplacer les programmes *CONVERT* et *CHECK* qui opéraient en *DOS*. Il fonctionne sous Windows et dispose d'une interface utilisateur améliorée et d'un dispositif d'aide en ligne. Il comprend une version mise à jour du programme *IARC-CHECK* qui procède à des vérifications de validité sur les données individuelles et vérifie la cohérence des données entre elles. Il offre également différents programmes de traitement groupés permettant de convertir des données issues de la Classification internationale des maladies (CIM 9 ou 10) ou de la première édition de la Classification internationale des maladies-oncologie (CIM-O), en données compatibles avec la deuxième édition de cette CIM-O. Figurent également dans ce logiciel des programmes de conversion de la CIM-O deuxième édition vers les versions CIM 9 et 10, et un nouveau programme permettant de déceler les cancers primitifs multiples chez un même individu. Le logiciel *IARCTools* est diffusé de façon gracieuse aux membres de l'Association internationale des registres du cancer.

1.1.5

Appui à certains registres du cancer

D.M. Parkin, P. Pisani, R. Sankaranarayanan, S.L. Whelan et A. Cooke

Un conseil est offert aux organisations souhaitant mettre en place des registres du cancer ainsi qu'aux registres existants, en matière de méthodologie de l'enregistrement et d'analyse des données. Le personnel du Service d'épidémiologie descriptive a rendu visite à un grand nombre de registres du cancer au cours de l'exercice biennal, et de nombreuses personnes travaillant dans les registres du cancer sont venues au Centre pour y suivre une formation ou pour des discussions. Les visites au CIRC étaient pour la plupart liées à un cours structuré en matière d'enregistrement du cancer et à ses applications en épidémiologie (Section 7.3.4 et 7.3.9). Un cours de formation pour les archivistes des registres d'Afrique s'est tenu en Afrique du Sud en mars 1998, en collaboration avec l'Institut Sud-Africain de la recherche médicale, et bénéficiant du soutien financier de l'OMS (AFRO) ainsi que du *National Cancer Institute* des Etats-Unis. 26 participants venus de 18 registres du cancer ont reçu une formation en méthodes d'enregistrement. Un cours donné à Nouméa (Nouvelle-Calédonie) en juillet 1998 a attiré 12 participants venus de 12 pays insulaires du Pacifique (Section 1.1.5.4). Un cours en français a eu lieu à Lyon en novembre 1998 pour cinq Africains francophones. En novembre 1999, un cours a été offert à Bahreïn pour 40 participants, en collaboration avec l'OMS (EMRO).

Plusieurs programmes informatiques d'utilisation répandue sont gracieusement mis à la disposition des registres (Section 1.1.4).

Le Service d'épidémiologie descriptive offre aussi un soutien plus direct et un encouragement aux activités d'enregistrement du cancer en Afrique, en Asie, en Amérique centrale et du Sud ainsi qu'en Océanie, souvent sous la forme d'accords de

recherche collective entre le registre et le CIRC.

1.1.5.1

Afrique

Afrique du Sud (F. Sitas) : Le registre national (basé sur confirmation anatomo-pathologique) a accueilli un cours de formation pour les archivistes du cancer (voir supra).

Algérie, Sétif (M. Hamdi-Cherif) : Ce registre bénéficie d'un accord de recherche collective.

Oran (L. Mokhtari et N. Midoun) : Le Dr Midoun a bénéficié d'une formation à Lyon; le Dr Mokhtari est venu au CIRC pour discuter des méthodes et des résultats obtenus.

Batna (H. Ziad) : M. Ziad a reçu une bourse pour une formation au CIRC.

Burkina Faso (B. Sakande) : L'enregistrement pour la ville de Ouagadougou a démarré en 1998; le soutien financier se fait par le biais d'un accord de recherche collective.

Congo, Brazzaville (C. Gombe-Mbalawa et S. Moubie) : Les résultats des trois premières années de fonctionnement ont été analysés.

Côte d'Ivoire (A. Echimane et A. Ahnoux) : Le soutien au registre s'est poursuivi grâce à un accord de recherche collective. Les résultats du registre ont été préparés pour être publiés (incidence entre 1996 et 98 et survie des patients pour le service d'oncologie). Le registre participe à l'étude de la survie du cancer dans les pays en développement (Section 1.5.1).

Ethiopie, Addis Abeba (E. Wondwossen et J. Schneider) : des projets ont été faits pour lancer l'enregistrement du cancer à Addis Abeba à partir de 2000. Un ordinateur et des logiciels ont été fournis.

Gambie (E. Bah) : Le registre du cancer est l'élément principal de la Phase III de l'étude d'intervention contre l'hépatite en Gambie (Section 5.1.1). Un suivi actif a été

lancé en 1999 pour étudier la survie des cas de cancer (Section 1.5.1).

Guinée (M. Koulibaly et I. Kabba) : Le soutien prend la forme d'un accord de recherche collective.

Kenya (N. Buziba) : Un registre du cancer a été mis sur pied à Eldoret et couvre le district de Uasin Gishu dans l'ouest du Kenya. Un accord de recherche collective a été mis en place en 1999 à la suite d'un projet pilote.

Libye (S. El-Fathali et K. Enowellyi) : L'enregistrement couvrant une population de 525 000 habitants dans la région de Zawia dans l'ouest du pays a démarré en 1998.

Malawi (N.G. Liomba et L.T. Banda) : Le responsable du registre a reçu une bourse pour venir au CIRC pour y analyser les résultats du registre entre 1994 et 1998.

Mali (S. Bayo et S. Kané) : L'analyse des données couvrant près de 12 ans d'enregistrement, y compris l'analyse des tendances chronologiques pour certains cancers, a démarré.

Niger (H. Nouhou) : Un accord de recherche collective est en vigueur.

Nigéria (J.O. Thomas) : Le registre du cancer d'Ibadan a été remis en activité. Le soutien se fait sous la forme d'un accord de recherche collective et grâce à la formation du personnel.

Ouganda (H. Wabinga et S. Namboozee) : Le registre du cancer fournit le cadre d'études des cancers liés au VIH (Sections 2.6.1 et 2.6.2) et de la surveillance des tendances chronologiques des cancers liés au VIH (Section 1.2.3). Les résultats du registre pour la période 1960-1997 ont été analysés. Le registre participe aux études de la survie en Afrique (Section 1.5.1).

Swaziland (S. Okonda) : Un accord de recherche collective a été mis en place en 1999.

Tanzanie (E. Moshi) : Un registre au sein de la population couvrant quatre districts du nord de la Tanzanie, autour de la ville de Moshi, a été lancé en 1998.

Tunisie (B. Abdallah, M. Hsairi, S. Korbi et S. Hamissa) : Tentative est faite pour élargir l'enregistrement du cancer au sein de la population à l'échelle nationale en Tunisie grâce à l'organisation de trois registres régionaux (régions du nord, du centre et du sud).

Zimbabwe (L. Levy, E. Chokunonga, B. Mauchaza et M. Bassett) : Un rapport a été publié sur la période 1993–1995. Un suivi actif a été lancé en 1999 pour étudier la survie des cas de cancer (Section 1.5.1).

1.1.5.2

Asie

Arabie saoudite (N. Al Hamdan et S. Awadalla) : Le registre couvre la totalité du pays.

Bahreïn : Un registre national a été créé en 1994 et l'enregistrement au sein de la population a démarré en 1995. Ce registre a accueilli un cours régional pour les personnels des registres en 1999, avec l'assistance de personnels du CIRC.

Chine, Guangzhou (D.S. Wan et Wu Yilong) : Une visite a été rendue à ce registre en 1998 pour passer en revue les méthodes d'enregistrement et pour conseiller le personnel en matière de développements futurs.

Beijing (T.-C. Wang et Li Ling) : Une visite a été effectuée en 1999 pour passer en revue les méthodes d'enregistrement et pour conseiller le personnel en matière de qualité.

Kunming : Une visite a été rendue en 1999 pour préparer l'enregistrement du cancer au sein de la population.

Qidong (J.G. Chen et R. Zhu) : Le registre collabore à des études de la survie et au suivi d'une cohorte de sujets testés à la recherche de l'AgHBs (Section 3.3.4).

Tianjin (Q.S. Wang) : Le registre a accueilli la Conférence des registres chinois du cancer en 1999.

Emirats arabes unis (M. Fikri et Z. Khazaal) : Z. Khazaal est venu à Lyon en 1999 pour participer aux cours de formation et se préparer à lancer l'enregistrement.



Figure 2. En haut, enregistrement du cancer à Khon Kaen (Thaïlande) et en bas à Ho Chi Minh Ville (Viet Nam)

Inde, Ahmedabad (D. Patel et D. Bala) : Un accord de recherche collective a été mis en place pour fournir un soutien technique en matière de gestion des données et d'analyse de la survie.

Ambilikkai (J. Cherian et R. Rajkumar) : Les résultats de ce registre rural pour 1996–1998 ont été mis en forme pour être publiés.

Barsi (B. Nene, K. Jayant et A. Budukh) : Le soutien apporté à ce nouveau registre consacré à une population rurale dans l'état de Maharashtra s'est poursuivi et l'analyse de la survie après cancer du col utérin est terminée (Section 1.5.1). La survie de tous les cas enregistrés entre 1988 et 1996 a été analysée. Le registre soutient une étude de la détection précoce du cancer du col utérin dans une localité de la région (Section 5.4.2).

Bombay (B.B. Yeole et L. Sunny) : Un soutien technique a été apporté à l'analyse de la survie après cancer de la tête et du cou, cancer du côlon/rectum et cancer de la prostate. Le registre aide au suivi de l'étude de cohorte des cancers liés au tabac (Section 2.4.3). La base de données couvrant la période 1964–90 est en cours d'informatisation.

Calcutta (M. Siddiqi et U. Sen) : Les résultats pour 1997–98 sont disponibles.

Madras (V. Shanta et C.K. Gajalakshmi) : La collaboration, notamment dans le domaine des méthodes de suivi et en matière d'études de la survie, s'est poursuivie.

Trivandrum (K. Nair et C. Varghese) : Le registre continue de fournir des informations de valeur liées à différents projets de recherche dans la population du Kerala, notamment l'essai de dépistage du cancer buccal (Section 5.3.4) et l'étude de cohorte sur le tabac (Section 2.4.3).

Iran (A. Mohagheghi et A. Mosavi) : La collaboration a été renforcée dans le cadre d'un accord entre le CIRC et la Faculté de médecine de Téhéran.

Mongolie (A. Munkhtaivan et Ozzidelger) : Une visite a été faite en 1999 pour prévoir la modernisation des procédures d'enregistrement et de manipulation des données, dont la mise en œuvre commencera en 2000.

Oman (J. Al Lawati) : Un soutien technique est assuré pour améliorer la couverture et la gestion des données.

Pakistan, Karachi (Y. Bhurgri) : Un registre couvrant la population de la partie sud de Karachi a été mis en place au sein de la population, grâce à un accord de recherche collective. L'analyse des trois premières années d'enregistrement est terminée.

Philippines (D. Esteban, A. Laudico et B. Talaver) : Les deux registres du grand Manille jouent un rôle actif dans le suivi du projet de dépistage du cancer du sein; dans la population de Rizal, du personnel supplémentaire assure la détermination des stades

cliniques de l'évolution cancéreuse et le suivi de tous les cas de cancer du sein (Section 5.4.1). Les données du registre de Manille ont été incluses aux études de la survie (Section 1.5.1).

République de Corée (H. Ohrr, M.H. Shin, Y.O. Ahn et C.W. Lee) : Une visite a été rendue en 1998 pour étudier le fonctionnement de l'enregistrement à Séoul, Kangwha et Pusan, et pour préparer des collaborations futures.

Singapour (H.P. Lee, K.S. Chia et A. Cheow) : Un accord de recherche collective a été mis au point pour aider à l'analyse de la survie des cas de cancer enregistrés entre 1968 et 1992.

Thaïlande (S. Deerasamee, N. Martin, S. Sontipong, S. Sriamporn, H. Sriplung, V. Vatanasapt et P. Srivatanakul) : Les résultats de cinq registres au sein de la population (Lampang, Chiang Mai, Khon Kaen, Bangkok et Songkla) ont été incorporés à une analyse combinée (Section 1.2.3). Le registre de Khon Kaen fournit un suivi pour l'étude du cholangiocarcinome (Section 3.3.2).

Turquie (G. Aydemir, C. Fidaner et S. Eser) : L'enregistrement pour la province d'Izmir est à présent terminé et les résultats pour 1993–94 ont été préparés pour être publiés.

Viet Nam : (Pham Hoang Anh, Nguyen Chan Hung et Nguyen Manh Quoc) : Les registres sont soutenus par des accords de recherche collective. Les résultats du registre du cancer d'Ho Chi Minh Ville ont été publiés, ainsi qu'une analyse séparée des cancers de l'enfant [390, 391].

Yémen (H. Al-Kaff et A. Bawazeer) : Un accord de recherche collective a été établi pour aider un registre du cancer à Aden.

1.1.5.3

Amériques

Argentine, Bahia Blanca (E. Laura) : Le soutien se poursuit.

Concordia (M.A. Prince et D. Loria) : Le logiciel *Canreg* a été installé dans ce registre.

Bolivie (J. Rios Dalenz et R. Calderon) : Des visites de consultants ont été organisées pour améliorer la complétude du recueil des données. Une base de données existante n'a pu être retrouvée et il a fallu ressaisir les données.

Chili : Un membre du personnel s'est rendu dans les registres de Valdivia (Dr E. Beltran) et d'Antofagasta (Dr Goycolea). Des conseils ont été donnés pour améliorer la couverture et l'exactitude de l'encodage. Un système *Canreg* commun est en cours de développement pour les deux registres.

Colombie, Cali (E. Carrascal) : Des consultants ont visité le registre pour moderniser la base de données et améliorer la qualité des données.

Cuba (L. Fernandez) : Le registre a reçu un soutien technique pour l'analyse de la survie du cancer et pour accroître les capacités de calcul.

Guatemala (C. Waldheim et M. Villeda) : Après examen de l'enregistrement, des recommandations ont été formulées pour améliorer la couverture et la qualité des données.

Honduras (Dr S. Bejarano) : Le registre couvre la province de San Pedro Sula.

Panama (P. Valdes) : Le registre est nouveau et des recommandations ont été formulées en matière de méthode à la suite d'une visite d'examen.

Paraguay (P. Rolon) : Une analyse du système d'information et des pratiques du registre a été réalisée au cours d'une visite sur site.

Pérou (P.J. Albujar) : Le soutien s'est poursuivi pour le registre à Trujillo.

Trinidad (V. Roach) : Le registre couvre la ville de Port of Spain, mais devrait élargir sa couverture à l'ensemble de l'île.

1.1.5.4

Océanie

Une formation destinée au personnel des registres du cancer, en collaboration avec le

Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental et la Commission du Pacifique sud a été offerte à Nouméa (Nouvelle Calédonie) en juillet 1998 (Section 7.3.5). Une version brute de *Canreg* a été mise au point au cours de cette formation et des systèmes d'installation individuels ont été distribués à tous les participants. Le secrétariat de la Communauté du Pacifique (Nouméa) et le Bureau du représentant de l'OMS à Suva étaient des partenaires actifs.

Plusieurs pays avaient exprimé le besoin de mettre en place des systèmes de surveillance du cancer et dépêché des représentants : les Iles Cook, les Samoa, les Tonga, Kiribati, les Iles Salomon, les Etats fédérés de Micronésie et Palaos. Guam, Kiribati, la Micronésie et Palaos ont par la suite lancé des activités d'enregistrement qui fonctionnaient encore un an plus tard.

Fidji (L. Eseroma et J. Lesuma) : Les données d'incidence recueillies depuis 1985 ont été transférées sur *Canreg* et les règles d'encodage ont été passées en revue.

Guam (R.L. Haddock) : Une base de données de mortalité tenant lieu de base d'incidence est tenue à jour depuis 1971. Un système d'information permettant de surveiller l'incidence a été mis au point et les données sont en cours de recueil.

Nouvelle-Calédonie (M. Vivier-Darrigol) : Après un examen des sources d'information du registre, recommandation a été faite d'y inclure les certificats de décès.

Polynésie française (L. Yen Kai Sun) : Les données d'incidence ont été publiées dans *Cancer Incidence in Five Continents* Vol. VII pour la première fois.

Vanuatu (Y. Taga) : L'enregistrement est passif, fondé sur les sorties d'hôpital et les rapports d'anatomo-pathologie. Des recommandations ont été formulées pour améliorer la couverture. Le codage des tumeurs a été amélioré.

1.2 Distribution géographique du cancer

La documentation et l'illustration des immenses variations de l'incidence et de la mortalité de la maladie dans différentes populations a été un puissant moteur pour la recherche des causes du cancer. Elles peuvent refléter, à différents degrés, la présence ou l'absence d'expositions environnementales, ou différentes susceptibilités des populations concernées. La collation, le traitement, l'analyse et la présentation des données sur le cancer constituent par conséquent d'importantes activités. En même temps, il est possible d'évaluer avec une certaine précision la part que jouent les expositions environnementales, susceptibles d'être modifiées, dans le fardeau du cancer de différentes régions du monde : on obtient là une indication quantitative des priorités d'intervention en santé publique.

1.2.1

Cancer Incidence in Five Continents, Volume VIII

D.M. Parkin, S.L. Whelan et J. Ferlay

Cancer Incidence in Five Continents est publié tous les cinq ans depuis 1966. Depuis le Volume III (1976), il est produit en collaboration avec l'Association internationale des registres du cancer. L'objectif est d'offrir des données comparables dans différentes régions et dans des sous-populations distinctes (notamment ethniques). Le Volume VII, publié en 1997, comprenait des données portant sur 182 populations réparties dans 50 pays.

Le cycle de préparation du Volume VIII, qui paraîtra en 2002, a démarré en 1999. Les registres du cancer dans la population qui pourraient y apporter leurs données ont été identifiés. Un questionnaire conçu pour obtenir des informations de base sur les registres (sur les caractéristiques géographiques et culturelles) et, notamment, pour

identifier les régions où les différences de pratiques d'enregistrement peuvent affecter la comparabilité au niveau international, a été finalisé au cours de la première réunion de rédaction qui s'est tenue en novembre. Ce questionnaire a ensuite été envoyé aux registres pour qu'ils fournissent leurs données.

Des discussions préliminaires ont eu lieu sur la présentation du Volume VIII. La décision sur le point de savoir s'il faut, oui ou non, continuer avec la forme imprimée traditionnelle pour toutes les données, en plus de la forme électronique, sera prise en 2000.

1.2.2

Base de données sur l'incidence et la mortalité par cancer en Europe

1.2.2.1

EUROCIM

J. Ferlay, R. Sankila, F. Bray, et D.M. Parkin; avec le concours des registres membres du Réseau européen de registres du cancer

EUROCIM est un logiciel statistique puissant qui permet de procéder à l'analyse comparative des données sur l'incidence et la mortalité par cancer fournies par les membres du RERC (Section 1.1.2). Près de 12 millions de fiches de cas individuels sont contenues dans cette base de données. Elle est gérée et tenue au CIRC, et un fournisseur extérieur est responsable du développement du programme. La nouvelle version d'*EUROCIM* sur Windows (Version 3) est à présent terminée. Elle conserve les mêmes caractéristiques analytiques que la précédente version *DOS*, mais dispose d'une interface utilisateur considérablement améliorée (Figure 3), et permet l'extraction et l'analyse d'ensembles de données plus grands. Le programme sera distribué sur cédérom aux membres du RERC, ainsi que les bases de données d'incidence et de

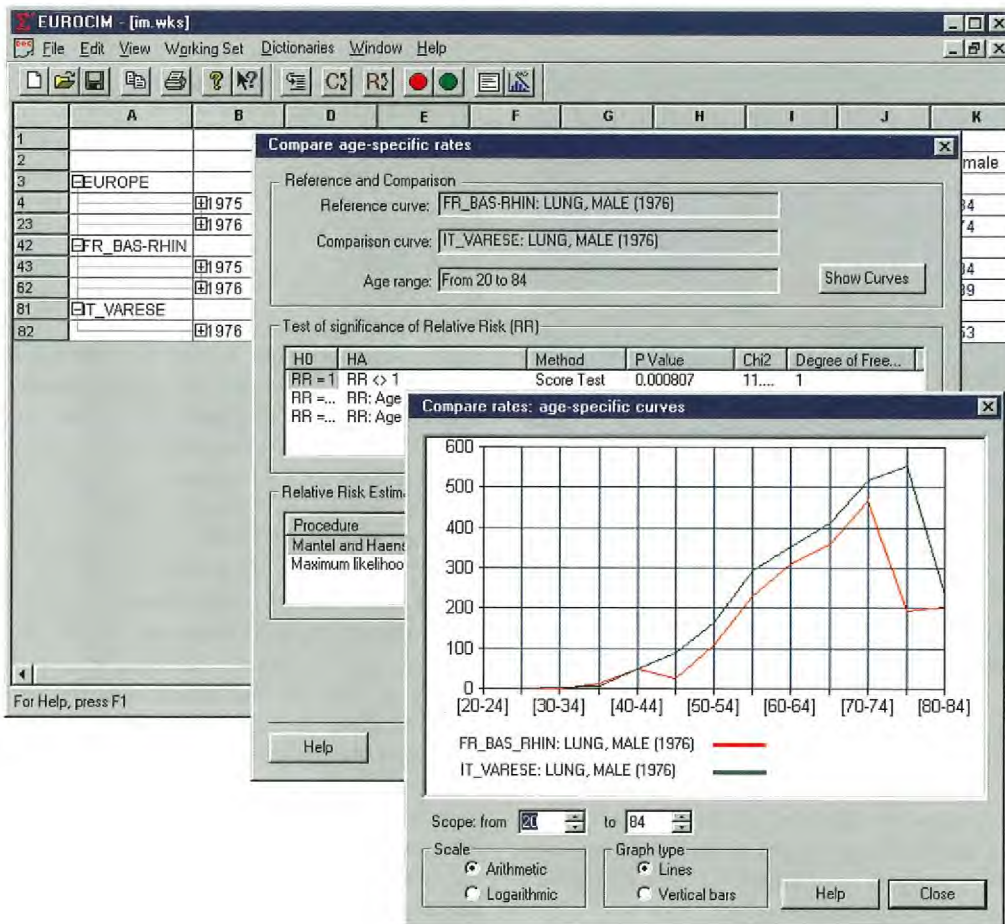


Figure 3. Exemple d'un écran d'EUROCIM; comparaison de taux d'incidence spécifiques pour l'âge

mortalité les plus récentes contenant les données en provenance de 90 registres du cancer européens pour la période 1960–1996.

Un nouveau module statistique, en cours d'incorporation, permettra à l'utilisateur d'examiner les tendances à long terme et les cohortes de naissance par rapport au risque de cancer. Cette version sera disponible à l'été 2000.

1.2.2.2

EUCAN

J. Ferlay, F. Bray, R. Sankila et D.M. Parkin

Ce logiciel sous Windows [161] offre un accès aux informations les plus récentes sur

l'incidence, la mortalité, la prévalence et la survie dans les 15 Etats membres de l'Union européenne pour 24 des localisations de cancer les plus importantes. Différentes statistiques descriptives, comme le nombre de cas ou de décès, le taux standardisé pour l'âge et le risque cumulé peuvent s'afficher sous forme de tableaux ou de graphiques (Figure 4) aisément édités ou exportés vers d'autres logiciels. En outre, les pays et les localisations de cancer peuvent être regroupés, donnant aux utilisateurs assez de souplesse pour spécifier leurs propres besoins.

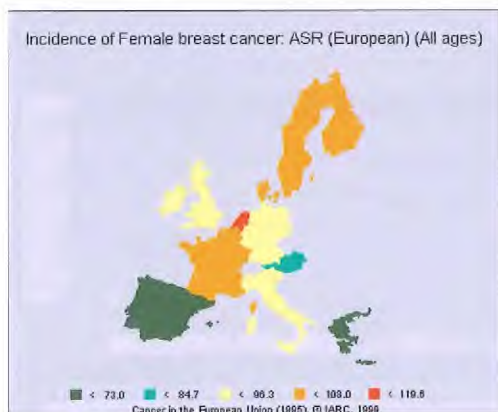


Figure 4. Exemple d'un écran EUCAN sur l'incidence du cancer du sein féminin dans l'Union européenne

1.2.3

Analyse des données provenant des registres du cancer collaborateurs

Les chercheurs travaillant dans les registres du cancer bénéficient d'une assistance dans l'analyse et la présentation de leurs données. La priorité revient aux ensembles de données d'intérêt particulier, aux informations jusque là non publiées, et aux analyses combinées de plusieurs registres dans le même pays.

En Europe, les données d'incidence des registres du cancer ont été analysées et publiées dans le cadre du RERC (Sections 1.1.2 et 1.2.2).

Les premiers résultats en provenance du registre du cancer d'Ho Chi Minh Ville (Viet Nam) [391] évoquent des taux élevés de cancer du foie, du poumon et de l'estomac chez les hommes, et (par contraste par rapport au nord du pays) de cancer du col utérin chez les femmes. Une analyse de l'incidence du cancer chez l'enfant est terminée [390].

A la suite de deux réunions de rédaction, le Volume 2 de *Cancer in Thailand*, a été publié en 1999 [139]. Cet ouvrage rassemble les données de quatre registres dans la population et présente des estimations

nationales de l'incidence et un examen des études épidémiologiques de différents cancers en Thaïlande.

Les résultats du registre du cancer de Harare (Zimbabwe), pour ses trois premières années de fonctionnement (1993–1995) ont été publiés [112]. Les données saisies manuellement au cours des premières années de fonctionnement du registre du cancer de Kampala (Ouganda) (de 1960 à 1980) ont été codées et saisies dans la base de données du registre. Après correction des fiches erronées, une analyse des résultats concernant une période de 38 ans (1960–97) est à présent terminée [545]. Les premiers résultats du registre du cancer d'Abidjan (Côte d'Ivoire) pour la période 1995–97 ont été préparés afin d'être publiés; ils laissent penser que le cancer de la prostate est à présent le cancer le plus fréquent chez les hommes (un peu plus fréquent que le cancer du foie) et que le cancer du sein est légèrement plus fréquent que le cancer du col utérin. Les premiers résultats concernant le registre du cancer du Malawi (pour le district de Blantyre) concernant 1994–98 ont également été analysés. Presque tous les autres registres d'Afrique ont soumis leurs données les plus récentes au début de 1999, dans l'objectif de les publier dans *Cancer in Africa* (Section 1.2.6).

En Asie, les résultats du registre du cancer d'Izmir (Turquie), ont été soumis pour publication—il s'agit des premiers taux d'incidence calculés pour ce pays. Le tableau est dominé par les cancers liés au tabac (chez les hommes) et le cancer du sein (chez les femmes). Les données du registre du cancer de Karachi sud (Pakistan) pour 1995–97 ont été analysées [16]. Les résultats font apparaître des taux élevés de cancers du poumon, de la cavité buccale et du larynx chez les hommes et du sein et de la cavité buccale chez les femmes. Les données d'incidence en provenance du registre du cancer dans la population rurale d'Ambilikai (Inde) pour 1996–98 révèlent un risque très élevé de cancer de col utérin et une incidence

élevée de cancer de la cavité buccale pour les deux sexes.

Les données concernant la survie pour différentes périodes entre 1980 et 1991 pour 10 registres du cancer répartis dans cinq pays en développement ont été analysées (Section 1.5.1). La survie à long terme (10 et 15 ans à partir du diagnostic), qu'elle soit globale ou ventilée par stade d'évolution pour le cancer du col utérin à Bombay [568] et les statistiques de survie ventilées par stade de développement tumoral pour les cancers du côlon/rectum, de la prostate et de la tête et du cou ont fait l'objet d'estimations. Les résultats confirment l'importance, pour le pronostic, du stade clinique et du statut socio-économique dans la survie des cancéreux.

Une base de données des registres du cancer collaborateurs est gérée au CIRC, et doit être utilisée dans des études en collaboration (avec la permission des registres). Au cours de l'exercice biennal, plusieurs études ont été menées ou sont en cours. Il s'agit d'études des tendances chronologiques de l'incidence du lymphome non hodgkinien chez l'enfant [552] et des tendances chronologiques de l'incidence de l'adénocarcinome du col utérin [542]. Une étude des tendances des épithéliomes malpighiens spinocellulaires du col utérin est terminée, de même qu'une analyse des tendances chronologiques du cancer du gros intestin. Une analyse est en cours des tendances chronologiques de l'incidence du carcinome de l'œsophage et du cardia, par type histologique.

1.2.4

Le fardeau mondial du cancer

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

Les estimations de l'incidence et de la mortalité par cancer vers 1990, et pour 25 cancers et toutes les localisations, ont été publiées [349, 350]. Un ensemble d'estimations semblables de la prévalence des cas de

cancer survivant 1, 3 et 5 ans est terminé. La liste des localisations de cancer considérées a été élargie : des estimations séparées sont disponibles pour les cancers de la bouche, du rhinopharynx et du pharynx, pour les lymphomes non hodgkiniens, la maladie de Hodgkin et le myélome multiple; on note parmi les localisations supplémentaires les cancers cérébral et du système nerveux, de la thyroïde et du testicule.

Les changements les plus notables dans le classement des localisations de cancer depuis 1985 sont l'augmentation dans les pays les plus riches du cancer de la prostate chez les hommes et du poumon chez les femmes. Des tendances semblables s'observent dans la mortalité, le nombre de décès par cancer du poumon chez les femmes approchant à présent celui du cancer du côlon/rectum, et chez les hommes une augmentation marquée des décès par cancer de la prostate dans les pays développés. Dans les pays en développement, le cancer du foie montre une augmentation de 30% chez les hommes, dont est peut-être responsable la progression de l'infection par le virus de l'hépatite C, tandis que chez les femmes, le cancer du sein a doublé le cancer du col comme cancer le plus fréquent.

Les estimations de l'incidence et de la prévalence à 5 ans, par sexe et niveau de développement ont été comparées pour certaines localisations de cancer. La prévalence à cinq ans mesure le nombre d'individus vivants en même temps et affectés par un cancer diagnostiqué dans les cinq années précédentes. Ce chiffre fournit une indication du nombre de patients en contact avec les services de santé à un moment donné, pour le traitement et le suivi clinique de leur maladie. La prévalence du cancer du sein est plus de quatre fois supérieure au nombre de nouveaux cas diagnostiqués chaque année dans les pays occidentaux. Près de trois fois plus de nouveaux cas annuels de cancer de la prostate chez les hommes et de cancer du

côlon/rectum dans les deux sexes nécessitent une surveillance médicale. Le nombre d'individus affectés par des cancers du poumon, du foie ou de l'estomac, cancers caractérisés par une létalité élevée, est proche du nombre de cas nouvellement diagnostiqués chaque année. Le ratio prévalence-incidence plus faible dans les pays en développement témoigne d'une survie moins favorable due à la combinaison d'un diagnostic tardif et d'un traitement moins efficace.

1.2.5

Cancers d'étiologie connue

P. Pisani, P. Boffetta, D.M. Parkin et E. Riboli; avec le concours de H.-O. Adami, Stockholm (Suède); D. Easton et N.E. Day, Cambridge (RU); M. Kogevinas, Barcelone (Espagne); S. Rosso, Turin (Italie); H. Sancho-Garnier, Montpellier (France); et R. Saracci, Pise (Italie)

L'organisation rationnelle d'interventions préventives nécessite la quantification du nombre des cas que l'on peut théoriquement prévenir en évitant ou en réduisant l'exposition aux agents causals.

L'évaluation systématique du poids du fardeau du cancer 'expliqué' et du poids du fardeau 'inexpliqué' par les connaissances actuelles a été élargie et affinée. La proportion de tous les cancers imputables au tabagisme a été estimée à 18%, soit 1,4 million de nouveaux cas par an dans le monde (29% chez les hommes et 6% chez les femmes) vers 1990. Dans les pays en développement, au moins 21% de tous les nouveaux cas de cancer sont imputables aux infections par des virus (virus de l'hépatite B et C, certains virus du papillome humain, le virus d'Epstein-Barr, le VIH et le HTLV-I), des parasites (schistosomes et douves du foie) ou des bactéries (*H. pylori*); le chiffre correspondant dans les régions développées est estimé à 7% [350].

L'évaluation systématique des facteurs suivants a également été entreprise : alimentation, consommation d'alcool, comportement reproducteur des femmes, obésité,

médicaments et hormones sexuelles exogènes, pollution professionnelle et environnementale, rayonnements et facteurs génétiques. Pour chaque association exposition/cancer, un examen complet de la littérature a été réalisé pour évaluer les indications selon lesquelles l'association est de type causal; les données portant sur la force de l'association (risque relatif) sont résumées par méta-analyse. La prévalence du facteur dans la population est estimée à partir d'études analytiques, entre autres sources. On calcule ensuite les fractions étiologiques qu'on applique à l'estimation des nombres annuels de nouveaux cas et de décès. Les résultats numériques détaillés des pays de l'UE ont été obtenus pour plusieurs facteurs (avec le

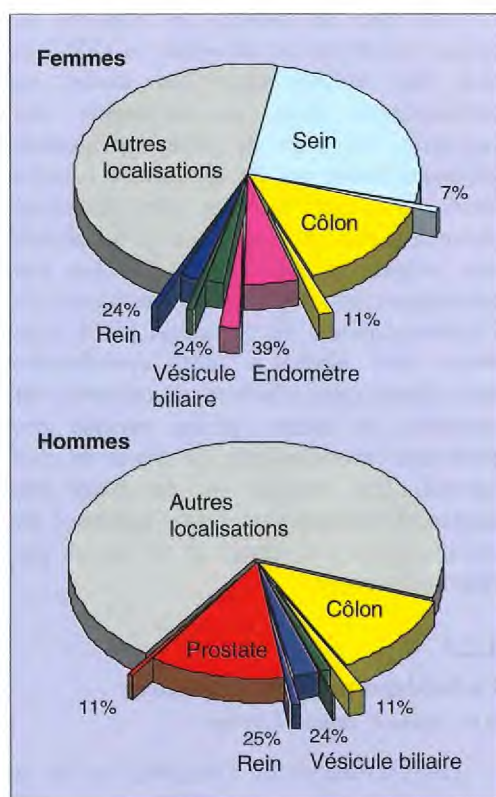


Figure 5. Proportion des cancers imputables à l'obésité, par localisation et par sexe. Pour chaque localisation, la tranche la plus mince représente les cas imputables à l'obésité.

soutien du programme l'« Europe contre le cancer »). La figure 5 montre la proportion des cancers imputables à l'obésité par localisation de cancer et par sexe. La surcharge pondérale globale n'explique que 3% de tous les cancers chez les hommes et 7% chez les femmes. Nous n'avons trouvé de proportion élevée de cas imputables à une cause connue que pour les cancers de l'endomètre (39%), du rein (25% chez les hommes et 24% chez les femmes) et de la vésicule biliaire (24% chez les deux sexes). La proportion des cas chez les femmes résidant dans l'UE et imputables à une parité faible (moins de 3 enfants) ou à une première grossesse tardive (à 30 ans ou plus tard) a été estimée à 11% de tous les cancers féminins; les fractions étiologiques détaillées sont de 28% pour le cancer du sein, et de 29% et 37%, respectivement, pour les cancers de l'ovaire et de l'endomètre.

1.2.6

Le cancer en Afrique

D.M. Parkin, S.L. Whelan, J. Ferlay et E. Bah; avec le concours de M. Hamdi-Chérif, Sétif (Algérie); F. Sitas, Johannesburg (Afrique du Sud); et H. Wabinga, Kampala (Ouganda)

Les données sur l'évolution du cancer en Afrique sont rares, mais les efforts considérables qui ont été faits pour développer l'enregistrement du cancer au sein de la population sur le continent portent à présent tous leurs fruits. En dépit des conditions dans lesquelles travaillent les registres, dans une infrastructure médicale médiocre et avec un accès limité aux services diagnostiques et aux dossiers médicaux et vitaux et aux dénominateurs démographiques, l'information qu'ils produisent donne un aperçu exceptionnel de l'évolution du cancer sur ce continent.

Une publication, en cours de préparation, détaillera les résultats des registres du cancer, inclura les séries de cas et les données d'incidence de la littérature ainsi qu'un examen complet de l'incidence du cancer pour certaines localisations et pour différentes régions d'Afrique. Des réunions

de rédaction ont eu lieu en octobre 1998 et en juin 1999. Les données de plus de 20 registres du cancer africains ont été analysées en 1999 et les tableaux d'incidence ou de fréquence relative ont été calculés et préparés. Les dernières ébauches des profils par pays, comprenant toutes les données disponibles précédemment publiées pour chaque pays ont été rédigées et des examens sur site effectués.

Les estimations de l'incidence et de la mortalité en Afrique par pays, disponibles pour 1990 sur *GLOBOCAN* (Section 7.1.7), ont été mises à jour jusqu'en 1995, et figureront dans la publication, qui paraîtra en 2000.

1.2.7

Gènes du cancer : des familles à l'épidémiologie dans les différentes populations du monde

D.E. Goldgar, G.M. Lenoir, C. Szabo et O. Sikilnikova

Nos connaissances actuelles des gènes conférant une prédisposition marquée au cancer sont en grande partie limitées aux pays hautement industrialisés de l'Europe de l'Ouest, de l'Amérique du Nord et de l'Australie. Pour étudier la part que jouent les mutations de ces gènes dans le cancer dans d'autres populations, le CIRC coordonne des études pour examiner les tendances mutationnelles et les risques associés à des gènes connus pour prédisposer à des cancers fréquents dans le monde industrialisé, mais dont l'incidence augmente dans les pays en développement. Cette étude s'intéresse plus particulièrement aux mutations récurrentes que l'on trouve dans diverses populations, aux mutations spécifiques de populations particulières et au transfert de méthodes de détection de mutations spécifiques de certains pays vers des régions où elles ne sont pas encore disponibles. La phase suivante consiste à mener des études au sein de la population pour étudier l'interaction entre les gènes et les facteurs environnementaux pour déter-

miner le risque de cancer dans ces populations. Des chercheurs venus d'Algérie, de Chine, d'Inde, d'Iran, du Mexique et de Turquie ont reçu une formation aux techniques de détection des mutations du *BRCA1* et du *BRCA2*. La collaboration avec des chercheurs

en visite venus d'Algérie, du Brésil, de Chine, de Cuba, d'Inde, d'Iran, du Mexique, de Thaïlande et de Turquie a déjà permis l'identification de nouvelles mutations dans des familles à cancer du sein originaires de Chine, d'Inde, du Mexique et de Thaïlande.

1.3 Incidence et mortalité par cancer dans les populations migrantes

Les études des populations migrantes sont particulièrement précieuses pour l'estimation des rôles relatifs des facteurs génétiques et environnementaux dans l'étiologie du cancer. Dans ces études, le risque de cancer dans une population migrante est comparé à celui de personnes de même origine génétique (vivant au lieu d'origine des migrants), ou à celui des personnes du pays hôte partageant un environnement extérieur commun. L'objectif est de mettre en évidence l'ampleur des changements du risque de cancer entre celui du pays d'origine et celui du pays d'accueil, et de déterminer la rapidité de ces changements.

1.3.1

Le cancer chez les immigrés en Australie

D.M. Parkin, P. Pisani et H. Garcia-Giannoli

L'ensemble de données de mortalité en provenance d'Australie a été mis à jour, de

sorte qu'il contient des données sur les décès par cancer pour 30 ans (1964–93). Chaque fiche contient des informations sur la cause du décès, le lieu de résidence, le lieu de naissance et la date d'immigration en Australie. Il est donc possible d'examiner non seulement la variation de risque de décès par cancer selon le lieu de naissance, mais également de voir comment ce risque est modifié par l'âge lors de l'immigration ou par la durée de résidence en Australie. Cette information est importante pour les mécanismes étiologiques (période de vie pendant laquelle les facteurs environnementaux modifient le risque) et pour les stratégies préventives (à partir de quel moment les modifications de mode de vie peuvent affecter le risque). Cette étude s'intéresse plus particulièrement aux cancers du sein, de l'estomac, du côlon/rectum et de la prostate.

1.4 Les cancers de l'enfant

L'analyse de données fiables et comparables entre elles sur l'incidence du cancer chez l'enfant dans le monde entier a mis en évidence des différences géographiques et ethniques qui ont donné des indications utiles quant à l'étiologie de ces cancers.

1.4.1

International Incidence of Childhood Cancer, volume 2

D.M. Parkin, E. Kramárová et E. Masuyer; avec le concours de G.J. Draper, Oxford (RU); J. Michaelis,

Mayence (Allemagne); J. Neglia, Minneapolis, MN (Etats-Unis d'Amérique); S. Qureshi, Islamabad (Pakistan); et C.A. Stiller, Oxford (RU)

A la suite de la sélection rigoureuse de données de haute qualité, 121 registres du cancer répartis dans 56 pays dans le monde ont apporté leur contribution à cette publication. Les données ont été analysées et classées selon la Classification internationale des cancers de l'enfant. La publication qui en a résulté [347] présente des tableaux détaillés standard contenant les données des différents

registres ou, pour certains pays, les données nationales combinées. Pour faciliter la comparaison de l'incidence de différents cancers, les tableaux récapitulatifs en fin de publication énumèrent les chiffres concernant certains types de tumeurs dans tous les centres ayant fourni leurs données.

1.4.2

Études descriptives des différents aspects du cancer chez l'enfant

D.M. Parkin, E. Kramárová et E. Masuyer; avec le concours de M. Linet, Bethesda, MD (Etats-Unis d'Amérique); et C.A. Stiller, Oxford (RU)

Une série d'études traitant chacune des types les plus fréquents de cancer de l'enfant est organisée; deux ont déjà démarré. La grande base de données des deux volumes de l'*International Incidence of Childhood Cancer* (Section 1.4.1) constitue le fondement de ces études.

Les travaux ont démarré sur l'estimation de l'incidence mondiale des cancers de l'enfant. Il s'agit d'évaluer le nombre de cas et les taux d'incidence spécifiques pour le sexe et l'âge dans chaque pays du monde, sur la base des chiffres dont on dispose sur environ la moitié des pays du monde. La méthode d'estimation est analogue à celle décrite dans la Section 1.2.4 [349]. Une publication électronique présentant ces résultats (*GLOBOCANChild*) est en cours de préparation.

Une étude sur la répartition géographique et les tendances chronologiques de l'incidence de la leucémie chez l'enfant, sur la base de 20 ans de données, a démarré.

1.4.3

Cancers du nouveau-né et de l'enfant

A.J. Sasco, M. Marsot, I. Gendre et A. van Rosmalen; avec le concours de D. Satgé, Tulle; F. Freycon, Saint-Etienne et E. Robert, Lyon (France)

On étudie l'association entre la trisomie 21 et les cancers de l'enfant. Une étude menée dans 11 pays européens sur les

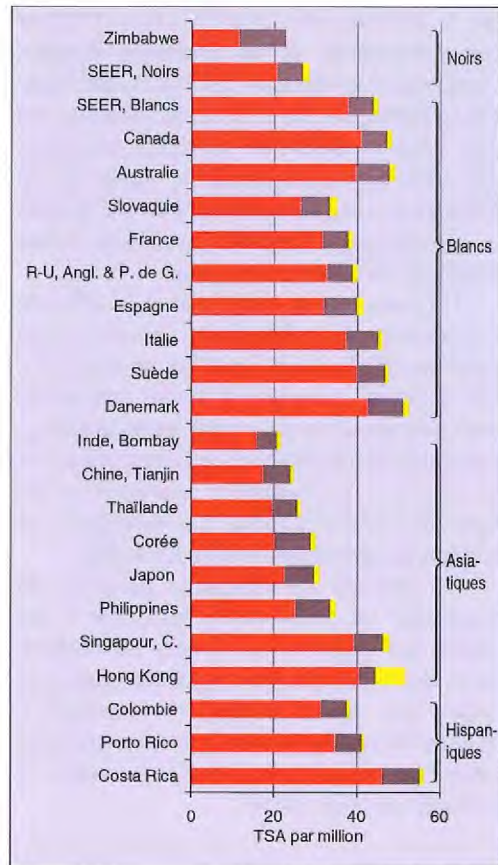


Figure 6. Incidence, standardisée pour l'âge, de la leucémie chez l'enfant : ■ lymphoïde, ■ aiguë non lymphocytaire, ■ myéloïde chronique

neuroblastomes associés à la trisomie 21 a révélé un déficit net. Sur les 6724 nouveau-nés et enfants atteints de neuroblastome en Allemagne, au Danemark, en Finlande, en France, en Islande, en Italie, en Norvège, aux Pays-Bas, au Royaume-Uni, en Suède et en Suisse et aucun cas de trisomie 21 n'a été trouvé, bien que cinq cas fussent attendus [452]. Ceci est à opposer à un excès de tumeurs des cellules germinales sur plusieurs localisations [455]. Un déficit de certaines tumeurs comme les cancers de l'estomac s'observe chez les trisomiques adultes et nous a amené à suggérer l'hypothèse qu'un gène suppresseur de tumeur peut être présent

sur le chromosome 21 [453]. Pour clarifier ces associations et en examiner d'autres comme avec les tumeurs cérébrales, une étude est à présent en cours en France dans un des plus grands instituts de recherche consacrée aux trisomies, examinant le mode de vie habituel de ces personnes à l'aide de simples questionnaires administrés aux sujets, à leur famille et au personnel soignant.

Un autre axe de recherche est l'effet de l'exposition aux médicaments *in utero* sur la survenue de tumeurs chez les nouveau-nés. Un examen complet a laissé apparaître certaines associations comme entre la phénytoïne et le neuroblastome, les antibiotiques et la leucémie et traitement hormonal et les tumeurs vasculaires [454]. Une description de certains cas pertinents a été éditée [445].

Un examen du tabagisme passif et du tabagisme au cours de la grossesse a été réalisé par rapport aux cancers de l'enfant. Bien que les indications actuelles suggérant qu'un lien soient faibles, les recommandations de santé publique doivent avoir pour objectif de protéger le fœtus et les bébés de la fumée du tabac [450].

Une étude cas-témoins des angiomes néonataux a été menée dans les trois plus grandes unités d'obstétrique publiques à Lyon pour évaluer, notamment, le rôle des maladies et des expositions maternelles au cours de la grossesse. Les résultats préliminaires basés sur 176 cas et 427 témoins appariés pour la date et l'hôpital de naissance indiquent qu'un peu plus de filles que de garçons sont affectées et que la maladie est plus fréquente chez les enfants nés de mère ayant eu une grossesse problématique et ayant suivi un traitement médicamenteux. En outre, le risque d'angiomes est plus élevé chez les enfants nés dans des familles déjà affectées par cette maladie.

Une étude a démarré sur les 1606 cas âgés de moins de 15 ans au diagnostic et inclus dans le registre des cancers de l'enfant basé à Saint-Etienne (France), pour étudier la survie et éventuellement la survenue de deuxième événements, récurrences, cancers et séquelles, à la suite d'un premier diagnostic de cancer dans l'enfance.

1.5 *Survie des cancéreux*

Les estimations de survie calculées dans la population pour des groupes non sélectionnés de cancéreux permettent d'effectuer des comparaisons valides et non biaisées entre populations. Bien que ces estimations ne puissent être utilisées pour évaluer l'efficacité de traitements particuliers (ce qui est la fonction des essais cliniques randomisés), elles fournissent une mesure de l'efficacité du diagnostic global de cancer et des services de traitement dans la communauté. La comparaison de la survie entre différentes populations et différents sous-groupes de population offre des pistes valables pour l'organisation et l'amélioration des stratégies de lutte contre le cancer au niveau national et régional. On ne dispose que de données limitées sur la survie du

cancer au sein de la population dans les pays en développement, en dépit de l'importance que cette information peut avoir en matière de lutte contre le cancer.

1.5.1

Survie des cancéreux dans les pays en développement

R. Sankaranarayanan, D.M. Parkin et R. Sankila; avec le concours de E. Bah, Banjul (Gambie); Y. Bhurgri, Karachi (Pakistan); R.J. Black, Edimbourg (RU); J. Chen, Qidong (Chine); J. Cherian et R. Rajkumar, Ambillikai (Inde); A. Echimane et A. Ahnoux, Abidjan (Côte d'Ivoire); D. Esteban, Manille (Philippines); Fan Jin, Shanghai (Chine); M. Graupera et L. Fernandez Garrote, La Havane (Cuba); M. Hamdi-Cherif, Sétif (Algérie); K. Jayant, B.M. Nene et A.M. Budukh, Barsi (Inde); H. Lee, K. Chia, et A. Cheow (Singapour); L. Levy, M. Bassett, B. Mauchaza et E. Chokunonga,

Harare (Zimbabwe); V. Lomvidhaya et S. Srisukho, Chiang Mai (Thaïlande); D.D. Patel et D.V. Bala, Ahmedabad (Inde); M. Rodríguez, San José (Costa Rica); V. Shanta, C.K. Gajalakshmi et R. Swaminathan, Madras (Inde); S. Sriamporn et V. Vatanasapt, Khon Kaen (Thaïlande); H. Wabinga et S. Namboze, Kampala (Ouganda); et B.B. Yeole et L. Sunny, Bombay (Inde)

Les registres du cancer au sein de la population en Algérie, en Chine, en Colombie, au Costa Rica, en Côte d'Ivoire, à Cuba, en Gambie, en Inde, en Ouganda, aux Philippines, à Singapour, en Thaïlande, au Viet Nam et au Zimbabwe collaborent avec le CIRC pour étudier la survie des cancéreux à long terme et la survie par rapport au stade de la maladie lors du diagnostic. Une combinaison de méthodes passives et actives est utilisée pour recueillir l'information sur le statut vital. Les premières données de survie comparables pour 1982-91 en provenance de 10 registres participants ont été publiées [418]. La survie relative standardisée pour l'âge à cinq ans après diagnostic pour certaines localisations de cancer dans les années 1980 figure au Tableau 1.

Pour les tumeurs associées à un pronostic défavorable, comme celles de l'œsophage, de

l'estomac, du foie, du pancréas et du poumon, les différences observées dans la survie entre les populations étaient minimales. En revanche, les différences entre pays développés et pays en développement étaient marquées pour les localisations de cancers comme la leucémie et le lymphome, pour lesquels une thérapie intensive a accru la survie à long terme dans les services de santé les plus riches.

Les études en cours s'intéressent à la survie par rapport au stade de la maladie lors du diagnostic [419, 568], aux facteurs pronostiques, aux méthodes permettant d'améliorer le suivi (notamment en Afrique sub-saharienne), aux questions d'analyse, à l'interprétation [22], à la comparabilité des données et aux facteurs responsables des variations que l'on observe dans cette survie. L'importance pronostique d'une infection à VIH concomitante fait l'objet d'une étude en Ouganda. Une autre étude de la survie au sein de la population dans les pays africains a été lancée, à laquelle deux pays d'Afrique de l'Ouest (la Côte d'Ivoire et la Gambie) et deux d'Afrique de l'Est (l'Ouganda et le Zimbabwe) participeront.

Tableau 1. Survie relative standardisée pour l'âge à cinq ans après diagnostic pour certaines localisations de cancer dans les années 1980

Registre	Estomac	Côlon/rectum	Poumon	Sein	Col utérin	Leucémie
Qidong	17,2	29,6	3,9	55,7	42,0	4,7
Shangai	28,2	45,5	13,8	72,7	61,9	16,9
Cuba	—	37,2	10,2	57,9	54,3	21,3
Bangalore	—	—	—	44,1	39,9	22,6
Barsi	—	—	—	—	32,0	—
Bombay	—	37,1	—	55,1	49,5	—
Madras	7,5	—	7,9	48,4	56,7	20,6
Rizal	13,9	36,5	7,7	44,5	28,0	15,9
Chiang Mai	8,7	29,2	3,2	62,7	64,9	9,8
Khon Kaen	16,7	33,4	9,3	47,0	55,4	17,4
Europe	23,0	43,1	9,9	68,7	61,5	35,4
USA-SEER Blancs	19,5	62,3	15,7	83,6	70,1	48,1

DEUXIEME PARTIE. CAUSES ENVIRONNEMENTALES DU CANCER

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

J.M. Rice, R. Baan, M. Blettner, C. Genevois-Charneau, Y. Grosse, D. McGregor, C. Partensky et J.D. Wilbourn. Les membres d'autres Services ont également apporté leur concours à ce programme : E. Amoros, P. Boffetta, I. Bray, P. Brennan, E. Cardis, M. Friesen, J. Hall-Posner, Z. Herceg, A. Kesminiene, V. Krutovskikh, C. Malaveille, M. Mesnil, A.B. Miller, N. Muñoz, F. Nyberg, H. Ohshima, I. Persson, B. Rachet, E. Rapiti, A. Sasso, J. Smith, I. Thierry-Chef, P. Toniolo, E. Ward et R. Winkelmann

Les monographies du CIRC se fondent sur une approche par consensus au niveau international pour ce qui est de l'identification des causes environnementales du cancer humain. Chaque volume est produit par un groupe d'une vingtaine d'experts scientifiques indépendants venant de 8 à 10 pays en moyenne. Pour qu'un agent ou une circonstance d'exposition soit évalué dans le cadre de ce programme, on doit disposer d'indications ou tout au moins soupçonner cet agent ou cette circonstance d'exposition de causer le cancer chez l'homme ou l'animal et d'une exposition humaine avérée. Au fur et à mesure que de nouvelles données apparaissent, il peut être procédé à des réévaluations. Les 76 *monographies* publiées contiennent l'évaluation d'environ 850 agents ou circonstances d'exposition, basée sur l'examen critique de la littérature scientifique publiée. La liste des évaluations et des résumés des évaluations individuelles est disponible sous forme interrogeable sur le site internet du CIRC (<http://www.iarc.fr>) ou directement auprès du serveur internet des monographies (<http://193.51.164.11>) (Section 7.1.8).

Outre les monographies elles-mêmes, ce programme organise des réunions scientifiques sur les mécanismes de la cancérogenèse et d'autres thèmes relatifs aux dangers cancérogènes et des réunions spéciales d'experts de santé publique et d'experts scientifiques pour formuler des conseils en matière de priorité d'évaluation

et autres questions apparentées. Six réunions de travail et trois réunions consultatives ont été organisées au cours de l'exercice.

Ce programme tient à jour, sous la forme d'une publication électronique accessible via l'internet, un répertoire, le *Directory of Agents being Tested for Carcinogenicity* (Section 7.1.7).

2.1.1

Réévaluation de certains produits chimiques industriels, hydrazine et eau oxygénée

(Volume 71, 17–24 février 1998)

Un groupe de travail de 30 experts venus de 12 pays différents s'est réuni pour mettre à jour et réévaluer les indications de cancérogénicité concernant 121 composés et groupes de composés organiques, des produits chimiques industriels pour la plupart, qui avaient déjà été examinés au moins une fois dans le cadre du programme des monographies du CIRC. Quatre de ces composés ont été évalués sous la forme de monographies individuelles : l'acrylonitrile, le 1,3-butadiène, le chloroprène et le dichlorométhane. Les composés restants ont été réévalués sur la base de données publiées depuis leur évaluation la plus récente.

L'acrylonitrile est un cancérogène multilocalisation puissant chez le rat, et des études épidémiologiques laissaient précédemment penser qu'il provoquait une augmentation de

risque de cancer du poumon chez les travailleurs exposés. Les études plus récentes n'ont pas confirmé ce risque et l'acrylonitrile a été réévalué comme *peut-être cancérogène pour l'homme (Groupe 2B)*, plutôt que dans le Groupe 2A dans lequel il était précédemment classé. Le 1,3-butadiène est également un cancérogène multilocalisation puissant chez le rat et la souris. L'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme du butadiène provient d'indications de risque de leucémie signalés dans une grande étude de bonne qualité et deux études plus petites, ces dernières n'étayant ni ne contredisant les indications de l'étude plus grande. Cette accumulation d'indications ne permet pas l'évaluation de la concordance des résultats entre deux études, voire davantage, de puissance statistique suffisante. Les indications de cancérogénicité pour l'homme sont restées limitées et le butadiène est donc demeuré classé comme *probablement cancérogène pour l'homme (Groupe 2A)*. Le chloroprène a été réévalué comme *peut-être cancérogène pour l'homme (Groupe 2B)* : les tests biologiques de cancérogénicité de l'exposition par inhalation chez les souris comme chez les rats offraient des *indications suffisantes* de sa cancérogénicité pour l'animal de laboratoire.

Pour les composés restants, un groupe d'indications de cancérogénicité, parfois davantage, a été réévalué et le poids des indications a alors fait l'objet d'un reclassement. Dans certains cas, cela a résulté en un changement de l'évaluation globale.

2.1.2

Groupe consultatif sur les agents physiques

(27–29 avril 1998)

Un groupe spécial de neuf chercheurs venus de sept pays s'est réuni à Lyon pour discuter de l'organisation d'une série de monographies sur les agents physiques. A la suite de discussions sur l'exposition humaine

à différentes formes de rayonnements ionisants et non ionisants et de l'état actuel de la recherche dans l'un et l'autre domaine, le groupe a recommandé que le programme des monographies fasse figurer ces agents physiques dans une série de quatre volumes. La première réunion s'est tenue en juin 1999, et portait sur les sources externes de rayonnements ionisants : rayons X, rayons gamma et neutrons (Section 2.1.7). Une seconde réunion passera en revue la contamination interne par radio-éléments, y compris les émetteurs de particules α et β .

De nombreuses études épidémiologiques et de laboratoire sont en cours sur les rayonnements non ionisants. Leur évaluation dans le cadre du programme des monographies attendra la publication des résultats de ces études en cours. Les champs statiques et de très basse fréquence (TBF) seront évalués en 2001. Les champs des radiofréquences (RF) et radar sont provisoirement prévus pour 2003.

Un rapport de réunion a été publié dans le rapport interne du CIRC N° 98/002.

2.1.3

Contraception hormonale et hormonothérapie chez la femme ménopausée

(Volume 72, 9–16 juin 1998)

La réévaluation des indications de cancérogénicité de certaines préparations hormonales utilisées pour la contraception ou dans le cadre d'une œstrogénothérapie chez la femme ménopausée a été effectuée par un groupe de 25 experts venus de 10 pays différents. Les contraceptifs oraux combinés, combinaison d'un œstrogène synthétique et d'un progestatif, ont été classés comme *cancérogènes pour l'homme (Groupe 1)*, principalement sur la base d'un risque accru de carcinome hépatocellulaire en l'absence d'infection par le virus de l'hépatite observé dans des études de préparations à doses élevées principalement. Le groupe de travail

a également noté qu'il disposait d'indications concluantes selon lesquelles ces agents ont un effet protecteur contre les cancers de l'ovaire et de l'endomètre. Les contraceptifs, uniquement progestatifs, ont été classés comme *peut-être cancérogènes pour l'homme (Groupe 2B)* sur la base d'indications suffisantes chez l'animal de laboratoire.

En ce qui concerne l'hormonothérapie chez la femme ménopausée, on utilise des œstrogènes naturels, généralement en combinaison avec un progestatif. Si le rapport entre œstrogénothérapie et risque de cancer n'est pas net pour la plupart des localisations anatomiques, on a en revanche un risque nettement accru de cancer de l'endomètre après œstrogénothérapie. Que ce risque soit éliminé grâce à l'addition d'un progestatif dans la thérapie demeure non résolu. Chez l'animal de laboratoire, les indications sont suffisantes pour ce qui est de la cancérogénicité de l'œstradiol-17 β et de l'œstrone, limitées pour les œstrogènes équin conjugués, l'équiline et l'œstriol et insuffisantes pour la *d*-équiline ainsi que pour l'association œstrogène-progestatif. L'œstrogénothérapie chez la femme ménopausée a été classée comme *cancérogène (Groupe 1)* et la thérapie œstrogène-progestatif chez la femme ménopausée a été classée comme *peut-être cancérogène (Groupe 2B)*.

2.1.4

Groupe de travail consultatif sur les priorités des monographies du CIRC

(16–18 septembre 1998)

Un groupe consultatif spécial composé de 12 experts de 10 pays s'est réuni à Lyon pour recommander les agents et expositions que les monographies devront évaluer en priorité à l'avenir. Les agents biologiques et physiques n'ont pas été considérés par ce groupe.

Pour ce qui concerne les réévaluations des agents ou les expositions déjà évaluées, le groupe consultatif a conclu que la première des priorités doit revenir aux agents

autres que ceux qui sont déjà classés dans le Groupe 1 et qu'en outre, les données pertinentes concernant les agents classés dans les groupes 2A et 2B doivent être soumises à des réexamens réguliers, de sorte que ces agents puissent être réévalués lorsque c'est nécessaire. Lors des réévaluations des monographies sur les circonstances d'exposition industrielles, les futurs groupes de travail devront s'intéresser à des traitements ou à des produits chimiques particuliers, plutôt qu'à des industries ou des professions prises globalement.

Un rapport de réunion a été préparé, et sera publié dans le rapport interne du CIRC N° 98/004.

2.1.5

Certains produits chimiques provoquant des tumeurs rénales ou de la vessie urinaire chez les rongeurs, et autres substances

(Volume 73, 13–20 octobre 1998)

Un groupe de travail de 22 experts de neuf pays s'est réuni à Lyon pour évaluer ou réévaluer certains produits chimiques qui provoquent des tumeurs de la vessie urinaire chez le rat dans les conditions d'exposition où se forment des calculs urinaires ou des précipités urinaires contenant du phosphate. Ont également été évaluées certaines substances qui induisent des tumeurs de l'épithélium du cortex rénal chez les rats mâles, dans des conditions d'exposition où apparaît une néphropathie associée à l'alpha-2u globuline (α_{2u}). Pour ces deux catégories, des questions ont été soulevées sur la valeur prédictive des tests biologiques de cancérogénicité expérimentale pour l'identification des dangers cancérogènes pour l'homme. Ont également été évalués deux produits chimiques affectant l'axe hypothalamo-hypophysogonadique chez la ratte. Pour procéder aux évaluations globales, le groupe de travail a cherché particulièrement à appliquer les principes élaborés par un

groupe consultatif scientifique qui avait passé en revue ces questions lors d'une réunion en novembre 1997 [81].

Les substances réévaluées avec certains changements par rapport à l'évaluation précédente concernaient l'atrazine, le phtalate de butyl et de benzyl, le chlorothalonil, les cyclamates, l'*ortho*- et le *para*-dichlorobenzènes, l'hexachloroéthane, le *d*-limonène, la mélamine, le paracétamol (l'acétaminophène), l'*ortho*-phénylphénol, la saccharine et ses sels ainsi que la simazine.

La saccharine et ses sels ont été reclassés du Groupe 2B en Groupe 3, *inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme*. Les sels (mais pas l'acide conjugué) sont cancérogènes pour la vessie urinaire chez les rats mâles, mais pas pour d'autres organes ni d'autres espèces. On a considéré que les données disponibles indiquent que le précipité urinaire contenant du phosphate irritant qui peut provoquer un processus cancérogène chez le rat ne peut pas se former dans l'urine humaine et, par conséquent, les tumeurs du rat ne sont pas prédictrices d'un danger cancérogène pour l'homme.

En outre, la mélamine provoque des tumeurs urinaires chez le rat dans le cas d'urolithiase. Les calculs des voies urinaires sont un danger cancérogène pour l'homme, quelle que soit leur composition, et la mélamine a été classée dans le Groupe 3, à la condition toutefois que cette évaluation ne s'applique qu'aux circonstances dans lesquelles les calculs urinaires se développent.

Le *d*-limonène a été classé dans le Groupe 3, bien qu'il provoque des tumeurs du cortex rénal chez le rat mâle (et sur aucune autre localisation), parce que la néphropathie associée à l' α_2 -globuline qui amène des tumeurs rénales chez le rat mâle ne peut survenir chez l'homme. Cependant, le *para*-dichlorobenzène, qui provoque également des tumeurs rénales chez le rat mâle par le mécanisme de la néphropathie associée à l' α_2 -globuline est resté classé dans le Groupe 2B, *peut-être cancérogène pour*

l'homme, car il provoque aussi des tumeurs hépatiques chez la souris, et les données disponibles étaient insuffisantes pour convaincre le groupe de travail que les tumeurs hépatiques survenaient par un mécanisme qui pourrait raisonnablement être considéré comme n'opérant pas chez l'homme.

Pour huit autres substances, aucun changement n'a été apporté à aucun élément des évaluations précédentes. Le méthyle *tert*-butyle éther et le *méta*-dichlorobenzène ont été évalués pour la première fois et il a été conclu qu'ils étaient *inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'homme* (Groupe 3).

2.1.6

Implants chirurgicaux et autres corps étrangers

(Volume 74, 23 février–2 mars 1999)

Un groupe de 22 experts venus de 10 pays différents s'est réuni à Lyon (France), pour procéder à l'évaluation des corps étrangers, des implants chirurgicaux et des appareils de prothèse. Cette réunion était limitée aux corps étrangers implantés dans les tissus; les objets étrangers dans les cavités du corps n'ont pas été pris en compte.

Un grand nombre de métaux et d'alliages, de polymères, de céramiques et de matériaux composites sont employés dans la fabrication d'appareils médicaux implantés par chirurgie et de matériel dentaire. La plupart des appareils implantés sont constitués de plus d'une sorte de matériau. En outre, des corps étrangers, comme les balles d'armes à feu et les plombs ainsi que des fragments métalliques résultant d'explosions, peuvent pénétrer et demeurer dans les tissus humains pour des périodes prolongées.

Dans un groupe important de patients ayant des implants métalliques comprenant certains éléments non métalliques, 34 cas de néoplasmes malins au total ont été signalés, survenus à partir de tissu osseux ou de tissu conjonctif mou dans la région de l'implant.

Douze études de cohorte menées dans six pays différents sur des patients à la suite de la mise en place d'une prothèse totale de hanche ou de genou ont été réalisées pour étudier l'incidence du cancer dans ces populations. Une étude a mis en évidence une légère augmentation, tandis que les autres montraient une diminution de l'incidence globale. Quatre de ces études évoquaient un excès de risque sur des localisations particulières. Cependant, les autres études n'étaient pas concordantes avec ces observations. Aucune des deux études cas-témoins, l'une comprenant des cas de sarcome des tissus mous, et l'autre des lymphomes et des leucémies, n'a mis en évidence d'association entre ces tumeurs et des antécédents d'implants de composition complexe.

Des études de cohorte de femmes portant des prothèses chirurgicales faites de silicone (ou de silicone recouverte de polyuréthane) pour une augmentation cosmétique du volume des seins ont conclu de façon concordante à une absence d'indication de risque accru de cancer du sein. Les résultats combinés des quatre études de cohorte les plus grandes montrent en fait une réduction de 25% du risque.

Une étude de cohorte menée sur des chiens n'a mis en évidence aucune association entre les implants métalliques utilisés pour stabiliser les fractures et le développement de sarcomes. Par contraste, on estime l'incidence annuelle à 1-13 sarcomes pour 10 000 chats vaccinés, sarcomes essentiellement associés à l'administration de vaccins félines combinés à un adjuvant et récemment mis sur le marché.

De nombreux matériaux métalliques, alliages, céramiques et polymères ont fait l'objet de tests de cancérogénicité chez la souris et le rat, et parfois sur d'autres espèces animales, avec des résultats négatifs le plus souvent.

Les matériaux polymériques qui persistent pour de longues périodes et qui présentent également une grande surface et

une morphologie de surface plate et lisse, induisaient généralement une incidence fortement accrue de sarcomes sur le site de l'implantation. Dans la plupart des études, les matériaux en mousse ou perforés, ou encore les textiles induisaient des incidences plus faibles de sarcomes par rapport aux pellicules plates. La rugosité de la surface fait baisser l'incidence des sarcomes locaux. Le fait de segmenter ou de pulvériser les matériaux polymériques diminue de façon importante l'incidence des sarcomes locaux, jusqu'à les annuler.

Les évaluations globales qui ont eu pour résultat un classement dans le Groupe 2B (*peut-être cancérogène pour l'homme*) concernaient 1) les implants polymériques préparés sous forme de fines pellicules lisses (à l'exception de l'acide polyglycolique, qui ne persiste pas pour de longues périodes), 2) les implants métalliques préparés sous forme de fines pellicules lisses et 3) les corps étrangers implantés faits de cobalt métallique, de nickel métallique et d'un alliage en poudre particulier composé de 66 à 67% de nickel, de 13 à 16% de chrome et de 7% de fer. Toutes les autres évaluations réalisées se concluent par un classement en Groupe 3 (*inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'homme*). Notamment, les classements dans le Groupe 3 concernaient 1) les matériaux polymériques organiques pris en groupe, 2) les implants orthopédiques de composition complexe et les stimulateurs cardiaques, 3) les implants mammaires en silicone, 4) les matériaux dentaires et 5) les implants céramiques.

2.1.7

Rayonnements ionisants, première partie : rayons X, rayons gamma et neutrons

(Volume 75, 26 mai-2 juin 1999)

Un groupe de travail de 18 experts venus de 11 pays différents s'est réuni à Lyon pour la première monographie d'une série qui

portera sur les rayonnements ionisants (Section 2.1.2). Des évaluations ont été rendues sur les indications de cancérogénicité des rayons X, des rayons gamma et des neutrons de source externe.

L'exposition la plus importante de la population générale aux rayons X et aux rayons gamma provient du rayonnement terrestre naturel. Vient ensuite l'utilisation des rayons X et des produits radiopharmaceutiques dans le cadre de procédures diagnostiques et thérapeutiques.

Les effets cancérogènes des rayonnements ionisants ont été étudiés de façon approfondie dans les populations humaines, principalement dans les études épidémiologiques des survivants des bombardements atomiques au Japon et chez les malades exposés aux rayonnements pour des raisons médicales. Dans les deux groupes, on a observé un nombre de leucémies et d'autres cancers en excès. L'irradiation au cours de l'enfance accroît le risque de cancer de la thyroïde, et l'on a pu observer une augmentation du nombre de cancers du sein après irradiation chez des femmes avant ménopause.

Des épreuves de cancérogénicité ont été réalisées sur les rayons X et les rayons gamma à diverses doses et dans diverses conditions chez plusieurs espèces animales. Chez les animaux adultes, l'incidence des leucémies et des tumeurs mammaires, bronchiques et thyroïdiennes était accrue de façon dose-dépendante pour les deux types de rayonnements. L'exposition prénatale donnait aussi lieu à une incidence accrue de différents types de tumeurs.

Les rayons X et les rayons gamma ont été classés comme *cancérogènes pour l'homme (Groupe 1)* sur la base d'*indications suffisantes* de leur cancérogénicité pour l'homme et pour l'animal.

L'exposition aux neutrons survient normalement dans le cadre d'un champ d'irradiation mixte dont les neutrons sont un élément mineur. Les exceptions sont l'expo-

sition de patients à une neutronthérapie, et l'exposition des passagers et des membres d'équipage des aéronefs. Dans les villes de haute altitude, les neutrons peuvent constituer jusqu'à 25% du rayonnement cosmique de fond.

Les neutrons, d'énergie moyenne très variée, ont fait l'objet d'épreuves de cancérogénicité dans différentes espèces animales, à différentes doses et différents débits de dose. Chez l'animal adulte, l'incidence de la leucémie, du cancer de l'ovaire, du sein, du poumon et du foie augmentait parallèlement à la dose. L'exposition prénatale et parentale avait pour résultat une incidence accrue de tumeurs hépatiques dans la progéniture. Dans presque toutes les études, les neutrons induisaient plus efficacement les tumeurs que les rayons X et les rayons gamma, par rapport à la dose absorbée.

On ne dispose pas de données épidémiologiques suffisantes pour établir si les neutrons sont cancérogènes pour l'homme mais, sur la base d'*indications insuffisantes* de leur cancérogénicité pour l'homme et d'*indications suffisantes* de leur cancérogénicité pour l'animal, le groupe de travail a classé les neutrons comme *cancérogènes pour l'homme (Groupe 1)*, prenant en considération les faits suivants :

i) lorsqu'ils interagissent avec le matériel biologique, les neutrons génèrent des particules α et des rayonnements gamma, qui sont cancérogènes pour l'homme;

ii) des aberrations chromosomiques prononcées sont induites dans les lymphocytes des personnes exposées aux neutrons;

iii) la gamme des lésions de l'ADN provoquées par les neutrons est semblable à celle que provoquent les rayons X, mais concerne relativement plus les types de lésions qui sont le moins facilement réparables;

iv) tous les effets biologiques pertinents des rayonnements X ou gamma qui ont été

examinés se sont révélés être induits aussi par les neutrons;

v) les neutrons ont une efficacité plusieurs fois supérieure aux rayonnements X et gamma pour induire des lésions génétiques.

Le classement des neutrons dans la catégorie des *cancérogènes pour l'homme* est le premier exemple d'une évaluation de *Groupe 1* basée uniquement sur des données de cancérogénicité animale étayées par d'autres informations pertinentes.

2.1.8

Quelques médicaments antiviraux et antinéoplasiques et autres agents pharmaceutiques

(Volume 76, 12-19 octobre 1999)

Un groupe de travail de 17 experts venus de 8 pays différents s'est réuni à Lyon pour évaluer certains médicaments antiviraux (antirétroviraux y compris), des agents antinéoplasiques, membres de la classe des inhibiteurs de la topo-isomérase ; et d'autres agents pharmaceutiques. Il s'agit de la première évaluation d'analogues de nucléosides agissant comme agents antiviraux, évaluation motivée en partie par la découverte que la zidovudine (AZT), agent antirétroviral efficace aujourd'hui prescrit aux femmes enceintes infectées par le VIH pour prévenir la transmission mère-enfant du virus, est un cancérogène transplacentaire chez la souris. Les médicaments évalués comprenaient les antirétroviraux AZT, zalcitabine (DDC), didanosine (DDI), et aciclovir; les inhibiteurs de la topo-isomérase/anticancéreux étoposide (seul ou en association avec la bléomycine et le cisplatine), la téniposide, le mitoxantrone, et l'étoposide; et divers autres préparations pharmaceutiques, y compris plusieurs substances à la vitamine K (acétoménaphnone, ménadione, sel tétrasodique de ménadiol diphosphate, et phytoménadione), hydroxyurée et phénolphtaléine. Les substances à la

vitamine K sont administrées dans les troubles hémorragiques. On emploie l'hydroxyurée dans le traitement des troubles myéloprolifératifs, ainsi que chez les personnes infectées par le VIH, en association avec la didanosine. On employait jusqu'à récemment la phénolphtaléine dans des préparations laxatives en vente libre.

L'étoposide administré en association avec le cisplatine et la bléomycine a été classé comme *cancérogène pour l'homme (Groupe 1)*. L'étoposide et le téniposide ont été classés comme *probablement cancérogènes pour l'homme (Groupe 2A)*; pour procéder à ces évaluations, des considérations mécanistiques ont été prises en compte. Le mitoxantrone, l'amsacrine, la zidovudine, la zalcitabine et la phénolphtaléine ont été classés comme *peut-être cancérogènes pour l'homme (Groupe 2B)*. Les autres agents, soit l'aciclovir, la didanosine, l'hydroxyurée et les substances à la vitamine K n'ont *pas pu être classés quant à leur cancérogénicité pour l'homme (Groupe 3)*.

2.1.9

Groupe consultatif sur la valeur prédictive des tumeurs affectant l'antrum cardiaque et les cellules neuro-endocriniennes gastriques chez les rongeurs

(29 novembre-1^{er} décembre 1999)

Un groupe consultatif s'est réuni à Lyon pour procéder à l'évaluation critique de la valeur prédictive des tumeurs de l'antrum cardiaque (avant-estomac) des rongeurs et des tumeurs trouvant leur origine dans les cellules neuro-endocriniennes gastriques pour l'évaluation des risques cancérogènes pour l'homme. L'avant-estomac est un organe présent chez les rongeurs mais pas chez l'homme, et est fréquemment le site de tumeurs chez les rongeurs. Il est difficile de prédire le risque cancérogène pour l'homme que présentent les quelques agents qui provoquent des tumeurs chez les rongeurs

sur cet organe uniquement et dont il n'a pas été possible de démontrer les propriétés génotoxiques, les mécanismes sous-jacents de leur action cancérogène n'étant pas totalement connus. Ces agents doivent être évalués au cas par cas. Les tumeurs des cellules neuro-endocriniennes de l'estomac peuvent être provoquées chez les rongeurs par certains produits chimiques par des mécanismes endocriniens apparemment non génotoxiques. La façon dont apparaissent les tumeurs humaines correspondantes n'est pas

encore tout à fait comprise. L'induction de ces tumeurs, quel qu'en soit le mécanisme, peut permettre de prédire un risque de cancer chez l'homme, mais il n'a pas été possible d'obtenir un consensus sur ce point. Les procès-verbaux de cette réunion comprennent des articles individuels, une série d'études de cas sur les substances chimiques produisant ces tumeurs chez le rat, la souris et d'autres espèces, ainsi qu'un rapport de consensus.

2.2 Causes professionnelles du cancer

Les cancers professionnels font depuis longtemps l'objet d'un intérêt particulier pour la recherche des causes et des mécanismes du cancer, parce que les expositions individuelles, et donc les risques dans l'environnement de travail tendent 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 ont adopté deux approches principales : d'une part, des études internationales multicentriques ont été menées, principalement dans les pays industrialisés, pour étudier les effets d'une faible exposition à des cancérogènes connus ou à des cancérogènes soupçonnés de puissance relativement faible; d'autre part, on poursuit des études collectives dans des circonstances particulières ou dans des pays en développement, où l'on rencontre souvent des niveaux d'exposition élevés mais où la conduite d'études centrées sur les risques professionnels peut être problématique (Figure 7). Ces études dans les pays en développement s'appuient sur une approche cas-témoins, et sont énumérées par localisation de cancer.

En outre, le CIRC est actif dans le développement méthodologique de l'épidémiologie professionnelle, notamment en ce qui concerne la mortalité des travailleurs temporaires [48] et l'emploi de méta-analyses en épidémiologie professionnelle [176]. Des revues très détaillées ont également été préparées sur certains facteurs de risque professionnels de cancer [3, 50, 52, 355–359, 361, 549]; sur les cancers professionnels en Europe [42] et sur le risque de cancer dans l'industrie du caoutchouc [245].



Figure 7. Teinture de textile à Ahmedabad (Inde). La protection contre les expositions professionnelles est souvent négligée dans les pays en développement.

2.2.1

Travailleurs exposés aux herbicides à base d'acide phénoxyé et à leurs contaminants

P. Boffetta, P. Brennan et D. Colin; avec le concours de H. Becher, Heidelberg (Allemagne) ; T. Benn, Bootle (RU); P.A. Bertazzi, Milan (Italie); H.B. Bueno de Mesquita, Bilthoven (Pays-Bas); D. Coggon, Southampton (RU); M. Fingerhut et K. Steenland, Cincinnati, OH (EUA); D. Flesch-Janys, Hambourg (Allemagne) ; L.M. Green, Toronto (Canada); T. Kauppinen, Helsinki (Finlande); M. Kogevinas, Barcelone (Espagne); M. Littorin, Lund (Suède); E. Lyngé, Copenhague (Danemark); J.D. Mathews, Casuarina (Australie); M. Neuberger, Vienne (Autriche); N. Pearce, Wellington (Nouvelle-Zélande); R. Saracci, Pise (Italie); et J. Vena, Buffalo, NY (EUA)

Des excès de sarcome des tissus mous et de lymphomes non hodgkiniens ont pu être observés dans les populations exposées aux herbicides à base d'acide phénoxyé, au phénol chloré et aux dioxines au cours de leur fabrication, de l'épandage ou lors d'accidents. Les dioxines, présentes comme contaminants dans certains types d'herbicides, notamment la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-*p*-dioxine (TCDD), ont été proposées comme facteur causal, bien que des risques en excès aient également été associés à l'exposition à des herbicides non soupçonnés d'avoir été contaminés par des dioxines. Le CIRC coordonne une étude de cohorte des travailleurs exposés aux herbicides phénoxyés, aux chlorophénols et aux dioxines au cours de la manufacture et de l'épandage de pesticides. A la suite de la publication du suivi de la mortalité par cancer, l'analyse des décès par d'autres causes a mis en évidence un risque accru de cardiopathies ischémiques (RR = 1,67) et de diabète (RR = 2,25) chez les travailleurs exposés à la TCDD, par rapport aux travailleurs ayant une exposition minimale ou nulle à la TCDD [530].

Les niveaux sériques de TCDD sont connus pour des sous-groupes substantiels de travailleurs de cette cohorte dans trois pays. Une analyse menée dans la cohorte hollandaise a identifié trois déterminants principaux du niveau sérique de TCDD : durée de

l'emploi dans la production principale, l'exposition avant 1970 et la présence lors d'un accident industriel [201]. Ces facteurs expliquaient 85% de la variance des taux sériques de TCDD et ont été appliqués à tous les membres de la cohorte pour dériver des estimations de l'exposition à la TCDD. Cette exposition estimée a été associée à une augmentation linéaire du risque de cancer du poumon, de lymphome non hodgkinien et de cardiopathie ischémique (Figure 8). Une analyse semblable de l'ensemble des données combinées des trois pays (Allemagne, États-Unis d'Amérique et Pays-Bas) et des mesures sériques est prévue.

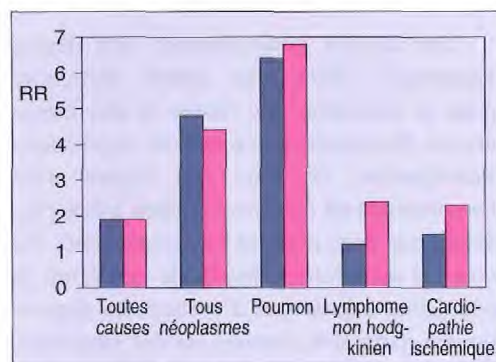


Figure 8. Mortalité liée à l'exposition estimée à la TCDD chez les travailleurs manipulant des herbicides aux Pays-Bas
Catégorie de référence : <7,2 ppt. ■ 7,2-124,1 ppt; ■ >124,1 ppt

2.2.2

Travailleurs employés dans l'industrie des fibres minérales artificielles

P. Boffetta, D. Sali et G. Ferro; avec le concours de A. Andersen et K. Kjaerheim, Oslo (Norvège); P.A. Bertazzi et D. Consonni, Milan; R. Saracci, Pise (Italie); J. Chang-Claude, Heidelberg; R. Frentzel-Beyme, Brême; K. Guldner, Wurzburg (Allemagne); J. Cherrie, Edimbourg; P. Winter, Southampton (RU); J. Olsen et J. Hansen, Copenhague (Danemark); N. Plato, Stockholm; P. Westerholm, Solna (Suède); et L. Teppo, Helsinki (Finlande)

L'exposition professionnelle aux fibres minérales artificielles peut entraîner un risque de cancer du poumon [30]. Une étude

de cohorte de travailleurs européens menée dans le cadre de l'étude des fibres minérales artificielles, qui a conclu à un risque accru de cancer du poumon, indique cependant qu'il n'y a pas de rapport dose-effet entre la mortalité par cancer du poumon et l'estimation de l'exposition cumulée aux fibres, une fois les travailleurs temporaires exclus de la cohorte et une fois pris en compte le temps depuis la première exposition [119]. Une étude cas-témoins du cancer du poumon a été menée dans la composante laine de roche/laine de laitier, pour délimiter les rôles relatifs, dans l'excès de cancer du poumon imputable aux fibres, d'autres agents professionnels comme l'amiante, et de facteurs extraprofessionnels, comme le tabagisme. Cette étude concerne 200 cas de cancer du poumon et plus de 800 témoins. L'analyse de l'incidence du cancer jusqu'en 1995-1996 chez les travailleurs du Danemark, de Finlande, de Norvège et de Suède a confirmé les résultats de l'analyse de la mortalité en évoquant une association possible entre l'exposition à la laine de roche/laine de laitier et le risque de cancer du poumon [35]. Aucune association n'a été décelée entre l'exposition à la laine de roche/laine de laitier ou l'exposition à la laine de verre et le risque d'autres néo-

plasmes. L'analyse de la mortalité non néoplasique n'a mis en évidence aucune augmentation du risque de bronchite, d'emphysème ou d'asthme (TMS 1,03) [414]. S'il n'y avait pas d'excès de mortalité globale par maladie rénale non maligne (TMS 0,97), on notait en revanche une légère augmentation du risque parallèlement à la durée de l'emploi. De même, la mortalité par cardiopathie ischémique n'était pas augmentée globalement (TMS 1,03), mais les travailleurs avec un temps de latence plus long ou l'exposition estimée aux fibres la plus élevée avaient un risque plus élevé.

2.2.3

Travailleurs employés dans l'industrie du papier et de la pâte à papier

P. Boffetta, P. Brennan et D. Colin; avec le concours de A. Andersen, Oslo (Norvège); A. Bergeret, Lyon (France); D. Coggon et B. Pannett; Southampton (RU); L.A. Facchini, Pelotas (Brésil); P.K. Henneberger, Morgantown, WV (EUA); P. Jäppinen, Imatra; T. Kauppinen et T. Liukkunen, Helsinki (Finlande); D. Kielkowski, Johannesburg (Afrique du Sud); E. Lynge, Copenhague (Danemark); H. Miyake, Sapporo (Japon); N. Pearce, Wellington (Nouvelle-Zélande); B. Persson, Linköping; H. Westberg, Örebro (Suède); L. Settimi, Rome (Italie); J. Sunyer et M. Kogevinas, Barcelone (Espagne); I. Szadkowska-Stanczyk, Lodz (Pologne); et K. Teschke, A. Keefe et G. Astrakaniakis, Vancouver (Canada)

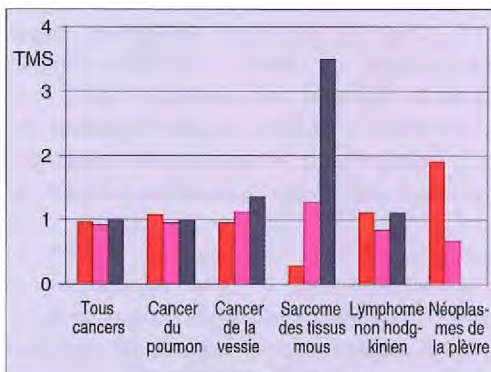


Figure 9. Mortalité liée à certains néoplasmes chez les travailleurs de l'industrie de la pâte à papier ■, du papier ■, et de la manufacture de produits papetiers ■

Une étude multicentrique internationale de cohortes est en cours chez les travailleurs employés dans l'industrie du papier et de la pâte à papier et dans les usines de recyclage. Cette étude est terminée en Afrique du Sud, au Brésil, au Danemark, en Espagne, aux Etats-Unis d'Amérique, en Finlande, en France, en Italie, au Japon, en Norvège, en Nouvelle-Zélande, en Pologne, au Royaume-Uni et en Suède. Les résultats de l'étude sur une population combinée de plus de 100 000 travailleurs met en évidence un risque plus faible chez ces travailleurs-là par rapport aux populations nationales respectives. Des excès ont été mis en évidence pour les néoplasmes de la plèvre, les sarcomes des tissus mous et les cancers des voies génitales masculines

(Figure 9). Une étude d'hygiène industrielle est en cours [500], et sera utilisée pour dériver les estimations (par usine et par département de production) de l'exposition à 41 produits chimiques et groupes de produits chimiques.

2.2.4

Travailleurs employés dans les industries du bois et du cuir

P. Boffetta, A. 't Mannetje et D. Colin; avec le concours de P. Demers, Vancouver (Canada); M. Kogevinas, Barcelone (Espagne); A. Leclerc, Paris (France); et S. Stellman, New York, NY (EUA)

Le travail dans les industries du bois et du cuir entraîne des expositions qui sont cancérigènes pour l'homme. Les principales localisations cibles dans les deux cas sont le nez et les sinus. Cependant, le rôle d'expositions particulières comme la poussière de bois, la poussière de cuir, le formaldéhyde, les solvants et les conservateurs du bois n'est pas clair. Une fois l'ensemble des études cas-témoins et de cohortes pertinentes analysées [142], les données de l'étude prospective de l'*American Cancer Society* ont été examinées. Les résultats ont montré des risques accrus de cancers du poumon, de la prostate et de tumeur cérébrale ainsi que de maladies respiratoires non néoplasiques [143, 191].

2.2.5

Travailleurs employés dans l'industrie de l'asphalte

P. Boffetta, I. Burstyn, M. Castegnaro et C. Genevois-Charmaud; avec le concours de S. Binet, P. Bonnet et M. Lafontaine, Vandœuvre; M. de Méo, Marseille; A. Pfohl-Leszkowicz, Toulouse; I. Stücker, Paris (France); H. Brandt, Amsterdam (Pays-Bas); R. Frentzel-Beyme, Brême (Allemagne); D. Heederik et H. Kromhout, Wageningen (Pays-Bas); B. Jarvholm, Umeå (Suède); T. Kauppinen, T. Partanen et P. Heikkilä, Helsinki (Finlande); A.J. Kriebel, Indianapolis, IN (EUA); S. Langard, Oslo (Norvège); J. Shaham, Raanana (Israël); O. Svane, Copenhague (Danemark)

L'étude d'un possible risque de cancer lié à 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 des caractéristiques de la main d'œuvre (emplois saisonniers, instabilité, faible qualification).

Une étude historique de cohorte a été lancée en 1996 en Allemagne, au Danemark, en Finlande, en France, en Israël, en Norvège, aux Pays-Bas et en Suède. L'étude est terminée en Finlande, en France, en Israël et en Suède, et doit se terminer dans les autres pays début 2000, après quoi seront réalisées les analyses statistiques combinées.

Des analyses très nombreuses, publiées ou non, sur l'exposition professionnelle des travailleurs de l'asphalte, ont été compilées. Des questionnaires d'entreprises ont été complétés dans chaque entreprise participante, et une évaluation de l'exposition aux vapeurs de bitume et à d'autres agents présents dans l'environnement de travail est en cours, et permettra l'attribution d'indices individuels d'exposition aux membres de la cohorte.

Une analyse plus poussée, en collaboration avec la Shell, l'Institut national de recherche et de la sécurité (INRS) et le *Heritage Research Group* des Etats-Unis d'Amérique, a été réalisée sur le bitume et les vapeurs de goudrons de houille pour expliquer les résultats de l'étude sur la formation d'adduits à l'ADN chez le rat [57, 64]. Dans le cas d'une inhalation nasale uniquement, un adduit à l'ADN est induit dans le poumon des animaux traités, qui correspond à l'adduit le plus important qui soit induit dans le poumon et sur la peau des animaux traités par application cutanée de condensats de vapeurs de bitume. Une nouvelle étude a été lancée à l'INRS en collaboration avec le CIRC pour mettre au point un meilleur système permettant de générer les vapeurs et pour exposer des souris et des rats BigBlue™ à différentes concentrations de vapeurs pour des durées différentes afin de mesurer les adduits à l'ADN et les mutations dans les organes cibles.

Le récepteur cytosolique des hydrocarbures aromatiques s'est révélé jouer un rôle important dans la transformation biologique des vapeurs de goudron de houille et de bitume [172]. Les isoformes du CYP1A (1A1 et 1A2) ne sont pas exclusivement responsables de la génotoxicité des condensats. Ces CYP interviennent tous deux dans la génotoxicité des composés que l'on trouve dans les vapeurs de goudron de houille, et les métabolites réactifs formés par l'intermédiaire du CYP1A1 sont des substrats pour l'époxyde hydrolase microsomique. Dans le cas des vapeurs de bitume, la génotoxicité dépend du CYP1A1 seul, et les métabolites réactifs ne sont pas des substrats pour l'époxyde hydrolase microsomique, tandis que le CYP1A2 peut avoir une activité détoxifiante ou aucune activité du tout pour ces composés.

2.2.6

Travailleurs exposés au mercure minéral

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

Un certain nombre d'études épidémiologiques ont évoqué une augmentation de risque de cancer du poumon chez les travailleurs exposés au mercure dans les activités d'extraction et de bocardage du métal, la production de thermomètres et la manufacture de feutre chapelier. Le CIRC a coordonné une étude historique de cohorte des travailleurs intervenant dans ces activités en Espagne, en Italie, en Slovénie, et en Ukraine. Un soin tout particulier a été consacré à la reconstruction des données d'hygiène industrielle. L'analyse de la mortalité par cancer laissait entrevoir un risque accru de la mortalité par cancer du poumon qui n'était pas associé à l'exposition estimée au mercure. Une éventuelle augmentation de la

mortalité par cancer hépatique n'a pas été confirmée par l'analyse de l'incidence du cancer [40]. Une analyse de la mortalité non néoplasique a montré une mortalité accrue due à l'hypertension (TMS 1,46), par maladies cardiaques autres que cardiopathie ischémique (TMS 1,36), par pneumoconiose (TMS 27,1) et par maladie rénale chronique (TMS 1,55). La mortalité due à l'HTA et d'autres maladies cardiaques augmentait avec le temps passé depuis l'embauche et l'estimation de l'exposition cumulée au mercure. La mortalité par cardiopathie ischémique et maladie cérébrovasculaire augmentait avec le temps depuis l'embauche et la durée de l'emploi, mais pas avec l'exposition estimée.

2.2.7

Travailleurs exposés au chlorure de vinyle

P. Boffetta, E. Ward, D. Colin et D. Sali; avec le concours de A. Andersen et S. Langard, Oslo (Norvège); S. Belli et R. Pirastu, Rome (Italie); G. Engholm et I. Lundberg, Stockholm; L. Hagmar, Lund (Suède); et J. Hodgson, Bootle (RU)

L'étude internationale de cohorte sur la mortalité et l'incidence du cancer chez les travailleurs exposés au chlorure de vinyle a été mise à jour, pour en accroître la

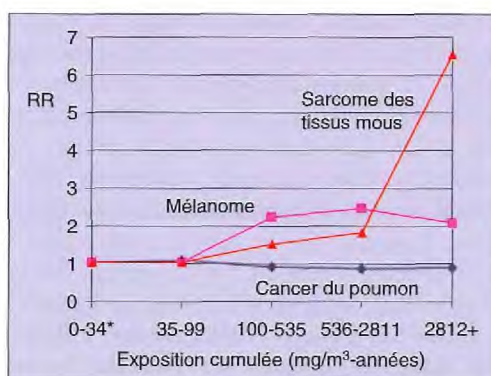


Figure 10. Mortalité liée aux néoplasmes non hépatiques, par exposition cumulée au chlorure de vinyle : étude multicentrique européenne

* Catégorie de référence.

puissance statistique permettant d'évaluer le risque de néoplasmes autres que l'angiosarcome hépatique éventuellement lié au chlorure de vinyle, comme le carcinome hépatocellulaire et les tumeurs cérébrales, avec 12 années supplémentaires de suivi. L'augmentation de la mortalité par cancer hépatique a été confirmée, mais n'est due qu'à un excès d'angiosarcome. Aucune augmentation de la mortalité n'a été mise en évidence pour les cancers du poumon ou de l'encéphale. Des excès de risque de mélanome et de sarcome des tissus mous ont été décelés, sur la base de petits nombres de cas (Figure 10).

2.2.8

Personnels des laboratoires de recherche en biologie

A.J. Sasco et B. Rachet; avec le concours de A. Ahlbom et H. Wennborg, Stockholm (Suède); A. Andersen, Oslo (Norvège); S. Belli, Rome; F. Berrino, Milan; D. Vecchio, Gênes (Italie); S. Benhamou et A. Laplanche, Villejuif; J.J. Moulin, Vandœuvre; P. Pajot, Paris; M. Tirmarche, Paris (France); C. Chilvers et T. Brown, Nottingham (RU); B. Herity et L. Daly, Dublin (Irlande); T. Kauppinen, Helsinki (Finlande); F. van Leeuwen et T. van Barneveld, Amsterdam (Pays-Bas); avec le soutien des programmes «L'Europe contre le Cancer» et «Biomed» de l'Union européenne

A la suite de l'apparition de plusieurs agrégats de cancer dans des instituts de recherche, et vu l'absence d'étude à grande échelle visant à évaluer le risque de cancer après exposition aux agents biologiques, une étude de cohorte rétrospective de toutes les personnes employées pour un minimum d'un an et un jour dans un institut public de recherche dans huit pays européens (Finlande, France, Irlande, Italie, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni et Suède) a été réalisée. Les données d'incidence et de mortalité de la Suède confirment les résultats précédemment publiés par d'autres centres comme à Rome en Italie, en Irlande, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni, avec un taux de décès global faible. Cependant, certains excès de mortalité ont été décelés pour les tumeurs cérébrales chez les chercheurs et le cancer du sein chez

les chercheuses des laboratoires de recherches biomédicales [555]. De même, les résultats préliminaires de l'analyse de la cohorte dans son ensemble sont tout à fait rassurants [448]. Globalement, un grand déficit de mortalité et de cancer global peut s'observer, qui résulte en partie du phénomène des travailleurs en bonne santé, ainsi que de celui de la classe sociale. Cependant, il existe certains excès pour des cancers particuliers dans certains sous-groupes. Les résultats définitifs seront disponibles en 2000. Les questions touchant à la garantie de la validité [432] et de la confidentialité [446] des données dans tous les centres dans les grandes études internationales ont été passées en revue.

2.2.9

Exposition à l'amiante et risque de mésothéliome en Europe

P. Boffetta; avec le concours de A. Biggeri et E. Merler, Florence (Italie); A. Burdorf, Rotterdam (Pays-Bas); M. Goldberg, Paris (France); et J. Siemiatycki, Montréal (Canada)

L'amiante est la principale cause de mésothéliome pleural et péritonéal [480]. A la suite d'une réunion de chercheurs européens [37], un projet a été lancé dans l'objectif de décrire les modes d'utilisation de l'amiante et l'incidence et la mortalité par mésothéliome dans les pays européens. Sur la base des données de mortalité, des modèles sont en cours d'élaboration pour prédire les tendances à venir, et pour étudier les aspects détaillés du rapport amiante-mésothéliome, y compris le tableau du risque après interruption de l'exposition. On attend les résultats en 2000.

2.2.10

Fardeau du cancer professionnel en Europe

P. Boffetta et P. Brennan; avec le concours de A. Andersen, Oslo (Norvège); W. Ahrens et K.H. Jockel, Essen; J. Chang-Claude, Heidelberg (Allemagne); L. Barlow, Stockholm (Suède); F. Berrino, Milan; F. Merletti et P. Vineis, Turin; L. Simonato, Padoue

(Italie); R. Cartwright, Leeds (RU); S. Cordier et D. Luce, Paris (France); C.A. González et J. Sunyer; M. Kogevinas, Barcelone (Espagne); T. Kauppinen, Helsinki (Finlande); E. Lynge et J. Olsen, Copenhague (Danemark); T. Partanen et E. Pukkala, Helsinki (Finlande); et T. Tzonou, Athènes (Grèce)

La prévalence et l'intensité des expositions cancérogènes dans le milieu de travail et l'incidence des cancers professionnels dans les pays de l'Union européenne ont été estimés, sur la base d'un programme complet de prévention et de lutte contre le cancer professionnel en Europe. L'estimation de la prévalence de l'exposition en 1990 concernait 23% de la main d'œuvre européenne (fourchette allant de 17 à 27% suivant les pays) [243]. En outre, les analyses combinées des résultats de précédentes études cas-témoins européennes ont permis de calculer les estimations suivantes des proportions imputables aux expositions professionnelles : cancer du sinus nasal, 41% chez les hommes et 7% chez les femmes, cancer de la vessie, 4-10% et 0-9%; cancer du larynx, 8% et 0%; et cancer du poumon, 13% et 3%.

2.2.11

Cancer professionnel chez les femmes

P. Boffetta, A. t Mannetje et P. Brennan; avec le concours de E. Lynge, Copenhague (Danemark); H. Gunnarsdottir, Reykjavik (Islande); M. Kogevinas, Barcelone (Espagne); A. Miranda, Lisbonne (Portugal); T. Partanen, Helsinki (Finlande); L. Settimi et R. Pirastu, Rome (Italie); E. Roman, Leeds (RU); et E. Weiderpass, Stockholm (Suède)

Relativement peu d'études épidémiologiques ont examiné spécifiquement les risques de cancer chez les travailleuses et ces études étaient en général peu concluantes, principalement en raison du nombre insuffisant d'événements étudiés [473, 554].

Un projet a été réalisé dans les pays scandinaves, en Angleterre, en Italie et au Pays de Galles. L'évaluation de la faisabilité de l'analyse des données portant sur l'activité professionnelle des femmes par rapport au cancer a souligné le mauvais enregistrement de l'activité des femmes dans

les registres du cancer comme dans d'autres types de registres de routine. Un protocole commun a été élaboré qui comprend une définition des groupes d'activités professionnelles et d'industries standard, une liste des cancers à évaluer et la mise au point d'une matrice d'exposition particulière. Le type de données disponibles ne permettait pas la construction d'une base de données européenne unique, et l'analyse a été faite séparément, à l'aide de techniques statistiques distinctes. Il se dégage que les femmes travaillant dans plusieurs domaines à haut risque (identifiés grâce aux études portant sur les hommes) ont elles aussi un risque plus élevé de cancer. C'était le cas pour le cancer de la vessie dans l'industrie du caoutchouc; du cancer du poumon dans les emplois associés à une prévalence élevée de tabagisme actif et une exposition passive élevée à la fumée de tabac, comme pour les journalistes et les serveuses; du cancer pleural dans l'artisanat et les processus de production où l'exposition à l'amiante est potentiellement élevée; et de lymphome non hodgkinien chez les travailleuses agricoles. On a également mis en évidence un excès de risque de cancer du sein, de la peau et de mélanome chez les employées de bureau; de cancer du col et de l'ovaire chez les employées du commerce; de cancer du larynx, du poumon et du col utérin chez les concierges et les femmes de ménage; de cancer du poumon chez les jardinières; du sein, de mélanome et d'autres cancers cutanés chez les enseignantes; de cancers du côlon et de la peau chez les aides-soignantes; de cancers de la lèvre et du col utérin chez les femmes de ménage; de cancer du côlon/rectum, de la vessie et du col utérin chez les travailleuses de l'industrie textile, et de lymphome non hodgkinien et de myélome multiple chez les agricultrices. Divers emplois montrent un excès de risque de cancers de l'appareil reproducteur, comme les emplois de la santé, mais les résultats n'étaient pas concordants concernant des expositions professionnelles spécifiques et le risque de ces cancers. Notamment, on a vu

des associations entre le cancer de l'ovaire et l'exposition aux solvants à base d'hydrocarbures aromatiques, à la poussière de cuir, aux fibres minérales artificielles, à l'amiante et à l'essence [529]. Une analyse semblable du cancer du sein a permis d'évoquer une augmentation de risque par rapport à l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants [551]. L'analyse de différents ensembles de données sur les cancers professionnels chez la femme indique qu'environ 3% des cancers du poumon chez la femme et entre 0% et 9% des cancers de la vessie peuvent être imputés à l'activité professionnelle.

2.2.12

Travailleurs exposés à la silice cristalline

K. Steenland, A. 't Mannetje, et P. Boffetta; avec le concours de H. Checkoway, Seattle, WA (EUA); J.Q. Chen, Hubei (Chine); J. Costello, Morgantown, WV (EUA); N. De Klerk, Perth (Australie); M. Dosemeci, Bethesda, MD (EUA); E. Hnizdo, Johannesburg (Afrique du Sud); L. Stayner, Cincinnati, OH (EUA); et G. Swaen, Maastricht (Pays-Bas)

Une étude historique d'un ensemble de cohortes de travailleurs exposés à la silice cristalline a démarré en 1998 a) pour développer des données exposition-réponse pour le cancer du poumon à travers un certain nombre d'études et b) pour accroître

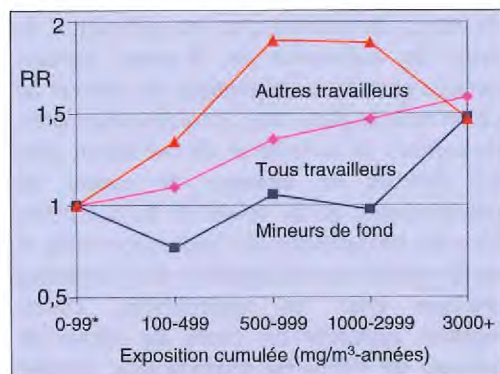


Figure 11. Risque relatif de cancer du poumon selon l'estimation de l'exposition cumulée à la silice cristalline

* Catégorie de référence

la puissance permettant de détecter des issues rares comme les lymphomes et les néphropathies. Au total, 10 cohortes de différents pays sont incluses dans cette étude. Une mesure commune de l'exposition a été élaborée. Le risque de cancer du poumon montrait une augmentation linéaire parallèlement à l'estimation de l'exposition cumulée à la silice cristalline dans l'ensemble de données combinées, mais pas dans les groupes séparés des mineurs de fond et des autres travailleurs (Figure 11).

2.2.13

Travailleurs employés dans l'industrie bouchère

P. Brennan et P. Boffetta; avec le concours de W. Ahrens, Brême (Allemagne); A. Andersen, Oslo (Norvège); D. Coggon, Southampton (RU); F. Forastiere, Rome (Italie); L. Fritschi, Melbourne (Australie); H. Gunnarsdottir, Reykjavik (Islande); D. Heederik, Wageningen (Pays-Bas); J. Olsen et H. Hansen, Copenhague (Danemark); T. Partanen, Helsinki (Finlande); N. Pearce, Wellington (Nouvelle-Zélande); et I. Stücker et J. Clavel, Paris (France)

Les indices épidémiologiques font penser à l'existence d'un risque accru de cancers du poumon et du larynx ainsi que de néoplasmes lymphohématopoïétiques chez les bouchers, les employés d'abattoirs et autres travailleurs de l'industrie bouchère. Des études précédentes se sont intéressées, souvent avec une puissance limitée, à l'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques et aux nitrosamines. Cependant, d'autres agents méritent d'être étudiés, y compris les virus animaux et les poussières organiques. La faisabilité de mener une grande étude de cohorte sur les travailleurs de l'industrie bouchère en Europe et en Océanie a été envisagée. Sur cette base, une grande étude rétrospective de cohorte est à présent prévue, qui devrait avoir suffisamment de puissance pour analyser le risque de cancer du poumon et le risque de néoplasmes lymphatiques dans des sous-groupes de travailleurs définis selon les types d'emploi et l'exposition à des agents particuliers. Un élément transversal de

cette étude sera également réalisé pour mesurer la prévalence de l'infection par différents virus animaux chez les travailleurs de l'industrie bouchère.

2.2.14

Travailleurs de l'industrie du dioxyde de titane

P. Boffetta et V. Gaborieau; avec le concours de A. Andersen et S. Langard, Oslo (Norvège); M. Blettner, Bielefeld (Allemagne); D. Luce, Paris (France); F. Merletti et D. Magnani, Turin (Italie); B. Miller et J. Cherrie, Edimbourg (RU); E. Pukkala et A. Anttila, Helsinki (Finlande); et E. Weiderpass, Stockholm (Suède)

Le dioxyde de titane est un pigment blanc largement employé dans les peintures et les produits plastiques. Des études expérimentales ont mis en évidence une incidence accrue de tumeurs du poumon chez le rats, mais aucune étude épidémiologique suffisante n'a été menée à ce sujet. Une étude historique de cohorte sur les travailleurs exposés au dioxyde de titane a été lancée dans cinq pays européens.

2.2.15

Autres études collectives des cancers professionnels

P. Boffetta; avec le concours de M. Bulbulyan, Moscou (Fédération de Russie); S. Lea, Berkeley, CA (EUA); et L. Settimi, Rome (Italie)

Un certain nombre d'autres projets ont été réalisés sur la base de collaborations

bilatérales. Un exercice méthodologique a été mené sur les données recueillies dans le cadre de deux études des travailleurs du styrène et des fibres minérales artificielles (Section 2.2.2), pour évaluer les rôles relatifs des facteurs professionnels et extra-professionnels dans l'origine d'une mortalité plus élevée chez les travailleurs de moins d'un an d'emploi par rapport aux employés de plus longue durée [48]. Une analyse du phénomène des travailleurs en bonne santé chez les femmes employées dans la cohorte des fibres minérales artificielles a révélé que cette partie de la main d'œuvre est particulièrement vulnérable au phénomène de survie des travailleurs en bonne santé [256]. Une étude de cohorte des travailleurs de la chaussure en Fédération de Russie exposés au chloroprène a révélé un risque accru de cancer du foie [73], qui a été confirmé dans une autre étude des travailleurs de la production de chloroprène [74]. Une étude cas-témoins en milieu hospitalier chez des femmes issues de cinq zones rurales d'Italie laissait entrevoir un risque accru de mélanome malin, de cancer de la vessie et un risque plus faible de cancer du sein après ménopause [472]. Une méta-analyse des études de l'exposition à l'amiante et des risques de cancer du rein a révélé un possible effet cancérigène faible à des niveaux d'exposition élevés [413].

2.3 Alimentation, nutrition, hormones et cancer

Le mode de vie et l'alimentation que l'on connaît en Occident sont généralement associés à une incidence élevée de cancer du côlon/rectum, du sein, de la prostate et de l'endomètre, mais aussi à une faible incidence des cancers de l'estomac, de l'œsophage, du foie et du col utérin. Dans la plupart des pays en développement d'Amérique latine et d'Asie, le tableau de l'incidence du cancer est pratiquement

inversé. L'équilibre entre différents types d'aliments semble être aussi important que l'apport absolu de tout aliment individuel. Les modes alimentaires caractérisés par un apport élevé de légumes et de fruits sont associés à un risque réduit de cancer des voies digestives et respiratoires et peut-être d'autres localisations de cancer (sein), tandis que les régimes alimentaires caractérisés par un apport élevé de viande, notamment de viande rouge et de

graisse animale, sont associés à un risque accru de cancer du côlon et du rectum. Certains aliments consommés dans des zones géographiques limitées se sont avérés accroître le risque de cancers particuliers, comme par exemple, le poisson salé et fermenté et le cancer du rhinopharynx dans certaines régions d'Asie du Sud-Est. Les recherches épidémiologiques et en laboratoire tentent à présent d'identifier les différents constituants alimentaires qui sont biologiquement responsables des effets complexes aboutissant soit à une réduction (légumes et fruits), soit à une augmentation (viande et sous-produits) du risque de cancer.

Certains facteurs métaboliques liés à l'état nutritionnel, comme l'obésité et l'activité physique, semblent aussi contribuer au risque de certains cancers, comme cela semble être le cas pour le cancer du sein après ménopause et le cancer de l'endomètre à tout âge. Les études prospectives étayaient fortement l'hypothèse formulée il y a des décennies en ce qui concerne le rôle prééminent des taux d'hormones endogènes pour la détermination du risque de cancer du sein. Les variations de taux d'œstrogènes, d'androgènes, de somatomédine et de leurs protéines de liaison sont probablement déterminées par des facteurs nutritionnels et de mode de vie, mais également par des caractéristiques génétiques héritées, comme le suggèrent des études portant sur les polymorphismes des gènes codant pour les enzymes qui régulent le métabolisme des hormones stéroïdes et des récepteurs d'hormones.

2.3.1

Étude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC)

E. Riboli, R. Kaaks, N. Slimani, R. Charrondière, P. Ferrari, A.L. van Kappel, E. Kramárová, C. Casagrande et B. Hémon; avec le concours de : *Allemagne* : H. Boeing et A. Kroke, Potsdam; A.B. Miller, J. Wahrendorf et N. Becker, Heidelberg; *Danemark* : A. Tjønneland, Copenhague; K. Overvad,

Aarhus; *Espagne* : C.A. González et A. Agudo, Mataró; J.R. Quirós, Oviedo; C. Martínez, Grenade; M. Dorronsoro, Saint Sébastien; C. Navarro, Murcie; A. Barricarte, Pampelune; *France* : F. Clavel, M. van Liere et C. Guibout, Villejuif; *Grèce* : A. Trichopoulou et K. Katsouyanni, Athènes; *Italie* : F. Berrino et V. Krogh, Milan; P. Vineis et B. Terracini, Turin; D. Palli et E. Buiatti, Florence; R. Tumino et L. Gafà, Raguse, S. Panico, Naples; *Pays-Bas* : P. Peeters, Utrecht; H.B. Bueno de Mesquita, J. Seidell, Bilthoven; *RU* : N.E. Day, S. Bingham, S. Oakes et A. Welch, Cambridge; T.J.A. Key et G. Davey, Oxford; *Suède* : G. Berglund, Malmö; G. Hallmans, Umeå; et R. Saracci, Pise (Italie) (coordonnateur de l'action concertée européenne EPIC-HEART)

Le projet EPIC est une étude prospective multicentrique de cohortes qui examine les rapports entre l'alimentation, l'état nutritionnel, différents facteurs environnementaux et relatifs au mode de vie et l'incidence de différentes formes de cancer et d'autres maladies chroniques (comme les maladies cardiovasculaires, les accidents vasculaires cérébraux ou le diabète). Elle réunit plus de 480 000 sujets dans neuf pays européens auprès de qui on a recueilli des informations détaillées sur l'alimentation et le mode de vie ainsi que des échantillons biologiques (plasma, sérum, lymphocytes et érythrocytes). Cette étude est conçue pour examiner des questions majeures en ce qui concerne le rôle de l'alimentation par rapport à la survenue de cancers particuliers, à savoir :

1) Recherche des composants alimentaires spécifiques qui pourraient expliquer pourquoi les alimentations riches en fruits et légumes peuvent réduire le risque de cancer des voies digestives, respiratoires et aérodigestives supérieures, entre autres localisations.

2) Identification des facteurs responsables de l'augmentation du risque de cancer du côlon/rectum observée par rapport à une consommation élevée de graisses animales, de viande et de produits de boucherie.

3) Recherche des facteurs qui pourraient expliquer les grandes variations géographiques dans les cancers des organes du système reproductif, notamment les cancers de la prostate, du testicule, du sein, de l'ovaire et de l'endomètre.

Tableau 2. Recrutement des sujets dans l'étude EPIC (septembre 1999)

	Sujets incorporés à l'étude avec		Fin du recrutement en
	Questionnaire	Prélèvement sanguin	
Allemagne	53 130	50 719	1998
Danemark	57 054	56 800	1997
Espagne	41 446	40 040	1996
France	69 321	24 371	1993
Grèce	27 883	28 632	1999
Italie ^a	53 097	53 077	1998
Pays-bas	40 110	36 357	1997
Royaume-Uni	88 171	43 430	1998
Suède	53 830	53 830	1996
Total	484 042	387 256	

^a Les chiffres pour l'Italie comprennent ceux qui concernent le projet associé à EPIC à Naples.

4) Etude de l'interaction entre les prédispositions génétiques et les facteurs de susceptibilité individuels au niveau métabolique, et l'environnement et le mode de vie pour la détermination du risque de cancer.

Les études sur les effets des hormones endogènes sur le risque de cancer dans le cadre de l'étude EPIC sont décrites à la Section 2.3.2.

L'étude comptait à l'origine 17 centres répartis dans sept pays (Allemagne, Espagne, France, Grèce, Pays-Bas et Royaume-Uni). Quatre études prospectives semblables ont par la suite rejoint EPIC sous forme de projets associés : en Suède, l'étude de Malmö sur l'alimentation et le cancer (Malmö) et le projet du Comté de Västerbotten (basé à Umeå), au Danemark (une étude dans deux centres, Copenhague et Aarhus), et en Italie (l'étude ATENA à Naples). L'élargissement de cette étude à ces deux pays scandinaves et à une région méditerranéenne supplémentaire a encore accru la diversité des populations incluses dans l'étude et la taille totale de cette étude.

Pour la plupart des cohortes, les sujets de l'étude provenaient de la population générale résidant dans une zone géographique prédéfinie, une ville ou une province. Cependant, la cohorte française s'est basée sur les femmes souscrivant à

l'assurance santé spécifique des employées de l'Education nationale (avec pour but de faciliter un suivi à long terme); un élément des cohortes italienne et espagnole comprenait des membres des associations locales de don de sang, et la cohorte d'Utrecht était basée sur des femmes ayant recours au dépistage du cancer du sein. Les sujets admissibles qui ont accepté de participer ont signé un formulaire de consentement éclairé.

Les données ont été recueillies sur un grand nombre de facteurs sanitaires et de mode de vie qui peuvent être liés au statut nutritionnel ou peuvent être des facteurs de risque de cancer soupçonnés ou avérés. Les questionnaires comprenaient un ensemble commun de questions et de réponses possibles, couvrant *a*) le degré d'instruction, le statut socio-économique, *b*) l'emploi actuel, les emplois actuels et passés en milieu industriel qui pourrait avoir entraîné des expositions à certains cancérigènes, *c*) le statut vital des parents et des frères et sœurs ainsi que leur cause de décès, le cas échéant, *d*) les antécédents de maladie ou de troubles pathologiques ou d'opération chirurgicale, *e*) le tabagisme sur la vie entière, *f*) la consommation de boissons alcooliques sur la vie entière, *g*) l'activité physique : profession, marche, bicyclette, jardinage, travaux ménagers, exercice physique, escaliers et *h*) maturation sexuelle, contraception et reproduction.

Trois méthodes d'évaluation alimentaire ont été adoptées : *a*) un questionnaire

alimentaire auto-administré très large, qui peut fournir des données jusqu'à 300 à 350 aliments par pays, a été utilisé dans sept pays; *b*) un questionnaire alimentaire basé sur des entretiens, très semblable dans son contenu au questionnaire précédent, mais administré par entretiens directs, a été utilisé en Espagne et à Raguse (Italie) pour accroître l'observance, et *c*) un questionnaire sur la fréquence alimentaire combiné à des fiches hebdomadaires a été adopté par les deux centres situés en Angleterre où l'observance a été très élevée avec cette méthode.

Pour étalonner les mesures alimentaires entre les pays et corriger les surestimations ou sous-estimations systématiques des apports, une deuxième mesure alimentaire a été prise dans un échantillon aléatoire de 8 à 10% de la cohorte à l'aide d'une méthode informatisée spécialement mise au point pour la remémoration alimentaire à 24 heures [489, 544]. Des méthodes statistiques ont été élaborées pour corriger les biais de façon à rendre les estimations spécifiques aux cohortes plus comparables entre les différents centres d'étude.

Les échantillons biologiques ont été recueillis sur un nombre particulièrement élevé, sans précédent, de sujets d'étude et stockés à des températures très basses (-196°C dans l'azote liquide), de façon à permettre des études biochimiques, de biologie moléculaire et génétique à une étape ultérieure. Les échantillons sanguins prélevés sur les sujets en Allemagne, en Espagne, en France, en Grèce, au Pays-Bas et au Royaume-Uni ont été séparés en 28 paillettes (12 de plasma, 8 de sérum, 4 d'érythrocytes, 4 de couche leucocytaire pour l'ADN) dont la moitié sont stockés localement et l'autre envoyée au CIRC. Pour les cohortes suédoise et danoise, les échantillons sanguins sont cependant stockés localement dans des éprouvettes et sont envoyés au CIRC lorsque c'est nécessaire.

Le recrutement des sujets de l'étude, le recueil des données de questionnaire et mesures anthropométriques (taille, poids, tour de taille et tour de hanche, taille-assis), ainsi que la collecte et le stockage des échantillons sanguins, ont eu lieu entre 1993 et 1998. En septembre 1998, 484 042 sujets avaient fourni des informations par questionnaire, et des échantillons sanguins avaient été prélevés et stockés pour 387 256 d'entre eux (Tableau 1). En outre, 33 200 remémorations alimentaires à 24 heures ont été recueillies sur un échantillon stratifié sur l'âge et le sexe dans cette cohorte. La distribution de l'âge de l'échantillon d'étalonnage a été conçue pour être aussi proche que possible de la distribution de l'âge des cas de cancer attendus au cours des 10 premières années du suivi. Plus de 22 000 cas de cancer devraient survenir dans les cohortes EPIC au cours des 10 premières années de suivi (d'ici 2005).

Les membres de la cohorte sont contactés 3 à 4 ans après recrutement, et des informations sont recueillies sur certains aspects du mode de vie qui sont connus ou fortement soupçonnés d'être liés au risque de cancer : tabagisme, consommation d'alcool, activité physique, poids, menstruation, grossesses, ménopause, etc., et sur le point de savoir si les sujets ont souffert de toute maladie importante.

L'identification des cas de cancer est basée sur les registres du cancer au sein de la population dans six des pays participants (Danemark, Espagne, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni et Suède) et sur une combinaison de méthodes, y compris les fichiers d'assurance-maladie, les registres du cancer et registres pathologiques, et le suivi actif des sujets de l'étude et de leur plus proche parent dans trois pays (Allemagne, France et Grèce). Les données de mortalité sont également recueillies, auprès du registre du cancer ou des registres de mortalité au niveau régional ou national. A la fin de 1999, on disposait de données de suivi assez complètes et fiables portant jusqu'au 31 décembre 1997. Pour définir et mettre en œuvre le protocole de

suivi, l'étude EPIC a grandement bénéficié du soutien du Réseau européen de registres du cancer (Section 1.1.2).

L'apport de nutriments particuliers est calculé à partir des données de consommation alimentaires, en appliquant les tableaux de composition alimentaire. En Europe, plusieurs tableaux nationaux existent, mais comportent des différences majeures dans les critères et les méthodes utilisés [140]. Un protocole a été préparé pour compiler ces tableaux d'après une procédure standard, comprenant

- la normalisation de la terminologie pour l'identification et la description des aliments dans les différents centres;
- l'identification des aliments qui peuvent être considérés comme communs à tous les pays (comme la plupart des fruits et des légumes, certaines boissons, légumineuses, certains produits laitiers, pâtes, riz, poisson, huile);
- l'identification d'aliments particuliers à certains pays (produits à base de viande, viande, volaille, pain, margarine, confiserie, gâteaux, soupes, sauces);
- l'application de valeurs nutritionnelles communes, pour la plupart dérivées du tableau de composition alimentaire britannique, aux aliments communs;
- l'application aux aliments particuliers à certains pays, des meilleures données disponibles sur chaque aliment, principalement dérivées des données de composition alimentaire locales.

Les résultats préliminaires de l'analyse statistique des données alimentaires confirment que les habitudes alimentaires diffèrent encore de façon substantielle entre les pays (Figure 12).

Nous avons élaboré des méthodes de mesure CLHP pour sept caroténoïdes (lutéine, zéaxanthine, canthaxanthine, β -

cryptoxanthine, lycopènes, α -carotène et β -carotène), les tocophérols (α et γ) et le rétinol (Steghens *et coll.*, 1997, *J. Chromatogr. B*, **694**, 71–81) ainsi que de mesure chromatographique en phase gazeuse de 22 acides gras (les acides gras saturés à chaîne courte, C:12:0 aux acides gras à chaîne longue n-3 et n-6) [102].

Pour une étude descriptive transversale de ces marqueurs nutritionnels comme pour d'autres études sur les biomarqueurs, nous

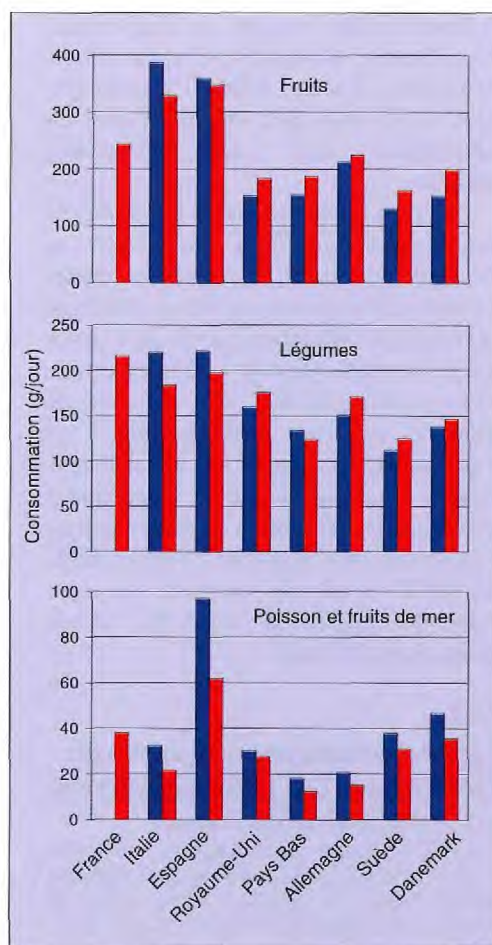


Figure 12. Consommation de certains aliments dans différents pays participants à l'étude EPIC. ■ hommes, ■ femmes. Noter qu'en France, seules les femmes sont incluses à l'étude EPIC.

avons sélectionné un sous-échantillon de sujets originaires de seize régions et pays : Allemagne (orientale et occidentale), Danemark, Espagne (nord, centre et sud), France, Grèce, Italie (nord, centre et sud), Pays-Bas, RU (Cambridge, la sous-cohorte végétarienne d'Oxford) et Suède (nord et sud). Pour chaque zone, nous avons sélectionné un échantillon aléatoire de 100 hommes et 100 femmes, stratifiés par âge. Les analyses des caroténoïdes, des tocophérols et des acides gras ont été réalisées au CIRC, et les bilans lipidiques sanguins (total, cholestérol HDL- et LDL, et triglycérides plasmatiques), la vitamine C et les phyto-œstrogènes, l'acide folique, l'homocystéine, la B6 et la B12 seront mesurés en collaboration avec des laboratoires extérieurs.

Des projets ont été faits pour étudier la prédisposition génétique au cancer et éventuellement mettre sur pied des études des interactions gènes-environnement, par l'analyse de l'ADN dans les couches leucocytaires stockées dans le cadre des échantillons sanguins d'EPIC à la recherche de mutations dans les gènes associés à un risque élevé de cancer et de polymorphismes génétiques aux implications métaboliques. Un groupe de travail sur les études génétiques associées au projet EPIC (GenEPIC) a été mis sur pied, qui comprend des généticiens du CIRC et de laboratoires extérieurs.

2.3.2

Hormones endogènes et cancers du côlon/rectum, de la prostate, du sein, de l'endomètre et de l'ovaire

R. Kaaks, S. Rinaldi, A. Lukanova, C. Bressy, P. Ferrari et E. Riboli; avec le concours de G. Berglund, Malmö (Suède); F. Berrino, Milan (Italie) H. Dechaud, Lyon (France); P. Gann, Chicago, IL; P. Toniolo, New York, NY (EUA); G. Hallmans, Umeå (Suède); P. Peeters, Utrecht (Pays-Bas); et les collaborateurs de l'étude EPIC (Section 2.3.1)

Les théories actuelles laissent penser qu'un mode de vie occidental peut

accroître le risque de cancers du sein, de l'endomètre, de l'ovaire, du côlon/rectum et de la prostate par des altérations du métabolisme hormonal endogène. Deux séries de paramètres hormonaux d'intérêt particuliers sont, d'une part, les stéroïdes sexuels gonadiques et la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG) et, d'autre part, l'insuline, les somatomédines-I et II (IGF-I et II), et les protéines de liaison à la somatomédine (IGFBP). Les taux circulants des deux séries d'hormones peuvent être modulés de façon très importante par des variations du statut nutritionnel et du métabolisme énergétique.

Une production ovarienne accrue d'androgènes est un facteur étiologique que partagent potentiellement les cancers de l'endomètre, de l'ovaire et du sein, et est souvent associée à une diminution de la production hépatique et du niveau plasmatique de SHBG, et donc à une biodisponibilité accrue d'androgènes et d'œstrogènes. Chez les hommes, on pense que le développement du cancer de la prostate est lié à des niveaux intraprostatiques accrus de dihydrotestostérone, qui pourraient à leur tour être dus à une augmentation des niveaux circulants de testostérone biodisponible non liée aux SHBG.

La surnutrition et l'obésité tendent à accroître l'insuline plasmatique et la bioactivité de l'IGF-I, tandis que l'insuline plasmatique et l'IGF-I bioactive sont diminuées par la restriction énergétique, ce qui protège contre de nombreuses formes de cancer dans des modèles animaux. Chez les hommes comme chez les femmes, l'insuline et l'IGF-I stimulent la synthèse gonadique et surrénale des stéroïdes sexuelles, qui démarre avec la production d'androgènes, et font diminuer la production hépatique ainsi que les niveaux plasmatiques de SHBG. Une augmentation de la bioactivité de l'IGF-I pourrait ainsi former un lien physiologique entre les aspects nutritionnels d'un mode de vie occidental, et une production accrue d'androgènes dans l'ovaire (et peut-être aussi les surrénales). L'insuline et l'IGF-I peuvent aussi directement stimuler les processus anaboliques qui,

lorsqu'ils sont excessifs, peuvent promouvoir le développement tumoral en inhibant l'apoptose et en stimulant la prolifération cellulaire.

En collaboration avec l'étude de la New York University sur la santé des femmes, l'étude « ORDET » [Institut national du cancer, Milan (Italie)], l'étude santé et maladie du nord de la Suède [Université d'Umeå (Suède)], l'étude de Malmö sur l'alimentation et le cancer [Université de Malmö (Suède)] et deux cohortes [le projet de surveillance des facteurs de risque et la cohorte DOM à l'Université d'Utrecht (Pays-Bas)], nous avons mené des études sur l'insuline, l'IGF-I et les IGFBP comme prédicteurs possibles du risque de cancer du côlon/rectum (New York) et de la prostate (Umeå). Une augmentation très sensible a été observée pour le risque de cancer colorectal chez les femmes ayant des taux sériques élevés de C-peptide, un marqueur de la sécrétion insulinaire par le pancréas, et avec des taux réduits d'IGFBP-1 (voir Figure 13). L'étude sur le cancer de la prostate a mis en évidence une augmentation modérée du risque parallèlement à des niveaux en augmentation d'IGF-I et d'IGFBP-3 dans le plasma total, mais n'a pas pu confirmer d'autres résultats (Chan *et coll.*, 1998, *Science*, **279**, 563–566) qui montraient un risque fortement accru chez les hommes ayant des taux élevés d'IGF-I, après correction pour l'IGFBP-3.

D'autres études ont été lancées sur les rapports entre les niveaux circulants d'insuline, d'IGF-I et d'IGFBP, de SHBG, d'androgènes et d'oestrogènes et le risque de cancer du sein, de l'endomètre et de l'ovaire. Pour ce qui est du cancer du sein, une grande étude a démarré en Suède, à l'intérieur des cohortes d'Umeå et de Malmö combinées. Une autre étude, rassemblant les ressources des cohortes de New York, Umeå et Milan, a démarré sur le cancer du sein chez les femmes jeunes (diagnostic avant l'âge de 50 ans) et les cancers de l'ovaire et de l'endomètre. Un laboratoire

permettant de mener des tests radio-immunologiques a été créé au CIRC pour procéder aux mesures hormonales de ces études et d'autres études à venir.

A partir de l'an 2000, des études cas-témoins à l'intérieur de la cohorte EPIC seront menées pour lier les taux d'hormones plasmatiques au risque de cancer du sein, du côlon/rectum, de la prostate ou du poulmon (pour le métabolisme insuline/IGF-I), pour lesquels de grands nombres de cas devraient survenir dans les prochaines années pour permettre des comparaisons statistiquement significatives.

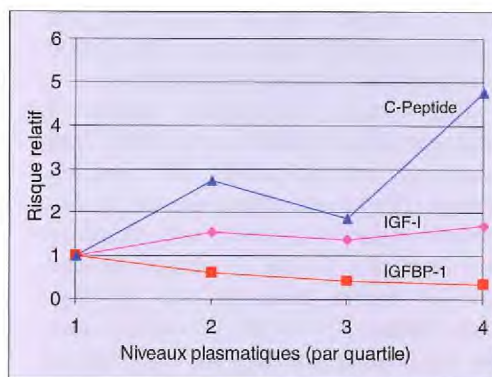


Figure 13. Risque relatif de cancer colorectal pour les niveaux plasmatiques par quartile, IGF-I, IGFBP-1 et C-peptide (corrégés pour le tabagisme). Nombre de cas = 101; nombre de témoins : 200. ♦ IGF-I; p pour la tendance 0,22; ■ IGFBP-1, p pour la tendance 0,04; ▲ C-peptide, p pour la tendance 0,0004

2.3.3

Études sur le cancer du sein et les taux de caroténoïdes, de tocophérols et de rétinol avant diagnostic

E. Riboli, A.L. van Kappel, P. Ferrari, B. Vozar et D. Achaintre; avec le concours de F. Berrino, Milan (Italie); G. Hallmans, K. Hultén et A. Winkvist, Umeå (Suède); J.P. Steghens et C. Collombel, Lyon (France); et P. Toniolo et R.E. Shore, New York, NY (EUA)

Si l'on a observé de façon concordante et régulière que la consommation de fruits et de légumes est liée à une réduction du risque de cancer des voies digestives et respiratoires, ces

résultats ne sont pas obtenus avec la même régularité pour le cancer du sein. Les concentrations sanguines de différents caroténoïdes (pigments naturels que l'on trouve généralement dans les plantes) sont liées à la consommation de fruits et de légumes en général et à des types particuliers de légumes, à la façon dont ils sont cuits, et à un certain nombre de facteurs nutritionnels et biologiques qui influencent l'absorption et le métabolisme des caroténoïdes. Nous avons découvert que la mesure répétée des taux sériques de différents caroténoïdes est stable sur des périodes d'un ou deux ans, ce qui indique que ces niveaux sont des marqueurs non seulement sensibles mais aussi fiables de la consommation de fruits et de légumes.

Une étude cas-témoins menée à l'intérieur de la cohorte de la New York University sur la santé des femmes, incluant 270 cas de cancer du sein et 270 témoins appariés, a révélé une incidence deux fois plus élevée de cancer du sein chez les femmes ayant des taux pré-diagnostic faibles d' α - et de β -carotène ainsi que de lutéine, par rapport aux femmes ayant des niveaux plus élevés de ces substances [511]. Dans une étude semblable portant sur 201 cas et 390 témoins appariés d'Umeå (Suède), ces effets n'ont cependant pas été confirmés.

2.3.4

Études du cancer du sein et les concentrations d'acides gras dans le plasma et les phospholipides de la membrane cellulaire

E. Riboli, M. Sadaatian-Elahi, B. Vozar et D. Achaintre; avec le concours de F. Berrino, P. Muti et A. Micheli, Milan (Italie); P. Bougnoux et V. Chajès, Tours (France); et G. Hallmans et K. Hulten, Umeå (Suède)

Les études écologiques et les études des migrants, ainsi que les expériences menées sur les animaux, ont évoqué la possibilité que les régimes riches en graisses peuvent

accroître la tumorigénèse mammaire. Selon ces données, des acides gras polyinsaturés (AGPI) n-3 et notamment l'acide éicosapenténoïque (EPA) et l'acide docosahexénoïque (DHA) du poisson peuvent avoir un effet anticancéreux tandis que les acides gras saturés et mono-insaturés (présents principalement dans les huiles végétales et la viande) peuvent promouvoir le développement des tumeurs mammaires et la métastase. Si la majorité des études cas-témoins sur le rapport entre les graisses alimentaires et le risque de cancer du sein ont confirmé l'effet protecteur des AGPI n-3 (notamment EPA et DHA), les études prospectives de cohorte n'ont pas été en mesure de trouver cet effet.

Pour savoir si la composition en acides gras des phospholipides plasmatiques dans des échantillons recueillis avant diagnostic est liée au risque de faire un cancer du sein, une étude cas-témoins, menée à l'intérieur d'une grande cohorte prospective, a été lancée dans le nord de la Suède (l'étude Västerbotten) regroupant 196 cas de cancer et 388 témoins appariés. On a employé une CPG capillaire pour déterminer les taux de phospholipides plasmatiques de 23 acides gras saturés, mono-insaturés et poly-insaturés (n-3 et n-6). Le bilan en acides gras n'était pas très différent entre les cas et les témoins. Contrairement à l'hypothèse de départ, aucun effet protecteur contre le cancer du sein n'a été observé pour le DHA et l'EPA. Parmi les acides gras saturés, l'acide palmitique (16:0) a été associé à un risque accru, tandis que l'acide stéarique (18:0) avait un apparent effet protecteur. De plus, le risque relatif pour les femmes dans le quartile le plus élevé du ratio entre acide stéarique et oléique (18:0/18:1 n-9 cis) était de 0,5 (IC à 95%, 0,32-1,10). Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que l'activité de la delta 9 désaturase, l'enzyme qui désature l'acide stéarique en acide oléique, est accru chez les femmes qui font un cancer du sein, peut-être en raison de la régulation positive opérée par des taux d'insuline plus élevés.

Dans une autre étude cas-témoins menée à l'intérieur de l'étude ORDET [Milan, (Italie)],

regroupant 144 cas et 288 témoins appariés, nous avons analysé, par CPG capillaire, la composition en acides gras des phospholipides dans la membrane des globules rouges. Les résultats préliminaires confirment l'effet protecteur de l'acide stéarique mis en évidence dans l'étude de Västerbotten, et indiquent une association entre les niveaux d'acide linoléique (18:2 n-6) et une réduction du risque de cancer du sein ainsi qu'entre l'acide oléique et l'acide arachidonique (20:4 n-9) et une augmentation de ce risque. On prévoit d'élargir ces travaux pour examiner le risque de cancer colorectal.

2.3.5

Estimation de la proportion des cancers évitables grâce à des changements d'habitudes alimentaires dans le monde

E. Riboli, T. Norat-Soto, A. Lukanova et P. Ferrari; avec le concours de G. Cannon et T. McMichael, Londres (RU); et P. Toniolo, New York, NY (EUA)

Suite à la publication du rapport de la *World Cancer Research Fund* (Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global Perspective, WCRF, Londres, 1997), nous avons lancé une étude pour estimer la proportion de cancers qui pourraient être prévenus dans le monde entier si les habitudes alimentaires changeaient dans un sens favorable. Cela nécessite l'estimation 1) de la distribution moyenne de la consommation des différents aliments dans différentes populations et 2) du risque relatif associé aux différences quantitatives de la consommation d'aliments spécifiques.

Pour l'estimation de l'apport alimentaire moyen, le principal problème est l'absence d'enquêtes alimentaires normalisées dans les différentes régions du monde. Les données publiées par la FAO, sur la base de chiffres économiques (production plus importations moins exportations, aliments pour animaux et déchets animaux),

tendent à surestimer l'apport moyen per capita à des degrés divers, notamment dans les pays économiquement développés, où l'on gaspille davantage d'aliments. Pour corriger cette sur-estimation, des facteurs de correction ont été dérivés par des études alimentaires basées sur la consommation individuelle réelle. On procède à l'estimation des risques relatifs par méta-analyses statistiques. Toutes les études publiées ont été passées en revue, et celles qui satisfaisaient à des critères prédéfinis de qualité et de présentation de résultats ont été sélectionnées. Des rapports dose-risque ont été calculés grâce à des équations de régression logistique utilisant les modèles d'effet fixe et d'effet aléatoire pour prendre en compte l'hétérogénéité des estimations du risque relatif dans les différentes études. Des analyses statistiques sont en cours pour estimer la proportion des cancers évitables grâce à différents changements alimentaires hypothétiques.

2.3.6

Consommation de produits laitiers et risque de cancer

E. Riboli, H. Vainio, T. Norat-Soto, N. Slimani, M. Saadatian-Elahi et P. Ferrari; avec le concours de : P. Bougnoux et V. Chajès, Tours (France); et E. Hietanen, Turku (Finlande)

L'hypothèse a été émise, sur la base d'études expérimentales, que le calcium contenu dans les produits laitiers peut prévenir le cancer du côlon/rectum, principalement par une action intraluminaire (Newmark *et coll.*, 1994, *J. Natl Cancer Inst.*, **72**, 1323-1325). Par contraste, un apport élevé en calcium peut accroître le risque de cancer de la prostate par régulation négative de la synthèse de la vitamine D, médiatisée par un retour faisant intervenir les hormones parathyroïdiennes (Giovannucci, 1998, *Cancer Causes Control*, **9**, 567-582).

Les graisses contenues dans le lait et les produits laitiers contiennent davantage de graisses saturées à chaîne courte que d'autres aliments courants comme la viande, le poisson ou les légumes, et il a été avancé que ces graisses peuvent accroître les risques non

seulement de maladie cardiovasculaire, mais également de cancer.

Le lait et notamment le fromage vieux contient de l'acide linoléique conjugué (ALC), un dérivé de l'acide linoléique formé par la microflore du rumen. L'ALC protège contre la cancérogenèse mammaire chez les rongeurs traités par certains cancérogènes chimiques.

Pour étudier le rapport entre les produits laitiers et le cancer, nous avons passé en revue des études épidémiologiques publiées et réalisé des méta-analyses des résultats concernant les cancers du sein, du côlon/rectum et de la prostate par rapport à la consommation de différents types de ces produits.

Dans une étude cas-témoins sur le cancer du sein à Tours (France), la composition en acides gras du tissu adipeux mammaire a été mesurée par chromatographie gazeuse sur des échantillons prélevés sur 241 cas et 88 témoins atteints de lésions bénignes. Les premiers résultats laissent penser que les niveaux élevés d'ALC et d'AGPI n-3 dans les tissus adipeux mammaires confèrent une protection.

Nous évaluons les mesures d'ALC et de deux acides gras n'ayant pas le même nombre d'atomes de carbone (C15:0 et C17:0) comme biomarqueurs de la consommation de produits laitiers.

2.3.7

Nutrition, hormones, prédisposition génétique et cancer de la prostate

E. Riboli, T. Norat-Soto, R. Kaaks, F. Canzian et G. Romeo; avec le concours de G. González et A.

Agudo, Mataró (Espagne); et L. Fernandez, Y. Galan et R. Jimenez, La Havane (Cuba)

L'incidence du cancer de la prostate varie d'un facteur de 1 à 20 selon différentes populations. Elle est la plus élevée chez les Noirs américains, moyenne chez les Américains blancs et les Européens de l'Ouest et faible chez les Asiatiques. On pense que ces différences sont dues à une combinaison de facteurs de prédisposition génétique et de mode de vie.

Deux polymorphismes génétiques ont été identifiés, qui peuvent jouer un rôle dans l'incidence du cancer de la prostate, l'un sur le gène du récepteur androgénique (chromosome X) et l'autre sur le gène de la testostérone 5 α -réductase (SRD5A2, chromosome 2). Les polymorphismes génétiques de ces gènes, codant pour les formes les plus actives du récepteur et de l'enzyme sont plus fréquents chez les Noirs américains et africains que chez les Blancs de type européen ou les Asiatiques.

Une étude cas-témoins a été lancée en 1998 à la Havane (Cuba), et au mois de septembre 1999, 240 cas et 140 témoins hospitaliers y avaient été enrôlés. Des données ont été recueillies par questionnaire sur l'alimentation usuelle, le mode de vie et l'histoire reproductive et sexuelle; les mesures anthropométriques ont été enregistrées à l'aide de méthodes normalisées et l'on recherche des informations sur l'évolution de la taille et du poids. En outre, des échantillons sanguins et des tissus prostatiques normaux et tumoraux sont prélevés chez les cas et les témoins et stockés pour être analysés en laboratoire à la recherche des polymorphismes génétiques des gènes intervenant dans la stéroïdogénèse, les hormones stéroïdiennes et les marqueurs biologiques de l'alimentation.

2.4 *Tabac et cancer*

Le tabac est le cancérogène le plus largement répandu dans le monde. Si certains pays ont réagi à cet état de fait par des efforts efficaces pour lutter contre la consommation et la promotion du tabac, d'autres sont nette-

ment en retard et, pour le monde en développement, les prévisions sont extrêmement pessimistes. A l'heure actuelle, le fardeau mondial annuel des décès liés au tabac s'évalue à environ 4 millions d'individus,

mais d'ici l'année 2020, il se situera à près de 10 millions. Certaines questions scientifiques restent à résoudre, notamment en termes de prédisposition génétique au tabac, intéressant les fumeurs comme les non-fumeurs, ainsi que les interactions avec des anti-cancérogènes alimentaires présumés. Une action urgente, et l'évaluation minutieuse de ces résultats sont nécessaires dans une perspective de santé publique.

Un certain nombre d'études des cancers du poumon, de la vessie et de la tête et du cou et ciblées sur différents aspects de l'effet cancérogène de la fumée du tabac sont décrites aux Sections 3.6, 3.7 et 3.8.

2.4.1

Études de population sur le tabagisme en Europe

A.J. Sasco; avec le concours de M. Jambon, Lyon (France); L. Joossens, Bruxelles (Belgique); S. Linn, Haïfa (Israël); P. Mélihan-Cheinin, Paris (France); et T. Sahi, Helsinki (Finlande)

Des enquêtes détaillées sont en cours chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes pour évaluer les facteurs de risque liés au tabagisme et à d'autres comportements toxicomanes. Des études sont en cours chez les scolaires et les adolescents. Depuis 1985, plus de 30 000 questionnaires ont été recueillis sur des sujets âgés de 6 à 18 ans, la plupart dans le département du Rhône (France). Une étude sur 15 000 appelés du contingent environ est également en cours en Finlande, en France et en Israël, à l'aide d'un questionnaire commun. Les données sont préparées pour être analysées. Entre temps, les aspects spécifiques de la prévention du cancer par rapport à la promotion sanitaire ont été étudiés [430] et l'importance de la lutte contre le tabagisme dans la prévention du cancer a été soulignée avec force [429].

Des revues ont été publiées sur le tabagisme chez les femmes en Europe [435], démontrant comment la consommation de cigarettes légères peut être un obstacle à l'abandon du tabagisme [226, 227], ainsi que sur le tabagisme passif [436, 442].

2.4.2

Évaluation de l'efficacité des stratégies anti-tabagiques

A.J. Sasco, D. d'Harcourt et R. Ah-Song; avec le concours de P. Mélihan-Cheinin et A. Hirsch, Paris (France); avec le soutien financier du programme «L'Europe contre le Cancer» de l'Union européenne

L'évaluation des stratégies anti-tabagiques est actuellement entreprise au niveau local, national et européen. L'activité la plus importante est le projet EuroLego, programme financé par le programme «L'Europe contre le cancer» de l'Union européenne, qui consiste à compiler de façon exhaustive, passer en revue et analyser de façon critique la législation passée et actuelle en matière de lutte contre le tabac dans les 15 Etats membres de l'Union européenne. Au total, ce sont plus de 450 textes législatifs qui ont été rassemblés, traduits et analysés. Dans le temps, on assiste à une tendance vers une législation plus uniforme ainsi que vers des textes plus restrictifs, notamment en matière de publicité et de fumée dans les lieux publics, et plus récemment sur le lieu de travail [428]. Le rapport complet, qui sera publié en 2000, comprend une discussion détaillée de la définition des produits du tabac, des limites imposées aux constituants particuliers, de l'étiquetage, de la publicité et du parrainage, de la fumée de tabac dans les lieux publics, sur le lieu de travail et de la protection des jeunes, entre autres questions.

2.4.3

Étude de cohorte sur la consommation de tabac et la mortalité en Inde

R. Sankaranarayanan et D.M. Parkin; avec le concours de R. Collins et R. Peto, Oxford (RU); P.C. Gupta et H. Mehta, Bombay; B. Mathew, B. Kuruvilla, G. Thomas et K.T. Shenoy, Trivandrum (Inde); P. Jha, Washington, DC (EUA); et A. Lopez, Genève (Suisse)

Bien qu'il soit bien établi que les taux globaux de mortalité soient plus élevés chez les fumeurs de cigarettes que chez les non-fumeurs, on sait très peu de choses sur les effets d'autres formes de consommation du

tabac qui prévalent largement dans les pays en développement, comme la fumée du *bidi* et différentes formes de consommation de tabac non fumé. Deux études de cohorte s'intéressent à cette question en Inde. L'étude de cohorte de Bombay, lancée en 1991, a recruté plus de 160 000 sujets. Un suivi actif de 52 568 individus de la cohorte a été entrepris en 1997-98 et 97,6% d'entre eux ont été retrouvés. Parmi eux, 4358 décès (293 368 personne-années) ont été enregistrés. Chez les hommes, le risque relatif global (RR) associé au tabagisme était de 1,63 (28 338 personnes-années). Le risque relatif corrigé pour l'âge était de 1,39 pour la fumée de cigarette et de 1,78 pour la fumée de *bidi*. L'habitude prédominante chez les femmes est la chique de *pan massala*, associé à un risque relatif de 1,35 pour la mortalité. Chez les hommes, le plus grand groupe de consommation de tabac non fumé étaient les *mishri* plus d'autres (risque relatif 1,29). Les résultats indiquent que la fumée de *bidi* n'est pas moins dangereuse que la fumée de cigarette et que la consommation de tabac non fumé peut également entraîner une mortalité élevée pour toutes causes.

Une autre étude de cohorte menée dans les zones semi-urbaines du district de Trivandrum dans le Kerala, dans le sud de l'Inde, et démarrée en décembre 1995, a recruté 125 000 sujets âgés de 35 ans et plus; 100 000 autres sujets seront recrutés dans cette étude. Une étude cas-témoins à l'intérieur de cette cohorte s'est intéressée aux facteurs de risque de lésions buccales précancéreuses. Le risque relatif approché (RRA) corrigé pour l'érythroplasie était de 19,8 pour la chique de *pan massala*, de 3,0 pour la consommation d'alcool et de 1,6 pour la fumée du tabac. Le RRA corrigé pour la leucoplasie buccale était de 7,6 pour la chique, de 2,8 pour la fumée et de 1,5 pour la consommation d'alcool. Les informations recueillies sur les décès auprès des systèmes d'enregistrement municipaux des décès, les registres du cancer et grâce à un suivi actif sont liées aux deux cohortes.

2.4.4

La consommation de tabac en Afrique

A.J. Sasco; avec le concours de M. Bartal, Casablanca (Maroc); F. Ben Ayed, Tunis (Tunisie); M. Hamdi-Cherif, Sétif (Algérie); et G. King, University Park, PA (EUA)

Des enquêtes sur la consommation de tabac sont en cours de réalisation dans plusieurs pays africains à l'aide d'un formulaire de recueil de données normalisé. Les analyses préliminaires des données recueillies dans le district de Wilaya à Sétif en Algérie, chez les écoliers et leurs professeurs au Sénégal, chez les adolescents en Tunisie et dans la population générale en Ouganda, montrent une nette prépondérance masculine. Dans le cadre d'une étude cas-témoins internationale du cancer du poumon, les résultats préliminaires en provenance du Maroc, basés sur 118 cas et 236 témoins indiquent, hormis le tabagisme actif, un risque accru associé au tabagisme passif, soit dans l'enfance, soit sur le lieu de travail, et à certaines expositions professionnelles, comme l'exposition aux vapeurs ou à l'amiante. Une étude parallèle est en cours en Algérie.

2.4.5

Les substances phénoliques alimentaires comme anti-cancérogène chez l'homme : étude d'épidémiologie moléculaire cas-témoins du cancer de la vessie urinaire

C. Malaveille et A. Hautefeuille; avec le concours de M. Peluso, Gênes; et P. Vineis, Turin (Italie)

Nos précédentes données laissent fortement penser que les fumeurs ingérant des substances phénoliques alimentaires (comme les flavonoïdes) sont en partie protégés contre les effets nocifs des cancérogènes du tabac à l'intérieur des cellules de la muqueuse vésicale (Malaveille *et coll.*, 1996, *Carcinogenesis*, 17, 2193-2200). Cette notion a été testée dans le cadre d'une étude d'épidémiologie moléculaire pilote sur le cancer de la vessie avec 114 cas et 46 témoins. La

consommation de fruits et de légumes protégeait contre le cancer de la vessie (RRA pour quatre portions par jour ou davantage, 0,15; IC à 95%, 0,03–0,6). Il a été noté qu'un niveau d'adduits à l'ADN des leucocytes supérieur à la valeur médiane est lié au cancer de la vessie (RRA, 4,1; IC à 95%, 1,9–9,0); de plus, ce rapport semblait varier selon le nombre de rations de fruits et de légumes consommées par jour. Le niveau d'adduction à l'ADN était fortement associé au génotype de la *N*-acétyltransférase (NAT)-2 acétyleur lent ($p = 0,0002$), ce qui indique que les adduits étaient dus principalement à des amines aromatiques hétérocycliques [365].

Les flavonoïdes du groupe catéchol peuvent être métabolisés par la catéchol-*O*-méthyltransférase (COMT) et transformés en composés qui inhibent plus fortement l'activation des amines aromatiques et hétérocycliques par le cytochrome P450 1A2 et que les substances parentes, et l'allèle muté de la COMT provoque une diminution de l'activité enzymatique jusqu'à un facteur quatre. Nous avons mis en évidence une association entre un niveau élevé d'adduits à l'ADN dans les leucocytes et le cancer de la vessie chez ceux qui consommaient quatre rations de fruits et légumes ou davantage par jour et avaient des génotypes de la COMT mutés (homo- et hétérozygotes, ensemble). Ces résultats montrent que l'*O*-méthylation inhibe la formation des adduits qui sont critiques pour la cancérogenèse vésicale, et ainsi que certaines substances phénoliques alimentaires ayant une fonction catéchol (quercétine) peuvent faire diminuer l'activité cancérogène des amines aromatiques et hétérocycliques chez l'homme.

Cette conclusion est étayée par les mesures de l'anti-mutagénicité bactérienne de 135 extraits plasmatiques, marqueurs biologiques présumés de l'effet protecteur des fruits et des légumes, à l'aide d'une amine hétérocyclique représentative comme mutagène. Les individus porteurs d'allèles COMT de type sauvage peuvent méthyler de façon efficace la fraction catéchol des substances phénoliques, augmentant ainsi

leur anti-génotoxicité et/ou déterminant ainsi la formation de métabolites anti-génotoxiques. Chez ces sujets, nous avons observé un rapport inverse entre l'anti-mutagénicité bactérienne et le niveau d'adduction à l'ADN dans les leucocytes.

Chez l'animal, le foie et la flore intestinale sont deux sites majeurs du métabolisme des flavonoïdes. On dispose d'indications de la méthylation, de la sulfatation et de la glucuronidation des groupes hydroxyles dans le foie et de la scission bactérienne dans le côlon. Dans ce dernier cas, les produits de la dégradation qui s'ensuit (acides phénoliques) peuvent être absorbés et se retrouvent dans l'urine de l'animal comme de l'homme. Conformément à ces considérations métaboliques, nous avons trouvé que *a*) les substances anti-mutagènes dans le plasma ne sont pas des substances polyphénoliques de façon prédominante, et *b*) l'anti-mutagénicité des extraits plasmatiques (substances phénoliques par μg , mesurées par spectrophotométrie) était inversement liée à la quantité de substance phénolique, laissant ainsi penser que le métabolisme amenant en fin de compte à des substances anti-mutagènes (probablement des dérivés d'acides phénoliques) est surchargé par des précurseurs phénoliques inactifs. Des travaux sont en cours pour caractériser le(s) métabolite(s) anti-mutagène(s) des flavonoïdes avec une fraction catéchol de façon à déterminer les réactions métaboliques qui entraînent la formation de dérivés biologiquement actifs.

2.4.6

Les polymorphismes du métabolisme xéno(end)biotique comme modificateurs des facteurs de risque de cancer urinaire : une étude d'épidémiologie moléculaire cas-témoins

C. Malaveille et A. Hautefeuille; avec le concours de L. Airoldi, Milan; M. Peluso, Gênes; et P. Vineis, Turin (Italie)

La fumée de tabac est responsable d'une proportion majeure des cancers de la vessie

urinaire chez les hommes. Le risque de ce cancer peut être modulé par des polymorphismes métaboliques d'origine génétique (D'Errico *et coll.*, 1996, *Biomarkers*, **1**, 149–173). Des amines aromatiques et peut-être hétérocycliques de la fumée du tabac ont été mises en cause comme cancérogènes ciblant la vessie (Bartsch *et coll.*, 1993, *Eur. J. Cancer*, **29A**, 1199–1207; [365]). Dans une étude d'épidémiologie moléculaire réunissant 162 cas et 104 témoins, nous avons évalué la pertinence des polymorphismes génétiques de la *N*-acétyltransférase-2 (NAT-2), de la NAD(P)H quinone oxydo-réductase-1, de la glutathion-*S*-transférase M1, T1 et P1, de la catéchol-*O*-méthyltransférase, de la phénol-sulfotransférase, de la myéloperoxydase et de la Mn-superoxyde dismutase comme facteurs de risque de cancer de la vessie et comme modificateurs de l'effet protecteur de la consommation des fruits et des légumes ou de l'apport en liquides. Parmi les polymorphismes étudiés, seule la NAT-2 était clairement associée au risque de cancer de la

vessie, avec un RRA statistiquement significatif de 1,7. Conformément aux études précédentes, la consommation de fruits/légumes et l'apport liquidien étaient protecteurs. L'effet protecteur de la consommation de fruits/légumes était lié au polymorphisme génétique de la NAT-2, de la GSTM1 et de la COMT : cet effet n'a été observé que chez les individus atteints de troubles métaboliques. L'association entre la NAT-2 et le risque de cancer vésiculaire était liée au niveau d'apport liquidien : l'association (RRA = 3,11, IC à 95% 1,1–8,8) a été observée avec des individus buvant un à trois verres/jour; pour un apport liquidien de quatre verres/jour ou davantage, les acétylateurs lents n'étaient plus à risque plus élevé de cancer de la vessie. Globalement, ces résultats étayaient l'hypothèse du rôle joué par les amines aromatiques/hétérocycliques comme cancérogènes ciblant la vessie, et par les substances phénoliques ayant une fonction catéchol comme anti-cancérogènes pour la vessie.

2.5 Rayonnements et cancer

Le principal objectif de la recherche dans ce domaine consiste à répondre à certaines questions concernant la protection contre les rayonnements et la cancérogenèse liée aux rayonnements. Les activités menées au titre de ce programme comprennent l'étude des effets cancérogènes des rayonnements, et notamment les faibles doses des rayonnements ionisants, par rapport au type de rayonnements, au type d'exposition et par rapport aux facteurs environnementaux et de susceptibilité individuelle. Des études des effets des rayonnements non ionisants [particulièrement les rayonnements des radiofréquences (RF)] sont également en cours de mise sur pied. La motivation de ces travaux est double : renforcer la base scientifique de la protection contre les rayonnements et améliorer nos connaissances des mécanismes biologiques de la cancérogenèse.

2.5.1

Etude collective internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire

E. Cardis, M. Martuzzi, E. Amoros, I. Thierry-Chef, M. Kilkeny et D. Richardson; avec le concours de : *Allemagne* : M. Blettner, Bielefeld, et G. Seitz, Cologne; *Australie* : R. Habib, C. Hacker, Menai, et J. Kaldor, Sydney; *Belgique* : P. Deboodt et H. Engels, Mol; *Canada* : P. Ashmore, Ottawa, L.M. Green, Toronto, et G. Cowper, Deep River; *Espagne* : J. Bernard Solano et A. Diez Sacristán, Madrid; *EUA* : J. Fix, Richland, WA, E. Gilbert, Rockville, MD, B. Murray, D. Richardson, R. Rinsky et D. Utterback, Cincinnati, OH, et G. Howe, New York, NY; *Finlande* : A. Auvinen, T. Rytomaa, Helsinki, et M. Hakama, Tampere; *France* : F. Berrian, Paris, A. Biau, Le Vésinet et C. Hill, Villejuif; *Hongrie* : A. Kerekes et I. Turai, Budapest; *Japon* : T. Iwasaki et S. Ohshima, Tokyo, et T. Yoshimura, Kitakyushu; *République de Corée* : Y.-O. Ahn et M.C. Lee, Séoul; *RU* : M. Marshall et C. Muirhead, Chilton; *Slovaquie* : G. Gulis, O. Fitz, Trnava et K. Holan, Bratislava; *Suède* : M. Eklöf, Osthannmar, H. Malker, Sundsvall, et G.

Engholm, Stockholm; Suisse : M. Moser, Berne, et M. Usel, Genève

Il s'agit d'une étude rétrospective de cohorte portant sur environ 600 000 travailleurs de l'industrie nucléaire dans 17 pays différents; des cohortes de 7000 sujets en Lituanie, 40 000 en Russie, 9000 en République de Corée et plus de 40 000 travailleurs de centrales nucléaires aux Etats-Unis ont récemment été incluses à cette étude. L'objectif consiste à obtenir des estimations directes précises de l'effet d'une exposition prolongée à de faibles doses de rayonnements ionisants afin de juger si les normes de protection contre les rayonnements environnementaux et professionnels sont adaptées et appropriées. Le recueil des données d'entrée et de suivi est terminé, ou presque, dans tous les pays. Les données en provenance du Canada, d'Espagne, de Finlande et de Slovaquie ont été reçues au CIRC et sont en cours de validation. Les données de la plupart des pays restants doivent être reçues d'ici le début de l'an 2000.

L'étude des biais et des erreurs aléatoires dans les estimations de doses de rayonnements se poursuit. Les sources les plus importantes d'erreurs systématiques et aléatoires dans les estimations des doses ont été identifiées par installation, par période, par niveau de dose et, le cas échéant, par activité. La méthode servant à quantifier ces erreurs a été définie et testée au cours d'une étude pilote réussie sur la recherche nucléaire et le cycle du combustible à Saclay en France et dans des centrales nucléaires en Suisse. L'étude s'élargit à d'autres pays. Les expériences devant fournir les renseignements nécessaires sur la réponse géométrique et énergétique des vieux dosimètres ont démarré.

Différentes approches pour l'analyse des données et l'estimation du risque ont été évaluées et mises en œuvre. Les analyses se fonderont sur l'adaptation d'un modèle de Cox aux données individuelles de chacune des cohortes. On étudie à l'heure actuelle les

développements méthodologiques permettant d'adapter les modèles d'effets aléatoires dans ce cadre et de prendre en compte les erreurs de dosimétrie.

2.5.2

Conséquences sanitaires de l'accident de Tchernobyl

2.5.2.1

Les travailleurs des secours d'urgence de Tchernobyl

E. Cardis, A. Kesminiene, E. Amoros et V. Tenet; avec le concours de L. Anspaugh, Salt Lake City, UT; A. Bouville, Bethesda, MD (EUA); P. Hubert, Paris (France); V. Chumak, Kiev; S. Illychov, Tchernobyl (Ukraine); V.K. Ivanov, A.P. Konogorov, E.P. Rastopchin et V.A. Pitkevitch, Obninsk; Yu. Gavrillin, V. Krjuchkov, M. Savkin et A. Tukov, Moscou; I. Shantyr, A.K. Mirkhaidarov, St Pétersbourg (Fédération de Russie); N.N. Piliptsevitch, I. Malakhova, S. Poliakov, E.P. Demidchik, E. Ivanov et V.E. Ivanov, Minsk (Biélarus); et F. Steinhäusler, Vienne (Autriche)

Deux études cas-témoins menées chez les « liquidateurs » au Biélarus et en Russie sont en cours (l'une sur la leucémie et le lymphome non hodgkinien et l'autre sur le risque de cancer de la thyroïde) de façon à estimer le risque radio-induit de ces maladies et notamment pour étudier l'effet du taux d'exposition chez les liquidateurs de l'accident de Tchernobyl résidant au Biélarus et ou en Fédération de Russie.

La population de l'étude compte environ 40 000 liquidateurs du Biélarus et 51 000 de Russie qui ont travaillé dans le périmètre de 30 km après l'accident. L'étude comprend des cas rétrospectifs et des cas prospectifs diagnostiqués entre le 1er janvier 1993 et le 30 juin 1999 et quatre témoins ont été sélectionnés dans la même population d'étude pour chaque cas.

L'information sur tous les sujets de l'étude est obtenue en même temps grâce aux registres nationaux de Tchernobyl au Biélarus et en Russie et par des entretiens individuels réalisés à l'aide d'un questionnaire normalisé. On réunit les informations concernant

les facteurs démographiques, les variables liées à la dose de rayonnements et à l'exposition à des facteurs de confusion potentiels. En outre, on recueille auprès de chaque cas prospectif (avant traitement) et de chaque témoin pertinent un échantillon sanguin qui pourra être soumis à une analyse dosimétrique biologique par des techniques qui peuvent apparaître à l'avenir.

Les connaissances actuelles en matière de dosimétrie et de pratique de contrôle dosimétrique en vigueur dans le périmètre de 30 km autour du réacteur de Tchernobyl ont été appliquées pour élaborer une méthode de reconstruction analytique de dose à l'aide des informations recueillies par questionnaire ainsi qu'avec les données dosimétriques et environnementales. Cette méthode est en cours de validation et d'amélioration.

Les entretiens sont en cours et le recueil des données devrait être terminé début 2000.

2.5.2.2

Cancer de la thyroïde chez les jeunes

E. Cardis, A. Kesminiene et E. Amoros; avec le concours de V.K. Ivanov, M. Maksyoutov, E.P. Parshkov, E. Parshin, V.V. Shakhtarin, V.A. Stepanenko et V.A. Pitkevitch, Obninsk; Yu. Gavrilyn, Moscou (Fédération de Russie); N.N. Pilipsevitch, I. Malakhova, S. Poliakov, E.P. Demidchik, L.N. Astakhova, E.D. Cherstvoy, E. Korotkevich et A. Mrochek, Minsk; V. Masyakin, Gomel; T. Krupnik, Mogilev (Bélarus); G. Goulko, Munich (Allemagne); S. Yamashita, Y. Shibata et M. Ito, Nagasaki; M. Hoshi, Hiroshima (Japon); D. Williams et G. Thomas, Cambridge (RU); et A. Pinchera, F. Pacini et R. Elisei, Pise (Italie)

Une augmentation très rapide et importante de l'incidence du cancer de la thyroïde chez les enfants et les jeunes adultes a été signalée au Bélarus, puis en Ukraine et en Russie, à la suite de l'accident de Tchernobyl. Il y a beaucoup d'arguments indirects en faveur d'une responsabilité des retombées radioactives de l'accident dans ce phénomène.

Une étude cas-témoins du cancer de la thyroïde, ayant pour objectif d'évaluer les rôles respectifs de la prédisposition

génétique, du bilan iodé et des isotopes à très courte vie de l'iode dans le cancer de la thyroïde radio-induit est ainsi mise sur pied au Bélarus et dans les zones contaminées en Russie. La population source est constituée de toutes les personnes des régions de Gomel et de Mogilev au Bélarus et des régions de Briansk, Kalouga, Oriol et Toulou en Russie qui étaient enfants ou adolescents lors de l'accident. Les cas sont tous des malades souffrant d'un carcinome de la thyroïde survenu dans cette population au cours de la période d'étude (1^{er} janvier 1990-30 juin 1999) et qui ont été opérés au Bélarus ou en Russie. Tous les cas sont vérifiés indépendamment par deux anatomopathologistes. Pour chaque cas, quatre témoins sont sélectionnés, appariés étroitement pour l'âge (moins d'un an de différence), le sexe et la ville/village ou la région administrative au moment de l'accident.

Les informations portant sur les variables recherchées sont obtenues à l'aide d'un questionnaire, administré par un responsable formé à cet effet. Les questions portent sur les antécédents familiaux de cancer, les troubles de la thyroïde, les malformations congénitales et l'arriération mentale, sur le comportement du sujet au moment de l'accident et après, ainsi que sur la prophylaxie iodée stable et l'administration d'hormones thyroïdiennes. Ces données seront complétées par l'information relevée dans les dossiers médicaux et scolaires, les résultats des enquêtes géographiques actuelles et passées sur les carences en iode, les enquêtes sur les contremesures et l'analyse des échantillons biologiques et l'évaluation échographique du volume thyroïdien.

On procédera à la reconstruction de l'estimation de la dose d'irradiation de la thyroïde par l'iode-131 et ses isotopes à courte vie sur la base du questionnaire et de l'information sur la contamination environnementale et les mesures thyroïdiennes.

Si un sujet signale des antécédents de maladie intéressant cette étude chez les

apparentés de premier ou de second degré, une enquête est alors menée et l'on dessine son arbre généalogique. Dans une seconde phase, une fois les gènes candidats identifiés au titre d'un projet parallèle (Section 4.2.5), on passera les échantillons sanguins des sujets de l'étude au crible, à la recherche de mutations de ces gènes pour évaluer ainsi le risque d'un cancer de la thyroïde radio-induit associé à une prédisposition génétique.

Le recueil des données est réalisé de façon conjointe (à l'aide d'un questionnaire commun) avec les chercheurs d'une étude collective Bélarus/Russie/Japon dont les objectifs sont complémentaires et dont les populations d'étude se recoupent.

Les entretiens avec les cas rétrospectifs sont terminés en Russie et se poursuivent au Bélarus. Le recueil des données devrait être terminé début 2000.

2.5.2.3

Etude de l'incidence de la leucémie et du lymphome de l'enfant en Europe

D.M. Parkin, R.J. Black, E. Kramarova et E. Masuyer; avec le concours de : *Allemagne*, J. Michaelis, Mayence; *Autriche*, B.G. Bennett et J. Langgaßner, Vienne; *Bélarus*, E. Ivanov, Minsk; *Belgique*, J. Sinnaeve, Bruxelles; *Bulgarie*, C.G. Tzvetansky, Sofia; *Danemark*, H.H. Storm, Copenhague; *Estonie*, M. Rahu, Tallinn; *Fédération de Russie*, A. Boukhny, Moscou, et V.M. Merabishvili, St Pétersbourg; *Finlande*, E. Pukkala, Helsinki; *France*, J.-L. Bernard, Marseille, P.-M. Carli, Dijon, B. Lacour, Nancy, F. Ménégoz, Grenoble, P. Schaffer, Strasbourg et S. Schraub, Besançon; *Hongrie*, E. Apjok, Budapest; *Italie*, P. Crosignani, Milan, C. Magnani et B. Terracini, Turin; *Lettonie*, A. Stengrevics, Riga; *Lituanie*, R. Kriauciunas, Vilnius; *Norvège*, F. Langmark, Oslo; *Pays-Bas*, J.-W.W. Coebergh, Eindhoven; *Pologne*, W. Zatonski, Varsovie; *République tchèque*, H. Hrstková, Prague; *Roumanie*, R. Tulbure, Bucarest; *RU*, D. Brewster, Edimbourg, et C.A. Stiller, Oxford; *Slovaquie*, I. Plesko, Bratislava; *Slovénie*, V. Pompe-Kirn, Ljubljana; *Suède*, L. Barlow, Stockholm; *Suisse*, T. Fisch, St Gall, F.G. Levi, Lausanne, L. Raymond, Genève, G. Schüler, Zurich et J. Thorhorst, Bâle; et *Ukraine*, G. Moroz, Kiev

Les principaux objectifs de l'étude de l'incidence de la leucémie et du lymphome de l'enfant en Europe sont d'évaluer

l'incidence de la leucémie en Europe depuis 1980, et de déterminer si les tendances observées sont liées à l'exposition aux rayonnements dus à l'accident de la centrale nucléaire de Tchernobyl en avril 1986.

L'étude a démarré en 1988. Les registres du cancer dans toute l'Europe fournissent les listes annuelles de leurs données sur les cas incidents de leucémie chez l'enfant (et, là où c'est possible, sur les lymphomes) ainsi que les dénominateurs pour les populations à risque, selon un protocole normalisé. Actuellement, 36 registres répartis dans 24 pays participent à cette étude.

Les estimations des doses d'irradiation en excès reçues en raison de l'accident sont fournies par le Comité scientifique des Nations Unies pour l'étude des effets des rayonnements ionisants (UNSCEAR). Au cours des cinq premières années de suivi (1987-91), on n'a observé aucune indication d'une association entre les doses de rayonnements reçues en raison de l'accident et le risque de leucémie chez l'enfant dans les populations étudiées.

L'analyse de l'incidence chez les enfants âgés de moins de cinq ans lors du diagnostic laisse penser qu'il existe une légère augmentation de l'incidence de la leucémie chez les nourrissons (moins d'un an) nés peu de temps après l'accident. Il semble que cet excès de risque soit limité aux nourrissons de moins de six mois d'âge et qu'il soit lié à la dose de rayonnements qu'on estime qu'ils ont reçue *in utero*, notamment au cours du premier trimestre. En raison de l'intérêt de cette découverte, une opération de vérification minutieuse est en cours dans les zones d'exposition la plus élevée, pour vérifier les dates de naissance et de diagnostic des enfants concernés.

Le cadre de collaboration de l'étude a également été utilisé pour entreprendre une étude des effets possibles de l'accident de Tchernobyl sur le cancer de la thyroïde chez les enfants et les jeunes adultes dans les populations européennes hors de l'ex-URSS.

Les registres participants ont été priés de fournir des données sur les cancers de la thyroïde dans les groupes d'âge 0–19 ans. On a recensé 470 cas en tout mais, bien qu'il existe des différences géographiques et des variations chronologiques dans le risque, il n'y a aucune indication selon laquelle l'exposition relativement faible à l'iode radioactif aurait joué le moindre rôle.

2.5.3

Conséquences sanitaires et environnementales des champs électriques et magnétiques continus ou alternatifs

2.5.3.1

Le projet international CEM

E. Cardis, avec le concours de A. Ahlbom, Stockholm (Suède); M. Linet, Bethesda, MD (EUA); A. McKinlay, Didcot (RU); M. Repacholi, Genève (Suisse); D. Savitz, Los Angeles (EUA); A. Swerdlow, Londres (RU); P. Vecchia et M. Grandolfo, Rome (Italie)

L'objectif global de ce projet consiste à évaluer les effets sanitaires et environnementaux de l'exposition aux champs électriques et magnétiques (CEM) continus ou alternatifs dans l'échelle de fréquence de 0–300 GHz [comprenant les champs statiques (0 Hz), des très basses fréquences (TBF, >0–300 Hz) et les radiofréquences (RF, 300 Hz–300 GHz)].

Des ressources sont mises en commun par la création du projet international CEM, qui dispose d'un groupe consultatif international. Ce projet est géré par l'OMS en collaboration avec le CIRC, la Commission internationale de protection des rayonnements non ionisants, le PNUE, les gouvernements nationaux et d'autres institutions clés.

La participation particulière du CIRC se justifie par l'évaluation du risque cancérigène associé à l'exposition aux CEM et par l'identification de lacunes existant dans les connaissances scientifiques et la recommandation de protocoles de recherche. Il a été procédé aux évaluations de la documentation

scientifique sur les TBF et sur les effets athermiques des rayonnements des RF et des recommandations ont été formulées sur les priorités de recherche pour différents types de rayonnements électromagnétiques.

2.5.3.2

Etudes internationales cas-témoins du cancer par rapport à l'utilisation des téléphones portables

E. Cardis, M. Kilkeny et M. Martuzzi; avec le concours de : *Allemagne* : M. Blettner, Bielefeld, J. Michaelis, Mayence, et K. Schlafer, Heidelberg; *Australie* : B. Armstrong et K. Jong, Kings Cross; *Canada* : D. Krewski, Ottawa, et J. Siemiatycki, Montréal; *Danemark* : C. Johansen, Copenhague; *EUA* : S. Preston-Martin, Los Angeles, CA, F. Davis, Chicago, IL, M. Linet et P. Inskip, Bethesda, MD, J. Bowman, Cincinnati, OH, et Q. Balzano, Fort Lauderdale, FL; *Finlande* : A. Auvinen, Helsinki; *France* : P. Guénel et J. Wiart, Paris, et M. Hours, Lyon; *Israël* : B. Modan et S. Sadetzki, Tel Hashomer; *Italie* : S. Lagorio et P. Vecchia, Rome; *Norvège* : T. Tynes, Oslo; *Nouvelle-Zélande* : N. Pearce et A. Woodward, Wellington; *RU* : R. Cartwright, P. McKinney et R. Parslow, Leeds, A. Swerdlow, Londres, S. Mann, Didcot et M. van Tongeren, Birmingham; *Suède* : A. Ahlbom, M. Feychting et L. Hardell, Stockholm, et A. Hallqvist, Örebro; *Suisse* : M. Repacholi, Genève;

Plusieurs groupes d'experts qui ont récemment passé en revue les données concernant les effets sanitaires d'expositions de faible niveau aux champs électromagnétiques des radiofréquences (RF) (McKinlay et coll., 1997, *Rad. Protect. Bull.*, **187**, 9–16; Repacholi, 1998, *Bioelectromagnetics*, **19**, 1–19) ont recommandé que des recherches soient menées pour déterminer si les radio-téléphones peuvent provoquer des effets nocifs sur la santé. L'une des principales recommandations était que soient réalisées des études épidémiologiques sur les rapports entre l'utilisation des téléphones portables et l'incidence des a) tumeurs cérébrales, b) tumeurs des glandes salivaires, neurinomes de l'acoustique et autres tumeurs de la tête et du cou, et c) leucémies et lymphomes.

A la suite de ces recommandations, des chercheurs de neuf pays ont participé à une étude de faisabilité coordonnée par le CIRC.

Le groupe d'étude s'est réuni pour passer en revue les résultats en septembre 1998 et, sur la base de critères établis à l'avance, ont conclu qu'une étude internationale sur les rapports entre l'utilisation des téléphones portables et le risque de cancer cérébral était faisable. La prévalence passée de l'utilisation des téléphones portables et le nombre attendu de cas sont suffisants pour révéler une augmentation du risque d'un facteur 1,5 à 10 ans après le début de l'utilisation, si ce risque existe. Puisqu'il est improbable que les champs RF produisent des effets génotoxiques, le mécanisme le plus probable de toute cancérogénicité est un effet promoteur ou de progression, de sorte que l'on peut s'attendre à ce que la période de latence soit relativement courte.

Une série d'études cas-témoins est donc en cours d'élaboration, à l'aide d'un protocole commun dans treize pays : l'Allemagne, l'Australie, le Canada, le Danemark, les Etats-Unis d'Amérique, la Finlande, la France, Israël, l'Italie, la Norvège, la Nouvelle-

Zélande, le Royaume-Uni et la Suède. Leur but est d'établir avec certitude si l'utilisation des téléphones portables augmente le risque de cancer et, notamment, si les rayonnements RF émis par ces téléphones sont cancérogènes. L'intérêt se porte tout particulièrement sur les tumeurs qui, si les champs des RF sont cancérogènes, seraient probablement liées (comme elles surviennent dans les cellules qui reçoivent l'exposition la plus élevée) à l'utilisation des téléphones portables. Des études séparées seront réalisées pour les tumeurs du nerf acoustique, les tumeurs de la glande parotéide, les tumeurs de l'encéphale (gliomes et méningiomes) et les leucémies. La population de l'étude sera principalement constituée par des gens relativement jeunes (30 à 59 ans), chez qui la prévalence de l'utilisation du téléphone portable était la plus élevée il y a 5 à 10 ans, dans les régions des pays participants ayant enregistré l'utilisation de téléphones portables la plus longue et la plus élevée.

2.6 Virus et cancer

L'épidémie escomptée de cancers liés au VIH en Afrique subsaharienne est surveillée dans deux populations servies par un registre du cancer de façon constante depuis que l'infection a commencé sa progression. Cette surveillance est opérée par des méthodes classiques d'épidémiologie descriptive et analytique. Les premières visent à formuler des hypothèses sur les interactions entre l'infection et d'autres caractéristiques de la population, et les secondes testent ces hypothèses au niveau individuel.

Des travaux sont aussi en cours pour identifier les facteurs génétiques qui peuvent modifier la susceptibilité aux cancers d'origine virale.

Les virus représentent aussi un intérêt majeur pour les études du cancer du col utérin (Sections 3.4 et 5.1.3), et l'étude

d'intervention contre l'hépatite en Gambie (Section 5.1.1) s'intéresse à l'effet de la vaccination contre le VHB sur la prévention du cancer du foie.



Figure 14. Information du public en matière de SIDA dans un centre de santé de Côte d'Ivoire

2.6.1

Surveillance des tendances de l'incidence des cancers liés à l'infection à VIH

D.M. Parkin; avec le concours de H. Wabinga, Kampala (Ouganda); L. Levy et E. Chokunonga, Harare (Zimbabwe); et J.O. Thomas, Ibadan (Nigéria)

La pandémie de SIDA est la plus sévère sur le continent africain, et puisqu'on sait que la maladie influence le risque de plusieurs cancers dans les pays développés, la surveillance des taux d'incidence de cancer dans les pays africains les plus affectés par l'épidémie est importante. Peu de registres du cancer africains fournissent des séries chronologiques assez longues pour évaluer les tendances. L'analyse des données de deux de ces registres [Kampala (Ouganda) et Harare (Zimbabwe)] est maintenant terminée [111, 353]. L'incidence du sarcome de Kaposi a augmenté de façon énorme, mais cette tendance est maintenant interrompue en Ouganda (Figure 15). On dispose d'indications d'une augmentation ces dernières années des épithéliomes épidermoïdes spino-cellulaires de la conjonctive et des lymphomes non hodgkiniens, mais pas de la maladie de Hodgkin. On n'a en revanche aucune indication concernant une augmen-

tation des carcinomes invasifs du col utérin ou du carcinome hépatocellulaire.

2.6.2

Etudes cas-témoins des cancers liés à l'infection à VIH en Afrique

D.M. Parkin et H. Garcia-Giannoli; avec le concours de V. Beral, R. Newton et R. Weiss, Oxford; K. deCock, Londres (RU); H. Jaffe, Atlanta, GA (EUA); E. Katangole Mbidde et H. Wabinga, Kampala (Ouganda); M. Raphaël, Paris (France); J.O. Thomas, Ibadan (Nigéria); et J. Whitworth et L. Carpenter, Entebbe (Ouganda)

Les données concernant les sarcomes de Kaposi VIH-négatifs ont été analysées, mais on attend les résultats des tests sérologiques concernant l'herpèsvirus humain n° 8 (HVH-8) et d'autres virus. Les facteurs démographiques concernant les hommes séronégatifs pour le VIH et atteints de sarcome de Kaposi indiquent une richesse et une mobilité relatives, et davantage de maladies sexuellement transmissibles que dans la population générale. D'autres données laissent penser qu'un contact interpersonnel étroit peut également être important dans la transmission du HVH-8.

L'étude des lymphomes non hodgkiniens chez les enfants et les adultes est terminée et ses résultats ont été analysés. Chez les

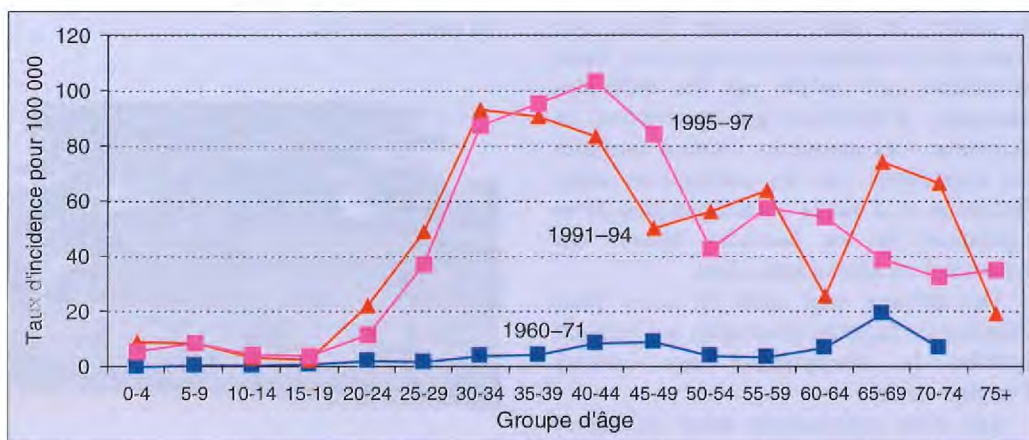


Figure 15. Taux d'incidence par âge du sarcome de Kaposi chez les hommes en Ouganda pour les années 1960-71, 1991-94 et 1995-97

enfants, la grande majorité des cas était des lymphomes de Burkitt, et dans tous les cas, la présence du génome du virus d'Epstein-Barr a été démontrée. Il n'y avait aucune association entre l'infection à VIH et le risque de lymphome de Burkitt dans l'enfance. Chez les adultes, le lymphome de Burkitt et les lymphomes diffus à grandes cellules B étaient les plus fréquents. Il y avait une association avec l'infection à VIH, mais elle n'était pas forte (facteur deux).

Pour les autres types de cancer, une analyse des différentes prévalences de l'infection à VIH (standardisée pour l'âge, le sexe et d'autres facteurs de confusion) est en cours.

Une nouvelle étude des lymphomes non hodgkiniens a démarré en 1999 à Ibadan (Nigéria), qui s'intéresse particulièrement au rôle des infections virales.

2.6.3

Interactions gènes-virus dans l'étiologie du cancer

G. Lenoir et D.E. Goldgar; avec le concours de M. Drija, Sfax (Tunisie); I. Ernberg et L.F. Hu, Stockholm (Suède); et T.C. Yip (Hong Kong)

Les recherches menées au CIRC sur les facteurs génétiques dans le cancer se sont jusqu'à présent concentrées sur les syndromes dus à un rare allèle associé à un risque élevé comme la néoplasie endocrinienne multiple et le cancer du sein familial. Ce projet (qui est une extension du projet sur la maladie lymphoproliférative liée au chromosome X; Section 4.2.3) a comme objectif l'identification des facteurs génétiques intervenant dans l'étiologie des cancers associés au virus d'Epstein-Barr comme le carcinome rhinopharyngé et la maladie de Hodgkin.

2.6.3.1

Carcinome rhinopharyngé

Le carcinome rhinopharyngé (CRP) est un modèle intéressant pour les études épidémiologiques d'un phénotype cancéreux

complexe, parce qu'il a une incidence extrêmement variable dans le monde; c'est une tumeur associée au VEB, fortement associée aux facteurs environnementaux, qui peuvent être particuliers à certaines populations. Au moins une étude a mis en évidence un risque familial fort (d'un facteur 19) indiquant la prédisposition génétique. Il existe une association avec le HLA et apparemment une certaine association avec le CYP2E1. Les tumeurs montrent une perte fréquente d'hétérozygotisme sur le chromosome 3p. Une étude collective internationale a été lancée pour identifier les gènes qui peuvent contribuer au fort agrégat familial du CRP. En mai 1999, une réunion de collaborateurs de Hong Kong, de Tunisie et de Suède a eu lieu pour organiser un ensemble d'études ayant un nombre suffisant de familles pour déceler la liaison sur un locus de prédisposition au CRP. Notre approche consiste à commencer par tester les locus candidats [HLA, régions de perte d'hétérozygotisme (comme sur le 3p), récepteurs du VEB, etc.], puis à évaluer l'ensemble familial pour réunir une puissance suffisante dans la recherche du génome; si l'on dispose d'une puissance suffisante, nous prévoyons de tester 400 marqueurs de répétition courte en tandem répartis dans tout le génome. La première phase de l'étude a démarré fin 1999 avec des représentants de différents groupes venant au CIRC avec leurs échantillons familiaux pour réaliser le génotypage des locus candidats.

2.6.3.2

Maladie de Hodgkin

On a réalisé une évaluation de la possibilité de s'appuyer sur la grande étude EPIC (Section 2.3.1) pour analyser de façon prospective la réponse immunitaire anti-VEB dans le contexte d'allèles HLA-spécifiques. Il a été conclu qu'une étude devrait être lancée dès que le matériel d'EPIC se trouvera disponible.

2.7 Deuxièmes cancers à la suite d'une chimiothérapie

Bien que le cancer soit encore souvent mortel, ce qui justifie l'emploi de thérapies agressives, un diagnostic meilleur et plus précoce, lié à des traitements plus efficaces a permis d'atteindre une guérison complète ou au moins une survie très prolongée pour de nombreux cancéreux. Dans ces circonstances, il est nécessaire de comprendre clairement les éventuels effets cancérogènes, entre autre toxicité, des traitements disponibles.

2.7.1

Etude prospective sur les marqueurs de lésions de l'ADN et risque de deuxième cancer chez les malades atteints de maladie de Hodgkin

P. Boffetta et V. Gaborieau; avec le concours de S.A. Kyrtopoulos, Athènes, Grèce; M. Rajkumar, Madras (Inde); L. Simonato, Padoue (Italie); et D.G. Zaridze, Moscou (Fédération de Russie)

Les malades atteints de maladie de Hodgkin traités par des agents alcoylants courent un risque accru de deuxième cancer, et notamment de leucémie, de lymphome non hodgkinien et de cancer du poumon. On procède au recueil et au stockage d'échantillons sanguins auprès de malades atteints de maladie de Hodgkin traités dans des hôpitaux en Inde, en Italie et en Russie. Ces patients font l'objet d'un suivi prospectif pour la survenue de deuxième cancers. Lorsqu'un second cancer apparaît, les dossiers thérapeutiques de ce cas et de plusieurs témoins appariés sont examinés, pour essayer d'identifier les modalités thérapeutiques cancérogènes aussi rapidement que possible. En parallèle, les échantillons sanguins sont analysés à la recherche de marqueurs de lésions et de réparation de l'ADN, et des comparaisons sont faites entre les cas de deuxième cancer et les témoins. Au total, 300 patients ont été recrutés. Le suivi se poursuivra encore trois ans.

2.7.2

Lésions de l'ADN à la suite d'une chimiothérapie pour cancer du testicule

P. Boffetta; avec le concours de D. Bron, Bruxelles (Belgique); A.M.J. Fichtinger-Schepman, Rijswijk (Pays-Bas); et R. Somers, Amsterdam (Pays-Bas)

La réaction entre les agents chimiothérapeutiques alcoylants et l'ADN cellulaire est probablement le principal relais vers leurs effets cytotoxiques et cancérogènes. Les échantillons sanguins d'une série de patients atteints de cancer du testicule recrutés dans un essai clinique de l'Organisation européenne de recherche et de traitement du cancer (OERTC) ont été analysés à la recherche des adduits à l'ADN formés par le cisplatine. Aucune relation avec une réponse à la chimiothérapie n'a été découverte, tandis qu'on observait une forte corrélation entre les taux d'adduits ADN-cisplatine et le platine total lié aux protéines, ce qui laisse penser que ce platine total pourrait servir de marqueur de l'effet biologique du cisplatine [39].

2.7.3

Analyse systématique des données des registres du cancer

P. Brennan et P. Boffetta; avec le concours de B. Armstrong, Sydney (Australie); R.J. Black, Edimbourg (RU); et J. Iscovich, Ra'anana (Israël)

Les études passées consacrées aux cancers primitifs multiples ont favorisé l'identification de localisations de cancer dont il est probable qu'elles partagent une étiologie commune ainsi que l'identification de stratégies thérapeutiques qui influencent le risque de cancers ultérieurs [38]. Les récentes recherches collectives se sont concentrées sur le sarcome de Kaposi classique et lymphome non hodgkinien en Israël. Un excès (de facteur 4) de lymphome non hodgkinien et un excès (de facteur 6) de

mélanome ont été décelés chez 1016 patients dont le diagnostic initial était un sarcome de Kaposi classique en Israël [217]. Un excès semblable de sarcome de Kaposi classique après un diagnostic initial de lymphome ou de leucémie a également été décelé, ce qui laisse penser à une étiologie commune [219].

Une analyse combinée des données sur les deuxièmes cancers en provenance de grands registres du cancer qui ont enregistré au moins 20 ans de données de suivi est en cours d'organisation. Elle devrait avoir une puissance suffisante pour révéler les rapports entre les tumeurs rares et les tumeurs fréquentes. L'analyse sera menée pour chaque localisation de cancer comme tumeur primitive d'une part, et comme tumeur secondaire d'autre part. L'information sur le traitement du cancer primitif sera également analysée, si elle est disponible.

2.7.4

Etude cas-témoins de certains deuxièmes cancers primitifs à la suite d'un cancer du sein et d'un traitement par tamoxifène

A.J. Sasco, G. Le Mab et I. Gendre; avec le concours de C. Bouchardy, Genève; T. Fisch, Saint-Gall (Suisse); et P. Schaffer, Strasbourg (France); avec le soutien du programme BioMed de l'Union européenne, de

l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), la Fondation de France et l'Office fédéral de la Santé publique (Suisse)

Une série d'études cas-témoins internationales a été mise sur pied pour évaluer le risque de survenue de certains deuxièmes cancers primitifs à la suite d'un cancer du sein [433]. Les cas des cancers de l'endomètre et de l'ovaire survenant chez des femmes ayant précédemment fait un cancer du sein ont été sélectionnés dans les registres du cancer dans la population en France (10 registres) et en Suisse (2 registres). Jusqu'à maintenant, 127 cas de cancer de l'endomètre et 86 cas de cancer ovarien ont été recrutés. Ces cas sont appariés à des témoins ayant fait un cancer du sein au même moment et au même âge que les cas et qui sont toujours à risque de maladie. Le rôle du tamoxifène [431, 434, 438] et d'autres modalités de traitement dans la survenue de deuxièmes cancers est en cours d'évaluation. Le recueil des données au Danemark, en Italie et en Suède est également envisagé. Cette étude revêt une importance particulière dans le contexte de l'utilisation du tamoxifène pour la prévention du cancer, où la question de sa cancérogénicité est particulièrement importante [152, 437, 449, 563].

TROISIEME PARTIE. LA CANCEROGENESE PAR LOCALISATION ORGANIQUE

3.1 *Cancer de l'œsophage*

Il existe deux formes majeures de cancer de l'œsophage aux caractéristiques étiopathologiques distinctes, le carcinome épidermoïde (CE) et l'adénocarcinome (ADC). Le CE est la forme la plus commune, survenant à une fréquence particulièrement élevée dans plusieurs régions d'Amérique du Sud, d'Asie et d'Europe de l'Ouest. Les études épidémiologiques évoquent l'implication de facteurs de risque exogènes, comme le tabac, l'alcool et certains autres facteurs alimentaires, des carences vitaminiques et des habitudes culturelles. L'ADC, quant à lui, survient souvent dans le contexte d'une lésion précancéreuse, une muqueuse de Barrett dans laquelle l'épithélium épidermoïde normal est remplacé par un épithélium métaplasique de type intestinal. Au contraire des cancers gastriques, la fréquence de l'ADC survenant dans le cardia à la jonction gastro-œsophagienne est en augmentation dans les pays occidentaux; ceci pourrait représenter une entité pathologique distincte. On étudie les tendances de l'incidence du cancer de l'œsophage et celles du cancer de l'estomac (Section 3.2.3).

Nous étudions la succession des événements moléculaires et cellulaires qui surviennent dans l'histoire naturelle des cancers de l'œsophage, et leur rapport avec l'étiologie de ces cancers. Nos objectifs sont 1) d'analyser les altérations moléculaires comme les mutations du gène *p53*, 2) de déterminer la séquence chronologique des événements génétiques qui surviennent au cours du développement cancéreux, et 3) d'identifier les différences moléculaires entre les CE et les ADC.

3.1.1

Altérations cellulaires et moléculaires dans le cancer de l'œsophage

P. Hainaut, C. Barnas, G. Martel-Planche, P. Tanriere, A. Sepher, D. Peixoto-Guimaraes, S. Pomtosapon, O. Pluquet, K. Castren et R. Montesano; avec le concours de A. Casson, Toronto (Canada); A. Chanvitan, Songkhla (Thaïlande); C. Gallo, Porto Alegre (Brésil); O.A. Haas et T. Henn, Vienne (Autriche); C. Lombard-Bohas, Lyon (France); et S.H. Lu, Pékin (Chine)

Une mutation faux-sens du gène *p53* est l'événement génétique le plus fréquent dans les cancers de l'œsophage (48% des CE et 71% des ADC). Pour déterminer si le type et le site de la mutation du *p53* peuvent donner des informations sur la nature des cancérogènes impliqués dans ces mutations, nous procédons à la collecte d'échantillons de lésions œsophagiennes provenant de zones à haut risque et de zones à faible risque (Europe de l'Ouest, Chine, Thaïlande, Brésil, Iran). On détermine les mutations à l'intérieur de la portion centrale du gène *p53* (exons 4 à 9). Parallèlement, nous procédons à l'analyse immunohistochimique de la protéine *p53* sur des échantillons tissulaires appariés de façon à corrélérer les altérations génétiques à l'expression protéinique.

Nous avons mis en évidence des différences significatives dans les profils mutationnels du *p53* entre les CE originaires d'Asie et ceux d'Europe. En Thaïlande méridionale et dans les zones à haut risque de Chine, on constate une proportion plus élevée de transversions G à A et de transitions G à A qu'en Europe de l'Ouest. Par contraste, les tumeurs de zones à haut risque en Europe (Normandie et Italie du Nord) montrent une prévalence élevée de mutations

aux bases A ou T qui peuvent être corrélées à l'exposition à l'alcool et au tabac. Nous mettons au point des collaborations avec plusieurs institutions iraniennes pour permettre la collecte de cas bien caractérisés.

Il existe des indications selon lesquelles l'infection par le virus du papillome humain (VPH) constitue un facteur de risque dans la pathogenèse du CE dans des régions à haut risque en Chine. Il a été avancé qu'un polymorphisme au codon 72 de p53 pourrait être associé à un risque accru de cancer du col utérin associé au VPH. Pour déterminer avec certitude si une telle association existe bien dans les zones à haut risque de CE, nous avons procédé à l'analyse de l'ADN extrait de cellules œsophagiennes exfoliées provenant de 95 cas de cancer et témoins à Linxian (Chine). Nous n'avons décelé aucune association significative entre les allèles polymorphes p53 et le cancer et n'avons pas pu confirmer la prévalence élevée de VPH signalée par d'autres groupes.

Nous avons également analysé les mutations de p53 dans des adénocarcinomes du cardia. Dans les tumeurs caractérisées par l'absence de toute indication de métaplasie de Barrett pré-existante, nous avons observé une gamme de mutations de p53 distincte de celle de l'adénocarcinome de Barrett et des cancers gastriques. Les tumeurs du cardia montrent une prévalence relativement faible de mutations de p53 (25 à 30%), mais surexpriment fréquemment le produit du gène *MDM2*. Ces données laissent penser que, dans les limites de la définition utilisée, les adénocarcinomes du cardia constituent une entité spécifique. Cette hypothèse est étayée par l'observation de ce que le profil d'âge et le rapport homme/femme des patients atteints d'adénocarcinome du cardia diffèrent de ceux des malades atteints d'adénocarcinome de Barrett.

Dans une autre approche, nous avons utilisé l'hybridation génomique comparative pour rechercher les zones chromosomiques d'altérations régulières et concordantes dans

le CE et l'ADC. Des modifications chromosomiques multiples ont été décelées dans la plupart des cancers et le nombre des altérations était inversement corrélé au stade de la tumeur et à la survie des patients. Outre les locus déjà connus, les chromosomes 1p et 1q, 4q et 20q étaient fréquemment altérés. La délétion du 4q était décelée dans la majorité des ADC. Nous avons analysé plus en détail la distribution allélique sur le chromosome 4q à l'aide de 14 marqueurs polymorphes chez 22 patients atteints d'ADC pour qui on disposait d'ADN tumoral et de la muqueuse normale adjacente. Nous avons donc ainsi été en mesure de définir deux zones distinctes de pertes régulières et concordantes à l'intérieur des chromosomes. Une de ces pertes contient le gène *FAT* codant pour une molécule de la surface cellulaire intervenant dans l'adhérence, qui est un homologue d'un gène important dans la morphogenèse des tissus épithéliaux chez la drosophile. Nous étudions à présent le fait de savoir si ce locus est altéré dans les cancers œsophagiens.

Outre des échantillons de tumeurs primitives, nous utilisons des lignées cellulaires dérivées de cancer de l'œsophage pour étudier les altérations dans les gènes de régulation du cycle cellulaire et pour analyser de façon fonctionnelle les voies de transduction du signal intervenant dans le contrôle du cycle cellulaire et dans l'apoptose. Nous avons étudié les effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et d'un agent différenciant, le sulfate de cholestérol, sur la prolifération et la survie de plusieurs lignées cellulaires de CE. L'aspirine s'est révélée avoir des effets anti-proliférateurs forts dans toutes les lignées cellulaires, mais les mécanismes moléculaires à l'œuvre peuvent différer d'une lignée cellulaire à l'autre. Dans la lignée cellulaire TE-1, l'aspirine induisait un arrêt du cycle cellulaire en G1, corrélé à une augmentation des taux de l'inhibiteur de cycline kinase p27^{Kip1}. Cependant, dans la lignée cellulaire TE-9, l'aspirine induisait l'apoptose, corrélée à une augmentation du taux de p21^{WAF-1}.

Avec le sulfate de cholestérol, l'induction d'une différenciation squameuse augmentait la sensibilité des cellules en culture à l'apoptose induite par un certain nombre de médicaments, y compris les agents alcoylants et le cisplatine. Des travaux plus poussés se justifient pour relier ces effets aux données cliniques qui évoquent une éventuelle action chimiopréventive ou thérapeutique de ces substances dans le cancer de l'œsophage.

La lignée cellulaire TE-1 exprime une forme mutante de p53 thermosensible et subit un arrêt du cycle cellulaire réversible quand sa température passe à 32°C. Dans la TE-6, la capacité des cellules de croître en monocouche dépend de la présence de molécules d'adhérence. Nous utilisons des stratégies de criblage multiple et affichage différentiel pour identifier et caractériser les gènes exprimés différemment dans ces deux lignées cellulaires, dans l'espoir d'identifier de nouveaux gènes d'intérêt dans les cancers œsophagiens.

3.1.2

Régulation positive du ligand Fas (APO-1/CD95) et régulation négative de l'expression du Fas dans le cancer de l'œsophage chez l'homme

C. Gratas, Y. Tohma, C. Barnas, P. Taniere, P. Hainaut et H. Ohgaki

Le Fas (APO-1/CD95) est un récepteur de surface cellulaire qui médie l'apoptose parce qu'il réagit avec le ligand Fas (FasL) ou l'anticorps Fas. Dans cette étude, nous avons analysé l'expression du Fas et du FasL dans la muqueuse œsophagienne normale et

dans des carcinomes épidermoïdes (CE) de l'œsophage. Une réaction en chaîne catalysée par la polymérase transcriptase inverse a révélé que le Fas, le Fas soluble et le ligand Fas étaient exprimés dans les huit lignées cellulaires de CE œsophagien analysées. De plus, le FasL exprimé dans les cellules de CE était fonctionnel, puisque dans les expériences de co-culture à l'aide de cellules de carcinome œsophagien TE-15 exprimant le FasL, on a pu observer l'apoptose des lymphocytes T dans la leucémie de Jurkat, qui sont sensibles à l'apoptose provoquée par le Fas. L'expression constitutive du Fas et du FasL dans la muqueuse œsophagienne normale a été décelée par analyse immunohistochimique, le FasL se trouvant de façon prédominante dans les couches basales et suprabasales, et Fas dans les couches plus différenciées, c'est-à-dire les rangs de cellules polyédriques des couches intermédiaires et des cellules de l'épithélium malpighien formant les couches externes. Dans 18 carcinomes épidermoïdes invasifs de l'œsophage sur 19, l'expression du FasL a été mise en évidence dans plus de 50% des cellules tumorales. Par contraste, 79% des tumeurs (15/19) témoignaient de l'expression du Fas dans moins de 5% des cellules tumorales, le cas échéant. Ces altérations étaient déjà décelées dans la dysplasie et le carcinome *in situ*. Ces résultats laissent penser que la régulation positive de l'expression du FasL et la régulation négative de l'expression du Fas sont des événements précoces et fréquents qui sont associés à l'évolution des CE de l'œsophage [177].

3.2 Cancer de l'estomac

Le cancer de l'estomac demeure le deuxième cancer le plus fréquent dans le monde, en dépit d'une diminution régulière de son incidence si l'on excepte les tumeurs du cardia. Parmi les causes possibles de cancer de l'estomac, les facteurs alimentaires

et l'infection par *Helicobacter pylori* sont examinés dans des études cas-témoins de populations à haut risque du Venezuela. Des enquêtes de prévalence des souches de *H. pylori* et des études de laboratoire sont aussi menées à bien pour déterminer pourquoi

seule une toute petite partie des individus infectés par *H. pylori* développent un cancer de l'estomac.

Un essai de chimioprévention sur les lésions précancéreuses de l'estomac est en cours au Venezuela (Section 5.1.3).

Des articles et recensions ont été publiés sur *H. pylori* et le cancer de l'estomac [314, 315].

3.2.1

Étude cas-témoins du cancer de l'estomac dans le Táchira (Venezuela)

N. Muñoz, M. Plummer et C. Lavé; avec le concours de G. del Giudice et A. Ponzetto, Turin (Italie); J.L. Fauchère, Poitiers (France); G. Lopez, W. Oliver, S. Peraza et J. Vivas, San Cristobal (Venezuela); et V. Moreno, Barcelone (Espagne)

Le cancer de l'estomac est la première cause de décès par cancer au Venezuela. Le taux de mortalité est particulièrement élevé dans la région andine, où se situe le Táchira. Une étude cas-témoins a été menée avec le double objectif de découvrir les causes du cancer de l'estomac dans cette population à haut risque et d'évaluer l'efficacité protectrice d'un programme de dépistage du cancer de l'estomac, programme mis sur pied dans le Táchira au début des années 1980.

Entre janvier 1991 et août 1997, 303 nouveaux cas, confirmés par examen histologique, et 606 témoins de voisinage appariés pour l'âge et le sexe, ont été recrutés. Les informations concernant l'histoire domiciliaire, le statut socio-économique, les antécédents familiaux de maladie gastrique, de tabagisme, de consommation d'alcool et les habitudes alimentaires ont été recueillies par entretien individuel. L'alimentation habituelle au cours de l'année précédant le diagnostic a été évaluée à l'aide d'un questionnaire de fréquence alimentaire. Les informations portant sur les antécédents de dépistage ont été tirées des dossiers du Centre de lutte contre le cancer à San Cristóbal. Des échantillons de sérum permettant de mesurer certains micronutriments et anticorps dirigés contre

H. pylori ont été recueillis auprès de tous les sujets; des biopsies de muqueuse gastrique tumorale et non tumorale ont été prélevées sur des cas pour y étudier les altérations génétiques.

Pour commencer, un témoin hospitalier et un témoin de voisinage ont été recrutés pour chaque cas. L'analyse préliminaire des 119 premiers cas et de leurs témoins a montré que les témoins hospitaliers avaient une alimentation sensiblement différente des témoins de voisinage. Etant donné l'importance de l'alimentation pour l'étude, les témoins hospitaliers ont par la suite été abandonnés dans le protocole.

Les estimations de la prévalence de *H. pylori* réalisées à l'aide de dosages des anticorps sériques de différentes souches s'établissaient dans la fourchette 72-92%. On a observé des niveaux plus faibles d'anticorps dirigés contre les souches françaises chez les cas que chez les témoins, ce qui est peut-être dû à une perte de *H. pylori* de la lumière gastrique dans les stades précancéreux de la maladie ou à une réponse immunitaire réduite chez les malades.

Les anticorps dirigés contre le cagA ont également été étudiés. Il s'agit d'un marqueur de la présence d'un îlot pathogène de 40 kb dans *H. pylori* qui code pour des facteurs de virulence. La prévalence de *H. pylori* cagA-positif était de 78% chez les malades et de 79% chez les témoins. On a une fois encore trouvé des taux d'anticorps plus faibles chez les malades, bien que la différence ne fût pas significative.

L'analyse préliminaire d'autres facteurs de risque indiquait une forte association inverse avec la classe sociale, mesurée par le degré d'instruction et par les indicateurs de pauvreté. Les agriculteurs avaient un risque plus élevé que les autres groupes professionnels. Les consommateurs d'alcool et de tabac avaient un risque plus élevé, mais lorsque la consommation d'alcool et de tabac étaient examinées ensemble, seule la consommation d'alcool semblait être un facteur de risque

indépendant. Il y avait certaines indications d'un agrégat familial de cancer de l'estomac. Les résultats de l'analyse alimentaire laissent penser qu'une alimentation monotone, riche en amidon et faible en viande, poisson et légumes frais est associée à un risque de cancer gastrique. Une association inverse a été mise en évidence avec la taille, qui peut refléter l'état nutritionnel dans l'enfance.

3.2.2

Enquêtes de prévalence de *H. pylori* dans des régions à haut risque et à faible risque de cancer de l'estomac

R. Herrero, N. Muñoz, B. Pignatelli et H. Ohshima; avec le concours de B. Appelmek et E.J. Kuipers, Amsterdam (Pays-Bas); L.E. Bravo, Cali Colombie); R. Calderon et J. Rios-Dalenz, La Paz (Bolivie); A. Covacci, Sienne (Italie); I.T. Gangaidzo, Harare (Zimbabwe); E. Kasamatsu et P.A. Rolon, Asunción (Paraguay); M. Matamoros, San José (Costa Rica); K. Miki et M. Ichinose, Tokyo (Japon); H. Posso, Bogotá (Colombie); D. Queiroz, Belo Horizonte (Brésil); E. Salazar, Cuernavaca (Mexique); C. Saul, Pôrto Alegre

(Brésil); et J. Torrado, Saint Sébastien (Espagne)

L'infection par *H. pylori* est extrêmement fréquente dans de nombreuses populations, et la prévalence signalée des marqueurs sérologiques de l'infection ne semble pas expliquer les grandes variations géographiques de l'incidence d'ulcère gastro-duodénal et de cancer de l'estomac observés (Figure 16). Les issues cliniques individuelles vont de la gastrite asymptomatique ou de l'ulcère gastro-duodénal à la gastrite atrophique chronique et à l'adénocarcinome invasif. Ceci suppose que des cofacteurs bactériens, de susceptibilité individuelle ou d'autres cofacteurs environnementaux de *H. pylori* interviennent dans ce processus. Des variations dans la prévalence des souches de *H. pylori* ayant différents potentiels pathogènes pourraient également expliquer les différences géographiques. Certaines souches portent un « îlot pathogène » dans le génome qui code pour un mécanisme de sécrétion spécialisé

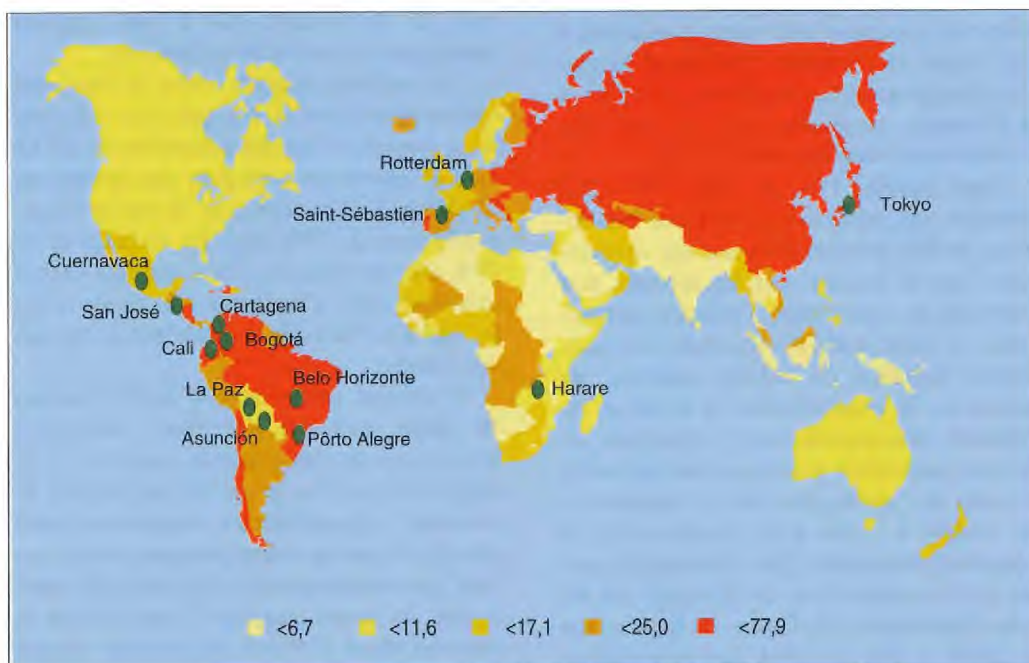


Figure 16. Incidence corrigée de l'âge du cancer de l'estomac chez les hommes dans chaque centre participant.

donnant à ces souches une virulence accrue. D'autres cofacteurs dans l'étude comprennent l'alimentation, les pratiques de préparation alimentaire, la consommation de sel, le tabagisme et les réponses inflammatoires individuelles.

Nous avons lancé une enquête internationale sur l'infection à *H. pylori* chez les sujets fréquentant des consultations gastroscopiques et ayant un diagnostic histologique d'ulcère gastro-duodéal, de gastrite, de lésions précurseurs de cancer de l'estomac ou de cancer invasif dans 12 pays, principalement en Amérique latine, dans des régions d'incidence élevée, moyenne ou faible de cancer de l'estomac. Dans chaque centre, 400 sujets environ sont recrutés, chaque groupe devant compter un nombre prédéfini de sujets dans chaque catégorie diagnostique et chaque groupe d'âge. Les responsables d'entretiens formés à cet effet remplissent un questionnaire standard sur les facteurs comportementaux. Pour chaque sujet, 12 biopsies gastriques sont prélevées sur six sites dans l'estomac, six pour caractérisation histologique des lésions et six sont conservées congelées pour permettre la mesure de différents marqueurs biologiques. Certaines des biopsies sont mises en culture pour une recherche de *H. pylori* dans les laboratoires centraux pour la caractérisation génétique des souches présentes. En outre, différents marqueurs d'activation des cellules inflammatoires, du stress oxydatif, des défenses enzymatiques antioxydantes et de l'induction de cytokines dans la muqueuse gastrique humaine feront l'objet d'une étude par rapport aux souches de *H. pylori* et à la sensibilité individuelle. Un prélèvement sanguin est également opéré auprès de chaque sujet pour la mesure des marqueurs sérologiques de l'infection à *H. pylori*, les réponses auto-immunitaires à *H. pylori* et les taux de pepsinogène, qui peuvent être des marqueurs de gastrite atrophique chronique.

Des visites sur le site ont été faites dans la plupart des centres participants. Des



Figure 17. Le Dr Celso Oliveira explique le protocole de l'étude à des participants potentiels à Belo Horizonte (Brésil).

études pilotes ont été réalisées dans plusieurs centres pour normaliser les procédures de l'étude et pour affiner son protocole (Figure 17). L'optimisation et la normalisation font l'objet de soins minutieux quant aux procédures complexes de l'étude ainsi que pour assurer l'uniformité du diagnostic et la disponibilité des souches bactériennes dans tous les centres cliniques collaborateurs, en consultation avec des experts internationaux.

Cette étude a été lancée dans la plupart des centres et le recueil des données devrait se poursuivre pendant deux ans. On procédera à l'évaluation du rapport de la prévalence de souches bactériennes spécifiques dans des lésions prédéfinies à l'incidence du cancer de l'estomac dans chaque centre et une étude cas-témoins multicentrique sera réalisée pour chaque pathologie pour déterminer le rôle de chaque exposition ou marqueur biologique.

3.2.3

Tendances chronologiques des cancers de l'œsophage et de l'estomac

A.P. Vizcaino, N. Muñoz, D.M. Parkin et R. Lambert; avec le concours A. Kubik, Prague (République Tchèque); T. Hakulinen, Helsinki (Finlande); et V. Moreno, Barcelone (Espagne)

Les tendances de l'incidence des cancers de l'œsophage et de l'estomac par type histologique sont étudiées, à l'aide de données

couvrant la période 1973–93, fournies par 60 registres du cancer sur 32 populations pré-définies dans 25 pays. Pour qu'un ensemble de données soit pris en considération et inclus dans l'étude, a) le registre devait voir ses données acceptées pour au moins deux volumes consécutifs de *Cancer Incidence in Five Continents*; b) la proportion des cas confirmés par examen histologique devait être supérieure à 80%; c) la proportion des cas identifiés par certificat de décès seulement devait être inférieure à 5%; et d) le diagnostic histologique compatible avec le code de la Classification internationale des maladies pour l'oncologie (CIM-O) devait être disponible.

Les taux d'incidence de cancer de l'œsophage et de l'estomac pour des sous-localisations spécifiques chez les hommes et les femmes sont en cours de comparaison aux Etats-Unis d'Amérique (9 registres), au Canada (8 registres), au Japon (Osaka), en Angleterre (8 registres), en Ecosse (5 registres), en France (4 registres), en Slovaquie, aux Pays-Bas (Eindhoven), en Italie (Varèse) et en Suisse (3 registres). Pour l'œsophage, les tumeurs des deux tiers supérieurs et du tiers inférieur sont analysées séparément. Pour le tiers inférieur, les taux concernant les adénocarcinomes et les cancers épidermoïdes sont en cours d'analyse. Pour l'estomac, le cardia, l'antre, le pylore et d'autres localisations sont analysés séparément. Pour chaque localisation et sous-localisation, et pour les deux sexes, l'incidence du cancer est calculée pour des groupes d'âge de cinq ans et des périodes de cinq ans.

Les résultats préliminaires montrent une incidence accrue d'adénocarcinomes à la jonction gastro-œsophagienne (tiers inférieur et cardia) qui est moins marquée chez les femmes que chez les hommes. Cette tendance s'observe dans les registres d'Amérique du Nord et dans la plupart des registres d'Europe (Angleterre, Ecosse, Suisse, Italie). Par contraste, une tendance à la diminution s'observe pour les cancers de

l'estomac distaux. Le cancer épidermoïde de l'œsophage semble relativement stable dans les deux sexes.

3.2.4

Etudes cas-témoins du cancer de l'estomac en Asie du Sud-Est

D.M. Parkin et P. Pisani; avec le concours de S. Sriamporn et V. Vatanasapt, Khon Kaen (Thaïlande); et Pham Hoang Anh, Hanoi (Viet Nam)

Les taux d'incidence les plus élevés s'observent en Asie de l'Est, notamment au Japon et en Chine, tandis que la Thaïlande, le Viet Nam et l'Inde signalent des taux très bas. Deux études cas-témoins sont en cours dans une population à faible risque de Khon Kaen (Nord-Est de la Thaïlande, et à Hanoi (Viet Nam), où l'incidence du cancer de l'estomac est deux fois plus élevée qu'en Thaïlande. L'information est réunie sur les facteurs socio-démographiques, les conditions d'hygiène et le nombre de personnes vivant sous un même toit, actuellement et dans l'enfance, les sources d'approvisionnement en eau, les antécédents de tabagisme et la chique de bétel, la consommation d'alcool et les habitudes alimentaires usuelles. Le questionnaire alimentaire, du type histoire alimentaire, permettra l'estimation de l'apport des grands groupes alimentaires et des nutriments et d'identifier les individus qui consomment de préférence des aliments salés et fermentés. Les anticorps sériques dirigés contre *H. pylori* sont évalués par test ELISA. Le recueil des données est terminé à Khon Kaen, où 131 cas d'incidence et autant de témoins hospitaliers ont été interrogés et sur qui l'on a prélevé un échantillon sanguin. La positivité pour l'infection, sur la base des anticorps sériques, n'est pas associée au risque de cancer de l'estomac mais est associée à des facteurs de risque connus pour l'infection, comme le nombre de frères et sœurs. L'association à une exposition cumulée au tabac chez les hommes (une seule femme a signalé avoir jamais fumé), à la

chique de noix de bétel ou à la consommation d'alcool n'était pas statistiquement significative. Une consommation fréquente d'aliments salés fermentés était associée à un risque relatif de 1,9 (IC à 95%, 1,1–3,3).

Le même protocole a été adopté dans l'étude cas-témoins menée à Hanoï, avec quelques différences dans le questionnaire alimentaire pour permettre l'admission d'aliments locaux. Le recueil des données est en cours.

3.3 *Cancer du foie*

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est l'un des cancers mortels les plus fréquents au monde. L'infection par les virus de l'hépatite B et C, l'exposition aux aflatoxines et une consommation excessive d'alcool ont été identifiées comme des facteurs de risque majeurs de ce cancer. Nous poursuivons nos études épidémiologiques pour approfondir notre connaissance de l'étiologie du cancer hépatique chez l'homme, et nos études expérimentales s'intéressent aux mécanismes de l'hépatocarcinogénèse, à la susceptibilité génétique aux aflatoxines et à l'utilisation de marqueurs biologiques, dans des études d'intervention pilotes menées pour mesurer l'efficacité des mesures de prévention primaire à réduire l'exposition à ces cancérigènes. La prévention du cancer du foie est également l'objectif de l'Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie (Section 5.1.1.)

3.3.1

Etude de cohorte des porteurs de l'AgHBs en Thaïlande

M. Plummer, N. Muñoz et C. Lavé; avec le concours de P. Coursaget, Tours, France; H.R. Shin, Pusan (République de Corée); P. Srivatanakul et S. Purbahat, Bangkok (Thaïlande); et C.P. Wild, Leeds (RU)

Une cohorte de 1800 hommes âgés de plus de 30 ans, porteurs de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) a été recrutée à Bangkok (Thaïlande). Tous ces sujets sont à haut risque de carcinome hépatocellulaire (CHC) et le but de cette étude est d'identifier les cofacteurs qui accroissent le taux de progression vers le

cancer. Les facteurs de risque étudiés sont l'alimentation, l'alcool, le tabac et l'exposition à l'aflatoxine. Le suivi actif de la cohorte s'est terminé en juin 1995 et a accumulé 5800 années-personnes d'observation. Au cours de ce suivi, on a recueilli des échantillons d'urine et de sang à intervalles réguliers, échantillons que l'on a stockés. Les facteurs de risque environnementaux et comportementaux ont été évalués grâce à un questionnaire rempli lors du recrutement.

On a réalisé une étude cas-témoins à l'intérieur de cette cohorte sur le CHC. Quarante et un cas ont été diagnostiqués et deux témoins appariés pour l'âge ont été sélectionnés pour chaque cas. L'exposition à l'aflatoxine a été évaluée par la mesure des adduits aflatoxine-albumine dans le plasma par dosage immunologique. En outre, la susceptibilité génétique à l'exposition à l'aflatoxine a été évaluée par l'étude des polymorphismes génétiques des enzymes métabolisant l'aflatoxine (glutathion *S*-transférase et époxyde hydrolase). L'analyse statistique de l'alimentation, de la consommation d'alcool et de tabac et du statut socio-économique n'a révélé aucune association au CHC. De même, l'analyse des polymorphismes génétiques et de l'exposition à l'aflatoxine n'a mis en évidence aucune association. Les marqueurs du VHB et du VHC (AgHBe, ADN du VHB, titre d'AgHBs, anti-VHC) sont en cours de mesure. Il est prévu de réaliser une autre étude cas-témoins à l'intérieur de cette cohorte portant sur la maladie chronique du foie (hépatite chronique active ou cirrhose) ; les témoins seront des sujets ayant des fonctions hépatiques normales.

3.3.2

Étude de cohorte du cancer du foie (et d'autres cancers)

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

Une étude de cohorte a été mise sur pied en 1992 pour rechercher les causes du cancer du foie dans une province du Nord-Est de la Thaïlande, où cette maladie constitue le cancer le plus fréquent pour les hommes comme pour les femmes. Les taux d'incidence annuels standardisés pour l'âge du cancer du foie signalés par le registre du cancer de Khon Kaen entre 1988 et 1991 étaient de 94,8 chez les hommes et de 39,4 chez les femmes (risque comparable à celui du cancer du poumon chez les hommes et du cancer du côlon/rectum chez les femmes aux Etats-Unis). Le cholangiocarcinome représente 90% de tous les cancers hépatiques survenant dans cette population, tandis que le CHC est le type prédominant partout ailleurs dans le monde.

Plus de 12 800 personnes étaient recrutées au mois de juin 1996. Les données provenant d'entretiens sont complétées par des échantillons de sang et de fèces; les premiers sont séparés en aliquotes et stockés à -20°C pour être analysés ultérieurement et les seconds permettent d'établir ou non une infection actuelle par *Opisthorchis viverrini*, parasite des voies biliaires endémique dans cette région. Une étude cas-témoins à l'intérieur de cette cohorte, menée sur les 50 premiers cas incidents observés dans une moyenne de deux ans et demi de suivi a confirmé une forte association entre l'infection et le risque de cholangiocarcinome. Cette analyse a également montré que les titres d'anticorps sériques dirigés contre le parasite sont de meilleurs marqueurs de l'infection passée que le comptage dans les fèces.

Une seconde phase de recrutement, qui permettra de doubler la taille de la cohorte, a démarré en 1998 et, au mois de juin 1999, 5642 autres sujets étaient recrutés, pour un total de plus de 18 000. La taille accrue de



Figure 18. Étude sur le cancer du foie à Khon Kaen (Thaïlande). En haut, stockage des spécimens; en bas, expédition des spécimens vers le CIRC.

cette cohorte permettra d'étudier d'autres maladies par rapport à un certain nombre de facteurs liés au mode de vie, de facteurs génétiques et d'expositions environnementales.

3.3.3

Cancer du foie à Qidong (Chine)

D.M. Parkin et R. Montesano; avec le concours de C.P. Wild, Leeds (RU); et Y.-R. Zhu, J.-G. Chen et Lu J.-H., Qidong (Chine); avec le soutien de la *World Cancer Research Fund* (RU)

En 1989 un projet a été lancé dans le comté de Qidong (Chine), pour dépister le cancer du foie à un stade précoce chez les hommes âgés de 30 à 59 ans. Près de 45 000

sujets ont été dépistés à la recherche de l'AgHBs. Environ 20% se sont révélés positifs. Des spécimens sanguins prélevés sur 6000 hommes positifs pour l'AgHBs et 10 000 sujets négatifs sont stockés depuis cette époque. Les sujets positifs pour l'AgHBs ont été recrutés dans l'étude de dépistage proprement dite, les détails concernant chaque sujet étant saisis dans un fichier informatique, et chaque sujet étant suivi de façon annuelle par le registre du cancer du comté de Qidong, ainsi que par le registre des décès.

Une étude cas-témoins a été lancée en 1999 sur les sujets de cette cohorte ayant fait un cancer du foie. Ses objectifs sont *a)* de déterminer le rôle de l'exposition à des aflatoxines alimentaires dans l'étiologie du cancer du foie; *b)* d'étudier si les cancers du foie portant des mutations particulières (transversions G:C à T:A) au codon 249 du gène p53 sont plus fréquents chez les individus ayant eu une exposition mesurable plus élevée à l'aflatoxine dans le passé; *c)* d'étudier les polymorphismes génétiques dans la susceptibilité aux aflatoxines; et *d)* d'estimer l'ampleur des effets combinés de l'aflatoxine et des virus de l'hépatite.

La saisie informatique des membres de la cohorte négatifs pour l'AgHBs au moment du recrutement est terminée, suivie par l'appariement des membres de la cohorte aux dossiers des cas de cancer du foie et aux registres de décès. Les spécimens des cas de cancer du foie identifiés et des témoins appariés sont en cours d'analyse à la recherche des adduits albumine-aflatoxine, de polymorphismes génétiques et de mutations de p53.

3.3.4

Interaction entre exposition environnementale et infection virale dans le cancer du foie

P. Boffetta; avec le concours de F. Donato, Brescia (Italie); D. Trichopoulos, Athènes (Grèce); S. Cordier, Paris (France); et J. Chen, Taïpeh (Chine)

Une méta-analyse portant sur l'interaction statistique entre les virus de l'hépatite

B et de l'hépatite C dans la cancérogenèse hépatique a donné des indications d'un effet indépendant des deux virus dans l'augmentation du risque de cancer du foie [148]. Une analyse d'ensemble des études cas-témoins qui ont analysé l'infection par ces deux virus et recueilli l'histoire sur la vie entière de consommation d'alcool a été lancée pour examiner l'interaction entre l'infection par l'un des deux virus et une consommation importante d'alcool dans la cancérogenèse hépatique.

3.3.5

Etude expérimentale sur les fumonisines

M. Castegnaro et L. Garren; avec le concours de W.C.A. Gelderblom, Le Cap (Afrique du Sud); et C.P. Wild, Leeds (RU)

Pour étudier une éventuelle action synergique entre le VHB et la fumonisine B₁, quatre groupes de souris transgéniques ont été réunis, VHB-positives ou VHB-négatives, avec ou sans fumonisine B₁. Aucune différence liée à la fumonisine dans l'incidence des tumeurs n'a été décelée chez les souris VHB-positives. Les organes ont été analysés à la recherche d'altérations de la biosynthèse des sphingolipides dans les groupes traités par fumonisine (Section 6.1.3). Les résultats ont montré que 1) l'organe cible chez la souris est le rein (comme dans d'autres espèces); 2) il n'y a pas de différence significative dans les autres organes; et 3) il existe une différence de signification infime dans le sang.

3.3.6

Altérations génétiques dans le carcinome hépatocellulaire

R. Montesano, P. Hainaut, A.-M. Camus, G. Kirk et D.M. Parkin; avec le concours de C. Brechot, Paris (France); J.J. Goedert, Bethesda, MD (EUA); C. Trepo et P. Merle, Lyon (France); C.P. Wild, Leeds (RU); et Y.-R. Zhu, Qidong (Chine)

Les gammes de mutations du gène p53 dans le CHC diffèrent considérablement selon

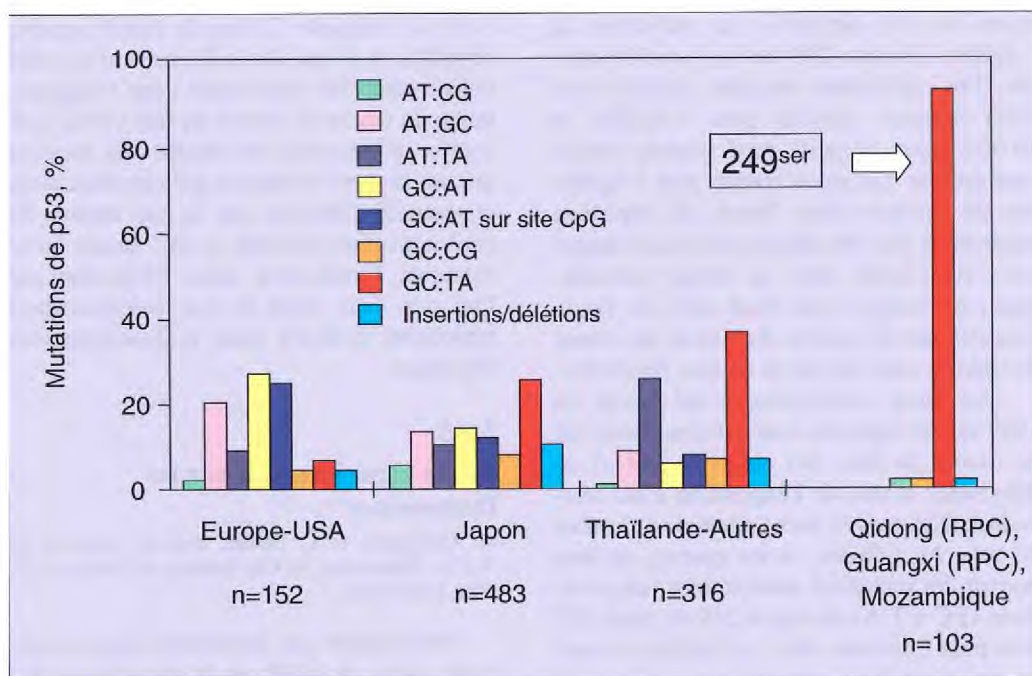


Figure 19. Mutation de *p53* au codon 249 dans le CHC associé à une exposition au virus de l'hépatite B et à l'aflatoxine B₁.

Une mutation sélective par transversion G à T au codon 249 (AGG→AGT, arginine en sérine) a été identifiée comme mutation « point chaud » pour le CHC. Cette mutation est absente dans les pays où l'exposition à l'aflatoxine B₁ est faible et sa fréquence augmente avec le niveau d'exposition à cette aflatoxine B₁.

D'après Montesano *et coll.*, (1997) *J. Natl Cancer Inst.*, **89**, 1844–1851

les régions du monde, reflétant probablement des différences d'étiologie. Notamment, une prévalence élevée de mutations au codon 249 s'observe chez les malades atteints de CHC des régions où l'exposition à l'aflatoxine B₁ est élevée (Figure 19).

Dans le cadre de l'Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie (Section 5.1.1), l'ADN libre circulant dans le plasma des patients atteints de CHC et de cirrhose en Gambie a été analysé à la recherche d'une mutation de *p53* au codon 249^{ser}. Cette mutation a été décelée chez 40% des cas de CHC environ. Aucune mutation de ce type n'a été décelée dans le plasma des patients atteints de CHC en Europe [237]. Une étude semblable menée dans une autre population à haut risque de CHC à Qidong (Chine) est en cours (Section 3.3.3). L'utilisation de ces

marqueurs et d'autres marqueurs génétiques dans l'ADN présent dans le sérum ou le plasma devrait faciliter la mise en œuvre d'études épidémiologiques moléculaires au sein de la population sur l'étiologie du CHC et sur l'interaction entre l'infection à VHB et d'autres facteurs de risque.

3.3.7

Mutations de la β -caténine dans l'hépatocarcinome humain associé à une infection par le VHC

H. Huang, A. Sankila, B.M. Mahler-Araujo, H. Ohgaki; avec le concours de H. Fujii et M. Matsuda, Yamanashi (Japon); et G. Cathomas, Zurich (Suisse)

Les mécanismes moléculaires opérant dans le développement du CHC demeurent mal compris. Il a récemment été découvert

que la β -caténine, un des éléments-clés de la voie de signalisation Wnt, était mutée dans près de 20% des CHC. Dans cette étude, nous avons examiné les mutations de la β -caténine et de l'*APC* dans 22 CHC associés à une infection à VHC, par analyse du polymorphisme de conformation monobrin et séquençage direct de l'ADN. On a trouvé des mutations de la β -caténine dans 9 cas (soit 41%), mais aucune de *APC*. L'analyse immunohistochimique a révélé une accumulation nucléaire de la protéine β -caténine dans les 9 tumeurs portant une mutation dans ce gène, et dans deux autres tumeurs n'ayant pas cette mutation. Ces résultats laissent penser que l'activation de la voie de signalisation Wnt par la mutation de la β -caténine contribue de façon importante à la cancérogenèse hépatocellulaire associée à l'infection à VHC [202].

3.3.8

Expression d'enzymes hépatiques cancérogène-métabolisantes chez les souris transgéniques porteuses du VHB portant des lésions hépatiques

I. Chemin et H. Ohgaki; avec le concours de F.V. Chisari, La Jolla, CA (EUA); et C.P. Wild, Leeds (RU)

Pour évaluer l'éventuelle modulation des enzymes cancérogène-métabolisantes par rapport à l'infection chronique par le VHB, nous avons examiné si les taux d'enzymes

sont altérés en association avec l'expression du gène du VHB seul ou seulement lorsque cette expression est associée à l'induction de lésions hépatiques. Nous avons étudié quatre lignages de souris transgéniques porteuses du VHB, qui expriment le transgène codant pour la grande protéine d'enveloppe (AgHBs) à différents niveaux. Ces lignages montrent des lésions hépatiques associées qui progressent avec l'âge et sont positivement corrélées au degré d'accumulation d'AgHBs dans les hépatocytes. La modulation des taux de cytochrome P450 et de glutathion S-transférase (GST α et π) intervenant dans le métabolisme des cancérogènes a été examinée par analyse immunohistochimique. Si l'on observe une augmentation de l'intensité de coloration des P450s 1a et 2a5 dans les lignages exprimant des quantités cytopathogènes d'AgHBs, il n'y avait que peu ou pas de changements du tout pour les autres lignages. La coloration par des anticorps dirigés contre la GST π cytosolique a révélé une augmentation chez les souris les plus âgées, mais aucune altération majeure n'a été observée pour la GST α . Ces résultats laissent penser qu'une lésion hépatocellulaire induite par accumulation d'antigènes dirigés contre le VHB peut amener l'induction de certaines enzymes cancérogène-métabolisantes; ceci peut constituer un mécanisme d'interaction entre les virus et les substances chimiques dans l'hépatocarcinogénèse [108].

3.4 Cancer du col utérin

Le cancer du col utérin est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme. L'association est très forte entre le virus du papillome humain (VPH) et le cancer du col utérin, indépendamment d'autres facteurs de risque, et cohérente et régulière dans plusieurs pays. Cette association est forte non seulement avec les types de VPH les plus fréquents (VPH 16 et 18), mais également avec des types moins prévalents (VPH 31,

33, 45, 52, 58, 59). Les données portant sur les co-facteurs influençant la progression entre l'infection persistante par le VPH et le cancer invasif du col et sur la prévalence des types de VPH chez les femmes atteintes de cancer du col utérin et chez les femmes normales sont en cours de recueil et fourniront les informations de fond essentielles pour l'organisation de stratégies préventives à

l'aide des vaccins anti-VPH qui sont en cours de développement (Section 5.1.4).

Plusieurs articles d'analyse sur le VPH et le cancer du col ont été publiés [60, 61, 194].

3.4.1

Etudes cas-témoins du cancer du col utérin en Espagne et en Colombie

N. Muñoz, J. Smith, R. Herrero et A. Arslan; avec le concours de N. Ascunce, Pampelune (Espagne); F.X. Bosch, X. Castellsagué, S. de Sanjosé et P. Viladiu, Barcelone (Espagne); K. Cho, Ann Arbor, Michigan (EUA); M. Gili, Séville (Espagne); L.C. Gonzalez, Salamanque (Espagne); I. Izarzugaza, Vitoria-Gasteiz (Espagne); C. Martos et P. Moreo, Saragosse (Espagne); C. Navarro et M.J. Tormo, Murcie (Espagne); J. Schlehofer et K. Erles, Heidelberg (Allemagne); K.V. Shah et R. Daniel, Baltimore, MD (EUA); et L. Tafur, Cali (Colombie)

Les virus associés aux adénovirus ont été proposés comme facteurs protecteurs potentiels contre le cancer du col utérin en raison de leur activité anti-oncogène. Pour explorer cette hypothèse, les anticorps dirigés contre le virus associé aux adéno-virus de type 2 (AAV-2) ont été dosés par ELISA dans le sérum sélectionné de façon aléatoire de 109 malades atteintes de cancer invasif du col, de 100 témoins au sein de la population appariés pour l'âge aux cas invasifs, 77 malades atteintes de cancer du col utérin *in situ* (CIS) et 100 témoins hospitaliers appariés pour l'âge aux cas *in situ*. La prévalence des anticorps de classe IgG dirigés contre l'AAV-2 dans ces quatre groupes était de 74%, de 80%, de 87% et de 89% respectivement.

La séropositivité pour l'AAV-2 n'était pas associée de façon significative au risque de carcinome *in situ*. Cependant, lorsque les cas de cancer invasif étaient comparés aux témoins ou au CIS, on observait une tendance à la baisse du risque de cancer du col utérin parallèlement à une augmentation du titre d'IgG, ce qui soutient l'hypothèse selon laquelle l'AAV-2 est un facteur protecteur potentiel pour les cancers du col induits par le VPH. Ce résultat reste cependant à confirmer.

La recherche de l'ADN du VPH a été réalisée dans les cellules cervicales recueillies au cours du suivi des femmes témoins VPH-positives et VPH-négatives ainsi que chez leur mari. Un tiers seulement des sujets ont pu être suivis dix ans après inclusion dans l'étude originale. Seuls 6% des hommes et aucune des femmes positives pour l'ADN du VPH au départ étaient encore positifs pour l'ADN du VPH 10 ans plus tard.

Trois femmes de Colombie (deux positives pour le VPH 16 à l'origine et une négative pour le VPH) ont été diagnostiquées avec une néoplasie cervicale intraépithéliale de grade I (NCI-I) 10 ans plus tard, mais aucune n'a été diagnostiquée avec des lésions de haut grade ou un cancer du col utérin.

Au total, 200 biopsies congelées de cancers invasifs d'Espagne et de Colombie ont été analysées à la recherche d'altérations du gène Fhit (Fragile Histidine Triad) gène suppresseur de tumeur candidat, et dans d'autres gènes pour étudier leur rôle dans la pathogenèse et le pronostic du cancer du col utérin. La moitié des biopsies ont été considérées comme convenant aux études génétiques. Une analyse immunohistochimique est en cours pour évaluer l'expression du Fhit et pour corrélérer ses résultats à l'issue clinique.

Un ADN génomique de poids moléculaire élevé a été isolé à partir d'un ensemble de sections congelées de 33 tumeurs. 26 tumeurs ayant suffisamment d'ADN ont été évaluées par Southern blot à la recherche d'un nombre accru de copies du *c-myc*, de l'*HER2/neu* et de l'*EGFR*. Une seule tumeur a montré un nombre élevé de copies (amplification) d'un de ces gènes (*c-myc*). Le reste a montré des changements laissant penser à un gain de copies faible.

3.4.2

Etude cas-témoins multicentrique du cancer du col utérin

N. Muñoz, R. Herrero, J. Smith et A. Arslan; avec le concours de M. Almonte et E. Caceres, Lima (Pérou); R. Ashley, Seattle, WA (EUA); F.X. Bosch et X.

Castellsagué, Barcelone (Espagne); N. Chaouki, Rabat (Maroc); S. Chichareon, Hat-Yai (Thaïlande); P. Coursaget, Tours (France); J. Eluf-Neto et C. Murta, São Paulo (Brésil); D. Hammouda, Alger (Algérie); C. Nglangel, Manille (Philippines); R. Peeling, Winnipeg (Canada); P.A. Rolón, Asunción (Paraguay); T. Rajkumar, Madras (Inde); M. Santamaria, Pampelune (Espagne); et J. Walboomers, Amsterdam (Pays-Bas)

Cette étude examine le rôle de types particuliers de VPH ainsi que d'autres cofacteurs dans l'étiologie du cancer du col utérin. Les études cas-témoins sont terminées en Algérie, au Brésil, en Inde, au Mali, au Maroc, au Paraguay, au Pérou, aux Philippines et en Thaïlande, outre celles menées en Espagne et en Colombie (voir supra). Les principaux résultats du Brésil, de Colombie, du Maroc [103], du Paraguay [400], des Philippines [323], d'Espagne et de Thaïlande [110] ont été publiés. Pour les études en Algérie et au Pérou, chacune comprenant 200 cas et 200 témoins, les tests de détection de l'ADN du VPH n'ont pas encore été réalisés.

Le sérum des cas et des témoins au Brésil a été examiné à la recherche d'anticorps dirigés contre les particules d'aspect viral (PAV) semblables au VPH 16 par dosage ELISA. La prévalence chez les cas était de 47% et de 24% chez les témoins. Cette prévalence était plus élevée chez les femmes positives pour l'ADN du VPH 16 (54%) que chez celles positives pour d'autres types de VPH (37%) ou négatives pour le VPH (45%), mais les différences n'étaient pas statistiquement significatives. Chez les cas et les témoins, les anticorps dirigés contre les PAV de VPH 16 étaient associés à un nombre plus important de partenaires sexuels sur la vie entière, et chez les témoins, l'âge était inversement associé à la réactivité aux PAV du VPH 16 [492].

Au Mali, au Paraguay et au Pérou, la prévalence globale de l'ADN du VPH chez les cas de cancer du col utérin était de 92%, de 97% et de 95%, respectivement, et chez les témoins était de 33%, 23% et 18%, respectivement. Le tableau des associations de risque avec les types de VPH et leurs

cofacteurs était semblable à celui observé au Brésil, au Maroc, aux Philippines et en Thaïlande. Le VPH 16 était de façon nette le type prédominant chez les malades, suivi par le VPH 18. Au Mali et au Paraguay, le VPH 45 était le troisième type viral le plus fréquent, tandis qu'au Pérou, il s'agissait du VPH 31. Des associations significatives ont été trouvées avec le risque de cancer du col utérin pour les VPH de type 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56 et 58.

A la lumière d'un précédent rapport, on a étudié l'éventuel rôle des polymorphismes du gène p53 au codon 79, à l'aide d'ADN prélevé sur des échantillons plasmatiques de 120 cas et 120 témoins au Pérou. Une augmentation non significative du risque de cancer du col utérin a pu s'observer chez les femmes homozygotes pour l'allèle arginine par rapport aux femmes homozygotes pour l'allèle proline. Une augmentation semblable du risque a également été trouvée lorsque les femmes hétérozygotes étaient comparées aux femmes homozygotes pour l'allèle proline. Ces résultats étaient semblables lorsque l'analyse était limitée aux femmes positives pour le VPH.

Une analyse d'ensemble comprenant 2000 cas et 2000 témoins environ, tirée de toutes les études, sauf celles concernant l'Algérie et l'Inde, est en cours. La prévalence globale de l'ADN du VPH chez les cas comme chez les témoins est résumée à la Figure 20. Chez les malades, cette prévalence va de 75% en Espagne et en Colombie à 90-97% dans les autres pays. Les prévalences plus faibles constatées en Espagne et en Colombie sont dues à une sensibilité plus faible des premières versions du test. Les spécimens classés à l'origine comme négatifs pour le VPH ou comme portant un type de VPH non caractérisé sont en cours de réévaluation. Chez les femmes témoins, il y a une corrélation positive entre la prévalence du VPH et le risque de cancer du col utérin dans le pays respectif. Ainsi, les femmes témoins d'Amérique latine et des pays

africains ayant le risque le plus élevé de cancer du col utérin ont la prévalence de VPH la plus élevée, tandis que l'Espagne enregistre la prévalence de VPH la plus faible et le plus faible risque de cancer du col utérin. Les Philippines ont une situation intermédiaire pour l'incidence de cancer du col utérin comme pour la prévalence du VPH.

Les types de VPH les plus fréquents chez les 2000 cas de cancer du col étaient : le VPH 16 (59%), le VPH 18 (12%), le VPH 45 (5%) et le VPH 31 (4%). Dans les quatre pays d'Amérique latine, les cinq types de virus les plus fréquents étaient les VPH 16, 18, 31, 45 et 33, dans les deux pays africains il s'agissait des VPH 16, 18, 45, 31 et 58 et dans les deux pays asiatiques, il s'agissait des VPH 16, 18, 45, 52 et 58. Des associations très fortes (RRA de 16–200) ont été notées pour le carcinome épidermoïde et les types de virus 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59.

Dans l'adénocarcinome, les VPH 16, 18 et 45 étaient aussi les types les plus fréquents, mais le VPH 18 s'est trouvé aussi fréquemment que le VPH 16.

Les sérums des études menées au Brésil et aux Philippines ont été testés à la recherche de *C. trachomatis* et d'infection par le VHS-2 chez 515 cas et 552 témoins. La prévalence des anticorps dirigés contre *C. trachomatis*, par test de micro-immunofluorescence, était de 47% chez les cas et de 22% chez les témoins. Les premiers résultats, pour tous les sujets et pour les cas positifs pour le VPH ainsi que les témoins, indiquent que *C. trachomatis* peut être un cofacteur du VPH dans l'étiologie du cancer du col utérin. Nous procédons à de nouvelles analyses multivariées pour éliminer d'autres facteurs de confusion potentiels. La prévalence des anticorps dirigés contre le VHS-2 spécifiques du type était de 37% chez les cas et de 20% chez les témoins. Les premiers résultats indiquent que le VHS-2 peut être un cofacteur significatif du VPH aux Philippines mais pas au Brésil.

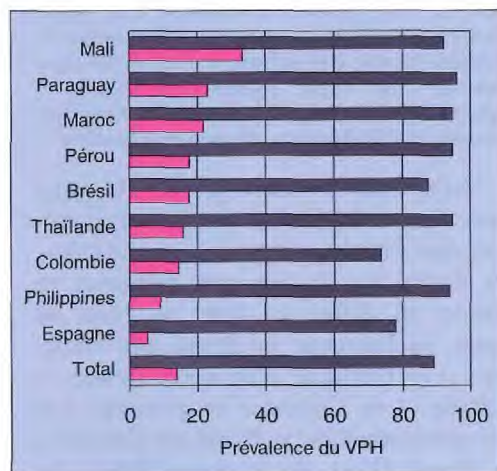


Figure 20. Prévalence du VPH chez les cas de cancer du col utérin (■) et les témoins (■)

3.4.3

Enquête internationale sur la prévalence des marqueurs du VPH dans les biopsies du cancer du col utérin et dans le sérum des malades

N. Muñoz, R. Herrero et A. Arslan; avec le concours de F.X. Bosch, V. Moreno, Ll. M. Puig Tintoré, Barcelone (Espagne); A. Alihonou, Cotonou (Bénin); S. Bayo, Bamako (Mali); H. Cherif Mokhtar, Sétif (Algérie); S. Chichareon, Hat-Yai (Thaïlande); A. Daudt, Porto Alegre (Brésil); E. de los Rios, Panama (Panama); P. Ghadirian, Montréal (Canada); J.N. Kitinya, Dar es Salaam (Tanzanie); M. Koulibaly, Conakry (Guinée); C. Ngelangel, Manille (Philippines); J. Peto, Londres (RU); J. Rios-Dalenz, La Paz (Bolivie); Sarjadi, Semarang (Indonésie); M. Schiffman, Bethesda (EUA); A. Schneider, Jena (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); W. Zatonski, Varsovie (Pologne); K.V. Shah et R. Daniel, Baltimore (EUA); M. Manos, Oakland, CA (EUA); M. Jacobs et J. Walboomers, Amsterdam (Pays-Bas); et C. Wheeler, Albuquerque, NM (EUA)

Une enquête internationale de prévalence des marqueurs du VPH a été réalisée sur plus de 1000 spécimens tissulaires de cancer invasif du col en provenance de 22 pays différents. La première analyse à base ACP a révélé une positivité globale pour l'ADN du

VPH de 93%, à l'aide d'amorces qui ciblent les séquences L1 du VPH (ACP MY09/11). Les dosages sérologiques des PAV du VPH 16 E6 et E7 ont été réalisés sur 49 cas de cancer du col utérin tout d'abord classés comme négatifs pour l'ADN du VPH et l'on a découvert que 48 cas étaient en fait positifs pour l'ADN du VPH. Aucune différence significative n'a été mise en évidence dans la prévalence des anticorps dirigés contre les protéines VPH 16 entre les cas positifs pour l'ADN du VPH et les cas tout d'abord classés comme négatifs, ce qui vient étayer les résultats précédents indiquant qu'il s'agissait de faux négatifs pour l'ADN du VPH. Ainsi, des dosages réalisés à partir d'ACP utilisant des amorces plus sensibles ciblant les régions L1, E1 et E7 ont été réalisés. Les biopsies congelées des spécimens classées au départ comme négatives pour l'ADN du VPH ont été soumises à une évaluation histologique et à des dosages ACP du VPH. Ces nouveaux dosages ont accru la positivité pour l'ADN du VPH à 99,7%, ce qui laisse penser que les cancers du col utérin négatifs pour le VPH sont extrêmement rares, voire inexistant [547].

La variation de séquence intratypique de 13 types du VPH (16, 18, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 59, 68, 73 et type nouveau) a fait l'objet d'une étude. Les corrélats épidémiologiques de ces variants sont en cours d'étude.

Pour examiner les facteurs pronostiques du cancer du col utérin, 1281 cas de cette étude et de certaines des études cas-témoins multicentriques (Section 3.4.2) ont été suivis pour la survie. Les résultats préliminaires indiquent que le type de VPH n'est pas un prédicteur de récurrence tumorale ou de survie; le stade clinique et le protocole de traitement en sont les principaux déterminants. Ces résultats confirment nos observations précédentes réalisées en Espagne et en Colombie.

3.4.4

Comparaison de deux méthodes de prélèvement sur le col utérin sain pour l'estimation de la prévalence de l'ADN du VPH

N. Muñoz; avec le concours de S. Chichareon, Hat-Yai (Thaïlande); S. de Sanjosé, F.X. Bosch, L. Balaguero, M.J. Pla, B. Lloveras et E. Condom, Barcelone (Espagne); C. Ngelangel, Manille (Philippines); et J. Walboomers, Amsterdam (Pays-Bas)

Pour apprécier l'importance du type de spécimen dans la détermination de la prévalence de l'ADN du VPH, une étude de validation a été réalisée. Des raclages et des biopsies cervicales ont été recueillies en Espagne, aux Philippines et en Thaïlande sur 331 femmes à cytologie normale et qui avaient fait l'objet d'une hystérectomie pour des raisons autres qu'un cancer du col utérin. Ces femmes, après avoir donné leur consentement éclairé, ont fourni 992 échantillons cellulaires et 1324 échantillons biopsiques au moment de la chirurgie; trois raclages cervicaux consécutifs ont été réalisés, ainsi que quatre spécimens biopsiques, dans les quatre quadrants du col utérin. Tous les raclages et 103 des spécimens biopsiques ont été testés à la recherche du VPH par test électro-immunologique ACP à l'aide d'une amorce générale (GP5+/bio6+). Des tests spécifiques par type ont été réalisés pour 14 types de VPH. La prévalence de l'ADN du VPH était de 6,3% dans les cellules cervicales. Sur les 19 échantillons positifs pour le VPH dans les raclages, 17 ont été confirmés dans les spécimens biopsiques. Cet accord, mesuré par statistique Kappa était de 0,90 ($p < 0,001$). La concordance de détection de l'infection par le VPH entre les raclages et les spécimens biopsiques était de 97,5%, et la concordance du classement des échantillons comme négatifs était de 94,4%. Ces résultats indiquent que chez les femmes n'étant pas atteintes de cancer du col utérin, les taux de détection de l'ADN du VPH ne varient pas si les cellules exfoliées ou les spécimens biopsiques aléatoires sont utilisés comme

spécimens primaires. Les programmes de dépistage basés sur des techniques de détection de l'ADN du VPH hautement sensibles dans les raclages de cellules doivent anticiper une sous-détection minimale [129].

3.4.5

Etude de cohorte sur le VPH, la contraception hormonale et la néoplasie cervicale

N. Muñoz, R. Herrero et A. Arslan; avec le concours de O. Meirik, Genève (Suisse); H. Posso, C. Camargo, C. Molina et O. Orozco, Bogotá (Colombie); K. Shah, Baltimore, MD (EUA); et J. Walboomers, A. van den Brule et M. Molano, Amsterdam (Pays-Bas)

Cette étude de cohorte a été lancée en novembre 1993 pour étudier l'histoire naturelle de l'infection par le VPH et notamment pour identifier les déterminants de la progression vers l'infection persistante par le VPH et la néoplasie cervicale. On s'intéresse tout particulièrement au rôle de la contraception hormonale comme prédicteur de la progression chez les femmes infectées. Quelque 2140 femmes consultant plusieurs centres de santé à Bogotá (Colombie), ont été recrutées. Les entretiens personnels portant sur les facteurs de risque ainsi que les examens gynécologiques sont réalisés lors de l'entrée dans l'étude et au cours des examens de suivi tous les 6 à 9 mois. Les cellules cervicales sont recueillies pour frottis et détection d'ADN du VPH par les tests basés sur ACP à l'entrée dans l'étude et lors de chaque examen de suivi. L'observance de ces visites de suivi s'établit entre 83% lors de la première visite de suivi et 40% lors de la cinquième. Au total, 10 400 culots de cellules cervicales ont été collectés jusqu'en août 1999 et 900 femmes (40%) se sont prêtées à cinq examens de suivi, qui se poursuivra jusqu'en décembre 2000.

L'analyse statistique des données recueillies au premier niveau indiquent que les caractéristiques socio-économiques des femmes participant à l'étude étaient semblables à celles signalées dans une enquête démographique réalisée sur un échantillon aléatoire de la population féminine de

Bogotá en 1995. 80% des femmes indiquaient l'utilisation d'une méthode contraceptive quelconque et 46% indiquaient ne jamais utiliser de contraceptifs oraux. 27% des femmes ont indiqué qu'elles avaient fumé au moins une fois dans leur vie; 16% étaient des fumeuses actuelles et 11% des ex-fumeuses. 90% indiquaient avoir subi un frottis au moins une fois.

La prévalence des lésions de l'épithélium malpighien lors de l'examen d'entrée dans l'étude pour les 2122 femmes était de 4,8% (3,8% de bas grade, 0,8% de haut grade). On a diagnostiqué un cancer invasif du col utérin chez cinq femmes (0,2%) lors de l'entrée dans l'étude.

La détection de l'ADN du VPH dans 1400 culots de cellules collectés lors du recrutement a été réalisée à l'aide d'un ELISA à base ACP pour 14 types de VPH à haut risque et 23 types à faible risque. Une prévalence de 16% a été mise en évidence (14% pour les types à haut risque et 2% pour les types à faible risque). La détection de l'ADN du VPH dans les 9000 culots de cellules restants, ainsi que le typage du VPH dans tous ces échantillons, sont en cours. 1300 des spécimens ont été testés à la recherche de *C. trachomatis* à l'aide d'un ELISA à base ACP; 8% d'entre eux étaient positifs. Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre la positivité pour le VPH et positivité pour *C. trachomatis*.

3.4.6

Etude de l'histoire naturelle de la néoplasie cervicale au sein de la population d'une zone d'incidence élevée en Amérique latine : le projet Guanacaste

R. Herrero, A. Arslan et M. Plummer; avec le concours de C. Bratti, A.C. Rodriguez, J. Morales et M. Alfaro, San José (Costa Rica); R. Burk, New York, NY (EUA); M. Hutchinson, Boston, MA (EUA); A. Lörincz, Silver Spring, MD (EUA); et M. Schiffman, A. Hildesheim, M. Sherman et S. Wacholder, Bethesda, MD (EUA)

Une étude sur une cohorte de 10 000 femmes dans la population d'une province à

haute incidence du Costa Rica est en cours, parrainée par le *National Cancer Institute* des États-Unis d'Amérique et le bureau costaricien de sécurité sociale. Cette étude consiste à examiner l'histoire naturelle de l'infection à VPH et de la néoplasie cervicale, et à évaluer de nouvelles techniques de dépistage du cancer du col utérin (cytologie conventionnelle, cytologie à base liquide, cytologie semi-automatique, cervicographie, test de recherche du VPH). Les femmes ont été invitées à y participer dans des consultations locales et ont rempli un questionnaire sur les facteurs de risque. Un examen pelvien a été réalisé, y compris la détermination de l'acidité vaginale et la collecte de cellules pour les différentes techniques de dépistage et la détection du VPH. Les taux de participation étaient supérieurs à 90%.

Une nette augmentation du pH vaginal était associée à une augmentation de l'âge et à la ménopause. L'infection par le VPH et la NCI n'était pas associée au changement de pH [168]. Il a été procédé à la recherche de 40 types de VPH avec un système MY09/MY11 à base ACP. La prévalence globale de l'infection à VPH était de 16%. L'ADN du VPH a été décelé chez 11% des femmes au col utérin sain, chez 73% des femmes ayant une NCI de bas grade, chez 89% des NCI de haut grade et chez 88% des cas de cancers. Chez les femmes ne révélant pas d'anomalies cervicales significatives, la détection du VPH était bimodale, avec un pic initial chez les femmes de moins de 25 ans et un second pic après l'âge de 55 ans, indiquant une réactivation éventuelle des infections à VPH après la ménopause [193].

L'évaluation de la performance de la méthode semi-automatique PapNet de dépistage cytologique sur 7323 femmes indique une sensibilité de 86% pour la NCI de haut grade et pour le cancer, avec une orientation pour colposcopie de 4,3% des sujets [les femmes au diagnostic cytologique de « cellules de l'épithélium malpighien atypique de signification indéterminée » (ASCUS) ou plus sévère] (Figure 21) [474].

La cytologie à base liquide, utilisant la méthode en monocouche ThinPrep sur 8636 femmes, montre une sensibilité de 93% pour les lésions de haut grade et pour le cancer, avec une orientation de 12,7% des sujets pour évaluation colposcopique [207].

Une méthode de dépistage basée sur la détection de l'ADN du VPH, connue sous l'appellation Hybrid Capture II, a été évaluée pour définir le seuil de détection le plus adapté. Une sensibilité analytique de 1,0 pg/ml permettait la détection de 89% des lésions de haut grade et des cancers, avec un taux d'orientation-recours de 12,3% des patientes [459].

Une évaluation semblable de la cervicographie (méthode dans laquelle on prend deux clichés du col utérin après application d'acide acétique : les images sont interprétées par des colposcopistes spécialistes) a mis en évidence une sensibilité de 49% seulement pour les lésions de haut grade ou le cancer, bien que la totalité du petit nombre de cas de cancer ait été décelée par cette méthode [463].

Pour évaluer les défenses immunitaires de la muqueuse locale, des échantillons de mucus cervical ont été collectés sur un groupe de femmes. L'évaluation initiale indique que la collecte de mucus avant la collecte de cellules exfoliées pour le frottis n'affecte pas la qualité des frottis [196]. Une autre étude a permis la validation de l'éponge *Weck-cell* comme méthode reproductible pour la mesure des paramètres immunologiques des sécrétions cervicales [197].

Le rôle potentiel du polymorphisme arg/arg au codon 72 du gène *p53* comme facteur de risque pour la néoplasie cervicale a été étudié mais aucune association n'a pu être mise en évidence [198].

Pour étudier les marqueurs potentiels de la réponse immunitaire au VPH, les taux plasmatiques du récepteur de l'interleukine 2 soluble (SIL-2R), indicateur connu d'une activation immunitaire générale, ont été mesurés chez les cas de lésion cervicale intraépithéliale de bas grade et de haut grade

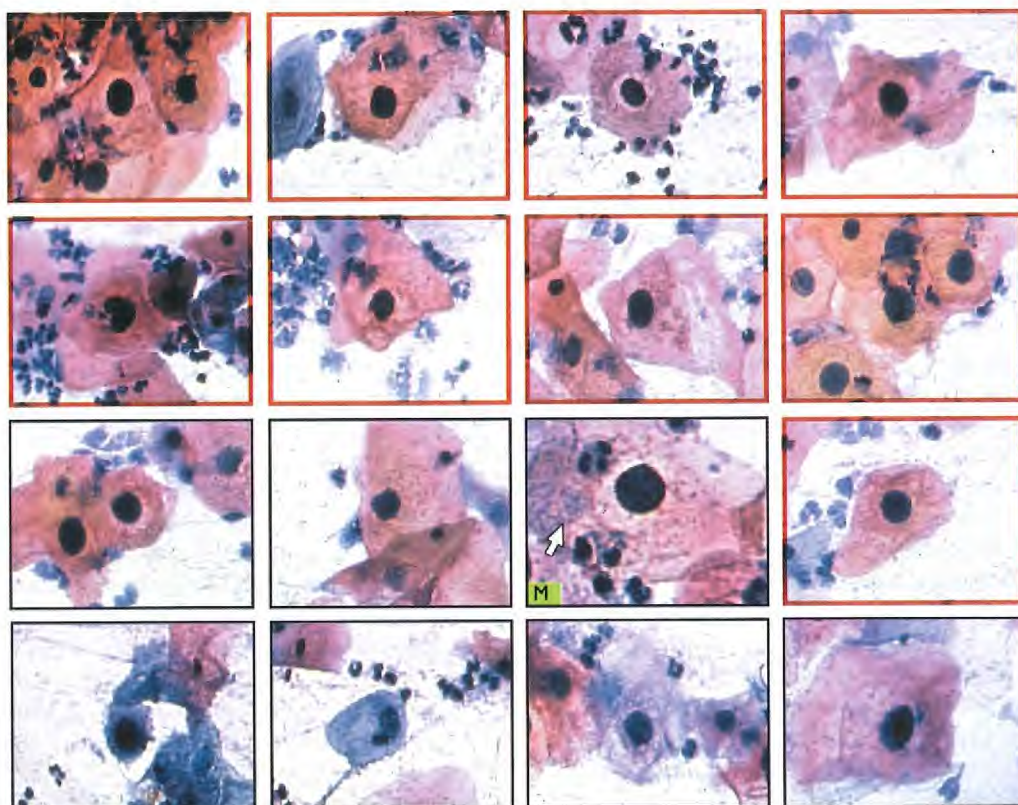


Figure 21. Images de dépistage cytologique semi-automatique sélectionnées par ordinateur (*Papnet*).

et comparés aux mêmes taux dans un groupe témoin. Les taux de SIL-2R augmentaient dans l'ordre témoins < lésions de bas grade ~ lésions de haut grade < cancers, indiquant que ce marqueur augmente en réaction à l'infection à VPH ou à l'invasion cancéreuse, mais n'est pas lié à la progression pathologique chez les femmes ayant une maladie de bas grade [514].

3.4.7

Enquêtes de prévalence de l'infection à VPH dans des zones d'incidence élevée et d'incidence faible de cancer du col utérin

R. Herrero et N. Muñoz; avec le concours de P.T.H. Ahn, Hanoi (Viet Nam); M. Almonte, Lima (Pérou); P. Coursaget, Tours (France); S. de Sanjosé, Barcelone (Espagne); N.T. Hieu, Ho Chi Minh Ville (Viet Nam);

E. Lazcano, Cuernavaca (Mexique); E. Matos et G. Amestoy, Buenos Aires (Argentine); H. Posso, Bogotá (Colombie); R. Prado, Santiago (Chili); J.W. Sellors, Hamilton (Canada); K.V. Shah, Baltimore, MD (EUA); H.R. Shin, Pusan (République de Corée); S. Sukvirach, Bangkok (Thaïlande); J.O. Thomas, Ibadan (Nigéria); et J. Walboomers, Amsterdam (Pays-Bas)

Pour se préparer aux essais de phase III de vaccins anti-VPH actuellement en cours de développement, nous étudions la prévalence de l'infection selon les groupes d'âge et ses corrélats immunologiques dans différentes régions géographiques, en menant à bien une série d'enquêtes dans des échantillons aléatoires stratifiés par âge de la population féminine dans des régions affectées par différents taux d'incidence de cancer du col utérin. Une série de facteurs liés au mode de vie (comme le comportement sexuel

et reproducteur, l'utilisation de contraceptifs, le tabagisme, la consommation d'alcool, les antécédents de dépistage par frottis cervical) et les marqueurs d'une exposition passée ou actuelle à d'autres maladies sexuellement transmissibles sont actuellement en cours d'évaluation. Dans chaque centre participant, environ 1100 femmes sont recrutées, ce qui devrait permettre d'inclure 100 sujets dans chacune des 11 catégories d'âge. Les sujets qui acceptent de participer répondent à un entretien sur les facteurs comportementaux; un examen pelvien est réalisé et des cellules cervicales sont collectées pour évaluation cytologique et recherche du VPH. Cette étude est terminée à Hanoï et Ho Chi Minh Ville (Viet Nam); à Lampang (Thaïlande); à Concordia (Argentine); dans l'Etat de Morelos (Mexique); et à Barcelone (Espagne). Les travaux de terrain se poursuivent à Hat-Yaï (Thaïlande) et à Ibadan (Nigéria), et des projets sont faits pour élargir l'étude à Pusan (République de Corée), à Santiago (Chili) et au Pérou (Figure 23). Les données de base de nos études de cohorte au Costa Rica et à Bogotá (Colombie) (voir supra) sont également disponibles pour cette série.

Des enquêtes de prévalence chez les hommes, dont le protocole est semblable à celui des études menées chez les femmes en sont au stade de projet, et l'étude du Pérou comprendra aussi bien des hommes que des femmes. Une étude pilote menée parmi les appelés du contingent à Cuernavaca (Mexique) a tout d'abord indiqué que les spécimens d'urine ne pouvaient pas être utilisés pour la détermination du statut VPH génital chez les hommes, la plupart des spécimens collectés étant négatifs pour la β -globuline, un marqueur de la validité des lames pour amplification ACP. Cependant, ceci peut s'expliquer par la présence d'inhibiteurs spécifiques de la réaction ACP dans l'urine. Des travaux supplémentaires sont en cours pour éliminer ces inhibiteurs.

La recherche de l'ADN du VPH par ACP dans les échantillons est en cours et les

anticorps dirigés contre les PAV L1 des types 16, 18 et 31 du VPH sont en cours de mesure.

Dans les premières analyses des données portant sur 1350 femmes de l'Etat de Morelos (Mexique), la prévalence globale du VPH était de 13% et était élevée chez les femmes âgées de moins de 25 ans, déclinait jusqu'à 45 ans mais augmentait de nouveau avec l'âge suivant une courbe semblable à celle mise en évidence dans la cohorte de Guanacaste (Section 3.4.6). Ceci laisse penser que les infections latentes peuvent être réactivées chez les femmes plus âgées.

Pour l'enquête menée à Concordia (Argentine), la recherche de l'ADN du VPH sur 1037 raclages cervicaux a révélé une prévalence globale du VPH de 19,5% (14% pour les types de VPH à haut risque et 5,5% pour les types à faible risque). La prévalence des anticorps dirigés contre les PAV montre une forte corrélation avec le comportement sexuel pour les VPH 16, 18 et 31 (Figure 22). Les taux d'anticorps augmentent d'abord avec l'âge, puis diminuent ultérieurement. Tous les sujets ont subi une colposcopie. L'étendue de l'ectopie cervicale était fortement et inversement corrélée à l'âge et également inversement corrélée au nombre d'années depuis la dernière naissance et au

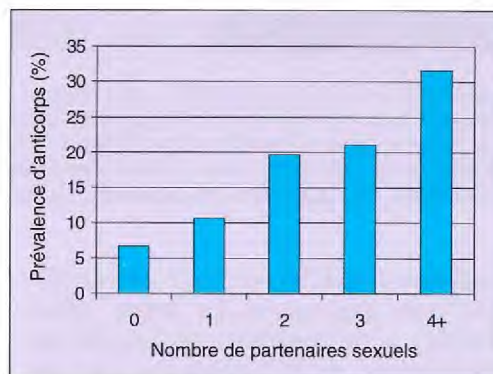


Figure 22. Taux d'anticorps dirigés contre les PAV VPH-16, par nombre de partenaires sexuels, à Concordia (Argentine)



Figure 23. Enquêtes de prévalence de l'infection par le VPH. a) Organiser la logistique de l'enquête de prévalence du VPH à Concordia (Argentine). b) Sélection d'un échantillon aléatoire à partir des listes de population clinique à Lampang (Thaïlande). c) Expliquer l'étude à d'éventuelles participantes au Nigéria. d) Interview d'une participante à Hanoï (Viet Nam). e) Prise de sang sur une participante au Nigéria. f) Traitement des spécimens biologiques en Thaïlande

tabagisme actuel. En outre, une forte corrélation entre l'ectopie et les frottis inflammatoires a été observée. Une analyse des déterminants de la participation au programme de dépistage par frottis et par mammographie ainsi que les déterminants du tabagisme est en cours.

Au Nigéria, l'étude est menée à Idikan, quartier pauvre à prédominance musulmane d'Ibadan. Les travaux de terrain ont démarré en avril 1999, et 3500 femmes de plus de 10 ans d'âge ont été recrutées et ont terminé la partie initiale du questionnaire sur les questions générales et non sensibles. Au

mois d'août 1999, 800 des femmes recrutées environ s'étaient rendues dans une consultation locale pour terminer l'entretien et subir un examen gynécologique, au cours duquel les cellules cervicales et un échantillon sanguin ont été recueillis. L'inspection visuelle après application d'acide acétique est en cours d'évaluation comme méthode de dépistage simplifié pour la néoplasie cervicale de haut grade et le cancer (Section 5.4.2). Les travaux de terrain devraient être terminés début 2000.

3.4.8

Tendances chronologiques du cancer du col utérin

A.P. Vizcaino, N. Muñoz et D.M. Parkin; avec le concours de F.X. Bosch et V. Moreno, Barcelone (Espagne)

Les tendances chronologiques de l'incidence du cancer du col utérin par type histologique ont été examinées, à l'aide des données fournies par 60 registres du cancer réunissant 32 populations déterminées dans 25 pays différents, entre 1973 et 1991, et ayant été apportées à deux volumes consécutifs au moins de *Cancer Incidence in Five Continents*.

Tous les cas de cancer du col utérin ont été classés par type histologique selon les codes de la CIM-O, selon la distribution faite par chaque registre.

Trois composants de la tendance de l'incidence ont été étudiés : l'âge, la période calendaire du diagnostic et la cohorte de naissance. Des modèles ont été élaborés en aplanissant les différents effets avec des polynômes de façon graduelle. Deux taux d'incidence cumulés pour les tranches d'âge 25–49 ans et 50–74 ans ont été calculés à partir du modèle qui décrivait les données au mieux.

Le principal résultat était une augmentation significative de l'incidence de l'adénocarcinome chez les femmes jeunes dans certaines populations aux États-Unis d'Amérique (Blanches), en Australie, en Nouvelle-Zélande (non-Maori), au Danemark, en Suède, en Slovénie, en Slovaquie et au Japon (Osaka) et dans la population chinoise de Singapour, en dépit d'une diminution simultanée des carcinomes épidermoïdes [541, 542]. Ceci concorde avec une augmentation sous-jacente du risque de ces deux types histologiques, mais aussi avec une prévention moins efficace des adénocarcinomes par dépistage conventionnel.

Une augmentation des deux types histologiques chez les femmes jeunes a été observée en Angleterre, en Ecosse, en Slovénie et en Slovaquie. Cependant, pour l'Angleterre et l'Ecosse, dans la cohorte des femmes les plus jeunes (nées dans les années 60), l'incidence des carcinomes épidermoïdes semble avoir commencé à décroître.

3.5 Tumeurs cérébrales

Les tumeurs cérébrales sont des cancers relativement rares, mais qui posent une difficulté clinique particulière, en raison de leur incidence fréquente chez les enfants et de leur pronostic généralement sombre. En dépit d'avancées importantes de l'épidémiologie, la seule exposition qui soit associée sans aucun doute possible à l'évolution des tumeurs cérébrales chez l'homme demeure la radiothérapie aux rayons X. Des tumeurs du système nerveux surviennent aussi dans un

certain nombre de syndromes cancéreux héréditaires, y compris les mutations de la lignée germinale de *p53*. Les projets épidémiologiques mis à part, les études au CIRC s'intéressent tout particulièrement à l'identification d'altérations génétiques acquises de façon séquentielle dans l'évolution et la progression des tumeurs astrocytaires de l'encéphale et à leur rapport au phénotype histologique et à la survie des patients.

3.5.1

Tumeurs cérébrales chez l'adulte

J. Little et R. Saracci; avec le concours de A. Ahlborn, Stockholm, (Suède); M. Blettner, B. Schlehofer et J. Wahrendorf, Heidelberg (Allemagne); P. Boyle, Milan (Italie); N.W. Choi et E. Kliever, Winnipeg (Canada); S. Cordier, Paris (France); R. Gurevicius, Vilnius (Lituanie); G. Howe, New York (EUA); J. McNeil, Melbourne (Australie); F. Ménégoz, Meylan (France); B. Modan, Tel Hashomer (Israël); S. Preston-Martin, Los Angeles, CA (EUA); et P. Ryan, Adelaide (Australie)

Les données ont été recueillies sur tous les cas de tumeurs cérébrales récemment diagnostiquées dans neuf centres répartis dans sept pays au cours de la période 1984-1992 ainsi que sur les témoins pris dans la population. Les données ont été obtenues sur un total de 1238 cas de gliomes, 412 cas de méningiomes et plus de 2500 témoins. L'analyse combinée a révélé qu'il y avait un risque élevé de méningiome chez les hommes associés à des antécédents signalés de traumatismes crâniens. Ceci n'était pas statistiquement significatif et l'ampleur du risque décroissait si l'on ne considérait que les traumatismes crâniens graves. Peu d'indications venaient étayer une éventuelle association entre le gliome et les traumatismes crâniens ou entre les traumatismes crâniens et les méningiomes chez les femmes. On n'a découvert aucune association entre le méningiome et des antécédents médicaux. Des associations inverses sont apparues entre les gliomes et les maladies allergiques (soit combinées, soit l'asthme, l'eczéma et d'autres considérées séparément) et des antécédents de maladies infectieuses. Comme dans certaines autres études, il existait une association positive entre l'épilepsie et le gliome, mais la possibilité que l'épilepsie fût un symptôme précoce du gliome ne pouvait pas être exclue.

3.5.2

Tumeurs cérébrales chez l'enfant

J. Little et R. Saracci; avec le concours de P. Boyle, Milan (Italie); N.W. Choi et E. Kliever, Winnipeg (Canada); S. Cordier, Paris (France); G. Filippini, Milan (Italie); R. Gurevicius, Vilnius (Lituanie); E.A. Holly,

San Francisco (EUA); M. McCredie, King's Cross (Australie); B. Modan, Tel Hashomer (Israël); B. Mueller, Seattle (EUA); R. Peris-Bonet, Valence (Espagne); et S. Preston-Martin, Los Angeles, CA (EUA)

Les données ont été recueillies sur un total de 1218 cas et 2223 témoins dans neuf centres répartis dans sept pays différents. L'analyse combinée laisse penser que la prise d'une supplémentation vitaminique par la mère pendant au moins deux trimestres au cours de la grossesse index est inversement associée aux tumeurs cérébrales de l'enfant, avec une tendance à la diminution du risque plus cette prise était longue [383, 384]. L'effet ne variait pas selon l'histologie et s'observait pour une supplémentation au cours de la grossesse plutôt que durant le mois précédant la grossesse ou au cours de l'allaitement. Ce résultat est en grande partie imputable aux données en provenance des centres des Etats-Unis d'Amérique, où la plupart des mères prenaient une supplémentation vitaminique au cours de la grossesse. Il y avait un risque accru de tumeurs cérébrales chez l'enfant associé à une utilisation (selon anamnèse) de gaz anesthésique inhalé au cours du travail ou de l'accouchement. Aucun autre aspect de la grossesse index, de l'accouchement et de la période néonatale précoce ou des antécédents reproducteurs de la mère n'était associé aux tumeurs cérébrales chez l'enfant. Un risque élevé associé à l'utilisation par l'enfant index d'anticonvulsivants peut être secondaire à l'utilisation de ces médicaments pour le traitement de crises avant le diagnostic de la tumeur.

3.5.3

Génétique de la progression du gliome et définition du glioblastome primitif et secondaire

Y. Tohma, H. Fujisawa, R. Reis, C. Gratas, M. Fukuda, W. Biernat, K. Watanabe, A. Peraud, P. Kleihues et H. Ohgaki; avec le concours de M. Gazi Yasargil, Little Rock, AR (EUA); M. Kurrer, Zürich (Suisse); K. Schwechheimer, Essen (Allemagne); A. von Deimling, Berlin (Allemagne); S. Wakai, Mibu, Tochigi (Japon); et Y. Yonekawa, Zürich (Suisse)

Les glioblastomes peuvent se développer *de novo* (glioblastome primitif) ou par pro-

gression à partir d'un astrocytome de bas grade ou anaplasique (glioblastome secondaire). Ces sous-types constituent des entités pathologiques distinctes qui évoluent par des voies génétiques différentes, affectent les patients à des âges différents et diffèrent probablement dans leur pronostic et leur réponse au traitement [240].

Les glioblastomes primitifs se développent chez les patients plus âgés (moyenne 55 ans) et montrent de façon typique une sur-expression de l'*EGFR*, une amplification du *MDM2*, une délétion homozygote du *p16* et une perte de l'hétérozygotisme (PH) au chromosome 10p et 10q, tandis que les glioblastomes secondaires surviennent chez les patients plus jeunes (moyenne 40 ans) et contiennent fréquemment des mutations de *p53* et la PH sur le chromosome 10q [167, 239] (Figure 24 et Tableau 3).

La perte de l'hétérozygotisme sur le chromosome 10 est l'altération génétique la plus fréquente que l'on associe à l'évolution des tumeurs astrocytaires malignes et peut faire intervenir plusieurs locus. Le gène suppresseur de tumeur *PTEN* (*MMAC1*) sur le

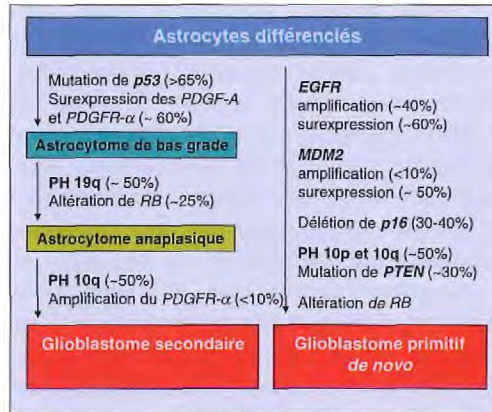


Figure 24. Voies génétiques opérant dans le développement des glioblastomes primitifs et secondaires.

chromosome 10q23 est muté dans approximativement 30% des glioblastomes. Le polymorphisme de conformation monobrin, suivi par séquençage direct, a révélé que les mutations du *PTEN* sont fréquentes dans les glioblastomes primitifs (32%) mais rares dans les glioblastomes secondaires (4%) [503].

Tableau 3. Aspects cliniques et génétiques des sous-types de glioblastome

	Glioblastome primitif	Glio-sarcome	Glioblastome à cellules géantes	Glioblastome secondaire
Apparition clinique	<i>de novo</i>	<i>de novo</i>	<i>de novo</i>	Secondaire
Histoire clinique préopératoire	1,7 mois	3 mois	1,6 mois	53 mois depuis un astrocytome de bas grade, 25 mois depuis un astrocytome anaplasique
Ratio hommes/femmes)	1,4	1,6	1,2	0,8
Age au diagnostic	56	55	44	40
Mutation de <i>p53</i>	2/19 (11%)	8/35 (23%)	31/37 (84%)	20/30 (67%)
Mutation de <i>PTEN</i>	9/28 (32%)	8/21 (38%)	6/22(27%)	1/25 (4%)
Délétion de <i>p16</i>	10/28 (36%)	7/19 (37%)	1/37(3%)	1/23 (4%)
Amplification de <i>MDM2</i>	2/29 (7%)	1/19 (5%)	0/18 (0%)	0/27(0%)
Amplification de <i>EGFR</i>	11/28 (39%)	1/22 (4%)	2/37(5%)	0/22(0%)
Amplification de <i>CDK4</i>	1/28 (4%)	2/19 (10%)	1/19 (5%)	3/23 (13%)

Pour déceler d'éventuels locus supprimeurs de tumeur impliqués dans la voie génétique menant aux glioblastomes secondaires, nous avons analysé la perte de l'hétérozygotisme sur le chromosome 10, à l'aide de marqueurs microsatellitaires polymorphes dans des foyers microdisséqués montrant histologiquement une transition abrupte entre astrocytomes de bas grade ou astrocytomes anaplasiques et glioblastome. La comparaison de la même biopsie à un astrocytome de bas grade ou anaplasique, respectivement, a révélé des délétions dans sept foyers de glioblastome sur huit en 10q25-qter en position distale par rapport au D10S597, couvrant les locus *DMBT1* et *FGFR2*. Six des foyers sur huit montraient une perte de l'hétérozygotisme sur un ou deux marqueurs immédiatement en amont du *PTEN* mais ne contenaient pas de mutations du *PTEN*. Ces résultats indiquent que l'acquisition du phénotype glioblastome hautement anaplasique avec activité proliférative marquée et absence d'expression de la protéine gliofibrillaire acide est associée à la perte d'un gène tumoro-suppresseur présumé en 10q25-qter [166].

3.5.4

Altérations génétiques dans les astrocytomes de bas grade

H. Ohgaki, W. Biernat, K. Watanabe, A. Peraud et P. Kleihues; avec le concours de M. Gazi Yasargil, Little Rock, AR (EUA); A. von Deimling, Berlin (Allemagne); et Y. Yonekawa, Zürich (Suisse)

Les astrocytomes diffus de bas grade ont une tendance intrinsèque à la progression maligne, mais les facteurs déterminant la cinétique de ce processus sont encore mal compris. Nous avons analysé le cas d'un patient ayant fait un astrocytome fibrillaire à l'âge de 33 ans et qui a subi six interventions chirurgicales sur une période de 17 ans sans radiothérapie ni chimiothérapie. Les trois premières biopsies couvraient une période de 11 ans et ont permis de diagnostiquer un astrocytome diffus de bas grade (OMS Grade

II), et la quatrième, la cinquième et la sixième biopsies mettaient en évidence des traits histologiques de l'astrocytome anaplasique (OMS Grade III). Une mutation du *p53* au codon 273 (CGT→TGT, Arg→Cys) a été identifiée dans la première biopsie et a persisté tout au long de la maladie. Cependant, la proportion des cellules accumulant la protéine *p53* a augmenté de façon significative au cours de la progression, de 3,2% dans la première biopsie à 13,7% dans la dernière. L'absence d'altérations génétiques supplémentaires (mutations du *PTEN*, perte des chromosomes 10 et 19q) peut être responsable de la lente progression et de l'absence de traits de glioblastome, même après 17 ans de maladie [318, 327].

3.5.5

Profil génétique des glioblastomes à cellules géantes

A. Peraud, K. Watanabe, P. Kleihues et H. Ohgaki; avec le concours de K. Schwechheimer, Essen (Allemagne); et Y. Yonekawa, Zürich (Suisse)

Le glioblastome à cellules géantes est un variant rare du glioblastome qui se caractérise par la présence de cellules de taille importante, étranges, géantes et multinucléées. Ce sous-type se développe uniquement *de novo* et contient une fréquence élevée de mutations du *p53*. Nous avons décelé des mutations du *PTEN* dans 5 tumeurs sur 15 (33%), mais aucune délétion homozygote du *PTEN* ou du *p16*, ni d'amplification du *MDM2*, et l'*EGFR* n'était amplifié que dans une tumeur sur 17 (6%). Ces résultats indiquent que les glioblastomes à cellules géantes occupent une position hybride, partageant une brève histoire clinique avec les glioblastomes primitifs (*de novo*), l'absence de lésions précurseurs moins malignes et une fréquence de 30% des mutations du *PTEN*. À l'instar des glioblastomes secondaires, ils se développent à un âge relativement précoce et ont une fréquence élevée (>70%) de mutations du *p53* (Tableau 3) [395].

3.5.6

Profil génétique du gliosarcome

R.M. Reis, P. Kleihues et H. Ohgaki; avec le concours de D. Konu-Lebleblicioglu, Zurich (Suisse); et J.M. Lopes, Porto (Portugal)

Le gliosarcome est un autre variant du glioblastome caractérisé par un aspect tissulaire biphasique montrant en alternance des zones de différenciation gliale et mésenchymateuse. L'analyse de 19 gliosarcomes a montré que les gliosarcomes manifestent un profil génétique semblable à celui des glioblastomes primitifs, hormis l'absence d'amplification ou de surexpression de l'*EGFR*. Des altérations génétiques identiques (mutations du *PTEN* et du *p53*, délétion du *p16*, amplification du *MDM2* et du *CDK4*) ont été observées dans les composants tumoraux gliomateux et sarcomateux, ce qui appuie l'idée d'une origine monoclonale des gliosarcomes [395] (Tableau 3, Figure 25).

3.5.7

Altérations génétiques dans les astrocytomes gémissocytaires

K. Watanabe, C. Gratas, P. Kleihues et H. Ohgaki; avec le concours de S. Wakai, Mibu, Tochigi (Japon)

L'astrocytome à gémissocytes est un variant histologique des astrocytomes diffus qui se caractérise par la présence d'astrocytes néoplasiques (gémissocytes) de grande taille, exprimant la protéine gliofibrillaire acide, et par une tendance à la progression rapide vers le glioblastome. L'analyse par polymorphisme de conformation monobrin, suivie par séquençage direct de l'ADN des exons 5–8 du *p53* a révélé une mutation dans 23 cas sur 28 (82%). L'analyse régionale de quatre tumeurs a révélé que des mutations identiques du *p53* étaient présentes dans les zones gémissocytaires et fibrillaires des tumeurs. Par contraste, aucun des 15 astrocytomes gémissocytaires (OMS Grade II) et seulement 2 astrocytomes anaplasiques sur 11 (18%) (OMS Grade III) contenaient une

mutation du *PTEN*. Chez ces dernières, l'une était une délétion d'une paire de base au codon 345, l'autre une insertion d'une paire de base à l'intron 4. Aucune délétion homozygote du *PTEN* n'a pu être mise en évidence dans aucune des tumeurs analysées. Ces résultats laissent penser que les mutations du *p53* sont un signe génétique fondamental des astrocytomes gémissocytaires, tandis que les mutations du *PTEN* sont absentes dans les astrocytomes de bas grade et rares dans les astrocytomes gémissocytaires anaplasiques [548].

3.5.8

Mutations de l'APC dans les médulloblastomes sporadiques

H. Huang, B.M. Mahler-Araujo, A. Sankila, P. Kleihues et H. Ohgaki; avec le concours de L. Chinelli, Rio de Janeiro (Brésil); et Y. Yonekawa, Zurich (Suisse)

Le médulloblastome cérébelleux (OMS grade IV) est une tumeur embryonnaire invasive de haute malignité qui se manifeste de façon préférentielle chez les enfants. Plusieurs altérations moléculaires semblent intervenir dans son développement, y compris des mutations de l'isochromosome 17q et du *p53*, du *PTCH* et de la β -caténine. Dans cette étude, 46 médulloblastomes sporadiques ont été passés au crible à la recherche de la présence de mutations dans les gènes de la voie du signal Wnt (*APC* et β -caténine). L'analyse utilisant le polymorphisme de conformation monobrin suivi par séquençage direct de l'ADN a révélé 3 mutations faux-sens de l'*APC* dans 2 médulloblastomes (4,3%). Un des cas contenait une mutation GCA→GTA aux codons 1296 (Ala→Val) et un autre comportait une double mutation ponctuelle aux codons 1472 (GTA→APA, Val→Ile) et 1495 (AGT→GGT, Ser→Gly). Des mutations faux-sens de la β -caténine ont été décelées dans 4 tumeurs (8,7%). Trois d'entre elles étaient situées au codon 33 (TCT→TTT, Ser→Phe) et l'autre au codon 37 (TCT→GCT, Ser→Ala). Les mutations de

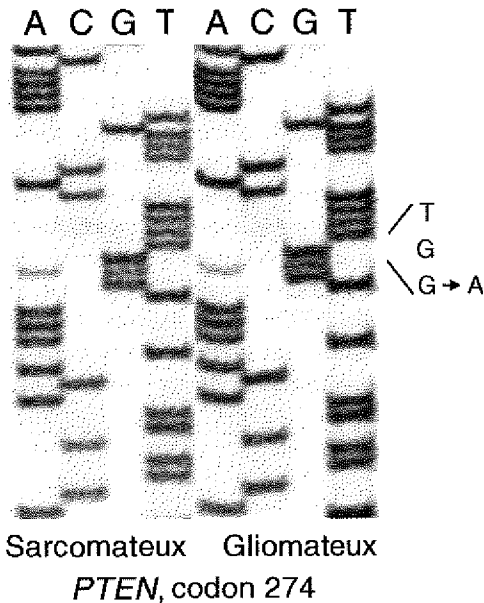


Figure 25. Gel de séquençage montrant une mutation du *PTEN* identique au codon 274 (TGG→TGA, Trp→Stop) dans les zones sarcomateuses et gliomateuses d'une gliosarcome après microdissection.

l'*APC* et de la β -caténine étaient mutuellement exclusives et sont survenues dans 6 cas sur 46 au total (13%). Si les mutations de la lignée germinale de l'*APC* sont une cause bien établie de tumeurs familiales du côlon et de l'encéphale (syndrome de Turcot), cette étude offre les premières indications selon lesquelles des mutations de l'*APC* sont également à l'œuvre dans un sous-ensemble de médulloblastomes sporadiques [203].

3.5.9

Identification de séquences d'ADN spécifiques du grand antigène T dirigé contre le SV40 dans les tumeurs cérébrales humaines

H. Huang, R. Reis, P. Kleihues et H. Ohgaki; avec le concours de J.M. Lopes, Porto (Portugal), et Y. Yonekawa, Zurich (Suisse)

Le virus simien 40 (SV40) induit un certain nombre de tumeurs, y compris des

tumeurs cérébrales chez les animaux [241]. Les séquences du SV40 ont récemment été identifiées dans un grand nombre de néoplasmes humains, y compris le mésothéliome, l'ostéosarcome et les tumeurs cérébrales, mais à des fréquences différentes. Le génome du SV40 est à 70% homologue aux virus voisins du polyome, JC et BK, qui sont hautement prévalents chez l'homme et peuvent provoquer une leuco-encéphalopathie multifocale progressive et une cystite, respectivement, chez des malades immunodéficients. Nous avons mis au point une méthode spécifique et sensible permettant d'identifier les séquences du SV40 dans l'ADN extrait de coupes histologiques, à l'aide d'ACP suivie par hybridation par méthode de Southern pour des sondes spécifiques de la grande région T. Nous avons mis en évidence des séquences du grand antigène T du SV40 dans tous les types de tumeur cérébrale étudiés. Des fréquences élevées ont été trouvées dans les astrocytomes de bas grade, les astrocytomes anaplasiques et les glioblastomes secondaires qui en dérivent (13/22, 59%), tandis que des fréquences plus faibles ont été mises en évidence dans les astrocytomes gémissocytaires (9/28, 32%) et les oligodendrogliomes (3/12, 25%). Les glioblastomes primitifs, les glioblastomes à cellules géantes et les gliosarcomes, qui se développent cliniquement *de novo*, contenaient des séquences du SV40 dans 11 à 25% des cas. L'ADN viral a également pu être mis en évidence dans des tumeurs cérébrales pédiatriques, y compris des épendymomes (9/16, 56%), des papillomes des plexus choroïdes (6/16, 38%), et des médulloblastomes (5/17, 29%). Dans huit biopsies tumorales contenant des séquences du SV40, le tissu cérébral normal adjacent a également été analysé mais était dénué d'ADN viral dans tous les cas sauf un. Les séquences virales BK et JC ont rarement été décelées, les fréquences globales étant de 3% et de 2%, respectivement. Il reste à montrer si la présence du SV40 contribue de façon

significative à la transformation maligne ou si certains néoplasmes humains fournissent un micro-environnement qui favorise la réplication virale chez l'homme infecté de façon latente par le SV40 [204].

3.5.10

Mécanismes de l'apoptose et de la nécrose dans les glioblastomes

Y. Tohma, C. Gratas, O. Tachibana, P. Kleihues, H. Ohgaki; avec le concours de E.G. Van Meir, Lausanne (Suisse); et M. Weller et J. Dichgans, Tübingen (Allemagne)

Le Fas/APO-1 et son ligand (FasL) appartiennent à une famille croissante de cytokines et de récepteurs de cytokines qui comprennent le facteur de croissance des cellules nerveuses et le facteur de nécrose tumorale (TNF) ainsi que les récepteurs correspondants. L'utilisation possible de ce système en thérapie des tumeurs cérébrales humaines a été étudiée en détail [553].

Nous avons évalué l'expression du Fas, une protéine de membrane cellulaire provoquant l'apoptose, et son rapport au phénotype de la nécrose dans les glioblastomes primitifs et secondaires. De grandes surfaces de nécrose ischémique ont été observées dans tous les glioblastomes primitifs mais étaient beaucoup moins fréquentes dans les glioblastomes secondaires (10/20, 50%). L'expression du Fas a pu s'observer de façon prédominante dans les cellules de gliomes entourant de grandes surfaces de nécrose et était donc significativement plus fréquente dans les glioblastomes primitifs (100%) que dans les glioblastomes secondaires (20%), ce qui laisse penser que ces sous-types de glioblastome cliniquement et génétiquement définis diffèrent dans l'étendue comme dans le mécanisme de la nécrogenèse [504].

La nécrose et la prolifération microvasculaire sont des traits histologiques caractéristiques du glioblastome. Après incubation de lignées cellulaires de glioblastome dans des conditions hypoxique ou anoxique pendant 24 à 48 heures, les niveaux d'ARNm

du Fas demeuraient inchangés. Ceci laisse penser que, par rapport au facteur de croissance des cellules endothéliales vasculaires, l'expression du Fas n'est induite ni par ischémie ni par hypoxie. L'analyse des taux d'ARNm du Fas dans une lignée cellulaire de glioblastome contenant une mutation du p53 et un gène p53 de type sauvage inducible a montré peu de différence entre les conditions induites et non induites, ce qui laisse penser que dans les glioblastomes, l'expression du Fas n'est pas directement liée au p53 [504].

Le ligand APO2 (APO2L) est une cytokine liée au FasL de la famille des facteurs de nécrose tumorale qui interagit avec les récepteurs agonistes (DR4, DR5) et antagonistes (DcR1, DcR2). Les cellules de gliome malin en culture expriment de préférence les facteurs agonistes et sont susceptibles d'apoptose induite par l'APO2L. Nous avons montré que la totalité de nos huit lignées cellulaires de gliome humain exprimaient l'ARNm et la protéine de l'APO2L *in vitro*. L'analyse immunohistochimique utilisant un anticorps monoclonal dirigé contre l'APO2L a révélé que les 23 tumeurs cérébrales astrocytaires primitives analysées, y compris les astrocytomes de bas grade et les glioblastomes, exprimaient APO2L *in vivo*. A l'exception des astrocytes réactifs, les glies et les neurones non néoplasiques dans le cerveau étaient exempts d'immunoréactivité pour l'APO2L. Ainsi, en plus du système Fas/FasL, une deuxième paire ligand de mort/récepteur de mort peut réguler la susceptibilité à l'apoptose dans les néoplasmes gliaux humains [399].

3.5.11

Facteurs héréditaires dans le développement des tumeurs cérébrales humaines

H. Ohgaki, P.P. Bringuier, H. Huang et P. Kleihues; avec le concours de A. Sarasin, Villejuif (France); et A. Vital, Bordeaux (France)

Xeroderma pigmentosum (XP) est une rare maladie héréditaire caractérisée par une

fréquence très élevée de tumeurs cutanées dues à un défaut du processus de réparation par excision nucléotidique. Il a également été signalé que des tumeurs internes se développaient avec une fréquence plus élevée que dans la population normale. Nous avons réalisé des analyses génétiques de cancers cutanés multiples ainsi qu'un gliome thalamique chez un patient souffrant de XP. La caractérisation des mutations du *p53* dans les deux tumeurs indique que la tumeur cutanée était clairement provoquée par la présence de lésions de l'ADN induites par les UVB non réparés sur le brin non transcrit du gène *p53*, tandis que le gliome peut avoir été induit par des lésions de l'ADN non réparées produites par des radicaux libres [173].

Les mutations de la lignée germinale du *p53* confèrent un risque accru de développement de cancer du sein, de cancer des tissus mous et d'ostéosarcomes, de tumeurs cérébrales, de leucémie et de carcinomes cortico-surrénaux [326]. Les néoplasmes cérébraux sont le plus souvent de lignage astrocytaire et surviennent dans 40% des familles affectées.

Nous avons trouvé deux familles en France affectées par une mutation de la lignée germinale *p53* identique au codon 248 (CGG→TGG; Arg→Trp) et un agrégat de tumeurs du SNC. Le patient le plus jeune de chaque famille a développé une tumeur maligne des plexus choroïdes, tandis que plusieurs jeunes adultes des deux familles ont succombé à un astrocytome de bas grade, à un astrocytome anaplasique ou à un glioblastome. Le seul néoplasme non neural était un carcinome cortico-surrénal chez un garçon âgé de quatre ans qui a développé un papillome anaplasique des plexus choroïdes deux ans plus tard. Sur les deux tumeurs héritées des plexus choroïdes signalées, l'une est survenue dans une famille qui portait également une mutation de la lignée germinale au codon 248. Il reste à montrer si cette évolution caractéristique des tumeurs est due à un effet organo-spécifique de cette mutation particulière du *p53*, ou si elle reflète le patrimoine génétique des familles affectées [539].

3.6 Cancer des voies urinaires

Le tabagisme et l'alimentation sont les plus grands facteurs de risque connus des cancers des voies urinaires, qui comprennent principalement des néoplasmes du rein et de la vessie. Les études en cours au CIRC sur ce sujet s'intéressent à deux grandes questions : le rôle étiologique et le mécanisme de facteurs de risque moins étudiés et qui sont particulièrement importants dans les pays en voie de développement, comme l'ochratoxine A dans le cancer du rein, les aspects détaillés de l'effet cancérigène de la fumée de tabac et la modification du risque en fonction du polymorphisme des enzymes métaboliques.

3.6.1

Facteurs de risque environnementaux et prédisposition génétique au cancer de la vessie en Italie du Nord

P. Boffetta et C. Malaveille, avec le concours de S. Porru et F. Donato, Brescia (Italie)

Des cas de cancer de la vessie et des témoins qui leur sont appariés dans deux hôpitaux de Brescia sont en cours de recrutement, pour permettre d'évaluer l'interaction entre l'exposition environnementale et les expositions professionnelles aux cancérigènes vésicaux et les polymorphismes des enzymes métaboliques. Le recueil des données s'est terminé en 1999;

les analyses statistiques et de laboratoire seront terminées en 2000.

3.6.2

Analyse combinée d'études cas-témoins du cancer de la vessie en Europe de l'Ouest

P. Boffetta, P. Brennan, O. Bogillot et A. 't Mannetje; avec le concours de U. Bolm-Audorff, Wiesbaden (Allemagne); J. Claude-Chang et J. Wahrendorf, Heidelberg (Allemagne); S. Cordier, Paris (France); F. Donato, Brescia (Italie); E. Greiser, Brême (Allemagne); M. Hours, Lyon (France); K.H. Jöckel, Essen (Allemagne); M. Kogevinas, Barcelone (Espagne); G. Lopez-Abente, Madrid (Espagne); W. Schill, Brême (Allemagne); C. Serra, Sabadell (Espagne); A. Tzonou, Athènes (Grèce); et P. Vineis, Turin (Italie)

Au total, 2600 cas de cancer de la vessie et 5500 témoins ont été recrutés dans une série de 11 études portant sur l'Europe de l'Ouest et des informations comparables entre elles ont été recueillies auprès de toutes ces personnes sur leurs habitudes tabagiques. Une base de données commune contenant les informations portant sur le tabac a été créée et l'analyse s'intéresse tout particulièrement aux aspects détaillés de la cancérogenèse liée au tabac qui ne peuvent pas trouver de réponse dans des études plus petites. Chez les hommes, le risque de cancer de la vessie s'est trouvé augmenté de façon linéaire, parallèlement à la durée du tabagisme (Figure 26), et une diminution immédiate du risque de cancer de la vessie a pu être observée chez les personnes qui arrêtaient de fumer. Cependant, même au bout de 25 ans, la diminution de ce risque n'atteignait pas le niveau des personnes n'ayant jamais fumé. En outre, deux cas de cancer de la vessie sur trois étaient liés au fait d'avoir été fumeur, quelle qu'ait été la durée [66]. Les analyses comparatives du risque de cancer de la vessie lié à la fumée de cigarette chez les femmes et de l'effet de la fumée du cigare et de la pipe sur le cancer de la vessie sont en cours de réalisation.

3.6.3

Ochratoxine A et tumeurs des voies urinaires

M. Castegnaro et L. Garren; avec le concours de H. Bartsch, Heidelberg (Allemagne); I.N. Chernozemsky, T. Petkova-Bocharova, I. Nicolov et T. Vrabcheva, Sofia (Bulgarie); S. Dragacci, Paris (France); et A. Pfohl-Leschkiewicz et E. Pinelli, Toulouse (France)

3.6.3.1

Mécanisme d'action de l'ochratoxine A

Une étude de cancérogénicité menée sur deux souches de rat a montré que la CYP2C, la CYP1A1/2 et 2A (mais pas la CYP2D) sont impliquées dans le mécanisme de la cancérogénicité de l'ochratoxine A (OTA), et que l'OTA modifie l'expression des CYP [94, 372]. Les travaux se poursuivent pour élucider l'implication de la glutathion S-transférase et d'autres voies métaboliques.

Une étude des effets génotoxiques sur la progéniture de souris après administration d'une dose unique d'OTA à la fin de la gestation a montré l'action directe de l'OTA par contamination transplacentaire [367]. Ceci constitue un nouveau danger sérieux pour la santé entraîné par l'exposition à cette toxine. Une partie de cette progéniture a été gardée en vie et a reçu une alimentation sans OTA pour déterminer si les animaux souffrent par la suite de tumeurs ou de lésions pré-tumorales.

3.6.3.2

Analyse de l'OTA sérique et urinaire comme biomarqueur de l'exposition

Une étude de l'alimentation (par préparation d'une double portion, l'une aux fins d'analyse, l'autre aux fins de repas), menée sur 19 volontaires, consommant une alimentation de choix libre, a été mise sur pied pour valider l'utilisation des mesures de l'OTA sérique et/ou urinaire comme biomarqueur de l'exposition à des aliments contaminés par l'OTA au niveau individuel. Les échantillons d'aliments quotidiens, couvrant une période de quatre semaines, et

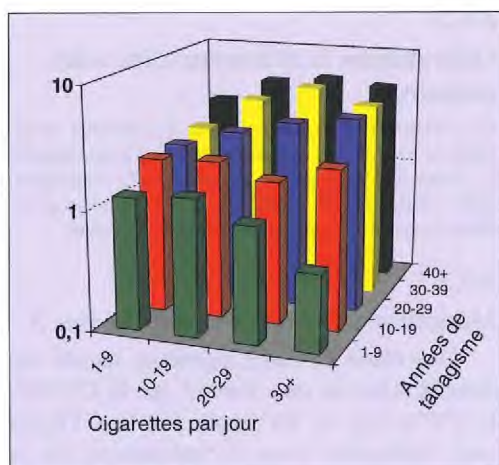


Figure 26. Effet de la durée du tabagisme et de la consommation moyenne sur le risque de cancer de la vessie

Catégorie de référence : non-fumeurs

de sang et d'urine recueillis sur chaque participant volontaire au début de l'étude et à la fin de chaque semaine ont été analysés par purification par immunoaffinité et CLHP-spectrofluorimétrie. Les résultats sont en cours d'analyse. Un questionnaire a été validé pour une étude dans une population exposée à des niveaux d'OTA environnementaux naturels, qui sera suivie après transfert vers une alimentation contrôlée exempte d'OTA, de façon à mesurer la demi-vie de la toxine dans le sang.

3.6.4

Mutations de *p53* et polymorphisme des enzymes cancérogène-métabolisantes dans les carcinomes du bassinet rénal associés au tabagisme et à la toxicomanie par phénacétine

P.-P. Bringuier, H. Ohgaki et P. Kleihues; avec le concours de M. Bilous, Westmead (Australie); M. McCredie, Sydney (Australie); et G. Sauter et M.J. Mihachi, Bâle (Suisse)

La toxicomanie par phénacétine et le tabagisme sont des facteurs de risque établis

des carcinomes des cellules transitionnelles des voies urinaires. Dans l'étude actuelle, nous avons analysé l'exposition et l'évolution clinique des patients ayant subi une néphrectomie pour carcinome des cellules transitionnelles du bassinet rénal. L'analyse par ACP-SSCP de coupes histologiques incluses en paraffine, suivie par séquençage direct de l'ADN, a révélé que 29 des carcinomes du bassinet rénal sur 89 (33%) contenaient une mutation du *p53*. L'incidence des mutations du *p53* était significativement plus élevée dans les tumeurs de grade 3 ou 4 (46%) que dans celles de grade 1 ou 2 (21%; $P < 0,05$) et était plus élevée dans les tumeurs invasives (51%) que non invasives (15%; $P < 0,001$). En outre, les patients atteints de carcinomes portant une mutation du *p53* avaient une survie plus courte que les malades ne portant pas de mutation ($P < 0,001$). Le type de mutation du *p53* dans les carcinomes du bassinet rénal était semblable à celui observé pour le cancer de la vessie, les mutations par transition G:C→A:T (33% aux sites CpG) étant les plus fréquentes, suivies par des transversions G:C→T:A et G:C→C:G. L'incidence et le type des mutations du *p53* ne différaient pas de façon significative entre les patients ayant des antécédents de toxicomanie à la phénacétine, au tabagisme ou aucune de ces habitudes. La fréquence du polymorphisme génétique des gènes codant pour les enzymes cancérogène-métabolisantes (*CYP1A1*, *NAT1*, *GSTT1* et *GSTM1*) ne montrait pas non plus de lien avec l'exposition. Bien que l'échantillon soit trop petit pour permettre de tirer des conclusions définitives, ces données sont compatibles avec des lésions tissulaires chroniques comme facteur causal dans l'évolution des carcinomes de l'épithélium des voies urinaires, plutôt qu'un effet mutagène direct de la phénacétine et des cancérogènes spécifiques du tabac [69].

3.7 Cancer du poumon

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquent dans le monde : la fumée de tabac est responsable de la majorité des cas, et la lutte contre le tabagisme constitue le mode de prévention le plus important contre le cancer (Section 2.4). Il reste cependant des questions sans réponse, au nombre desquelles le rôle d'autres facteurs de risque (profession, alimentation, pollution de l'environnement) chez les fumeurs comme chez les non-fumeurs, ainsi que le rôle de la prédisposition génétique : ces questions sont examinées dans une série d'études menées dans des zones à haut risque et à faible risque de cancer pulmonaire.

3.7.1

Etude cas-témoins du cancer du poumon en Thaïlande septentrionale

D.M. Parkin et P. Pisani; avec le concours de T. Bishop, Leeds (RU); N. Martin, Chiang Mai (Thaïlande); V. Saensingkaew, Bangkok (Thaïlande); et P. Srivatanakul, Bangkok (Thaïlande)

Cette étude a cherché à expliquer les raisons de l'incidence relativement élevée du cancer du poumon, notamment chez les femmes, en Thaïlande septentrionale. Les taux d'incidence standardisés pour l'âge dans la province de Lampang, où l'étude a été menée, sont de 41,8 pour 10 000 chez les hommes et de 20,1 pour 10 000 chez les femmes.

Une étude cas-témoins comparant 196 cas de cancer du poumon à deux groupes de témoins (217 témoins hospitaliers et 156 témoins tirés au hasard dans la population de la province) a été réalisée entre 1993 et 1995. Les résultats confirment le rôle majeur du tabagisme dans l'incidence du cancer du poumon dans cette population, 53% des cas étant imputables à cette cause. Le rôle de la pollution atmosphérique liée aux nombreuses centrales électriques au charbon a été évalué

par liaison entre les histoires individuelles de lieu de résidence et les mesures environnementales correspondantes des taux d'arsenic et de cadmium. Aucun excès de risque n'a été décelé chez les sujets domiciliés dans la région depuis longtemps, après correction pour le facteur tabagisme.

Aucune différence n'a été décelée entre 76 cas et 74 témoins hospitaliers pour ce qui est des taux de cadmium et de plomb dans les échantillons sanguins. L'ADN extrait des globules blancs des cas et des témoins a été analysé à la recherche des polymorphismes de la GSTM1, du CYP1A1-spm1 et de la CYP1A1-E7; l'effet de l'exposition au tabac n'était pas modifié par le statut génétique en ce qui concerne les polymorphismes sur ces locus.

3.7.2

Cancer du poumon et exposition à la fumée de tabac présente dans l'environnement

P. Boffetta, P. Brennan, F. Nyberg et G. Ferro; avec le concours de A. Agudo, Barcelone (Espagne); W. Ahrens, Brême (Allemagne); B. Benhamou et S. Benhamou, Villejuif (France); S.C. Darby, Oxford (RU); F. Forastiere, C. Fortes et E. Rapiti, Rome (Italie); S.K. Jindal, Chandigarh (Inde); K.H. Jöckel, Essen (Allemagne); A. Mendes, Lisbonne (Portugal); F. Merletti, Turin (Italie); G. Pershagen, Stockholm (Suède); R. Saracci, Pise (Italie); L. Simonato, Padoue (Italie); H. Wichmann, Munich (Allemagne); et C. Winck, Porto (Portugal)

Une étude cas-témoins collective internationale coordonnée par le CIRC a examiné les rapports entre l'exposition à la FTE et d'autres facteurs de risque, professionnels et environnementaux, et le risque de cancer du poumon chez des sujets n'ayant jamais fumé de tabac. L'information portant sur l'exposition aux cancérogènes, la pollution de l'air en milieu urbain, le rayonnement de fond et les habitudes alimentaires, ainsi que

l'exposition sur la vie entière à la FTE, a été recueillie pour un total de 650 cas et 1542 témoins dans 12 centres de sept pays européens. Le risque relatif (RR) de cancer du poumon était de 1,16 (IC à 95% , 0,93–1,44) pour l'exposition à la FTE de l'époux(se), 1,17 (0,94–1,45) pour l'exposition à la FTE sur le lieu de travail et de 1,14 (0,88–1,47) pour une exposition combinée époux(se) et lieu de travail. Plusieurs indicateurs quantitatifs de la FTE ont mis en évidence un rapport dose–effet avec le risque de cancer du poumon; les risques relatifs étaient plus élevés pour le carcinome épidermoïde et le carcinome à petites cellules que pour l'adénocarcinome. Il n'y avait aucune association entre le risque de cancer du poumon et l'exposition à la FTE au cours de l'enfance [33, 34]. L'état de fumeur ou de non-fumeur auto-déclaré a été confirmé par entretien avec les parents proches dans quatre centres : le nombre de non-fumeurs auto-déclarés signalés par les parents proches comme ayant été fumeurs, quelle que soit la durée, était d'environ 1% [324]. D'autres analyses laissaient penser que la légère augmentation du risque de cancer du poumon notée était consécutive à une exposition intense à la FTE de cigare et de pipe (RR 1,60, IC à 95%, 0,80–3,24 pour ≥ 260 g de tabac-années) [43].

Une analyse des données alimentaires concernant 506 cas et 1045 témoins de huit des centres concernés par cette étude a montré un fort effet protecteur des fruits et des légumes, qui était de la même amplitude que celui exercé chez les fumeurs (Figure 27) [68]. Aucune protection n'était conférée par les aliments d'origine animale. Une analyse supplémentaire de l'interaction entre un faible apport en fruits et légumes et l'exposition à la FTE laissait penser qu'il y avait effet indépendant des deux expositions. En outre, une faible consommation de fruits et de légumes combinée à une exposition élevée à la FTE pouvait presque doubler le risque de cancer du poumon chez les non-fumeurs.

Une étude parallèle a été menée à Chandigarh (Inde), où l'exposition à la FTE provient principalement de la fumée de *bidi*. Aucun effet n'a été mis en évidence pour l'exposition à la FTE des bidis, tandis que la FTE des cigarettes et l'exposition à la FTE au cours de l'enfance ont été associées à un risque accru [394].

Une méta-analyse des études du risque de cancer suivant une exposition à la FTE dans l'enfance n'a révélé aucun risque accru de cancer du poumon, tandis qu'il existait un léger excès de tous néoplasmes chez l'enfant associé à l'exposition à la fumée de la mère (RR 1,10, IC à 95%, 1,03–1,19, sur la base de 12 études) et de tumeurs cérébrales associées à la fumée du père (RR 1,22, IC à 95%, 1,05–1,40, sur la base de 10 études) [51].

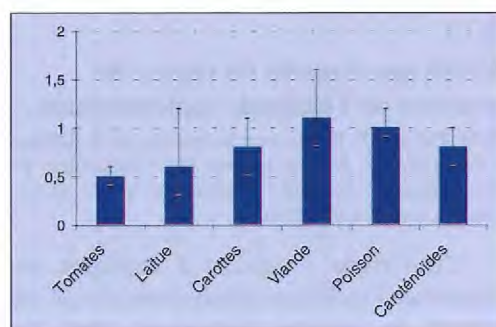


Figure 27. Risque de cancer du poumon chez les non-fumeurs suivant leur consommation de certains fruits et nutriments

Risque du tertile le plus élevé de consommation par rapport au tertile le plus faible [68].

3.7.3

Analyse combinée d'études cas-témoins du cancer du poumon en Europe de l'Ouest

P. Boffetta, P. Brennan, F. Nyberg et V. Gaborieau; avec le concours de W. Ahrens et H. Pohlabein, Brême (Allemagne); E. Benhamou et S. Benhamou, Villejuif (France); S.C. Darby, Oxford (RU); F. Forastiere et C. Fortes, Rome (Italie); C.A. González et A. Agudo, Barcelone (Espagne); K.H. Jöckel, Essen (Allemagne); F. Merletti, Turin (Italie); G. Pershagen, Stockholm

(Suède); R. Saracci, Pise (Italie); J. Siemiatycki, Montréal (Canada); L. Simonato, Padoue (Italie); et H. Wichmann, Munich (Allemagne)

Parallèlement à l'étude des non-fumeurs décrite à la Section 3.7.2, des malades atteints de cancer du poumon et des témoins ont été recrutés dans une série d'études menées dans 10 centres d'Europe de l'Ouest, quelles que soient leurs habitudes tabagiques. On a recueilli des informations comparables sur le tabagisme, l'exposition à des cancérrogènes professionnels et à la pollution atmosphérique urbaine auprès de 9000 cas et de 10 000 témoins environ. Une base de données commune contenant l'information sur le tabac a été créée, et l'analyse se concentre sur les aspects détaillés de la

cancérogenèse liée au tabac auxquels des études plus petites ne peuvent pas répondre. Il a été montré que le tabagisme au cigare et à la pipe avait un effet cancérigène comparable dans le poumon à l'effet du tabagisme à la cigarette, le faible risque global de cancer du poumon chez les fumeurs de cigare et de pipe est en grande partie dû à la consommation moyenne plus faible (Figure 28a) [47]. Une analyse comparative du risque de cancer du poumon lié au tabagisme à la cigarette chez les hommes et les femmes a montré des effets semblables, ce qui laisse penser que le sexe n'influence pas la susceptibilité au cancer du poumon lié à la fumée de tabac (Figure 28b) [249]. Des analyses supplémentaires s'intéresseront aux rôles relatifs de variables liées au temps, comme l'âge au début de l'habitude, à la durée du tabagisme et au temps passé depuis la fin de l'exposition.

3.7.4

Etude cas-témoins multicentrique du cancer du poumon en Europe centrale et orientale

P. Brennan et P. Boffetta; avec le concours de E. Fabianova, Banska Bystrica (Slovaquie); J. Fevotte, Lyon (France); A. Fletcher, Londres (RU); D. Mates, Bucarest (Roumanie); P. Rudnai, Budapest (Hongrie); N. Szeszenia-Dabrowska, Lodz (Pologne); D.G. Zaridze, Moscou (Fédération de Russie); et W. Zatonski, Varsovie (Pologne)

Les pays d'Europe centrale et orientale enregistrent les taux d'incidence et de mortalité par cancer du poumon les plus élevés jamais signalés. La pollution atmosphérique est souvent mise en cause comme principale responsable de cet excès, mais les indices étayant ce rôle sont limités. Une étude est en cours dans six régions de Hongrie, de Pologne, de Roumanie, de Russie et de Slovaquie, pour évaluer la part respective que jouent le tabagisme, les expositions professionnelles et la pollution atmosphérique dans la cancérogenèse bronchique. Le recrutement de 2500 cas au total et d'un

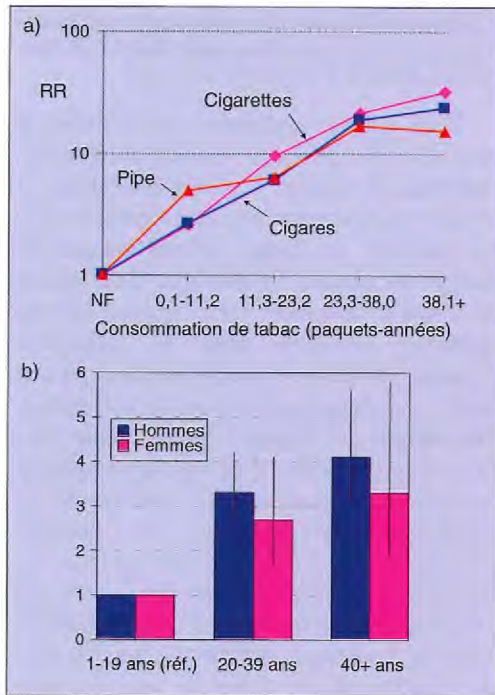


Figure 28. Risque relatif de cancer du poumon a) par consommation cumulée de différents produits du tabac; b) selon la durée du tabagisme à la cigarette.

Risques relatifs corrigés pour la consommation moyenne et le temps passé depuis l'abandon du tabac [249].

nombre comparable de témoins est en cours. Des efforts particuliers sont faits pour permettre l'évaluation de l'exposition professionnelle passée à l'aide d'histoires d'emploi détaillées par des groupes d'experts locaux. Des échantillons sanguins sont également prélevés, pour identifier les polymorphismes des enzymes métaboliques. Parallèlement à cette série de cas de cancer du poumon, des cas de cancer buccal, pharyngé et laryngé sont également recrutés (Section 3.8.3).

3.7.5

Etudes cas-témoins de cancer du poumon en Argentine, au Brésil et en Uruguay

P. Boffetta; avec le concours de E. De Stefani, Montevideo (Uruguay); E. Matos, Buenos Aires (Argentine); et V. Wunsch, São Paulo (Brésil)

Les zones urbaines de l'Argentine et du Brésil enregistrent les taux de décès les plus élevés des Amériques pour le cancer de toutes localisations et du poumon en particulier. A la suite d'une étude semblable menée à São Paulo (Brésil) [562], une étude a été menée à Buenos Aires pour identifier les associations entre expositions environnementales et professionnelles et le risque de cancer du poumon ainsi que pour étudier l'effet synergique de certaines expositions professionnelles et du tabagisme. Cette étude a révélé un risque accru de cancer du poumon dans les industries alimentaires, métallurgiques, du cuir et de la chimie [277, 278, 562]. Les analyses utilisant une matrice emploi-exposition sont en cours. Une étude parallèle menée en Uruguay comprend des cas de cancer du poumon ainsi que d'autres tumeurs épithéliales. Un effet protecteur des anti-oxydants alimentaires a également été démontré pour le cancer du poumon [132]. D'autres analyses ont montré un risque plus élevé de cancer de la cavité buccale et du pharynx chez les fumeurs de cigarettes de tabac brun [134] et les buveurs

d'alcool fort [135] par rapport à d'autres groupes de buveurs et de fumeurs. Une analyse des facteurs de risque professionnels de cancer du larynx évoquait un effet de l'amiante et un risque accru chez les travailleurs de l'industrie bouchère [136]. Un risque accru de cancer de l'estomac était associé à la fumée de tabac, à la consommation d'alcool et à un apport élevé en amines hétérocycliques et en glucides [130, 131, 133]. Il a été avancé qu'une consommation élevée de viande était un facteur de risque de cancer de l'oesophage [137].

3.7.6

Etude cas-témoins multicentrique du cancer du poumon en Inde

P. Boffetta, P. Brennan et R. Sankaranarayanan; avec le concours de M.K. Nair, Trivandrum (Inde); D.N. Rao, Bombay (Inde); et V. Shanta, Madras (Inde)

Bien que la population industrielle en Inde soit très grande et que de nombreuses industries à risque y soient présentes, il n'existe pratiquement aucune information sur les facteurs de risque professionnels en matière de cancer. La présence d'un réseau de registres du cancer bien organisé est une condition favorable pour la réalisation d'études cas-témoins multicentriques, et une étude a par conséquent été lancée à Bombay, Trivandrum et Madras, pour étudier les facteurs professionnels et environnementaux de cancer du poumon. Une série de cas de néoplasmes lymphatiques et hématopoïétiques y a également été incluse. Le recueil des données est terminé en ce qui concerne 1200 cas de cancer du poumon, 1000 de lymphome, 600 de leucémie et plus de 11 000 témoins; l'analyse sera terminée en 2000.

3.7.7

Etude cas-témoins de la fumée de tabac présente dans l'environnement

et de la prédisposition génétique au cancer du poumon

P. Boffetta, M. Friesen et J. Hall; avec le concours de W. Ahrens, Brême (Allemagne); H. Batura-Gabryel, Poznan (Pologne); S. Benhamou, Villejuif (France); I. Britske-Hohlfeld, Munich (Allemagne); V. Constantinescu, Bucarest Roumanie; C. Fortes, Rome (Italie); K. Husgafvel-Pursiainen, Helsinki (Finlande); M. Lang, Uppsala (Suède); N. Malats, Barcelone (Espagne); A. Menezes, Pelotas (Brésil); G. Pershagen et F. Nyberg, Stockholm (Suède); L. Simonato, Padoue (Italie); et D.G. Zaridze, Moscou (Fédération de Russie)

Parmi les malades atteints de cancer du poumon, les non-fumeurs ont été exposés en moyenne à des niveaux plus faibles de cancérrogènes que les fumeurs; la prédisposition génétique peut donc jouer un rôle plus grand dans le risque de cancer du poumon chez ces malades non fumeurs.

Dans dix centres en Allemagne, au Brésil, en Fédération de Russie, en France, en Italie, en Pologne, en Roumanie et en Suède, on a prélevé des échantillons sanguins sur environ 200 cas de cancer du poumon fumeurs, sur 200 cas de cancer du poumon non fumeurs,

et sur 200 sujets témoins non fumeurs, pour déterminer *a)* le polymorphisme génétique de la glutathion *S*-transférase M1 et T1, *b)* les taux de l'enzyme de réparation de l'ADN *O*⁶-méthylguanine-ADN méthyltransférase, *c)* la formation d'adduits de l'hémoglobine avec le 4-hydroxy-1-(3-pyridyl)-1-butanone (un métabolite de nitrosamines spécifiques du tabac), et *d)* les altérations génétiques du gène *p53* et les mutations du *K-ras* dans le tissu néoplasique bronchique des malades. Les cas et les témoins ont été interrogés sur leurs habitudes tabagiques et sur leur exposition à la FTE. Les analyses ont été réalisées sur la nitrotyrosine et les protéines oxydées comme marqueurs du stress oxydatif (Section 4.3.6.4). L'analyse de l'activité de l'AGT a montré que le risque de cancer du poumon augmentait au fur et à mesure que l'activité diminuait, bien que d'une façon non significative. Des analyses supplémentaires sont en cours sur les polymorphismes génétiques des enzymes métaboliques et sur les gammes de mutations de *p53*.

3.8 Cancers de la tête et du cou

Le tabac, l'alcool et une alimentation faible en certains micronutriments ont été clairement identifiés comme les principaux facteurs étiologiques des cancers de la cavité buccale et du pharynx. Cependant, seul un petit pourcentage des fumeurs et buveurs jamais une maladie significative, ce qui laisse penser à l'existence de cofacteurs génétiques ou environnementaux. L'association du virus du papillome humain (VPH) au cancer du col utérin et à d'autres affections malignes laisse penser que certains types de VPH pourraient intervenir dans l'étiologie d'autres tumeurs épithéliales. Certaines études ont indiqué un rôle éventuel du VPH dans l'étiologie du cancer oropharyngé, notamment pour certaines localisations de tumeurs, et particulièrement les amygdales.

Les études génétiques des cancers de la tête et du cou sont décrites dans la Section 4.2.6. Les études de la chimioprévention et du dépistage du cancer buccal sont décrites aux Sections 5.1.4 et 5.4.3, respectivement.

3.8.1

Etude cas-témoins multicentrique du cancer du larynx en Argentine et au Brésil

P. Boffetta, P. Brennan et R. Herrero; avec le concours de M.P. Curado, Goiania (Brésil); A. Daudt, Porto Alegre (Brésil); M. Kogevinas, Barcelone (Espagne); S. Koifman, Rio de Janeiro (Brésil); E. Matos, Buenos Aires (Argentine); A. Menezes, Pelotas (Brésil); V. Wunsch, São Paulo (Brésil)

L'Argentine et le Brésil méridional enregistrent des taux d'incidence élevés de

cancer du larynx, qui ne semblent pas s'expliquer seulement par l'exposition à des cancérogènes connus comme le tabac et l'alcool. En conjonction avec des études du cancer du poumon (Section 3.7.5), une étude multicentrique du cancer du larynx est en cours dans cinq régions du Brésil (Rio de Janeiro, São Paulo, Pelotas, Pôrto Alegre et Goiânia), ainsi qu'à Buenos Aires (Argentine). Ses objectifs sont d'identifier les facteurs de risque professionnels de cette maladie, d'évaluer le rôle de l'infection à VPH, de quantifier le rôle relatif du tabagisme et de la consommation d'alcool, et de clarifier le rôle d'autres facteurs de risque possibles liés au mode de vie, comme l'alimentation et la consommation de maté. Le recueil de données d'entretien et d'échantillons biologiques a démarré en 1998 et sera terminé en 2000. Dans tous les centres, l'étude est menée parallèlement à une étude sur le rôle de l'infection à VPH dans le cancer buccal (Section 3.8.3).

3.8.2

Survie et survenue de deuxième cancers primitifs chez des patients atteints de cancer du larynx et de l'hypopharynx

P. Boffetta et P. Brennan; avec le concours de C. Bouchardy, Genève (Suisse); P. Crosignani, Milan (Italie); J. Estève et A. Tuyns, Lyon (France); et F. Merletti, Turin (Italie)

Au cours des années 1980, le CIRC a mené une étude cas-témoins multicentrique du cancer du larynx et de l'hypopharynx par rapport au tabagisme, à la consommation d'alcool, aux expositions professionnelles et à l'alimentation. Cette étude regroupait plus de 1100 cas et 3000 témoins de diverses régions d'Espagne, de France, d'Italie, et de Suisse couvertes par des registres du cancer. Cette série de cas fait aujourd'hui l'objet d'une étude en ce qui concerne l'association entre les facteurs de risque et la survie et la survenue de deuxième tumeurs primitives.

Parallèlement, on étudiera la survenue du cancer chez les témoins dans la population.

3.8.3

Epidémiologie moléculaire du cancer de la cavité buccale et de l'oropharynx

R. Herrero, N. Muñoz, P. Hainaut et R. Sankaranarayanan; avec le concours de P. Balaram, Trivandrum (Inde); F. Barbone, Udine (Italie); X. Castellsagué, Barcelone (Espagne); S. Diehl, Bethesda, MD (EUA); L. Fernandez, La Havane (Cuba); S. Franceschi, Aviano (Italie); A. Idris, Khartoum (Soudan); F. Kee, Belfast (RU); J. Lissowska, Varsovie (Pologne); C. Martinez, Grenade (Espagne); A. Nieto, Séville (Espagne); M. Pawlita et U. Nair, Heidelberg (Allemagne); J. Pintos et E. Franco, Montréal (Canada); T. Rajkumar, Madras (Inde); K. B. Rose, Sydney (Australie); V. Shah et R. Viscidi, Baltimore, MD (EUA); H. Sridhar, Bangalore (Inde); et A. Tavani, Milan (Italie)

Nous menons une étude cas-témoins en milieu hospitalier des cancers incidents de la cavité buccale et du pharynx à Aviano, Bangalore, Barcelone, Belfast, Grenade, La Havane, Khartoum, Madras, Milan, Montréal, Séville, Sydney, Trivandrum et Varsovie. Les principaux objectifs consistent à évaluer le rôle respectif du VPH, d'autres agents infectieux et des polymorphismes génétiques d'enzymes cancérogène-métabolisantes dans l'étiologie de ces cancers, et leurs interactions avec le tabac (fumé et chiqué) et la consommation d'alcool, les habitudes alimentaires, l'hygiène buccale, le comportement sexuel et les antécédents médicaux et l'histoire familiale. Dans le contexte de cette étude cas-témoins multilocalisations décrite aux Sections 3.7.4 et 3.8.1, des centres supplémentaires ont commencé à recueillir des données au Brésil (Goiânia, Pelotas, Pôrto Alegre, Rio de Janeiro et São Paulo), en Argentine (Buenos Aires), en Pologne (Lodz), en Hongrie (Budapest), en Slovaquie (Banská Bystrica), en Roumanie (Bucarest) et en Russie (Moscou). Les sujets sont interrogés sur les facteurs de risque, et les cellules exfoliées sont recueillies par brossage et lavage de la cavité buccale tout entière. En outre, des



Figure 29. Composantes de chique de bétel à vendre sur un marché de Bangalore (Inde).

biopsies fraîches sont prélevées sur les lésions et immédiatement congelées. Un échantillon sanguin est également prélevé et des aliquotes réparties entre plasma, couche leucocytaire et hématies sont préparées et congelées. Plus de 1500 cas et autant de témoins ont été recrutés dans les 14 premiers centres pour la première analyse. Le test à la recherche du VPH dans les cellules exfoliées par méthode ACP GP5+/6+ a été réalisé sur 800 cas et 800 témoins environ. La prévalence globale de la détection du VPH était d'environ 4%, aucune différence majeure n'étant relevée entre les cas et les témoins. Un échantillon de sujets a fait l'objet de tests avec des amorces spécifiques

des types de VPH liés à la cancérogenèse cutanée, augmentant la prévalence à près de 15%, une fois encore sans différences entre les cas et les témoins. Les signaux ACP décelés dans les cellules exfoliées sont cependant faibles et n'indiquent pas d'expansion clonale. Par conséquent, nous procédons maintenant à l'analyse de plus de 1000 spécimens biopsiques par ACP, avec vérification de la présence de cellules tumorales. Les premiers résultats pour les spécimens testés à ce jour indiquent une prévalence globale du VPH inférieure à 10%, avec une détection plus fréquente du virus dans les amygdales et d'autres localisations pharyngées [98]. La prévalence de types particuliers du VPH fera l'objet d'une étude par rapport à la localisation tumorale, son type histologique, l'exposition à des facteurs de risque particuliers et aux mutations de *p53*. La présence d'anticorps dirigés contre les PAV L1 des types 16, 18, 31, 33, 45 et 11 du VPH, ainsi que d'anticorps dirigés contre les protéines E6 et E7 du VPH 16, qui ont été associées à la maladie invasive liée au VPH, est en cours d'étude. Les polymorphismes de la GST sont analysés dans un groupe de 400 cas et témoins environ en Inde.

3.9 Cancer cutané

L'incidence du cancer cutané est la plus élevée de tous les cancers, et l'exposition au rayonnement solaire, notamment aux ultraviolets, est considérée comme le plus grand facteur de risque des cancers mélanocytaires et non mélanocytaires. Le CIRC étudie les aspects d'épidémiologie moléculaire et les mécanismes moléculaires des cancers cutanés.

3.9.1

Biomarqueurs moléculaires permettant de mesurer l'exposition

cumulée aux UV et de prédire les cancers cutanés

T. Suzuki, K. Kawasaki, N. Martel, G. Reguer et H. Yamasaki; avec le concours de H. Ichihara et M. Ueda, Kobe (Japon)

Nous avons établi que les mutations en tandem CC à TT dans le gène *p53* sont des signatures moléculaires spécifiques des UV et que ces mutations décelées dans la peau normale peuvent être utilisées pour prédire le risque de carcinome basocellulaire [344]. Cependant, ces mutations ne peuvent donner une mesure juste de l'exposition totale aux

UV, puisqu'elles donnent aux cellules un avantage de croissance. De plus, une grande biopsie cutanée est nécessaire pour chaque test. Pour surmonter ces problèmes, nous avons mesuré les mutations de l'ADN mitochondrial (Mt); on compte plus de 1000 copies du génome Mt par cellule, et les gènes Mt ne sont pas directement impliqués dans la croissance cellulaire. A l'aide d'un test sensible capable de déceler une mutation CC à TT dans l'ADN Mt sur 10^7 gènes de type sauvage, nous n'avons trouvé aucun échantillon positif pour la mutation dans les tissus non exposés (0,50). Dans les tissus cutanés normaux, la prévalence d'échantillons positifs était plus élevée dans les échantillons exposés à la lumière du soleil (13/51) que dans les échantillons non exposés (1/26) ($p < 0,05$). Cependant, aucune corrélation quantitative entre l'exposition à la lumière du soleil et l'accumulation de mutations n'a été observée. Ainsi, bien que la mutation CC à TT associée à l'exposition aux UV puisse être décelée dans l'ADN Mt dans la peau normale, davantage d'études sont nécessaires si cette mutation doit se révéler utilisable comme marqueur quantitatif de l'exposition aux UV.

3.9.2

Rôle fonctionnel de la surexpression du *cdcHs/h-nuc* dans les carcinomes épidermoïdes de la peau et les carcinomes basocellulaires

H. Nakazawa et M. Kallassy

Les cancers humains les plus fréquents, les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes basocellulaires de la peau, trouvent leur origine dans les kératinocytes épidermiques, mais nous ne disposons pas de concept unifié pour rendre compte de leur genèse moléculaire. Nous avons identifié un gène qui est surexprimé ($p < 0,002$) dans les cas de maladie de Bowen (100%), les carcinomes épidermoïdes de la peau (90%) et les carcinomes basocellulaires (78%), mais

pas dans la peau normale ou les kératinocytes proliférants. Ce gène est identique au *cdc27Hs/h-nuc*, l'homologue humain des gènes de levure *CDC27* et *nuc2*, qui codent pour une protéine qui se lie à la protéine de liaison du rétinoblastome (pRB) et est un composant du complexe promoteur de l'anaphase. Le rôle majeur de la surexpression du *cdc27Hs/h-nuc* dans la cancérogenèse consiste à prévenir la formation du complexe pRB-E2F et, après transactivation des gènes effecteurs E2F, la stimulation de la croissance cellulaire. L'expression du *cdc27Hs/h-nuc* antisens dans les cellules HaCaT réduit fortement leur croissance. Les premières expériences menées sur des souris athymiques indiquent la possibilité d'une nouvelle stratégie médiatisée par *cdc27Hs/h-nuc* pour inhiber la croissance des cancers cutanés humains. Nous pensons que la surexpression du *cdc27Hs/h-nuc* est une voie essentielle de la cancérogenèse cutanée chez l'homme.

3.9.3

L'expression du gène *p21*^{WAF1} supprime l'activité de la télomérase des kératinocytes humains immortalisés

H. Nakazawa et M. Kallassy

Comme la plupart des cancers cutanés humains non mélanocytaires comportent une (des) mutation(s) de *p53*, leur croissance aberrante pourrait simplement être le résultat de la perte d'un médiateur en aval de *p53*, l'inhibiteur universel des kinases cyclines-dépendantes *p21*^{WAF1}. Pour étudier le rôle de cette protéine dans la cancérogenèse cutanée humaine, nous avons examiné sa régulation dans des kératinocytes humains immortalisés normaux, d'une part, et dans d'autres dont *p53* avait été muté, d'autre part. Ces résultats sont conformes à l'idée selon laquelle le *p21*^{WAF1} inhibe de façon universelle la croissance des cancers cutanés non mélanocytaires, même ceux dont *p53*, *p21*^{ms} et/ou *pRB* sont altérés [231]. Nos résultats indiquent en

outre que l'expression (médiatisée par un rétrovirus) de $p21^{WAF1}$ exogène dans des kératinocytes immortalisés et transformés prévient la prolifération des kératinocytes médiatisée par une mutation de $p53$, une mutation du ras et une altération de pRB . Ceci laisse penser que l'introduction de $p21^{WAF1}$ exogène dans les tumeurs cutanées contenant ces altérations génétiques pourrait constituer une stratégie universelle de contrôle de la croissance des tumeurs cutanées *in vivo*.

3.9.4

Mutations de $p53$ dans les carcinomes des glandes sudoripares

W. Biernat, A. Peraud et H. Ohgaki; avec le concours de L. Wozniak, Lodz (Pologne)

Les carcinomes des glandes sudoripares sont de rares tumeurs cutanées et l'on sait peu de choses de leur étiologie et de leur base moléculaire. Nous avons analysé les

mutations du gène $p53$ dans 16 carcinomes des glandes sudoripares de différents types histologiques. Une analyse SSCP suivie par séquençage direct de l'ADN a révélé que cinq carcinomes (31%) contenaient une mutation du $p53$, dont quatre étaient des mutations par transition G:C→A:T et l'une était une délétion. Trois mutations G:C→A:T étaient situées aux séquences dipyrimidines sur le brin antisens (deux spiradénocarcinomes, et un hidradénocarcinome exocrine), laissant penser que la lumière UV peut jouer un rôle dans le développement de ces carcinomes des glandes sudoripares. Dans les deux spiradénocarcinomes, les mutations du $p53$ étaient présentes dans le carcinome mais pas dans les portions adénomateuses, ce qui laisse penser que les mutations du $p53$ peuvent être associées à une progression maligne de ces rares tumeurs annexielles [19].

3.10 Tumeurs des tissus mous et lymphomes

3.10.1

Etude cas-témoins du sarcome des tissus mous et du lymphome non hodgkinien par rapport à une exposition à des herbicides au Viet Nam

D.M. Parkin, E. Kramárová et E. Démaret; avec le concours de Nguyen Chan Hung et Cung Tuyet Anh, Ho Chi Minh Ville (Viet Nam); Hoang Dinh Cau et Vu Ngoc Phan, Hanoï (Viet Nam); S. Cordier, Villejuif (France); M. Kogevinas, Barcelone (Espagne); M. Raphaël, Paris (France); J.M. Rivera-Pomar, Biscaye (Espagne); et S. Stellman, New York, NY (EUA); soutenu par le Ministère français de l'Environnement, la Ligue Contre le Cancer (France), le *NAS Committee* (EUA), et l'Association pour la Recherche sur le Cancer (France)

Il a été estimé qu'au cours de la guerre du Viet Nam, 230 kilogrammes du congénère de la dioxine la plus toxique, la TCDD, ont été épandus dans des herbicides contaminés sur

le territoire du Viet Nam méridional. La TCDD a été évaluée en 1996 comme un cancérigène pour l'homme. Cette étude s'intéresse au fait de savoir si l'on peut déceler un excès de risque pour deux cancers : le sarcome des tissus mous et le lymphome non hodgkinien. En raison de la longue demi-vie biologique de la dioxine, il est encore possible de la déceler dans les tissus adipeux humains 30 ans après exposition.

Globalement, 150 cas de chaque maladie et deux témoins hospitaliers par cas ont été interrogés et les prélèvements de sang et de tissu adipeux réalisés sur eux ont été stockés. L'estimation de l'exposition est exprimée par un indice basé sur une histoire résidentielle détaillée, comparée aux dossiers des forces aériennes des Etats-Unis (enregistrement HERBS), contenant la date, le lieu, le type et la quantité d'herbicide épandu. Les mesures directes des dioxines dans un échantillon de

200 sujets seront réalisées dans un laboratoire aux Etats-Unis d'Amérique.

Une étude de validation de l'indice d'exposition basé sur l'histoire résidentielle des sujets, à l'aide des mesures tissulaires des taux de dioxine, a été lancée. Une analyse préliminaire des résultats partiels en 1999 ne montrait aucune association entre l'indice d'exposition et le sarcome des tissus mous ou le lymphome non hodgkinien [248].

3.10.2

Etude cas-témoins multicentrique des lymphomes en Europe

P. Boffetta, P. Brennan et A. 't Mannetje; avec le concours de N. Becker, Heidelberg (Allemagne); J. Clavel, Paris (France); P.L. Cocco, Cagliari (Italie); S. de Sanjosé, Barcelone (Espagne); M. Meynadie, Dijon (France); et A. Staines, Dublin (Irlande)

L'incidence des néoplasmes lymphoïdes est en augmentation dans la plupart des régions du monde, pour des raisons qui demeurent inexplicées. Une étude cas-témoins a été entreprise dans cinq pays européens pour tester plusieurs hypothèses concernant cette augmentation. L'objectif est de recruter plus de 1500 cas de néoplasmes lymphoïdes et un groupe de témoins comparables. Tous les participants remplissent un questionnaire, y compris les informations sur les sources d'irradiation UV, l'utilisation de colorants pour cheveux, les antécédents de maladies autoimmunes, les antécédents d'infections, d'allergies et de cancers. On enregistre également l'histoire professionnelle détaillée des cas et des témoins de façon à évaluer le rapport entre les néoplasmes lymphoïdes et certains pesticides spécifiques et solvants particuliers, ainsi que d'autres expositions professionnelles, y compris les rayonnements ionisants, les virus animaux, l'oxyde d'éthylène et les poussières organiques. Une banque d'échantillons sériques sera créée pour tester les hypothèses actuelles en ce qui concerne certains agents infectieux (comme l'herpèsvirus humain n° 8, le virus d'Epstein-Barr, le virus de

l'hépatite C). Le recueil des données d'entretien et des échantillons biologiques a démarré en 1999 et sera terminé en 2001. L'élargissement du projet à d'autres pays, notamment en Asie occidentale et orientale est envisagé.

3.10.3

Sarcome de Kaposi classique en Israël

P. Boffetta, P. Brennan et R. Winkelmann; avec le concours de J. Iscovich, Ra'anana (Israël)

Des taux d'incidence élevés du sarcome de Kaposi classique ont été signalés dans les populations juives vivant en Israël et chez les immigrants venant du bassin méditerranéen, mais aucun rapport basé sur la population n'est disponible pour les Arabes israéliens [216]. Nous avons analysé l'incidence du sarcome de Kaposi classique entre 1970 et 1993 chez les Juifs et les Arabes vivant en Israël. Les systèmes de notification étaient le registre du cancer d'Israël, la documentation médicale de tous les cas de sarcome de Kaposi et le registre des personnes séropositives pour le VIH. Les taux d'incidence standardisés pour l'âge (TSA) pour les Juifs étaient de 16,9 par million chez les hommes et de 6,3 par million chez les femmes et, chez les Arabes, de 6,87 par million chez les hommes et de 2,18 par million chez les femmes [216, 220]. Le TSA n'a pas augmenté entre 1970 et 1993, ni chez les hommes ni chez les femmes. Chez les Juifs, les immigrants du Maroc, d'Algérie et de Tunisie avaient l'incidence la plus élevée par rapport aux Juifs nés en Israël (RR 2,01, IC à 95%, 1,52-2,65). L'incidence du sarcome de Kaposi classique chez les Arabes nés en Israël, si elle est plus faible que celle qui affecte les Juifs nés en Israël, était néanmoins plus élevée que dans d'autres populations du bassin méditerranéen. Une étude cas-témoins au sein de la population ainsi qu'une enquête de séoprévalence sont à présent en cours d'organisation.

3.11 *Cancer de la vésicule biliaire*

3.11.1

Cancer de la vésicule biliaire en Inde septentrionale

R. Sankaranarayanan et D.M. Parkin; avec le concours de V.K. Shukla, Varanasi (Inde); et R. Tandon, New Delhi (Inde)

On observe une incidence élevée de cancer de la vésicule biliaire chez les femmes en Inde septentrionale. Les facteurs de risque de ce cancer ne sont pas bien établis. Une

étude cas-témoins exploratoire, qui devait s'intéresser aux facteurs alimentaires et inflammatoires, ainsi que le rôle des produits de la peroxydation lipidique par les voies biliaires dans l'étiologie de ce cancer à Varanasi, a été un échec en raison de difficultés rencontrées dans la collecte de bile auprès de témoins sains. Une étude multicentrique est maintenant prévue.

3.12 *Cancer du sein*

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent dans le monde. Un certain nombre de questions demeurent sans réponse en ce qui concerne son étiologie, y compris le rôle de l'environnement [126], l'interaction entre la génétique et d'autres facteurs [157] et le rôle de l'alimentation [393]. Des études détaillées sur les tendances du cancer peuvent fournir certains éléments pour l'identification de facteurs de risque environnementaux [145].

Le rôle des mutations génétiques dans l'étiologie du cancer du sein est étudié très en détail (Sections 1.2.7 et 4.2.1 à 4.2.3). Un essai de dépistage de cancer du sein par examen physique est décrit à la Section 5.4.1.

3.12.1

Histoire naturelle du cancer du sein

A.J. Sasco; en collaboration avec M. Abrahamowicz, Montréal (Canada); J.-Y. Bobin, J. André et F. Descotes, Lyon (France); D.L. Davis, Washington, DC (EUA); et P.M. Martin et P. Bonnier, Marseille (France)

Plusieurs facteurs affectent le pronostic du cancer du sein, y compris la prise d'un traitement hormonal au moment du diagnostic. Par exemple, dans une récente étude de cohorte de 1379 cas de cancer du

sein diagnostiqués dans un hôpital de Marseille, les femmes sous hormonothérapie de substitution lors du diagnostic ont été comparées à des femmes ne suivant pas ce type de traitement. Les tumeurs étaient plus petites, avec une implication nodale moins fréquente, mais étaient plus souvent négatives pour les récepteurs œstrogéniques chez les femmes traitées que chez les autres. Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour la rechute ou la survie [58].

Des études sont en cours sur l'identification des marqueurs tumoraux prédictifs. Nous avons également élaboré de nouveaux outils méthodologiques pour étudier les facteurs de risque pour la survie, comme cela a déjà été fait pour le carcinome rhinopharyngé [392], de même que pour la survenue de deuxième événements, qu'il s'agisse de rechutes ou de deuxième cancers. Les modèles utilisés actuellement sont souvent insuffisants pour estimer de façon correcte l'évolution du risque dans le temps, sans présupposés excessifs comme la proportionnalité des risques. De nouvelles méthodes sont en cours d'essai sur une cohorte de 801 malades du département du Rhône diagnostiquées en 1985 et suivies depuis lors.

3.12.2

Polymorphismes dans le métabolisme xéno(endo)biotique, les expositions environnementales et le cancer du sein

C. Malaveille, A. Hautefeuille; avec le concours de M. Gerber, Montpellier (France)

Des indices indirects laissent penser que les expositions environnementales constituent des facteurs de risque de cancer du

sein. Nous avons lancé une étude d'épidémiologie moléculaire pour analyser le rôle des polymorphismes métaboliques comme facteurs de risque de cancer qui peuvent affecter la réponse aux expositions environnementales et les processus endogènes. Les cas comme les témoins sont en cours de recrutement au Centre régional de Lutte contre le Cancer du Val d'Aurelle à Montpellier (France).

QUATRIEME PARTIE. MECANISMES DE LA CANCEROGENESE

4.1 Régulation de la réponse cellulaire mammalienne aux lésions de l'ADN

Les cellules mammaliennes répondent aux lésions de l'ADN par une inhibition passagère de la synthèse de l'ADN, l'induction de l'expression de plusieurs gènes et un retard de la progression du cycle cellulaire. Ces retards pourraient être considérés comme un mécanisme de surveillance fournissant le temps nécessaire à la détection et à la réparation des lésions subies par l'ADN. L'objectif des études présentées ici consiste à examiner le rôle de différents produits géniques dans les voies de transduction du signal aboutissant à l'arrêt du cycle cellulaire, avec une attention toute particulière portée à celles qui interviennent dans la détection des lésions d'ADN produites par les rayonnements ionisants.

Les lignées cellulaires créées à partir de patients souffrant de rares syndromes héréditaires autosomiques aboutissant souvent à un cancer, l'ataxie télangiectasie (AT) et le syndrome de Nimègue (cassure des brins, NBS), qui manifestent tous deux une très grande radiosensibilité et des réponses cellulaires anormales aux lésions de l'ADN, sont utilisées comme modèles et l'on évalue le rôle potentiel des produits géniques de l'AT et du NBS dans d'autres formes de cancer dans lesquelles on observe une sensibilité aux rayonnements.

4.1.1

Rôle du produit du gène du syndrome de Nimègue dans la reconnaissance des lésions de l'ADN

S. Angèle, M. Vuillaume et J. Hall; avec le concours de K. Chrzanowska, Varsovie (Pologne); et K. Sperling, Berlin (Allemagne); avec le soutien du Programme de Coopération Scientifique entre la France et la Pologne

Le syndrome de Nimègue (NBS) est une rare maladie autosomique récessive qui se

caractérise par une microcéphalie, une instabilité chromosomique, une radiosensibilité, une immunodéficience et des affections lymphoréticulaires malignes. Nous avons montré précédemment que la fonctionnalité de la voie médiatisée par la p53 activée en réponse aux lésions de l'ADN, dans laquelle intervient aussi le produit du gène de l'ataxie télangiectasie, est diminuée dans les cultures de cellules NBS, notamment après exposition aux rayonnements ionisants. Conformément à la perte de la fonction p53, les cellules NBS exposées aux rayonnements ionisants montrent un arrêt anormal du cycle cellulaire entre G₁ et S et une accumulation prolongée dans la phase G₂, réaction très semblable à celle qui a été observée dans les cellules AT après exposition aux rayonnements ionisants. Le gène *NBS1* a récemment été cloné et il a été montré qu'il intervenait dans le complexe de réparation des cassures bicaténaire avec les produits géniques *hMre11* et *hRad50*. Ces résultats confirment l'hypothèse selon laquelle les mutations du NBS et de l'AT affectent les fonctions proximales en réponse aux lésions de l'ADN et montrent un lien moléculaire direct entre les protéines intervenant dans la réparation des cassures de doubles brins et l'activation des réponses aux lésions de l'ADN cellulaire. Nous n'avons observé aucun changement significatif dans l'expression de l'ARNm du *NBS1* dans des lignées cellulaires NBS, AT et normales après exposition aux rayonnements ionisants.

4.1.2

Caractérisation des mutations du gène *ATM* chez les enfants atteints d'AT

S. Angèle, M. Vuillaume et J. Hall; avec le concours de J.-O. Bay et Y.-J. Bignon, Clermont-Ferrand (France); G. Lenoir, Lyon (France); et D. Stoppa-Lyonnet, Paris

(France); avec le soutien du Ministère français de l'Education Nationale, de la Recherche et de la Technologie

Un projet collectif a été mis en place pour examiner le profil mutationnel du gène *ATM* chez des enfants atteints d'ataxie télangiectasie en France sur la période 1977-99. 54 familles AT ont été identifiées avec un phénotype clinique bien défini. Dans la plupart des cas, des lignées cellulaires lymphoblastoïdes ont été créées à partir de lymphocytes du sang périphérique de l'individu affecté ou des membres de leur famille, permettant ainsi l'isolation de l'ADN génomique et de l'ARN pour analyse. L'analyse mutationnelle du gène *ATM* est en cours, à l'aide soit de techniques basées sur l'ADNc ou, lorsque seul l'ADN génomique était disponible, par analyse SSCP; toutes les altérations ont été

confirmées par séquençage direct. Les mutations décelées jusqu'à présent semblent être réparties dans tout le gène *ATM* et démontrent l'hétérogénéité allélique très grande de l'AT chez les malades français.

4.1.3

Rôle du gène *ATM* dans le cancer du sein

S. Angèle, M. Vuillaume, P. Tanière, G. Martel-Planche et J. Hall; avec le concours de A. Brémond, J.P. Gérard, P. Romestaing et I. Treilleux, Lyon (France); et Y Shiloh, Tel Aviv (Israël); avec le soutien de la Ligue Nationale Contre le Cancer, Comité Départemental du Rhône et de l'Association pour la Recherche sur le Cancer

Les porteurs homozygotes d'une mutation de l'*ATM* sont atteints d'une radiosensibilité extrême et d'un risque accru

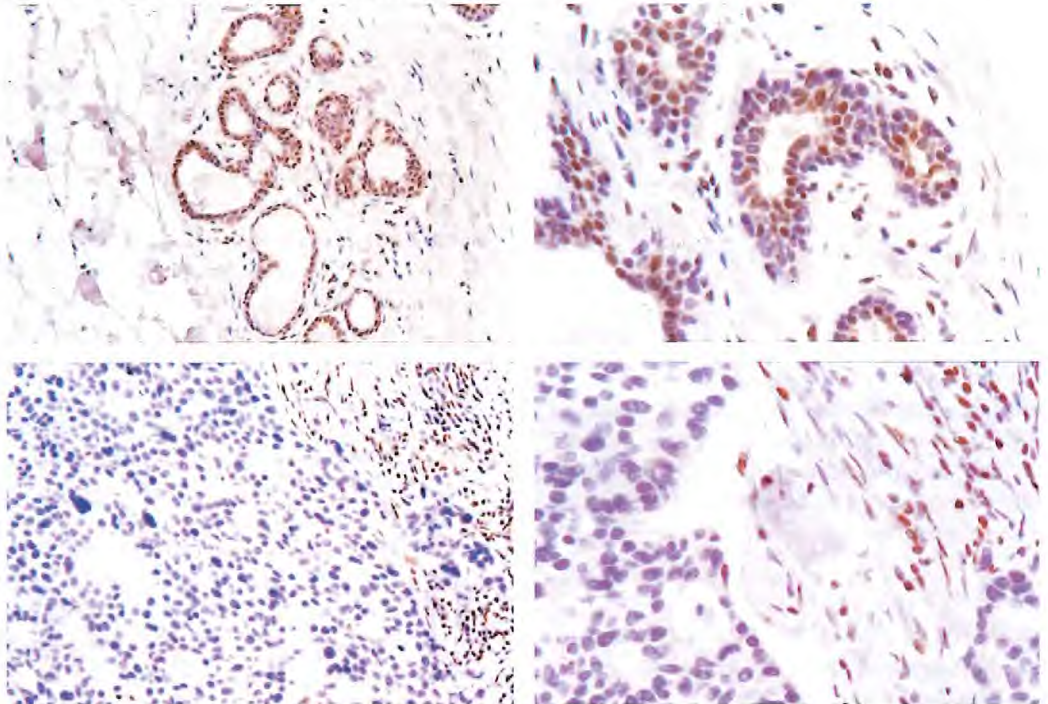


Figure 30. Immunocoloration de l'ATM dans un tissu mammaire sain et dans un carcinome mammaire

En haut : Tissu normal montrant une coloration de l'ATM nucléaire dans les cellules épithéliales internes et aucune coloration dans les cellules myoépithéliales extérieures. *En bas :* Tumeur invasive du canal ne montrant pas de coloration dans la zone tumorale, par contraste avec les lymphocytes de la même coupe histologique (Panneaux de gauche, grossissement x 200, panneaux de droite, grossissement x 400).

de cancer. Les hétérozygotes *ATM*, s'ils ne montrent aucun des symptômes neurologiques de la maladie, courent bien un risque accru de cancer et notamment de cancer du sein chez les femmes. De façon à évaluer le rôle du gène *ATM* dans le développement du cancer du sein et la radiosensibilité, deux méthodes ont été employées. Premièrement, l'expression de la protéine ATM a été étudiée par immunohistochimie dans des carcinomes mammaires *in situ* et une tumeur infiltrante du canal. On a mis en évidence une immunocoloration positive pour l'ATM dans les cellules épithéliales internes et une immunoréactivité négative pour l'ATM dans les cellules myoépithéliales extérieures dans les canaux mammaires normaux (Figure 30). Par contraste, dans les 17 tumeurs des seins, une diminution significative de l'immunoréactivité ATM dans les cellules tumorales épithéliales a été notée. Un déséquilibre allélique dans le gène et autour du gène *ATM* a été mis en évidence dans cinq tumeurs examinées sur sept. Ces résultats laissent penser que cette expression réduite de la protéine ATM peut être imputable, dans certaines tumeurs, à des délétions à l'intérieur ou près du gène *ATM*. La deuxième approche consistait à créer des lignées cellulaires lymphoblastoïdes à partir de cas de cancer du sein radiosensibles et non radiosensibles. Dans certaines des lignées cellulaires, les taux de survie cellulaire et d'induction de p53 après exposition aux rayonnements étaient plus faibles que dans les lignées cellulaires témoins, ce qui indique une altération de la voie de signal ATM. Certaines variations des taux de protéine ATM ont également été constatées. Aucune

mutation n'a été décelée dans le gène *ATM* dans les 10 lignées cellulaires créées à partir des cas de cancer du sein radiosensibles, tandis que des altérations ATM ont été décelées chez quatre malades atteintes de cancer du sein radiosensibles sur 27 et incluses à cette étude.

4.1.4

Rôle du gène *ATM* dans les télangiectasies oculaires

S. Angèle, M. Vuillaume et J. Hall; avec le concours de M. Mauget-Fayssie, Lyon (France); avec le soutien de la Ligue Nationale Contre le Cancer, Comité Départemental du Rhône

Un des signes externes remarquables de l'AT est le nombre de télangiectasies dans les globes oculaires et parfois sur les oreilles et la face, qui peuvent varier en apparence et parfois sont à peine visibles. On trouve des télangiectasies comme complications chez les malades traités par radiothérapie pour dégénérescence maculaire liée au vieillissement. Il a été montré que ces télangiectasies surviennent chez 5% des malades approximativement et tendent à survenir au moins six mois après radiothérapie. Pour étudier si une altération du gène *ATM* est une cause sous-jacente de ces télangiectasies, des lignées cellulaires lymphoblastoïdes ont été créées à partir de patients qui montraient cette réaction secondaire à la radiothérapie. Certaines des lignées cellulaires montrent une sensibilité aux rayonnements ionisants *in vitro* et une expression altérée de la protéine ATM par rapport aux lignées cellulaires témoins. Une analyse mutationnelle de l'*ATM* dans ces lignées est en cours.

4.2 Déterminants génétiques de certains cancers

L'objectif du programme du CIRC portant sur la prédisposition génétique au cancer est d'évaluer le rôle et l'importance des affections héréditaires prédisposant au cancer, par une approche génétique au

niveau moléculaire, familial et par les méthodes de la génétique des populations.

Il est probable que moins de 5% des cancers se forment 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 leur famille). Des études au niveau moléculaire peuvent permettre d'identifier des gènes prédisposants à faible pénétrance. Ces renseignements pourraient revêtir une grande importance pour les formes non familiales plus fréquentes de cancers qui peuvent également être associés à une prédisposition génétique.

Au cours des dix dernières années, le CIRC a contribué à l'identification des gènes prédisposant au cancer médullaire de la thyroïde de type familial [dans le cadre de la néoplasie endocrinienne de type 2 (NEM 2)], à la neurofibromatose de type 2 et au cancer du sein familial. Un effort majeur a été initié pour identifier le gène du syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X (XLP) et la cartographie des gènes de prédisposition au cancer papillaire de la thyroïde.

4.2.1

Prédispositions génétiques aux cancers du sein et de l'ovaire

G. Lenoir, O. Sinilnikova, S. Mazoyer, N. Puget et C. Bonnardel; avec le concours de S. de Sanjosé, Barcelone (Espagne); C. Egan, Boston, MA (EUA); C. Lasset, Lyon (France); H. Lynch, Omaha, NE (EUA) et le *Breast Cancer Linkage Consortium*

L'objectif global de ce projet consiste à étudier le rôle des principaux gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire. En collaboration avec divers centres, nous avons procédé à l'étude non seulement de familles à haut risque, mais également de cas de cancer du sein survenant à un jeune âge dans différentes parties du monde. Les travaux récents se sont concentrés sur 1) l'affinement des stratégies de détection des mutations pour les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, de façon à mieux estimer le rôle de ces deux gènes dans la prédisposition au cancer du sein, 2) l'étude du rôle des mutations de la lignée germinale des *BRCA1* et *BRCA2* dans le cancer du sein de déclenchement précoce, et 3) l'étude du

rôle du *BRCA2* dans la prédisposition au mélanome oculaire. Parallèlement, une étude descriptive des mutations du *BRCA1* et du *BRCA2* dans les pays en développement est en cours (Section 1.2.7).

4.2.1.1

Identification de mutations de la lignée germinale des BRCA1 et BRCA2 dans les familles à cancer du sein

La plupart des études de criblage à la recherche des mutations du *BRCA1* menées précédemment sur les familles à cancer du sein avaient pour objectif d'identifier des mutations dans la séquence codante et les sites d'épissage. Les mutations dans les régions non traduites ou les régions promoteurs, ainsi que les grands réarrangements du type de celui que nous avons récemment signalé (une délétion de 1 kb) (Puget *et coll.*, 1997, *Cancer Res.*, **57**, 828-831) ne sont pas décelées par les méthodes standard de détection de mutations. Pour rechercher de façon spécifique de telles mutations de la lignée germinale dans le gène *BRCA1*, nous avons analysé une série de 28 familles américaines et 51 familles françaises à cancer du sein dans lesquelles aucune mutation du *BRCA1* n'avait été identifiée par des techniques classiques. Aucune mutation n'a été décelée ni dans la région promoteur ni dans la région non traduite et nous n'avons trouvé aucune délétion du gène entier. Quatre familles se sont révélées porteuses de délétions distinctes [387]. Deux d'entre elles consistaient en délétions internes de 3 kb et 23,8 kb comprenant l'exon 15 et les exons 8 à 13, respectivement. Ces altérations provoquent un décalage du cadre dans l'ARNm mutant et la décomposition prématurée de l'ARNm provoquée par un codon d'arrêt. Les deux autres délétions comprennent les exons 1 et 2. Sur la base des analyses actuelles et d'analyses précédentes, les réarrangements représentent 8 % de toutes les mutations (3 sur 37) de notre ensemble de familles américaines à *BRCA1*. Nous avons également identifié un nouveau réarrange-

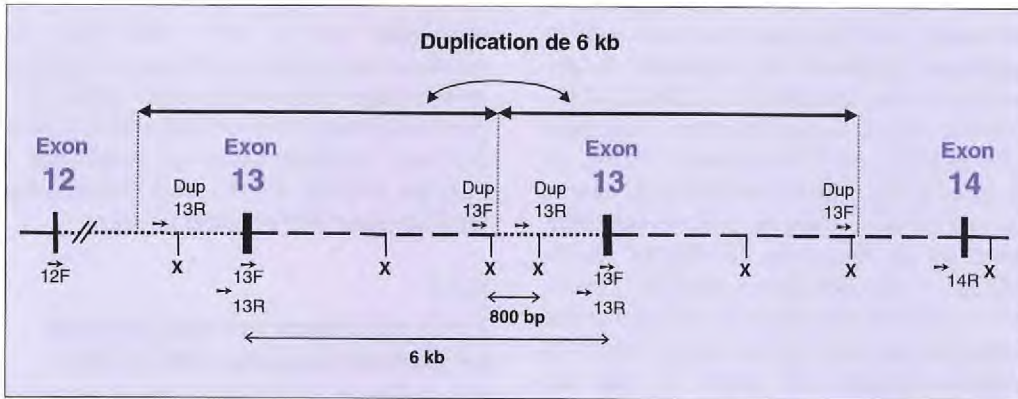


Figure 31. Caractérisation de la duplication de la ligne germinale de 6-kb dans le gène *BRCA1* en F3173

Duplication de l'exon 13, représentée schématiquement, avec la localisation et l'orientation des amorces 12F, 14R, 13F, 13R, Dup13F (GAT TAT TTC CCC CCA GGC TA) et Dup13R (AGA TCA TTA GCA AGG ACC TGT G). Les sites *XbaI* (X); introns 12 (ligne en pointillé) et 13 (ligne brisée); et la position et l'étendue de la région dupliquée, du fragment de 800-bp du *XbaI* généré par la duplication, et du fragment de 6-kb du 13F/13R (flèches à deux têtes) sont indiqués.

ment : il s'agit d'une duplication de 6kb provoquée par une séquence Alu dans le gène *BRCA1* [386] (voir Figure 31). Cette mutation, indécidable par des méthodes conventionnelles, est probablement une mutation fondatrice, ayant été décelée dans quatre familles d'origine géographique différente. Par conséquent, la recherche de réarrangements semble être obligatoire dans les études de criblage mutationnel du *BRCA1*. Nous projetons également de rechercher des réarrangements de la lignée germinale dans le gène *BRCA2* dans notre ensemble de familles. En outre, pour mieux évaluer s'il existe une corrélation entre le génotype et le phénotype, nous tentons de mieux apprécier les conséquences moléculaires des mutations du *BRCA1* en étudiant leur impact aux niveaux transcriptionnel et protéique.

4.2.1.2

Mutations de la lignée germinale du BRCA1 et BRCA2 chez des malades atteintes de cancer du sein de déclaration précoce

Pour étudier le rôle des mutations de la lignée germinale des gènes *BRCA1* et *BRCA2* dans le cancer du sein dans la

population générale, nous avons analysé une série de malades atteintes de cancer du sein de survenue précoce dans la population du département du Rhône en France, à la recherche de mutations dans ces gènes. Les femmes chez qui l'on avait diagnostiqué un cancer du sein avant l'âge de 45 ans entre 1995 et 1997 ont été identifiées grâce à un registre du cancer dans la population et 265 femmes sur 457 (60%), qui ont accepté de participer, ont été interrogées et ont fourni une information sur les facteurs de risque de cancer familiaux et personnels. La participation était légèrement plus élevée dans les groupes d'âge plus jeunes. Les échantillons sanguins ont déjà été fournis par 225 malades. Pour 76 malades diagnostiquées avant l'âge de 40 ans, la totalité des séquences codantes et des jonctions d'épissage des *BRCA1* et *BRCA2* a été analysée. Onze mutations du *BRCA1* et sept mutations du *BRCA2* ont été identifiées : il y avait dix mutations provoquant un codon d'arrêt prématuré, quatre variants faux-sens, une délétion à l'intérieur du cadre et trois variants introniques à l'origine probable d'un épissage aberrant. Ceci implique qu'un pourcentage substantiel de cancers du sein

survenant à un âge jeune (≤ 40 ans) dans la population générale est imputable à des mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* [24% (18/76); mutations par troncature, seulement 13% (10/76)]. 11% des malades (5/46), ne révélant aucun antécédent familial de cancer du sein ou de l'ovaire se sont révélées être porteuses de mutations du *BRCA1* ou du *BRCA2*. Cette découverte soutient l'hypothèse qu'il est nécessaire de rechercher les mutations des *BRCA1* et *BRCA2* chez les malades atteintes de cancer du sein de déclaration précoce non sélectionnées sur la base d'antécédents familiaux de cancer.

Le typage des mutations des *BRCA1* et *BRCA2* est également en cours chez 147 femmes de moins de 45 ans diagnostiquées par la suite avec un cancer du sein dans les populations de Tarragone et de Gérone (Espagne), et identifiées par l'intermédiaire des registres du cancer dans la population.

4.2.1.3

Mélanome oculaire

Nous avons examiné, essentiellement sur la base de rapports anecdotiques de cas de mélanome oculaire (MO) survenant dans des familles à prédisposition héritée au cancer du sein dû à des mutations de la lignée germinale du *BRCA2*, la fréquence des altérations du *BRCA2* dans une série de 62 cas de mélanomes oculaires réunis au *Massachusetts Eye and Ear Infirmary* de Boston, MA (Etats-Unis d'Amérique) [486]. Ces cas ont été sélectionnés principalement sur la base d'une histoire familiale de cancers du sein et de l'ovaire ou de MO, bien que la série comprenne un ensemble de cas sélectionnés de façon aléatoire sans histoire familiale de cancer. Au total, sept altérations de la lignée germinale ont été mises en évidence, dont trois étaient probablement associées à la maladie. Si les trois mutations délétères ont été mises en évidence chez les malades ayant aussi une histoire personnelle de cancer du sein, seule une des trois familles avait une histoire familiale de cancer du

sein/ovaire ou de MO. Bien que les mutations de la lignée germinale du *BRCA2* puissent être responsables d'une petite proportion de tous les cas de MO, il peut y avoir des locus supplémentaires qui contribuent à l'agrégat familial de MO et à l'association familiale entre MO et cancer du sein.

4.2.2

Etude de cohorte internationale sur les porteurs des gènes *BRCA1* et *2*

D.E. Goldgar, H. Renard, O. Yaqoubi et A.J. Sasco; avec le concours de l'*IBCCS Consortium*, et avec le soutien du programme « L'Europe contre le cancer » de l'Union européenne

A présent que de grands nombres de mutations ont été identifiés dans les gènes de prédisposition au cancer du sein *BRCA1* et *BRCA2*, il faut déterminer avec plus de précision les risques de cancer liés aux mutations de ces gènes, étudier le rôle d'autres facteurs de risque connus pour modifier ces risques, et évaluer l'efficacité de différentes stratégies préventives. Ces questions sont traitées dans le cadre d'une étude prospective d'observation multicentrique des porteurs du *BRCA1* et *BRCA2*. Pour ce faire, il faut a) élaborer un registre électronique des porteurs des mutations dans le monde entier, et b) réunir des données cliniques et de suivi des facteurs de risque sur 2000 porteurs au moins, suivis pendant une période d'observation médiane de 7,5 ans. Nous avons établi des accords de recherche collective avec 16 centres de génétique du cancer dans 12 pays européens, y compris trois grands centres nationaux en France, aux Pays-Bas et au RU. Lors de réunions tenues à Lyon, nous avons finalisé le questionnaire et le protocole et le recrutement des sujets a démarré en novembre 1998. Près de 600 personnes ont à présent été recrutées, et 500 autres porteurs de mutations ont été identifiés et contactés. Pour gérer le recueil des données et les travaux de transfert, nous avons mis au point une base de données à

l'aide du système de base de données relationnelles ORACLE.

4.2.3

Cartographie des locus de prédisposition au cancer du sein autres que les *BRCA1* et 2

D.E. Goldgar, C. Bonnardel, H. Renard et C. Szabo; avec le concours de D.F. Easton, Cambridge; et M.R. Stratton, Sutton (RU); avec le soutien de l'*Association for International Cancer Research*

Bien que l'on pense que le *BRCA1* et le *BRCA2* soient en cause dans la grande majorité des familles affectées par une incidence élevée de cancer du sein de survenue précoce, ces gènes n'expliquent qu'environ la moitié de l'excès d'agrégation familiale de cancers du sein observé chez les femmes en période préménopausique. Les données du *Breast Cancer Linkage Consortium* montrent que ces gènes ne sont en cause que dans 40% des familles environ, comptant 4 ou 5 cas de cancer du sein féminins de localisation particulière. L'objectif de ce projet consiste à trouver la localisation chromosomique d'un locus supplémentaire de prédisposition au cancer du sein ou davantage, et d'évaluer la fréquence et les risques que ces gènes confèrent. Une première série de 135 échantillons d'ADN provenant de 17 parentés de cancer du sein sont en cours d'étude au CIRC dans une recherche sur l'ensemble du génome pour lier le cancer du sein à une région chromosomique ou davantage. Un ensemble d'échantillons semblable est en cours d'étude chez nos collaborateurs au RU, et tous ces résultats seront rassemblés pour être analysés. Nous avons génotypé un sous-ensemble de ces familles à l'aide d'environ 500 marqueurs de répétitions courtes en tandem hautement polymorphes répartis dans tout le génome. Actuellement, trois régions chromosomiques montrant certaines indications d'une liaison dans les ensembles familiaux du Royaume-Uni et du CIRC sont en cours d'évaluation, grâce à une carte de

marqueurs plus dense dans la région et par la réalisation de tests supplémentaires de familles à la recherche d'une liaison à ces régions. Plusieurs régions précédemment proposées comme régions candidates (comme le chromosome 8p, le locus du *PTEN*, etc.) ont été examinées et il a été conclu qu'elles n'étaient pas représentatives d'un nombre significatif de familles de notre ensemble.

Sur la base des résultats de la première recherche génomique et de la carte d'exclusion qui a pu être tracée grâce à cette recherche, il est apparu clairement qu'il y a davantage d'hétérogénéité génétique que l'on ne pensait jusque là, ce qui nécessitera un ensemble de familles plus grand de façon à déceler le moindre locus individuel. Nous élargissons donc à présent la collaboration et agrandissons l'ensemble de familles de façon à pouvoir mener des études de liaison. Nous avons lancé des collaborations et reçu des échantillons d'ADN de la part du *Fred Hutchinson Cancer Center* à Seattle, le *Cooperative Family Registry* financé par le *NCI* (centre financé par le *NCI* dans l'Utah, à Toronto, Melbourne, New York et Philadelphie), le *M.D. Anderson Cancer Center* de Houston, le projet *KconFab* sur le cancer du sein familial en Australie, et l'Institut national d'oncologie à Budapest. Ce deuxième ensemble de familles devrait apporter suffisamment de puissance pour déceler un locus de *BRCA3*.

4.2.4

Rôle du gène *SH2D1A* dans le XLP et d'autres troubles associés au VEB

L. Yin, V. Ferrand, M.F. Lavoué, J. Liang, B.S. Sylla, G. Romeo et Z.-Q. Wang; avec le concours de J. Sumegi, Omaha, NE (EUA)

Le syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X (XLP) est une immuno-déficience héréditaire rare qui se caractérise par une susceptibilité sélective au virus d'Epstein-Barr (VEB). Après infection par le VEB, les individus affectés développent

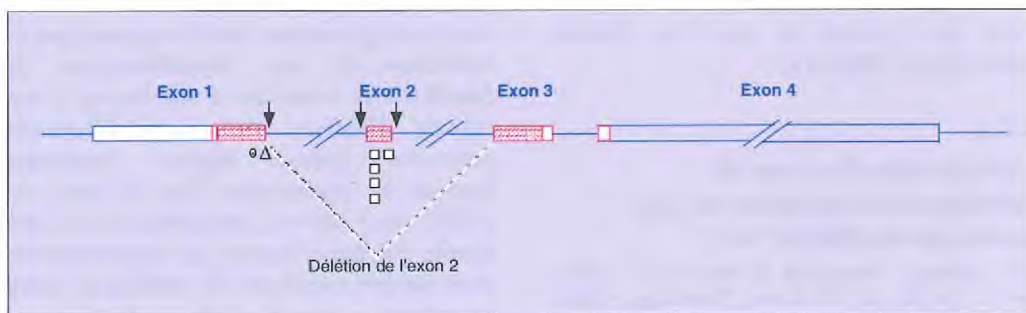


Figure 32. Structure et mutations du gène *SH2D1A* chez les malades atteints de XLP.

Les régions grisées à l'intérieur des trois premiers exons sur quatre (dans la boîte) représentent le domaine SH2. Deux grandes délétions éliminant tout ou partie du gène et 11 mutations ponctuelles qui inactivent la protéine SH2D1A ont été identifiées. ● : mutation faux-sens; Δ : délétion à l'intérieur du cadre; □ : mutations non-sens; flèches : mutations par épissure.

une mononucléose infectieuse chronique ou mortelle, une agammaglobulinémie acquise (ou une hypogammaglobulinémie), une anémie aplasique et un lymphome malin, seul(e) ou en combinaison. Le XLP représente un modèle pour l'étude d'autres maladies lymphoïdes plus fréquentes associées à l'infection à VEB. Par reconstruction d'haplotypes dans les arbres généalogiques XLP et par caractérisation d'une microdélétion (XLP-G), nous avons défini une région candidate pour le clonage positionnel du gène *XLP* dans un intervalle entre *DXS1001* et *DXS8057* dans la région Xq25 [55]. Le gène *SH2D1A* a été identifié dans cet intervalle par le Consortium international du XLP, dont le CIRC fait partie [117]. Le *SH2D1A* consiste en quatre exons codant pour une protéine de 128 acides aminés, contenant un domaine SH2 qui joue probablement un rôle dans la transduction du signal. Une étude indépendante a identifié une protéine identique à SH2D1A et dont il a été montré par la suite qu'elle était un régulateur négatif de la molécule d'activation lymphocytaire de signalisation (SLAM). Une autre étude a identifié un partenaire supplémentaire de SH2D1A, le récepteur de surface cellulaire 2B4 (Tangys *et coll.*, 1999, *J. Immunol.*, **162**, 6981–6985), ce qui laisse penser que SH2D1A peut intervenir dans au moins deux voies de transduction du signal.

De façon à élucider le rôle biologique de *SH2D1A* dans le système immunitaire, nous avons généré une souris nullizygote pour le XLP en ciblant une délétion de l'exon 2 du gène murin *SH2D1A*. Ces souris seront employées pour définir l'impact des mutations de *SH2D1A* dans le développement et la fonction des lymphocytes T et B. En outre, on testera le rôle de l'infection à VEB en infectant les souris mutantes par le gammaherpèsvirus murin 68, un analogue du virus du VEB, et en cherchant les phénotypes XLP ou d'autres maladies lymphoïdes.

L'étude systématique de notre série de 19 malades XLP typiques et 8 XLP atypiques a révélé 13 mutations au total (voir Figure 32). Toutes ces mutations aboutissent à l'absence ou l'inactivation de la protéine SH2D1A. L'identification des mutations de *SH2D1A* chez deux malades atypiques sur huit indique l'utilité d'une approche diagnostique basée sur l'ADN pour le XLP [569].

4.2.5

Cartographie du (des) gène(s) affectant la prédisposition au cancer non médullaire de la thyroïde (CNMT)

F. Canzian, R. Corvi, F. Lesueur, M. Martinez-Alfaro, J.D. McKay, S. Pauly, M. Stark, T. Tocco et G. Romeo; avec le concours de D. Bonneau, Poitiers (France); L.

Hoffman, Hobart (Australie), et l'*International Consortium for the Genetic Study of NMTC*

Les études épidémiologiques (Goldgar *et coll.*, 1994, *J. Natl Cancer Inst.*, **86**, 1600–1608) ont démontré le caractère familial du cancer non médullaire de la thyroïde (CNMT), qui représente environ 90% de tous les cancers de la thyroïde. Ses principaux sous-types histologiques sont le carcinome papillaire de la thyroïde (CPT; la forme la plus fréquente) et le carcinome folliculaire de la thyroïde. On estime que le CNMT familial représente à peu près 5% de tous les cas de CNMT. La plupart des articles sur la question laissent penser que des facteurs génétiques et environnementaux (notamment les rayonnements ionisants) sont impliqués dans la prédisposition au CNMT.

Nous procédons à la cartographie des gènes conférant une prédisposition au CNMT par analyse de liaison dans des familles comptant des cas multiples de CNMT, familles regroupées grâce à un consortium international que nous avons créé en 1995. Nous avons concentré notre attention sur la cartographie des gènes de grands arbres généalogiques qui montrent une coségrégation avec d'autres pathologies thyroïdiennes (généralement un goître multinodulaire, MNG). En collaboration avec le groupe du Dr M. Stratton, nous avons cartographié le gène *MNG1* sur le chromosome 14q32 (Bignell *et coll.*, 1997, *Am. J. Hum. Genet.*, **61**, 1123–1130) et le gène *TCO* (pour les tumeurs de la thyroïde oxyphiles) sur le chromosome 19p13.2 [80]. D'autres familles affectées par des tumeurs de la thyroïde oxyphiles sont compatibles avec une liaison au *TCO*. Le plus grand arbre généalogique publié sur le CNMT et analysé jusqu'à présent dans notre laboratoire compte huit patients atteints de CPT et huit atteints de MNG (Burgess *et coll.*, 1997, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **82**, 345–348). Cette famille ne montre aucune liaison, ni au *MNG1* ni au *TCO* [289]. Après avoir terminé un criblage du génome dans son ensemble

pour cette famille, nous examinons plusieurs régions de liaison possibles à l'aide de marqueurs supplémentaires.

Nous utilisons également le matériel de familles à CNMT plus petites pour évaluer le rôle des gènes candidats les plus évidents (*MNG1*, *TCO* et *RET*). L'analyse de liaison d'un sous-ensemble de 56 arbres généalogiques a montré qu'aucun d'entre eux n'est un gène majeur de prédisposition au CNMT dans son ensemble [260]. Par conséquent, un ensemble plus grand de familles a été employé pour tester 14 autres régions candidates.

Nous avons également démarré la collecte de matériau tumoral sur des cas sporadiques et familiaux de CNMT. Le *RET* est fréquemment activé par des réarrangements chromosomiques dans le CPT sporadique chez l'homme (dans 66 % des CPT sporadiques observés en Ukraine et au Bélarus 10 ans après l'accident de Tchernobyl). Nous avons commencé d'étudier les réarrangements du *RET* dans des préparations tumorales de CNMT sporadiques et familiaux à l'aide de techniques d'hybridation *in situ* sous marquage fluorescent et d'ACP-transcription inverse sur des échantillons congelés ou des coupes tissulaires d'archive incluses en paraffine [115]. Cette technique pourrait devenir un outil utile pour l'étude de la progression tumorale dans le CPT.

4.2.6

Etudes génétiques et familiales des cancers de la tête et du cou

D.E. Goldgar; avec le concours de R. Eeles et S. Jefferies, Sutton (RU) et W. Foulkes, Montréal (Canada)

L'objectif de ce projet est de caractériser les risques familiaux de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou (CETC) et d'identifier les locus suppresseurs de tumeur potentiels qui peuvent jouer un rôle dans le développement de ces tumeurs. Il s'agit également d'examiner l'interaction entre les facteurs génétiques et familiaux et les

facteurs de risque environnementaux connus (consommation de tabac et d'alcool) dans la survenue de la maladie. Une étude cas-témoins a été lancée, qui se concentre sur les cas de tumeurs primitives multiples, l'une d'entre elles étant un CETC et l'autre soit un deuxième CETC, soit une autre tumeur associée au tabagisme. Les témoins sont *a*) les cas de CETC primitifs uniques appariés sur l'âge, et *b*) des volontaires sains appariés sur l'âge. Tous les sujets fournissent des données par questionnaire sur leur consommation personnelle d'alcool et de tabac et d'autres données démographiques et portant sur des facteurs de risque pertinents. Il leur est également demandé de fournir des informations sur la consommation d'alcool et de tabac de chacun de leurs apparentés du premier degré et sur tous les cancers touchant leurs apparentés. On utilisera l'examen des facteurs de risque épidémiologiques dans des familles affectées par deux cas de cancer voisins ou davantage par rapport aux familles n'ayant pas d'antécédents de cancer pour évaluer les interactions potentielles entre la génétique et l'environnement. Les deux

tumeurs des cas de cancers primitifs multiples et un échantillon correspondant d'ADN lymphocytaire doivent être examinées pour une série de 100 marqueurs microsatellitaires hautement polymorphes dans tout le génome. A ce jour, 86 malades atteints de tumeurs primitives multiples ont signé le formulaire de consentement éclairé et complété le questionnaire de l'étude, ainsi qu'un nombre égal de malades atteints d'une seule tumeur et de témoins. Un sous-ensemble des cas a été criblé à la recherche de mutations de la lignée germinale du gène *p16*; aucune mutation n'a encore été identifiée. Des réunions de collaborateurs ont eu lieu à Denver en octobre 1998 et à Lyon en mai 1999 pour finaliser les analyses prévues. Nous développons à présent des modèles statistiques pour dériver la probabilité que deux tumeurs chez un même patient sont clonales, étant donné l'intervalle de temps entre elles et les caractéristiques moléculaires (*p53*, perte de l'hétérozygotisme, instabilité microsatellitaire, inactivation de l'*X*) de chaque tumeur. Le recueil des données devrait être terminé d'ici juin 2000.

4.3 Rôle du stress oxydatif dans la cancérogenèse

Le stress oxydatif est considéré comme une cause de cancer, de vieillissement et d'autres troubles physiopathologiques. Différentes espèces oxygénées et azotées réactives comme le monoxyde d'azote (NO), l'anion superoxyde (O_2^-) et l'acide hypochloreux (HClO) sont produits par les cellules mammaliennes et peuvent contribuer au stress oxydatif en lésant les protéines, les lipides et les acides nucléiques. Des études récentes ont montré que les interactions de ces espèces réactives produisent des oxydants nouveaux et plus puissants (comme le peroxydinitrite entre le NO et le O_2^- et le chlorure de nitryle ($ClNO_2$) à partir de HClO et du nitrite). Nous étudions le rôle des

espèces oxygénées et azotées réactives dans la cancérogenèse de différents points de vue.

4.3.1

Co-expression de l'interleukine-8 et de la synthétase inductible du monoxyde d'azote dans la muqueuse gastrique infectée par des souches de *H. pylori* positives pour le *cagA*

B. Pignatelli, C.-Q. Li, H. Ohshima, C. Malaveille, M. Laval et N. Lyandrat; avec le concours du Dr A. Covacci, Sienne (Italie)

On pense que les souches de *H. pylori* contenant le gène *cagA* ont la faculté d'induire l'expression de l'interleukine-8 (IL-8) et qu'elles sont associées aux maladies

gastroduodénales. Le monoxyde d'azote en excès (NO) produit par la forme inducible de la synthétase de NO (NOSi) peut intervenir dans la pathogenèse inflammatoire. Nous avons étudié les rapports entre le *cagA* et l'expression de l'IL-8 ainsi que les ARNm de NOSi, et le type et le degré d'inflammation de la muqueuse gastrique. Dans les biopsies prélevées sur 108 malades chinois, le *cagA* de *H. pylori* et l'ARNr 16S, ainsi que l'IL-8 humain et les ARNm de NOSi ont été analysés par ACP-transcription inverse. Les spécimens infectés par des souches positives pour le *cagA* témoignaient d'une infiltration beaucoup plus sévère par les cellules mononucléaires et les leucocytes polymorphonucléaires et exprimaient l'IL-8 et l'ARNm de NOSi plus fréquemment que ceux infectés par des souches négatives pour le *cagA*. La NOSi et les ARNm de l'IL-8 étaient exprimés ensemble beaucoup plus fréquemment dans les spécimens atteints d'une inflammation modérée ou sévère que dans ceux présentant une muqueuse normale ou une inflammation légère. Ainsi, nos résultats démontrent que l'infection par les souches de *H. pylori* positives pour le *cagA* induit l'expression de l'IL-8 et de l'ARNm de la NOSi, ce qui laisse penser que l'IL-8 et le NO en excès jouent un rôle important dans la pathogenèse des maladies gastroduodénales associées à l'infection par *H. pylori* [262].

L'ADN extrait de ces biopsies chinoises est en cours d'analyse à la recherche du polymorphisme des gènes codant pour la myéloperoxydase et d'autres enzymes liées au stress oxydatif, de façon à identifier toute association de génotype à la sévérité de la gastrite.

Les analyses immunologiques dot-blot pour la 3-nitrotyrosine et les protéines oxydées mises au point dans notre laboratoire sont appliquées à l'analyse de protéines extraites des mêmes biopsies pour évaluer les lésions oxydantes dans les tissus provoquées par l'infection à *H. pylori*. Le statut

génétique de *H. pylori* (gènes homologues de *cag E* et *vir B11* de l'îlot de pathogénicité) mis en évidence dans ces biopsies chinoises est en cours d'analyse pour étudier ses rapports avec le stress oxydatif.

4.3.2

Modèles animaux de l'infection à *H. pylori*

B. Pignatelli and H. Ohshima; avec le concours de M. Tatematsu, Nagoya (Japon); A. Covacci, Sienne (Italie); et B. Bancel et L.-M. Patricot, Lyon (France)

Il a été signalé que *H. pylori* peut infecter des gerbilles mongoliennes (*Meriones unguiculatus*) et induire des maladies gastro-intestinales, comme la gastrite et les ulcères, qui miment la pathologie gastrique liée à l'infection par *H. pylori* chez l'homme (Hirayama *et coll.*, 1996, *J. Gastroenterol.*, **31**, 755–757; Matsumoto *et coll.*, 1997, *J. Med. Microbiol.*, **46**, 391–397). L'infection par *H. pylori* peut provoquer le cancer de l'estomac (Honda *et coll.*, 1998; *Cancer Res.*, **58**, 4255–4259; Watanabe *et coll.*, 1998, *Gastroenterol.*, **115**, 642–648) chez l'animal et faciliter la cancérogenèse gastrique initiée par des cancérrogènes gastriques comme la *N*-méthyl-*N*-nitrosourée (Sugiyama *et coll.*, 1998, *Cancer Res.*, **58**, 2067–2069).

Nous étudions le rôle de l'infection par *H. pylori* dans la cancérogenèse gastrique des gerbilles mongoliennes et chez des modèles murins. Le rapport entre le stress oxydatif et le cancer gastrique est en cours d'évaluation par l'analyse de tissus gastriques prélevés à différents moments après infection par *H. pylori*, analyses à la recherche de marqueurs biologiques des lésions et du stress oxydatifs. Le degré de lésion oxydative avec différentes souches de *H. pylori* est corrélé à l'incidence du cancer et à ses traits histopathologiques. Les effets d'autres facteurs alimentaires, comme la consommation d'aliments contenant de grandes quantités de sel ou de nitrates sur le

stress oxydatif induit par l'infection par *H. pylori* sont également examinés et nous cherchons les effets de l'éradication de *H. pylori* et du traitement par des agents chimiopréventifs (comme les flavonoïdes), ainsi que de la vaccination contre *H. pylori*, sur les lésions oxydatives et les pathologies gastriques.

4.3.3

Effet de l'éradication de *H. pylori* sur le stress oxydatif

B. Pignatelli, H. Ohshima, M. Laval et N. Lyandrat; avec le concours de B. Bancel, J.C. Souquet, J.L. Gaudin et L.-M. Patricot, Lyon (France); S. Toyokuni, Kyoto (Japon); A.L. Blum et E. Felley-Bosco, Lausanne (Suisse); et C. Felley, Genève (Suisse)

Les effets de l'éradication de *H. pylori* sur le stress oxydatif ont été étudiés en comparant la pathologie gastrique et les marqueurs biologiques du stress oxydatif avant et après traitement pour éradiquer la bactérie. L'expression de la forme inductible de la synthétase du monoxyde d'azote (NOSi) et de l'interleukine-8 (IL-8) et la présence de la 8-hydroxydésoxyguanosine (8-OHdG) et de la 3-nitrotyrosine (NTYR) ont été analysées par immunohistochimie comme marqueurs pour l'ADN oxydatif/nitrosant et des lésions tissulaires. Trente-quatre malades infectés par *H. pylori* ont reçu un traitement trithérapique (amoxicilline, clarithromycine et oméprazole). Chez 26 malades (76%), *H. pylori* a été éradiqué avec succès. Cette éradication de *H. pylori* a eu pour résultat : a) une réduction de l'infiltrat inflammatoire, b) une forte réduction de l'activité gastrique, c) la disparition ou l'expression diminuée de la NOSi dans les cellules inflammatoires des biopsies antrales et d) une diminution des taux de NTYR et de 8-OHdG dans les cellules profondes des follicules gastriques des biopsies gastriques antrales (Figure 33).

Nous avons réalisé une autre étude sur des volontaires asymptomatiques infectés par *H. pylori* dont les objectifs étaient 1) de

démontrer l'expression de la NOSi, de la NTYR, de la Mn-SOD et de la catalase chez les individus infectés par *H. pylori* par ACP-transcriptase inverse et immunohistochimie, 2) de corrélérer un indice de la gastrite à la production d'IL-8 et 3) d'étudier l'effet de l'éradication de *H. pylori* sur l'expression de la NOSi et de l'IL-8. Des biopsies ont été prélevées sur le corps et l'antrum gastrique de 10 volontaires infectés et de 12 volontaires non infectés. On a pu déceler la NOSi dans 2 biopsies sur 12 du groupe non infecté et dans 8 sur 10 du groupe infecté. Une faible coloration de positivité pour la NTYR a été trouvée dans 1 biopsie sur 12 du groupe non infecté et une forte coloration dans 2 biopsies sur 10 du groupe infecté. L'IL-8 était accrue dans le groupe infecté par rapport au groupe non infecté, mais cette augmentation n'était pas corrélée au score de la gastrite. Nous avons confirmé que la NOSi est exprimée dans la muqueuse gastrique enflammée. Le stress oxydatif était lié à l'infection par *H. pylori* et était réduit après éradication de *H. pylori*.

4.3.4

Expression d'enzymes antioxydantes avant et après éradication de *H. pylori* chez des sujets vénézuéliens

B. Pignatelli, H. Ohshima, N. Muñoz et M. Plummer; avec le concours de J. Torrado, Saint Sébastien (Espagne)

La production d'espèces azotées/oxygénées réactives induite par l'infection à *H. pylori* provoque des lésions oxydatives qui peuvent être prévenues par des enzymes antioxydantes endogènes comme les superoxyde dismutases (SOD) et la catalase. Nous avons étudié les effets de l'éradication de *H. pylori* sur les taux d'enzymes antioxydantes par immunohistochimie.

Au total, 80 sujets âgés de 35 à 69 ans, faisant partie d'un groupe de participants d'un essai chimiopréventif des lésions précancéreuses de l'estomac au Venezuela

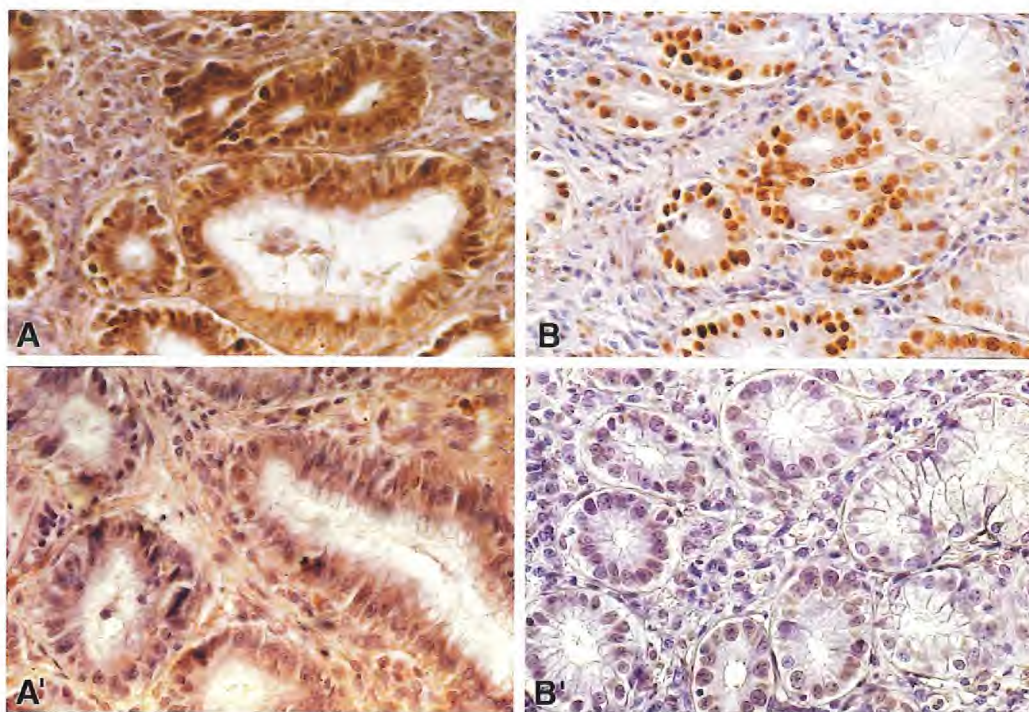


Figure 33. Immunocoloration de la nitrotyrosine (A, A') et de la 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine (B, B') dans la muqueuse gastrique humaine avant (A, B) et après (A', B') traitement pour éradiquer *H. pylori*.

(Section 5.1.2), ont pris part à une étude sur l'éradication de *H. pylori*. Les sujets ont reçu une gastroscopie et cinq biopsies ont été prélevées sur des régions pré-spécifiées de l'estomac. Les sujets ont ensuite été répartis de façon aléatoire en deux groupes, le schéma A (DeNol 480 mg, amoxicilline 2 g et métronidazole 1 g par jour) ou B (oméprazole 40 mg et clarithromycine 1,5 g par jour) pendant 14 jours. Une deuxième gastroscopie a été réalisée 1–2 mois après la première. On a diagnostiqué la présence de *H. pylori* par examen histologique. Les taux d'éradication étaient seulement de 28% pour le schéma A et de 21 % pour le schéma B.

Tous les sujets chez qui *H. pylori* a été éradiqué avec succès (8 pour le schéma A et 6 pour le schéma B) ainsi qu'un groupe témoin de cinq sujets pour chaque schéma de traitement ont été sélectionnés pour une étude des enzymes antioxydantes Mn-SOD et catalase. Elles ont été dosées dans les

cellules impliquées dans les processus inflammatoires (cellules polymorphonucléaires et mononucléaires) et dans les cellules épithéliales gastriques (cellules des cryptes gastriques, cellules du col et cellules glandulaires profondes). Les taux d'enzymes étaient classés comme négatifs, légers (<10% de cellules positives), modérés (10–30% de cellules positives) ou marqués (> 50% de cellules positives). Ces classes ont reçu un score de 0 à 3 et le score maximum a été utilisé comme diagnostic global pour chaque sujet. Les deux enzymes n'ont été mises en évidence que dans les cellules épithéliales. Cette découverte contraste avec l'expérience précédente menée sur des sujets français [377]. Cette différence pourrait être due à un degré plus élevé de stress oxydatif chez les patients vénézuéliens que chez les patients français. Il pourrait également résulter du type de fixation tissulaire, les biopsies vénézuéliennes étant fixées dans la formaline

tandis que les échantillons français étaient fixés dans une solution de Bouin. Il semble que les taux de catalase soient en diminution pour tous les types de cellules épithéliales après traitement. La Mn-SOD a été trouvée de façon fréquente dans les cellules du col et les cellules glandulaires profondes et il ne semblait pas y avoir de réduction des taux après traitement. Ceci peut être le résultat de la persistance de l'inflammation et de la gastrite chez ces sujets.

4.3.5

L'éradication de *H. pylori* et la supplémentation de vitamines antioxydantes réduisent la génotoxicité du suc gastrique

C. Malaveille, B. Pignatelli, H. Ohshima et A. Hautefeuille; avec le concours de S. Everett et A. Axon, Leeds (RU)

Nous avons précédemment obtenu des résultats indiquant le rôle joué par des mutagènes directs, dérivés de nitrite et de formation intra-gastrique dans l'étiologie du cancer de l'estomac (Pignatelli *et coll.*, 1993, *Eur. J. Cancer*, **29A**, 2031-2039). *H. pylori* peut induire la cancérogenèse gastrique en réduisant les niveaux d'ascorbate et en augmentant la génotoxicité provoquée par la nitrosation dans le suc gastrique. Nous avons étudié l'effet d'une supplémentation vitaminique antioxydante alimentaire en combinaison avec l'éradication de *H. pylori* sur ces mécanismes dans un essai randomisé, en double-aveugle et contrôlé par placebo. Le suc gastrique des patients subissant une gastroscopie a été prélevé pour le dosage de l'acide ascorbique par CLHP et de la génotoxicité dépendant de la nitrosation comme inductibilité de la réparation de l'ADN SOS dans les bactéries (SOSIP) à l'aide du chromotest SOS. Les patients positifs pour *H. pylori* ont été répartis de façon aléatoire en quatre groupes, recevant du chélate de bismuth, de la tétracycline et du métronidazole (BTM) ou un placebo pendant deux

semaines, suivis par des vitamines C et E ou un placebo pour quatre semaines. La gastroscopie et l'échantillonnage ont été répétés à six semaines. La SOSIP médiane était plus élevée chez les témoins à muqueuse normale que chez les patients positifs pour *H. pylori*. La SOSIP était corrélée au pH gastrique ($r = 0,3$, $p = 0,001$) et était plus élevée, supérieure à un pH 4 qu'inférieure, mais n'était pas corrélée aux niveaux d'ascorbate. Les patients recevant le régime BTM plus des vitamines ($n = 20$) avaient des taux d'ascorbate accrus et une SOSIP diminuée à six semaines. Ceux recevant le traitement BTM et le placebo ($n = 19$) avaient une augmentation non significative de l'ascorbate mais aucun changement de la SOSIP. Les patients recevant les vitamines seules ($n = 21$) n'avaient aucune augmentation d'ascorbate et une diminution non significative de la SOSIP. Aucun changement n'a été constaté dans le groupe placebo ($n = 16$). En conclusion, la génotoxicité du suc gastrique est diminuée par l'infection par *H. pylori* mais accrue dans le cas de l'hypochlorhydrie. Ceci sera important pour les patients infectés par *H. pylori* et atteints d'une atrophie muco-sique. Une thérapie par éradication plus une supplémentation en vitamines C et E font augmenter l'ascorbate gastrique et peuvent réduire la génotoxicité.

4.3.6

Le monoxyde d'azote dans la cancérogenèse

4.3.6.1

*Suppression de la polyposse intestinale chez des souris *Apc^{Min/+}* déficientes pour la NOSi*

B. Ahn, H. Ohshima, M.P. Cros, M. Laval et N. Lyandrat

De plus en plus d'indices laissent penser que la surproduction de NO intervient dans la pathogenèse du cancer colorectal, que ce soit chez les rongeurs ou chez l'homme. Les



Figure 34. Immunocoloration de la NOSi dans des adénomes intestinaux de souris Min.

Forte réaction positive dans les cellules épithéliales de surface de l'adénome et les villosités iléales mais pas dans les cellules épithéliales dysplasiques et les cellules cryptiques.

souris Min (pour néoplasie intestinale multiple), qui portent une mutation non-sens de la lignée germinale au codon 850 du gène APC (gène de la polyposé adénomateuse), développe spontanément des adénomes multiples dans le petit et le gros intestins entre l'âge de 10 et 12 semaines. Les souris $Apc^{Min/+}$ sont considérées comme un excellent modèle animal pour la polyposé adénomateuse familiale chez l'homme. Dans cette étude, nous avons utilisé des souris $Apc^{Min/+}$ pour étudier le rôle de la NOSi sur le développement de l'adénome intestinal. Nous avons découvert que l'ARNm et la protéine de la NOSi étaient exprimés dans la muqueuse normale de l'intestin grêle comme du gros intestin de la plupart des souris Min (Figure 34). Pour supprimer la NOSi, nous avons administré de l'aminoguanidine (inhibiteur sélectif de la NOSi) dans l'eau de boisson ainsi qu'une alimentation dépourvue de L-arginine (un substrat de la NOSi). Nous avons également créé des souris Min nullizygotes pour le gène de la NOSi ($Apc^{Min/+} NOSi^{-/-}$ ou $Apc^{Min/+} NOSi^{-/+}$). Le nombre d'adénomes dans l'intestin grêle était beaucoup plus faible chez les souris $Apc^{Min/+}$ recevant l'inhibiteur de la NOSi ou l'alimentation dépourvue de L-arginine ainsi que chez les souris dépourvues du gène de la NOSi.

L'incidence et la multiplicité tumorale dans les tissus colorectaux a également beaucoup diminué chez les souris Min nullizygotes pour le gène de la NOSi, tandis qu'on n'a noté aucun changement significatif chez les souris traitées par aminoguanidine ou nourries par un régime dépourvu de L-arginine. Ces résultats laissent penser que le NO produit par la NOSi joue un rôle important comme facteur endogène dans le développement de la polyposé intestinale chez les souris Min et qu'un inhibiteur de la NOSi peut agir comme agent chimiopréventif potentiel contre le cancer colorectal.

4.3.6.2

Localisation immunohistochimique de la forme inducible de la synthétase du monoxyde d'azote et de la 3-nitrotyrosine dans les tumeurs hépatiques induites par la N-nitrosodiéthylamine chez le rat

B. Ahn et H. Ohshima; avec le concours de B.S. Han et D.J. Kim, Séoul (République de Corée)

Les cancers hépatiques chez l'homme ont été associés à des inflammations chroniques comme l'hépatite virale B ou C. Ceci laisse penser que les lésions cellulaires prolongées par l'inflammation chronique sont critiques dans le développement cancéreux. La surproduction de NO et de ses dérivés (NOx, peroxy-nitrite) a été mise en cause dans les lésions tissulaires par inflammation, contribuant ainsi à la promotion tumorale. Nous avons démontré par immunohistochimie l'expression de la NOSi et de la 3-nitrotyrosine, un marqueur de la formation de peroxy-nitrite, dans des tissus hépatiques prénéoplasiques et néoplasiques de rat après induction par la N-nitrosodiéthylamine (Figure 35). Les lésions prénéoplasiques étaient caractérisées par la prolifération de foyers hépatiques phénotypiquement altérés (FHPA), des hépatocytes dysplasiques et des cellules ovals. Histologiquement, les tumeurs étaient des carcinomes hépatocellulaires de type trabiculaire, (pseudo)-glandulaire et solide avec ou sans

participation cholangiocellulaire. La NOSi était localisée principalement dans les cellules ovales, les cellules endothéliales capillaires et musculaires, l'épithélium des cholangiomes et des CHC glandulaires. La 3-nitrotyrosine a pu s'observer dans les cytoplasmes des FHPA et des hépatocytes dysplasiques, dans les préneoplasies et dans le cytoplasme de certaines cellules de CHC vivantes ou apoptotiques, des tissus conjonctifs, les liquides protéolytiques, de l'endothélium sinusoidal des hépatocytes tumoraux et des cholangiomes dans les tumeurs. Nous suggérons par conséquent que *a)* les lésions tissulaires chroniques provoquées par les cancérrogènes chimiques peuvent agir pour induire la NOSi et la formation de peroxy-nitrite; *b)* les cellules ovales jouent un rôle clé dans le développement et/ou la croissance des tissus tumoraux produisant du NO via la NOSi, qui peut aussi provoquer des lésions tissulaires par le peroxy-nitrite; et *c)* la NOSi peut être considérée comme un marqueur phénotypique dans les cellules de lignage cellulaire oval et les capillaires néovascularisés dans les tissus tumoraux [1].

Nous menons également une expérience animale à long terme pour comparer la cancérogénicité de la *N*-nitrosodiéthylamine chez des souris dépourvues de NOSi et chez les souris de type sauvage, ainsi que l'activité de prolifération cellulaire et les changements de poids hépatiques. Les souris ont été traitées deux fois par ce cancérogène hépatotrope (10 mg/kg) à l'âge de 10 jours et à 31 jours et seront sacrifiées à l'âge d'un an.

4.3.6.3

La 3-nitrotyrosine et les protéines oxydées comme marqueurs du stress oxydatif chez les patients atteints de cancer du poumon

B. Pignatelli, C-Q. Li, H. Ohshima, P. Boffetta et V. Gaborieau

Les espèces oxygénées et azotées réactives qui se forment dans la fumée de

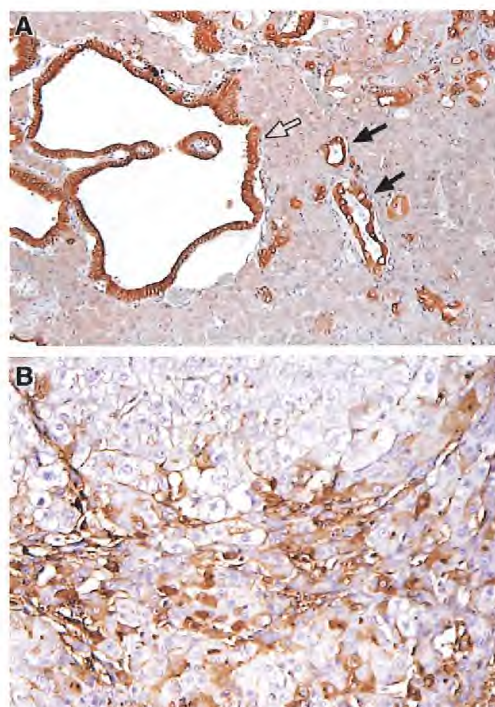


Figure 35. Coloration immunohistochimique typique de la NOSi et de la 3-nitrotyrosine

Immunocoloration de la NOSi dans un carcinome hépatocellulaire glandulaire (A) et de la 3-nitrotyrosine dans des lésions préneoplasiques dans des FHPA et dans des hépatocytes dysplasiques (B).

tabac et/ou dans les poumons enflammés peuvent provoquer des réactions d'oxydation ou de nitration *in vivo* et contribuer à la cancérogenèse. Nous avons analysé les protéines nitrées (NTYR) et oxydées (carbonyles) dans le plasma comme marqueurs des lésions oxydantes et nitrosantes chez 94 sujets (patients atteints de cancer du poumon et sujets sains, actifs, ex- et non fumeurs; voir Section 3.7.7), par buvardage de Western et hybridation « dot blot » (immunotransfert). Les taux de protéine contenant de la NTYR étaient beaucoup plus élevés chez les malades atteints de cancer du poumon que chez les sujets sains et un fort tabagisme accroissait les taux de NTYR comme de

protéines oxydées par rapport aux non-fumeurs (Figure 36). Les analyses par buvardage de Western ont montré la présence de deux à cinq protéines contenant de la NTYR et seulement une protéine oxydée. Nos résultats indiquent clairement que le tabagisme accroît le stress oxydatif et qu'au cours du développement cancéreux se forment également des espèces azotées réactives.

4.3.6.4

Lésions de l'ADN par les espèces azotées réactives

H. Ohshima, B. Pignatelli, F. Bianchini, I. Gilibert, M. Masuda et L. Chazotte-Aubert; avec le concours de S. Oikawa et S. Kawanishi, Mie (Japon)

L'anion nitroxyde (NO^-), le produit de réduction à un électron du $\text{NO}^\bullet$, peut se former dans différentes situations physiologiques. Nous avons utilisé quatre différents tests pour étudier les effets de NO^- générés par du sel d'Angeli sur les lésions de l'ADN. Il a été constaté que le NO^- génère de puissants oxydants, notamment en présence de H_2O_2 plus du Fe(III)-EDTA ou du Cu(II) . Le NO dégagé par le NONOate de diéthylamine n'avait aucun effet comparable. Les effets distincts des piègeurs de radical hydroxyle ($\text{HO}^\bullet$) et les types de coupure de l'ADN spécifiques du site provoqués par le sel d'Angeli seul ou par le sel d'Angeli, H_2O_2 plus l'ion métallique laissent penser que le NO^- agit comme réducteur pour catalyser la formation de $\text{HO}^\bullet$ à partir de H_2O_2 plus Fe(III) et formation de complexes Cu(I)-peroxyde avec une réactivité semblable de $\text{HO}^\bullet$ à partir de H_2O_2 et Cu(II) . Le sel d'Angeli et H_2O_2 exerçaient des effets cytotoxiques synergiques dans les cellules MCF-7, déterminés par dosage du lactate-déshydrogénase libéré. NO^- peut ainsi jouer un rôle important comme cause de divers troubles physiopathologiques comme l'inflammation et les maladies neuro-dégénératives, particulièrement lorsque H_2O_2 et les ions métalliques de transition sont

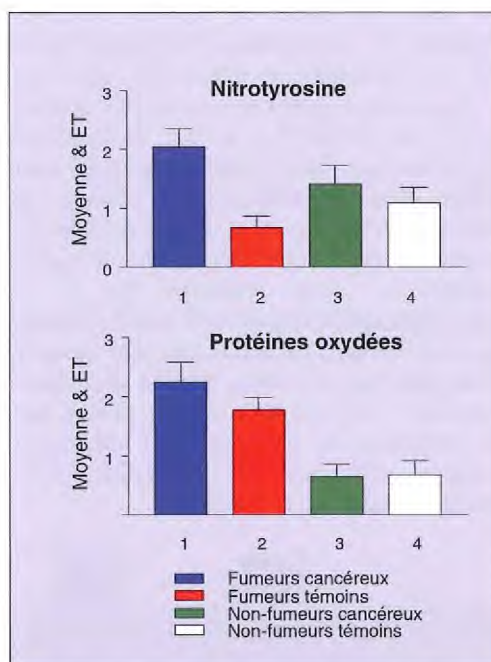


Figure 36. Analyse par immunotransfert des protéines azotées (3-nitrotyrosine) et oxydées (carbonyles) dans le plasma de cancéreux fumeurs, non fumeurs et de sujets témoins.

également présents. Puisque NO^- peut se former *in vivo* dans un bon nombre de situations physiologiques, y compris par la synthétase du NO et les *S*-nitrosothiols et la nitrosylhémoglobine, des études complémentaires sont en cours pour identifier les lésions tissulaires spécifiques qui sont associées au NO^- [107, 331].

4.3.6.5

Modification des fonctions de la protéine suppresseur de tumeur p53 par le monoxyde d'azote

L. Chazotte-Aubert, H. Ohshima et P. Hainaut

Le traitement de cellules en culture par de la *S*-nitrosoglutathion provoque non seulement une accumulation de protéine p53 mais également l'inhibition de son activité de liaison à l'ADN (Calmels *et coll.*, 1997, *Cancer Res*, 57, 3365–3369). Nous étudions

en détail les effets du NO sur certaines fonctions de la protéine p53 comme l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1, ainsi que l'expression de gènes en aval du p53 comme le *p21*, le *GADD45* et le *Bax*. Nous avons découvert que des résidus de tyrosine sont nitrés dans la protéine p53 extraite de cellules MCF-7 de cancer du sein humain. Le niveau de p53 nitré augmentait de façon significative après traitement par la S-nitrosoglutathion (Figure 37). Il a été signalé que la nitration de la tyrosine peut survenir dans plusieurs protéines, altérant ainsi leurs fonctions. Nos résultats laissent penser que la nitration de p53 peut être importante comme mécanisme de régulation post-translationnelle de sa fonction.

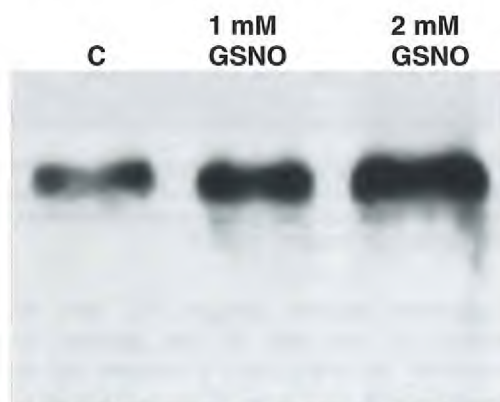


Figure 37. Nitration de p53 par la S-nitrosoglutathion. La p53 des cellules MCF-7 a été immunoprécipitée à l'aide d'un anticorps polyclonal dirigé contre p53 (CM1) et soumise à un immunotransfert de Western avec un anticorps monoclonal dirigé contre la 3-nitrotyrosine.

4.3.7

Formation de nucléosides chlorés par la réaction de nucléosides avec l'acide hypochloreux et la myéloperoxydase humaine

M. Masuda, H. Ohshima, I. Gilibert, B. Pignatelli et M.D. Friesen

L'acide hypochloreux (HClO) est généré par l'eau oxygénée (H_2O_2) et l'ion chlorure

(Cl^-) par l'enzyme héminique myéloperoxydase (MPO), qui est sécrétée par les neutrophiles activés dans les tissus enflammés. L'HClO est un oxydant fort, qui est capable de détruire les pathogènes envahisseurs et les cellules malignes, mais peut également léser les tissus normaux. Nous avons observé que différents nucléosides réagissent avec l'HClO pour libérer des nucléosides chlorés, y compris la 8-chloro-2'-désoxyguanosine, la 8-chloro-2'-désoxyadénosine et la 5-chloro-2'-désoxycytidine, jusqu'à présent inconnues (Figure 38). Ces nucléosides chlorés sont aussi formés par la MPO humaine en présence de H_2O_2 et de Cl^- . Les amines tertiaires comme la nicotine facilitent de façon très importante la chloration provoquée par HClO. Le polymorphisme génétique de la MPO a été associé au risque de cancer du poumon, et nous avançons que les lésions dues à la chloration médiées par la MPO, l'HClO et la nicotine peuvent jouer un rôle important dans le développement du cancer du poumon chez les fumeurs. Des méthodes sensibles et spécifiques permettant de mesurer les nucléosides chlorés dans l'ADN sont en cours de développement. La signification biologique de ces adduits (mutation, incorporation dans l'ADN, réparation etc.) fait également l'objet d'une étude.

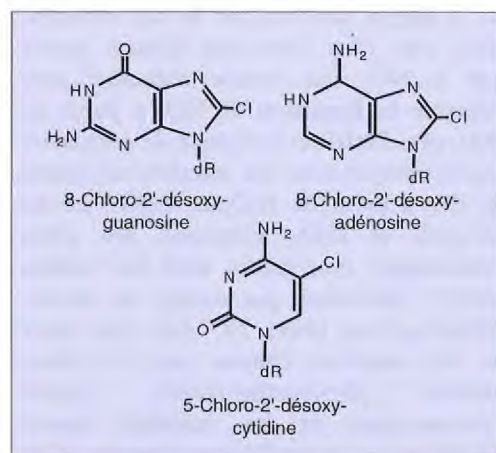


Figure 38. Nucléosides chlorés formés par la réaction des nucléosides avec l'acide hypochloreux

De même, les résidus de tyrosine dans les protéines sont chlorés par l'HClO pour former de la 3-chlorotyrosine. Un anticorps polyclonal dirigé contre la protéine contenant la 3-chlorotyrosine a été créé. Il sera employé pour développer des dosages immunologiques pour la 3-chlorotyrosine et pour localiser les lésions créées par la chloration dans des tissus humains et animaux.

4.3.8

Lésions oxydantes de l'ADN et alimentation

F. Bianchini, H. Ohshima, A.-L. van Kappel, E. Riboli et R. Kaaks; avec le concours de S. Elmståhl, Malmö (Suède); C. Martinez-García, Grenade (Espagne); et T. Douki et J. Cadet, Grenoble (France)

L'objectif de ce projet est d'étudier les relations entre les marqueurs de lésions oxydantes et l'alimentation, et notamment les antioxydants. Nous avons mesuré les niveaux de 8-oxo-7,8-dihydro-2'-désoxyguanosine (8-oxodGuo) comme marqueurs de lésions oxydantes de l'ADN dans les lymphocytes, et l' α -tocophérol et plusieurs caroténoïdes dans le plasma de femmes ayant différentes habitudes alimentaires. Les femmes de Grenade (Espagne), ayant une alimentation typiquement méditerranéenne avaient des niveaux beaucoup plus élevés de 8-oxodGuo que les femmes de Malmö (Suède), ayant une alimentation typiquement nord-européenne (Figure 39). Les taux d' α -tocophérol et de caroténoïdes plasmatiques étaient plus élevés à Grenade et ces valeurs étaient corrélées posi-

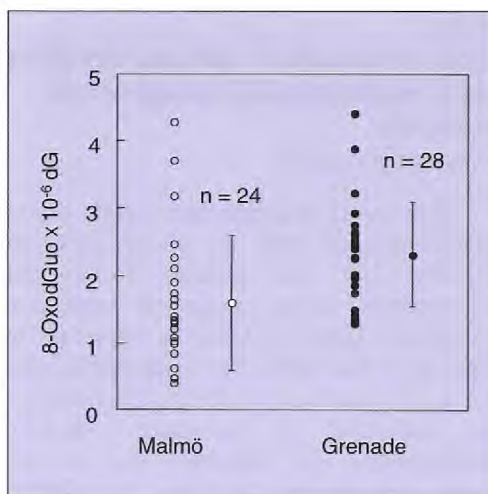


Figure 39. Distribution et moyenne ($\pm$ ET) des taux de 8-oxodGuo dans les lymphocytes des femmes de Malmö et de Grenade ($p < 0,01$ par le test de Wilcoxon)

tivement de façon significative au niveau de 8-oxodGuo. Nos résultats n'étaient pas l'hypothèse selon laquelle une alimentation méditerranéenne riche en α -tocophérol et en caroténoïdes protège les cellules contre les lésions oxydantes de l'ADN. Il est possible, en revanche, que la consommation d'aliments autres que les fruits et les légumes, y compris les graisses, expliquent les taux plus élevés de 8-oxodGuo à Grenade. Des mesures sont en cours de réalisation dans des échantillons de femmes de Potsdam (Allemagne) et de Turin (Italie).

4.4 Rôle de la communication intercellulaire de la cancérogenèse

La communication intercellulaire contrôle la société intégrée des cellules d'un organisme multicellulaire. Parmi les différentes formes de cette communication, on estime que la communication intercellulaire jonctionnelle (CICJ) joue un rôle crucial dans la maintenance de l'homéostasie tissulaire. La

CICJ est à son tour contrôlée par différents facteurs, y compris les molécules d'adhérence cellulaire. Le rôle des protéines de jonction cellulaire (les connexines) est étudié de façon très détaillée au CIRC, de même que les molécules d'adhérence cellulaire.

4.4.1

Rôle du domaine C-terminal des gènes de la connexine dans la suppression tumorale

Y. Omori et H. Yamasaki

Nous avons précédemment signalé que la transfection du gène de la connexine 26 (Cx26) dans des cellules HeLa (qui n'expriment aucun niveau de connexine décelable) induit la CICJ et supprime le phénotype tumorigène des cellules HeLa, que ce soit *in vitro* (taux de prolifération, densité de saturation et croissance cellulaire indépendante de l'ancrage) ou *in vivo* (tumorigénicité chez des souris immunodéficientes glabres). Cependant, la transfection de la Cx32, de la Cx40 ou de la Cx43 n'a pas affecté ces caractéristiques tumorigènes bien qu'elles aient toutes induit la CICJ dans les cellules HeLa dans une mesure semblable (Mesnil *et coll.*, 1995, *Cancer Res.*, **55**, 629-639). La différence structurelle la plus notable entre les protéines de la connexine est la longueur de la queue cytoplasmique C-terminale, la Cx26 en étant pratiquement dépourvue, tandis que la Cx43 et la Cx32 ont, elles, une extrémité respectivement longue et moyenne. Lorsque la Cx32 et la Cx43 perdent leur queue C-terminale, elles semblent ressembler à la Cx26 pour ce qui est de la structure. Pour étudier si la Cx32 et la Cx43 deviennent supprimeurs de tumeur dans les cellules HeLa lorsque leur queue C-terminale est éliminée, nous avons introduit un codon d'arrêt dans chacun des ADNc de la Cx32 et de la Cx43 pour tronquer leur queue C-terminale et transfecter ces constructions (Δ Cx) dans des cellules HeLa. Les deux ADNc Δ Cx ont induit la CICJ de façon aussi efficace que la Cx32 et la Cx43 de type sauvage. Bien que dans toutes ces expériences, les connexines tronquées n'eussent pas complètement éliminé la tumorigénicité des cellules HeLa comme la Cx26 l'avait fait, il était évident que la délétion des queues C-terminales donnaient à la

Cx32 et à la Cx43 une capacité de contrôle de croissance négatif, ce qui laisse penser que la queue C-terminale de ces deux connexines fonctionne comme une région régulatrice pour le contrôle de croissance médiatisé par la connexine dans les cellules HeLa.

4.4.2

Suppression de la croissance des cellules de carcinome hépatocellulaire humain par la connexine 26

T. Yano, F.-J. Hernandez-Blasquez, Y. Omori et H. Yamasaki

Nos analyses du carcinome hépatocellulaire humain primitif et des tumeurs hépatiques d'induction chimique chez le rat ont révélé différentes anomalies des jonctions intercellulaires dans la plupart des échantillons, y compris une expression nulle ou faible et une localisation aberrante de la connexine. Ceci laisse penser que les jonctions intercellulaires sont étroitement impliquées dans la suppression tumorale dans les hépatocytes. Si la Cx26 comme la Cx32 sont largement exprimées dans les hépatocytes normaux, aucune expression de la Cx26 n'est décelable dans la lignée cellulaire tumorigène HepG2, dérivée d'hépatocarcinome humain. En outre, la protéine Cx32 exprimée dans cette lignée cellulaire ne se trouve pas dans les zones de contact cellule-à-cellule, mais est retenue dans le cytoplasme, ne formant aucune jonction intercellulaire fonctionnelle. Si les cellules HepG2 pouvaient être induites pour exprimer le gène Cx26, les cellules pourraient recouvrer certains phénotypes normaux comme la réduction du taux de croissance et la densité de saturation, la restauration de la CICJ, une localisation exacte de la Cx32 et l'absence de tumorigénicité. Pour examiner cette possibilité, l'ADNc de la Cx26 lié à un promoteur CMV a été introduit dans des cellules HepG2. La Cx26 avait un effet très clair sur la structure

cellulaire et l'adhérence cellule-à-cellule. Les protéines Cx26 ont été localisées dans les zones de contact cellule-à-cellule et la CICJ a été en partie restaurée. Puisque les protéines de la Cx32 endogènes demeuraient dans le cytoplasme, la Cx26 n'est pas apparue promouvoir le transport de la Cx32 vers la membrane. Les transfectants Cx26 diminuaient en densité de saturation de 25 % et la Cx26 affectait légèrement le taux de croissance. En outre, la croissance indépendante de l'ancrage en gélose molle a été réduite de façon significative, de 50% dans les transfectants Cx26. Ces résultats laissent penser que la Cx26 joue un rôle crucial dans le contrôle de la croissance des hépatocytes.

4.4.3

Rôle de la CICJ dans l'apoptose

V. Krutovskikh, C. Piccoli et H. Yamasaki

Si le rôle de la CICJ dans la régulation de la croissance cellulaire a fait l'objet de beaucoup d'études, sa participation à l'apoptose demeure peu claire. A l'aide de la lignée cellulaire BC31 de carcinome vésiculaire chez le rat, qui montre une bonne capacité de couplage en raison de l'expression de la connexine 43 (Cx43) et une très nette tendance à l'apoptose, nous avons trouvé qu'au cours des premiers stades de l'apoptose, ces cellules expriment toujours la Cx43 qui continue d'être localisée dans les zones de contact cellule-à-cellule (Figure 40). Les cellules apoptotiques étaient incapables d'absorber le jaune Lucifer de leur environnement extracellulaire, mais la diffusion du colorant des cellules apoptotiques individuelles dans le cytoplasme de leurs voisines non apoptotiques laisse penser que les cellules apoptotiques maintiennent une CICJ hétérologue à l'intérieur d'une monocouche de cellules. Ainsi, des groupes de cellules mourantes étaient visibles.

L'inhibition de la CICJ intrinsèque dans les cellules BC31 par l'expression renforcée d'un mutant dominant négatif de la Cx43 n'a ni accéléré le taux de croissance de ces

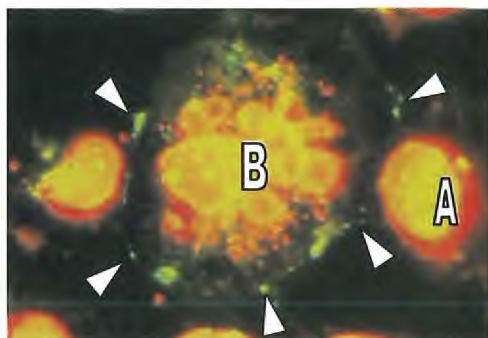


Figure 40. Preuve de l'implication de la CICJ dans la propagation de la mort cellulaire.

Expression et localisation sous-cellulaire de la Cx43 dans des cellules en monocouche (A) et en apoptose (B). Les flèches indiquent la localisation de la Cx43 dans les zones de contact intercellulaire entre les cellules apoptotiques (B) et leurs voisines non apoptotiques (A). La contre-coloration par iodure de propidium montre la fragmentation du noyau, typique de l'apoptose (B).

cellules ni changé le niveau d'apoptose primaire, mais a supprimé la formation de groupes de cellules mourantes. Il en a résulté une augmentation de la densité de saturation des cellules. Un effet semblable a été observé lorsque la CICJ intrinsèque des cellules BC31 a été inhibée par une exposition à long terme à l'acide α -glycyrrhétinique.

Globalement, ces résultats laissent penser que la CICJ permet la propagation de signaux de suicide des cellules apoptotiques individuelles vers les cellules contiguës dans une monocouche. Ce mécanisme peut contribuer à la suppression de la croissance tumorale provoquée par la connexine.

4.4.4

Protéines associées aux connexines

Y. Omori et H. Yamasaki

La transfection de différents gènes de la connexine dans des cellules tumorigènes a révélé que les connexines suppriment la croissance cellulaire et la tumorigénicité d'une façon qui dépend du type de cellule; ainsi, la Cx26 et la Cx43 abolissent la tumorigénicité des cellules HeLa et les cellules C6 de

gliome chez le rat, respectivement. L'action suppressive de la croissance qu'a la Cx26 dans les cellules HeLa ne peut pas être remplacée par l'expression d'autres types de connexine comme la Cx32, la Cx40 ou la Cx43. D'autre part, la Cx43 supprime la croissance dans les cellules C6. Cependant, n'importe quel type de connexine est capable de restaurer la CICJ dans les deux lignées cellulaires, ce qui laisse penser que les connexines peuvent contrôler la croissance cellulaire de façon indépendante de la CICJ et d'une façon qui dépend de l'espèce de connexine, probablement par des cascades de transduction du signal. Pour examiner cette hypothèse, nous avons commencé à rechercher les protéines associées aux connexines, à l'aide d'un système à deux hybrides de levure. Nous avons choisi le domaine cytoplasmique en boucle de la Cx26 comme appât parce que cette région est la plus différente en séquences aminoacides par rapport aux autres types de connexine. Nous avons isolé cinq clones indépendants et l'analyse des séquences a révélé qu'ils contenaient tous une partie du même gène non identifié situé sur le chromosome X humain. Ce gène s'est trouvé être exprimé de façon abondante dans le foie, le rein, le cœur et les muscles squelettiques sous la forme d'un produit transcrit de 1 kb. Bien que nous n'ayons pas encore obtenu un ADNc complet en longueur, nous avons confirmé que ces fragments de protéine se lient spécifiquement à la Cx26 mais pas à la boucle cytoplasmique de la Cx32.

4.4.5

Souris transgéniques hépatospécifiques porteuses d'un gène de Cx32 mutant ralentisseur

M.-L. Zaidan-Dagli, Y. Omori, V. Krutovskikh, N. Martel et H. Yamasaki; avec le concours de T. Ott et K. Willecke, Bonn (Allemagne)

Nous avons précédemment signalé qu'une forme mutante (V139M : valine en méthionine au codon 139) du gène de la Cx32 inhibe la CICJ induite dans des cellules HeLa

par la Cx32 de type sauvage, par un effet de ralentissement, si ces deux formes de connexine sont co-exprimées.

Pour étudier le rôle de la Cx32, qui est hautement exprimée ainsi que la Cx26 dans les hépatocytes, dans le contrôle de la croissance des hépatocytes *in vivo* tout en évitant un effet systémique provoqué par la perturbation génétique, nous avons créé des lignées de souris transgéniques portant le gène V139M, Cx32 mutante portée par un promoteur albumine hépatospécifique. Deux lignées indépendantes ont été obtenues, dont l'une exprimait le gène mutant seulement dans le foie, comme prévu, tandis que l'autre montrait une certaine expression dans le rein, le cœur, la peau et le cerveau également. Jusqu'à maintenant, aucune différence phénotypique entre ces deux lignées n'a été constatée. Les souris transgéniques se développaient normalement avant et après la naissance, et ne montraient pas de différences macroscopiques par rapport au type sauvage, bien que la CICJ dans le foie fût réduite de 30 à 50% dans les souris transgéniques. L'analyse biochimique de la fonction hépatique générale indiquait également que toutes les valeurs étaient comprises dans une fourchette normale.

On n'a noté aucune augmentation significative de l'incidence des tumeurs spontanées au cours d'une période d'une année. Contrairement aux souris déficientes pour la Cx32 (Temme *et coll.*, 1997, *Curr. Biol.*, 7, 713-716), le taux d'incorporation de BrdU dans les hépatocytes quiescents des souris transgéniques V139M était semblable à celui du type sauvage. Cependant, après résection de 30% du foie, la régénération était retardée chez les souris transgéniques, comme l'indique l'indice BrdU. Si la synthèse de l'ADN dans le type sauvage a atteint un pic 48 heures après hépatectomie partielle, elle n'atteignait le même pic chez les souris transgéniques qu'après 72 heures.

Pour évaluer la sensibilité des souris transgéniques à l'hépatocarcinogénèse chimique, les animaux âgés de 15 jours ont

été traités par de la *N*-nitrosodiéthylamine et sacrifiés à différents intervalles. A la semaine 49, la multiplicité tumorale était beaucoup plus élevée chez les mâles transgéniques que chez les souris de type sauvage, et tendait à être plus importante. 75 % des mâles transgéniques avaient des adénomes hépatocellulaires, contre seulement 57 % dans le type sauvage, et 42 % des mâles transgéniques développaient des carcinomes hépatocellulaires contre seulement 14 % chez le type sauvage.

Puisque aucun anticorps spécifique du V139M n'était disponible, nous n'avons pas pu déceler l'expression ou la localisation sous-cellulaire de la protéine mutante séparément du type sauvage. Pour examiner le comportement de la protéine mutante dans le foie murin, la lignée transgénique V139M a été croisée avec une lignée Cx32-déficiente. Lorsque la protéine V139M a été exprimée en l'absence du type sauvage dans le foie murin croisé, le mutant a été localisé non dans la membrane cellulaire, mais dans une zone périnucléaire ou dans le noyau, bien que la totalité des signaux dérivés du type sauvage et du mutant Cx32 dans les souris transgéniques V139M ne fussent décelés que dans les zones de contact cellule-à-cellule. Il semble par conséquent que le mutant V139M ne puisse s'intégrer dans la membrane cellulaire tout seul, mais qu'il puisse probablement former des connexions chimériques avec le type sauvage, qui se localise convenablement dans la membrane.

Pris ensemble, ces résultats laissent penser que dans nos souris transgéniques V139M, le mutant Cx32 a provoqué une réduction de la CICJ par un mécanisme dominant-négatif, ayant pour résultat une régénération hépatique retardée et une susceptibilité accrue à l'hépatocarcinogénèse chimique en raison de l'échec de transmission d'un signal intercellulaire nécessaire pour une croissance cellulaire coordonnée.

4.4.6

Origine des peptides antigéniques tumorospécifiques dans les carcinomes pulmonaires murins

V. Krutovskikh, G. Reguer et H. Yamasaki; avec le concours de G. Berke, Rehovot (Israël)

Deux octapeptides (Mut1 FEQNTAQP et Mut2 FEQNTAQA) ont été signalés comme les antigènes tumeur-associés de deux lignées cellulaires indépendantes de carcinome pulmonaire (Mandelboim *et coll.*, 1994, *Nature*, **369**, 67-71). Il a été avancé que la connexine 37 mutée (Cx37) était à l'origine des deux peptides apparaissant par une mutation Cys54Gln; une mutation supplémentaire (Pro59Ala) donne son origine à Mut2. Une conversion Cys54Gln impliquerait que trois changements de bases (TGT à CAG) surviennent deux fois dans des carcinomes pulmonaires dérivés de façon indépendante, et dans la portion extracellulaire hautement conservée des connexines. Pour examiner cette possibilité improbable, nous avons amplifié l'ADN tumoral des mêmes lignées cellulaires de carcinome pulmonaire par ACP et séquencé la région codante autour du codon 54. Nous avons ensuite analysé les fragments de la digestion du produit d'ACP par l'endonucléase de restriction MaeIII (spécifique pour GTNAC, qui correspond à la séquence de type sauvage du codon 54 de la Cx37), pour y rechercher des mutations. Enfin, nous avons utilisé une ACP spécifique d'allèles mutants pour déceler la présence de la mutation TGT54CAG. Nous n'avons trouvé que des séquences Cx37 normales, y compris celles des codons 54 et 59, dans toutes les lignées cellulaires. On en a conclu que les peptides Mut1 et 2 ne peuvent être dérivés d'un gène Cx37 muté comme il était avancé, et leur origine moléculaire demeure mystérieuse.

4.4.7

Contrôle du mouvement intracellulaire des connexines 43 et 26 par la E-cadhérine dans les cellules épidermiques murines

F.-J. Hernandez-Blazquez, Y. Omori et H. Yamasaki

Nous avons précédemment montré que la CICJ médiatisée par la Cx43 est contrôlée par la E-cadhérine dans les cellules épidermiques murines. Ainsi, une lignée cellulaire dépourvue de E-cadhérine (P3/22) était incapable de communiquer dans un milieu à concentration élevée de calcium, mais la CICJ a été restaurée dans les cellules transfectées avec un gène de E-cadhérine dans des conditions semblables (Jongen *et coll.*, 1991, *J. Cell. Biol.*, **114**, 545–555). Dans une lignée cellulaire exprimant la E-cadhérine (P3/E1) conservée dans un milieu à concentration faible de calcium, la Cx43 est présente dans le cytoplasme et ne commence à évoluer vers la membrane qu'après un passage dans un milieu à teneur en calcium élevée.

Pour voir si la longue extrémité cytoplasmique C-terminale de la Cx43 est importante pour le contrôle de sa localisation par la E-cadhérine, nous avons transfecté le gène Cx26 dans des cellules P3/22 et P3/E1. La Cx26 n'avait presque aucune extrémité C-terminale cytoplasmique, mais son transport vers la membrane plasmatique était semblable à celui de la Cx43. Ceci implique que la présence d'une extrémité C-terminale cytoplasmique n'est pas une condition nécessaire au transport des connexines médiatisé par la E-cadhérine. Nous avons également découvert que la E-cadhérine est capable de déplacer des molécules de connexine préexistantes dans le cytoplasme vers la membrane plasmatique en l'absence de synthèse protéique *de novo*.

Le mouvement chronologique de la Cx43 et de la Cx26 observé dans différentes conditions laisse penser que la migration des connexines vers la membrane plasmatique est médiatisée par le complexe de Golgi. Il

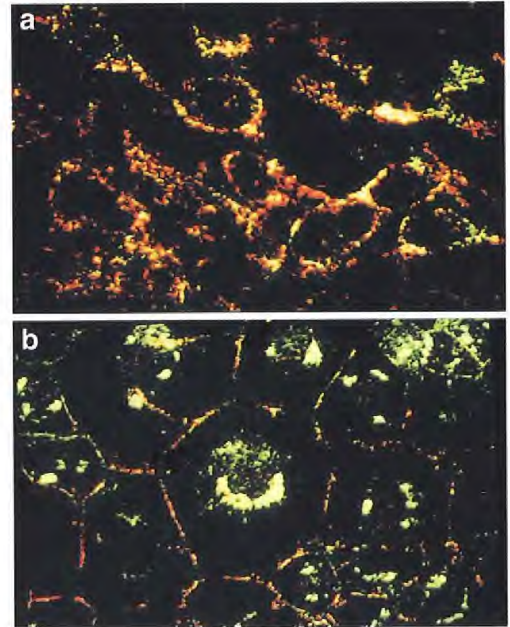


Figure 41. Images confocales de cellules P3/E1 E-cad* [double coloration pour la Cx43 (vert) et la Cx26 (rouge)] a) en milieu faible en calcium, montrant la colocalisation des connexines dans le cytoplasme; b) après 24 heures en milieu à forte teneur en calcium, montrant que la Cx43 et la Cx26 ont migré vers la membrane et sont colocalisées aux plaques de jonction intercellulaire.

semble qu'avant que le milieu change de teneur en calcium, de faible à élevée, les molécules de connexine sont stockées dans un compartiment pré-Golgi, peut-être le réticulum endoplasmique. Les microtubules semblent être moins importants dans ce processus de transport que les actines.

4.4.8

Rôle de la communication intercellulaire jonctionnelle dans l'élimination par toxicité de proximité des cellules cancéreuses en thérapie génique anti-cancer

M. Mesnil, T. Tanaka et H. Yamasaki

La thymidine kinase du virus de l'herpès simplex (VHS-tk) est capable de convertir

des analogues de nucléosides non toxiques comme le ganciclovir (GCV) en dérivés phosphorylés toxiques qui empêchent l'élongation des brins de l'ADN au cours de la réplication cellulaire. Une fois le gène *VHS-tk* introduit dans les cellules cancéreuses, le traitement par le GCV ne tue pas seulement les cellules cancéreuses qui expriment le gène, mais également les cellules tumorales alentour qui, elles, ne l'expriment pas. Ce phénomène, appelé effet « de toxicité de proximité », est médiatisé et accru par les jonctions intercellulaires qui permettent le transfert de molécules GCV phosphorylées des cellules exprimant *VHS-tk* vers les autres. D'un point de vue thérapeutique, l'effet de toxicité de proximité est important puisqu'il peut remédier à la faible efficacité du transfert des gènes observée en thérapie génique anti-cancer.

Nous avons montré que le taux d'infection des particules adénovirales portant le gène *VHS-tk* nécessaire pour tuer une population cellulaire totalement peut être 10 fois plus faible si les cellules infectées communiquent par les jonctions intercellulaires. Accroître la CICJ grâce à un traitement par l'AMP cyclique, par exemple, peut également doubler l'effet de toxicité de proximité. Plus récemment, nous avons observé qu'un effet de toxicité de proximité accru peut être obtenu au moyen de transferts génétiques, avec un vecteur bigénique portant le gène *VHS-tk* et un gène de la connexine (*Cx*). Même l'expression d'un gène *Cx* dans la moitié des cellules seulement induisait un effet de toxicité de proximité suffisant pour que le GCV élimine la presque totalité d'une culture cellulaire. Lorsque nous avons mélangé des cellules HeLa exprimant soit le gène *VHS-tk*, soit un gène *Cx* dans des proportions différentes, nous avons observé que l'effet de toxicité de proximité était plus fort si les gènes *VHS-tk* et *Cx* étaient exprimés non dans la même cellule mais dans des cellules séparées. Bien que nous n'ayons pu déceler aucune jonction

intercellulaire entre les cellules exprimant la *Cx* et les autres, on a pu observer un transfert de colorant entre les deux types cellulaires, impliquant que le transfert du gène *Cx* peut être nécessaire pour induire l'effet de toxicité de proximité en thérapie génique anti-cancer *VHS-tk*/GCV. Autrement, les tumeurs humaines compétentes pour la jonction intercellulaire sembleraient être les meilleures cibles pour ce type de thérapie génique.

L'effet de toxicité de proximité induit par un autre gène suicide, la cytosine désaminase (CD), a été étudié. Lorsque ce gène est exprimé, les cellules ciblées sont tuées par la conversion de 5-fluorocytosine en son dérivé toxique, le 5-fluoro-uracile. Dans ce cas, l'effet de toxicité de proximité opère simplement par diffusion, ne faisant pas intervenir les jonctions intercellulaires ou les contacts cellule-à-cellule. Lorsqu'un vecteur portant les gènes CD et uracile phosphoribosyltransférase (UPP) a été utilisé, l'effet de destruction cellulaire était dix fois plus puissant en raison d'une production plus efficace de métabolites toxiques du 5-fluoro-uracile. Cette élimination était indépendante de la capacité de communication des cellules si au moins 10% d'entre elles étaient transfectées avec ce vecteur. Cependant, pour des proportions plus faibles de cellules portant ce vecteur, la capacité de communication faisait une différence puisque avec seulement 5% de cellules CD-UPP, la population cellulaire entière pouvait être tuée si les cellules communiquaient par les canaux de jonction intercellulaire.

4.4.9

Identification des facteurs de transcription contrôlant l'expression de la E-cadhérine

L. Girolidi et P.-P. Bringuier

La molécule d'adhérence intercellulaire E-cadhérine est un suppresseur d'invasion cancéreuse et la perte de la fonction de la E-cadhérine au cours de la progression

cancéreuse est associée à une plus faible survie des malades (Girolodi *et coll.*, 1994–95, *Inv. Metast.*, **14**, 71–81).

Une des raisons fréquentes qui provoquent la perte de la fonction de la E-cadhérine dans plusieurs types de tumeurs est la diminution de la transcription. Notre précédente étude de l'activité promotrice de la E-cadhérine dans différents types de cellule laissent entrevoir l'existence d'un répresseur transcriptionnel agissant dans les cellules cancéreuses par la liaison à des séquences particulières du promoteur minimal appelé 'boîte E' (Girolodi *et coll.*, 1997, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **241**, 453–458). Par le test d'hybride de levure, nous avons cherché les protéines qui se lient au promoteur minimal de la E-cadhérine. Nous avons mis en évidence plusieurs facteurs de transcription, y compris l'AP2 et le ERF1 qui sont connus pour se lier au promoteur minimal de la E-cadhérine. Deux des clones sont des isoformes d'une protéine se liant à la boîte CAAT (la sous-unité γ de NFY),

l'un d'entre eux n'étant pas précédemment identifié. L'un de ces clones est un membre de la famille des récepteurs nucléaires orphelins et il se lie aux boîtes E dans un système de levure. Un des clones est inconnu. Il code pour une protéine nucléaire présumée d'environ 70 kDa avec peu d'homologie avec des protéines connues. Nous procédons à l'heure actuelle à l'évaluation de l'activité biologique de ces protéines.

4.4.10

Symposium international sur l'adhérence et la communication cellulaires dans le contrôle de la croissance et le cancer, CIRC, Lyon, 19–21 janvier 1999

H. Yamasaki et C. Déchaux, avec le concours de J.C. Barrett, Research Triangle Park, NC (EUA)

Le rôle de l'adhérence et de la communication cellulaires dans le contrôle de la croissance est étudié depuis longtemps et



Figure 42. Participants au symposium international sur l'adhérence et la communication cellulaires dans le contrôle de la croissance et le cancer, janvier 1999

certaines mécanismes de transduction du signal qui y interviennent ont récemment été élucidés. La plupart, sinon toutes, les cellules cancéreuses montrent une adhérence cellulaire et/ou des propriétés de communication aberrantes. Ainsi les mécanismes par lesquels l'interaction cellule-à-cellule contrôle le cycle cellulaire sont d'importants sujets en biologie cellulaire et en recherche cancérologique. Le Centre international de recherche sur le cancer et le *National Institute of Environmental Health Sciences* des Etats-Unis

d'Amérique ont conjointement organisé un symposium international sur 'Adhérence et communication cellulaires dans le contrôle de la croissance et le cancer' au CIRC à Lyon du 19 au 21 janvier 1999, pour permettre aux chercheurs activement engagés de discuter des derniers progrès. Vingt chercheurs de réputation internationale ont présenté des conférences invitées et 150 personnes venues de 17 pays assistaient à la réunion.

4.5 Phénotypes mutateurs et cancer

Il est généralement admis que l'accumulation de plusieurs altérations génétiques, qui sont nécessaires pour le développement du cancer, est associée à un phénotype mutateur. Ce phénotype, révélé par l'instabilité microsatellitaire, a été décrit pour la première fois pour le cancer du côlon, dans le cas de l'adénocarcinome hors polypose du côlon comme dans les cas sporadiques, et ensuite pour de nombreux autres cancers, y compris celui de l'endomètre, de l'estomac et de l'œsophage.

4.5.1

Mutations de séquences microsatellitaires dans les exons des gènes du contrôle de la croissance

N. Mironov, W.-B. Zhu, A.-M. Aguelon, L. Jansen et H. Yamasaki

De nombreux gènes contiennent des séquences répétées dans leur région codante. Dans la plupart des cas, ces séquences répétées consistent en trois à dix répétitions d'un nucléotide. Nous avons étudié les mutations du cadre de lecture dans des répétitions exoniques de l'*ATR*, du *BRCA1* et du *BRCA2*, du *PTCH*, du *CTCF*, de la *Cx26*, de *NuMa* et de *TGFβRII*, à l'aide d'échantillons tumoraux humains prélevés sur l'estomac, l'œsophage, le sein et la peau ainsi que dans le cas de mélanome, et dans

des lignées cellulaires de cancer du côlon et de cancer de l'endomètre, soit 125 échantillons au total (Tableau 4).

Nous avons mis au point une méthode sensible nous permettant de distinguer entre un gène de type sauvage et une mutation spécifique sur une répétition simple dans ce gène, par l'introduction d'un site de restriction dans une répétition au cours d'une ACP. Deux bases non complémentaires ont été introduites dans l'amorce qui couvre la répé-

Tableau 4. Altérations de répétitions exoniques simples

Tissu tumoral	ATR	BRCA2	TGFβRII
Cellules HeLa	0/1	0/1	0/1
Lignées cellulaires de côlon			
MI ⁺	0/5	2/5	5/5
MI ⁻	0/2	0/2	0/2
Lignées cellulaires de l'endomètre			
MI ⁺	1/3	Non testé	1/3
MI ⁻	0/1	Non testé	0/1
Estomac			
MI ⁺	2/3	0/3	3/3
MI ⁻	0/42	0/38	0/42
Œsophage			
MI ⁺	0/2	0/2	3/3
MI ⁻	0/15	0/15	0/15
Sein (sporadique)	0/19	0/19	1/19
Peau (non mélanome)	0/17	0/14	3/17
Mélanome	0/20	0/21	0/15
Total			
MI ⁺	3/13	2/10	10/13
MI ⁻	0/60	0/55	0/60

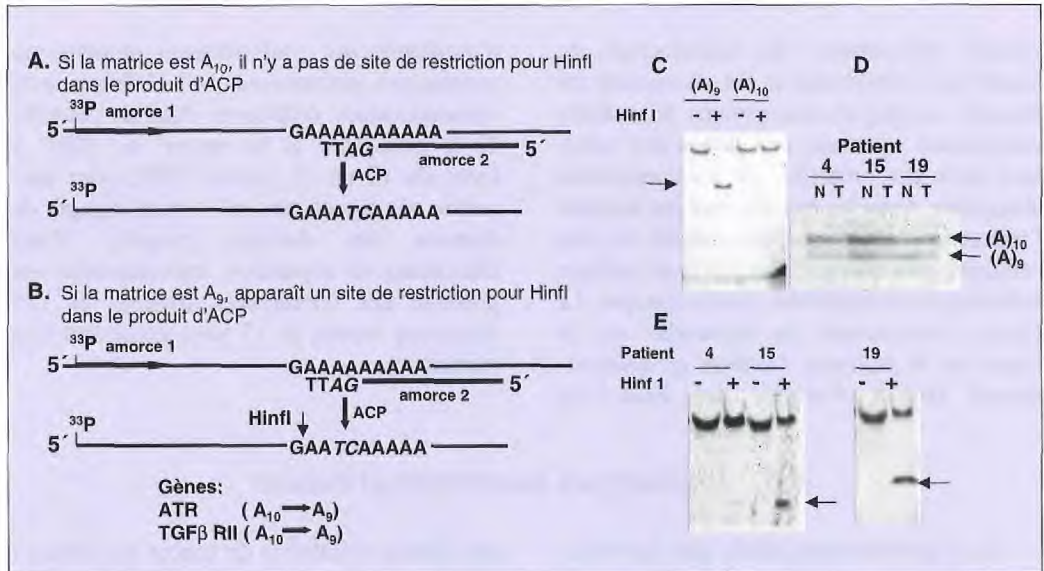


Figure 43. Méthode permettant de distinguer les produits d'ACP synthétisés sur des matrices de répétition altérées et de type sauvage.

A) Schéma illustrant l'absence de site de restriction *HinfI* dans le produit d'ACP synthétisé sur l'ADN contenant une répétition de $(A)_{10}$. **B)** Schéma illustrant l'apparition d'un site de restriction *HinfI* dans le produit d'ACP synthétisé sur l'ADN contenant une répétition de $(A)_9$. Ces schémas sont applicables aux gènes *ATR* et *TGF β RII* contenant une répétition exonique $(A)_{10}$. **C)** Les produits ACP contenant des répétitions de $(A)_{10}$ ou de $(A)_9$ du gène *TGF β RII* ont été clonés en Bluescript. Le produit d'ACP a été digéré avec *HinfI* et séparé sur un gel de polyacrylamide à 8 %. Les parties non digérées et digérées sont indiquées par - et +, respectivement. **D)** L'ACP conventionnelle a été réalisée autour d'une répétition de $(A)_{10}$ du gène *ATR* dans des échantillons de cancer gastrique. **E)** Mêmes échantillons qu'indiqué en D) mais traités par une méthode nouvelle.

tion simple. Le site de restriction introduit pouvait distinguer entre la séquence de type sauvage et la séquence mutée (Figure 43).

Cette méthode permet la détection d'un seul mutant sur 10^3 gènes normaux. Ainsi, une altération dans une séquence répétée peut être détectée sans ambiguïté. La répétition de $(A)_8$ dans le *BRCA2* a été trouvée mutée dans deux seulement des lignées cellulaires de côlon affectées par une instabilité microsatellitaire (MI^+). Le gène *ATR* avait une répétition de $(A)_{10}$ qui était altérée dans deux des trois échantillons de cancer de l'estomac MI^+ et dans une des trois lignées cellulaires de l'endomètre MI^+ . Le gène *TGF β RII* [avec une répétition de $(A)_{10}$] comptait la fréquence la plus élevée de mutations : 10 sur 13 échantillons MI^+ . Un échantillon au moins de chaque type de cancer, hormis les

mélanomes, était positif pour des mutations du gène *TGF β RII*. Aucune mutation n'a été trouvée dans les répétitions dans les gènes *BRCA1*, *PTCH*, *NuMA* et *Cx26* d'aucun type de tumeur examiné. En conclusion, notre étude indique que les répétitions étaient altérées seulement dans les cellules MI^+ et que les fréquences de mutation dans les gènes étudiés diffèrent entre les gènes et entre les types de tumeurs.

4.5.2

Rapport entre l'instabilité microsatellitaire et la méthylation de la cytosine

W.-B. Zhu, Q.-F. Xiong, H. Yamasaki et N. Mironov

Des études récentes laissent penser qu'il existe une corrélation entre le phénotype

Tableau 5. Statut RER des lignées cellulaires, expression du gène de la connexine 32 et hyperméthylation de son promoteur

Lignées cellulaires coliques	Hyper-méthylation	Expression de la Cx32	Statut RER
HCT116	+	—	+
HCR15	+	—	+
DLD1	+	—	+
LS180	+	—	+
SW480	—	+	—
SW620	—	+	—

positif pour erreur de réplication (RER⁺) et une hyperméthylation aberrante (Ahuja *et coll.*, 1997, *Cancer Res.*, **57**, 3370–3374; Lengauer *et coll.*, 1997, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **94**, 2545–2550).

Dans nos études précédentes, aucun échantillon d'une série de tumeurs hépatiques et gastriques humaines n'a montré la moindre mutation dans la séquence codante du gène de la Cx32, et nous n'avons trouvé qu'une mutation ponctuelle dans une tumeur hépatique de rat. Nous en avons conclu que les mutations du gène de la connexine surviennent rarement dans les cancers humains, ce qui laisse penser que d'autres mécanismes, comme l'inactivation transcriptionnelle du gène, peuvent, eux, jouer un rôle

important. La méthylation de la région promoteur est un mécanisme alternatif potentiellement important pour les mutations dans la région codante pour l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur.

Nous avons étudié l'état de méthylation d'une des deux régions promoteurs du gène Cx32 dans six lignées cellulaires de cancer colorectal et avons découvert que deux d'entre elles exprimaient Cx32 et n'avaient aucune méthylation aberrante sur le promoteur 1, tandis que les quatre autres lignées cellulaires n'exprimaient pas le gène et avaient une hyperméthylation de la région promoteur, ce qui laisse penser qu'une méthylation aberrante de la région promoteur dans Cx32 peut amener la réduction au silence du gène (Tableau 5). Nous avons découvert une forte association entre l'état de méthylation du promoteur du gène de la Cx32 et le phénotype RER, les cellules RER⁺ montrant une hyperméthylation et les cellules RER[—] une méthylation normale. Nous étudions à présent une autre région promoteur, la région promoteur 2 du gène de la Cx32, pour voir si l'état de méthylation de ce promoteur est également corrélé au phénotype RER et à l'expression de Cx32.

4.6 Intégrité génomique et cancer

Les cancers sont la conséquence de mutations génétiques combinées à des facteurs environnementaux qui induisent de façon inappropriée l'activation ou l'inactivation de gènes appropriés menant à la transformation néoplasique. De nombreuses molécules particulières qui interviennent dans la réparation des lésions de l'ADN et dans la recombinaison sont importantes dans le maintien de la stabilité génomique en réponse aux lésions environnementales de l'ADN. L'objectif de nos études consiste à étudier la fonction de certaines de ces molécules dans l'intégrité génomique et leur relation au cancer et à la susceptibilité à la maladie. Pour traiter ces

questions, nous suivons une approche génétique en générant des mutations gain-de-fonction et perte-de-fonction [546].

4.6.1

Analyse fonctionnelle des protéines se liant aux extrémités de l'ADN

4.6.1.1

Fonction de la poly(ADP-ribose) polymérase dans la stabilité génomique et la tumorigénèse

W.-M. Tong, G. Sajithlal, J. Michelon et Z.-Q. Wang; avec le concours de D. Hanahan, San Francisco, CA

(EUA); S. Jackson, Cambridge (RU), P. Lansdorp, Vancouver (Canada); M. Smulson, Washington, DC (EUA); et E.F. Wagner, Vienne (Autriche)

On pense que la poly(ADP-ribose) polymérase (PARP), qui catalyse la poly-ADP-ribosylation des protéines nucléaires à la suite de lésions de l'ADN, joue un rôle dans la stabilité chromosomique, la réparation et la recombinaison de l'ADN, la prolifération et la mort cellulaire. Pour élucider la fonction de la PARP dans ces processus, des souris dépourvues de ce gène ont été générées et l'on a étudié les conséquences de cette absence. Si les cellules PARP^{-/-} manifestent une capacité normale de réparation des lésions de l'ADN induites par la *N*-méthyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine, par les UV ou par les rayons γ , les souris mutantes sont hypersensibles à une irradiation à dose élevée du corps entier. En outre, la fréquence des échanges spontanés de

chromatides sœurs dans les cellules PARP^{-/-} est accrue, et les cellules mutantes contiennent davantage de microyaux à la suite de lésions de l'ADN, montrant que la PARP joue un rôle dans le maintien de la stabilité génomique. Nous avons également étudié le rôle de la PARP dans le maintien de la longueur télomérique, considéré comme un autre processus de 'gardien chromosomique'. Les cellules PARP^{-/-} montrent un raccourcissement télomérique et des niveaux élevés d'aberrations chromosomiques (Figure 44), laissant penser que la PARP joue un rôle important dans la fonction télomérique [123]. L'hybridation génomique comparative a mis en évidence des niveaux élevés d'aberrations chromosomiques avec des gains et des pertes chromosomiques particuliers [483].

En dépit d'un degré élevé d'instabilité génomique, les souris mutantes pour la PARP ne font pas de tumeurs spontanées. Pour élucider le rôle de la PARP dans la tumorigénèse et l'importance de l'instabilité génomique dans le développement tumoral, on a introduit une déficience pour la PARP dans une souche de souris disposée aux tumeurs. Les souris transgéniques exprimant l'antigène SV40 T de façon ectopique sous le contrôle du promoteur insulinaire de rat (RipTag) ont été croisées avec des souris mutantes PARP. Les souris transgéniques RipTag développent des tumeurs des îlots β avec des stades de progression bien définis. Lorsque le transgène a été surexprimé dans un fond mutant PARP, ces souris ont développé une fréquence accrue de carcinomes des îlots β de stade avancé par rapport aux témoins. Ces tumeurs étaient hautement métastatiques vers différents organes, y compris les ganglions lymphatiques, le foie, l'intestin et le poumon. Ces résultats démontrent que la déficience pour la PARP provoque une progression tumorale accélérée, très probablement due à l'instabilité génomique et à la dysfonction télomérique, et que la PARP peut servir de cofacteur dans la suppression de la tumorigénèse.

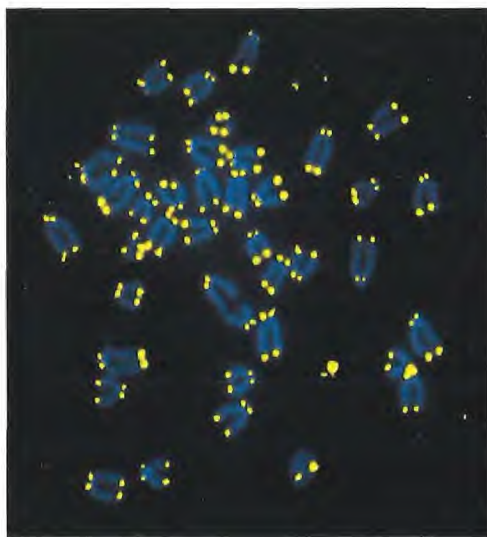


Figure 44. La PARP joue un rôle important dans le maintien de la fonction télomérique et l'intégrité génomique. Les cellules PARP^{-/-} montrent un raccourcissement télomérique et des niveaux élevés d'aberrations chromosomiques.

d/b, dicentrique et cassure; f/r, fragment/anneau

4.6.1.2

Interaction fonctionnelle de la PARP et de la p53 dans la transformation cellulaire et la tumorigenèse

W.-M. Tong, G. Sajithlal, U. Cortes, J. Michelon et Z.-Q. Wang; avec le concours de P. Lansdorp, Vancouver (Canada); et J. Wesierska-Gadek, Vienne (Autriche)

Les protéines PARP et p53 interviennent dans les réponses aux lésions de l'ADN. L'inactivation de la PARP chez les souris a pour résultat une grave instabilité génomique, et pourtant ces souris ne développent pas de tumeurs spontanées, ce qui laisse penser que l'instabilité génomique en soi n'est pas suffisante pour provoquer le développement tumoral. La p53 est une molécule gardienne du génome majeur, dont la perte rend les cellules sensibles à la transformation maligne, probablement en raison de l'absence de sa fonction dans le contrôle des points de contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose. Les souris dépourvues de p53 développent spontanément différents types de tumeur, comme des lymphomes et des sarcomes des tissus mous. Bien que la p53 puisse directement se lier à l'ADN, on pense que la fonction de la p53 est médiatisée par d'autres molécules sensibles aux cassures d'ADN, comme la protéine ATM. La PARP se lie à la protéine p53 et modifie l'activité du p53 par poly(ADP-ribosylation). Nous avons découvert que si la protéine p53 de type sauvage est réduite dans les cellules PARP-déficientes, la forme ligaturée de façon alternative du p53 est exprimée de façon constitutive [556], ce qui indique que le p53 ligaturé de façon normale est extrêmement instable en l'absence de PARP. Nous avons également observé une expression accrue de protéine p73, un homologue de la protéine p53, dans les cellules mutantes PARP [462]. Lorsqu'une déficience de la PARP a été introduite dans un fond p53 nul, la gamme tumorale des souris PARP^{-/-}p53^{-/-} était plus large que chez les témoins p53^{-/-} et comprenait des carcinomes hépatiques, coliques et pancréatiques (Figure 45). Les

souris p53^{+/-} dans un fond PARP-déficient développaient également des tumeurs mammaires et cérébrales en plus de lymphomes et de sarcomes, ce qui rappelle le syndrome de Li-Fraumeni chez l'homme. La tumorigenèse accrue semble être provoquée par la perte de l'hétérozygotisme des gènes suppresseurs de tumeur en raison de l'absence de PARP. Si les cellules PARP^{-/-} témoignaient d'un raccourcissement télomérique, les cellules p53^{-/-} montraient une longueur télomérique normale. Ce qui est surprenant, l'inactivation de la p53 dans les cellules PARP^{-/-} ou de la PARP dans les cellules p53^{-/-} avait pour résultat des télomères hétérogènes et allongés, ce qui laisse penser à une interaction fonctionnelle entre la PARP et la p53 aux télomères. En effet, des cellules deux fois mutantes montraient de graves aberrations chromosomiques, y compris des fusions bout à bout et l'aneuploïdie. Ces résultats indiquent que la PARP et la p53 interagissent pour maintenir l'intégrité génomique, de sorte que la PARP et la p53 coopèrent pour supprimer la tumorigenèse.

4.6.1.3

Rôle de la PARP dans l'évolution pathologique

Z. Herceg, F. Calevro, W.-M. Tong et Z.-Q. Wang; avec le concours de V. Burkart et H. Kolb, Düsseldorf (Allemagne) et V. Dawson, T. Dawson et S. Snyder, Baltimore, MD (EUA)

Une des hypothèses avancées pour rendre compte de l'excessive activation de la PARP qui peut réduire la NAD⁺ et l'ATP est la mort cellulaire induite par les lésions de l'ADN. Pour élucider la fonction biologique de la PARP dans l'évolution de la maladie, nous avons étudié la participation de cette molécule à la réponse générale au stress dans des modèles de diabète et d'ischémie cérébrale.

Le diabète humain de type 1 provient de la destruction sélective des cellules β pancréatiques qui produisent l'insuline au cours de l'inflammation des îlots de Langerhans.

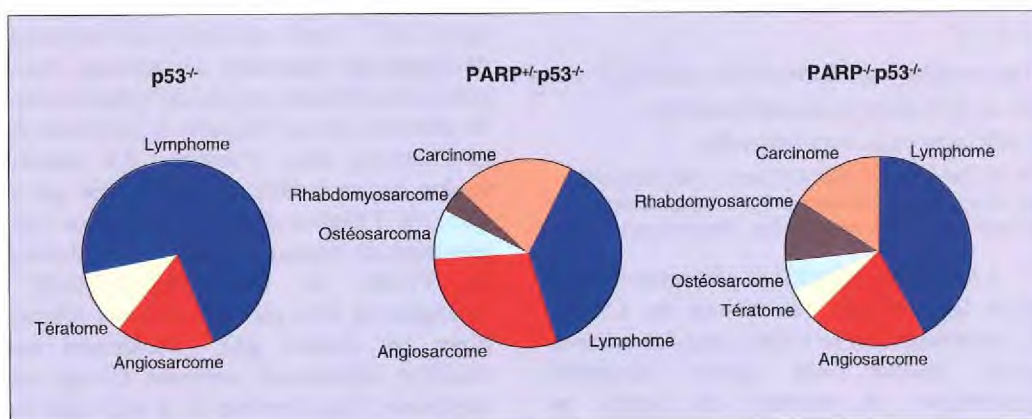


Figure 45. La PARP et la p53 agissent en coopération pour supprimer le développement tumoral. Gamme tumorale chez des souris mutantes PARP et p53

Les souris PARP^{-/-} sont complètement résistantes au développement du diabète induit par la streptomycine [75, 376]. Ces souris demeurent normoglycémiques et conservent des taux normaux d'insuline pancréatique totale et une ultrastructure normale des îlots. Les cellules des îlots PARP^{-/-} montrent une résistance à la lyse induite par la streptomycine et des niveaux de NAD⁺ intracellulaires normaux [75]. Nos résultats identifient une réduction de la NAD⁺ provoquée par une activation massive de la PARP comme événement métabolique dominant dans la destruction des îlots de Langerhans.

Nous avons également examiné l'hypothèse selon laquelle la PARP médie les lésions tissulaires neuronales après ischémie cérébrale focale transitoire. Après reperfusion et occlusion artérielle cérébrale, les lésions ischémiques étaient diminuées chez les souris PARP^{-/-} et PARP^{+/-} par rapport aux témoins de la même portée (Eliasson *et coll.*, 1997, *Nature Med.*, **3**, 1089–1095; [156]). Les expériences menées *in vitro* démontrent que la mort cellulaire médiatisée par le glutamate/monoxyde d'azote est probablement responsable des lésions ischémiques. Ces données donnent des arguments convaincants selon lesquels l'activation de la PARP est une activation primitive de la maladie neurologique.

Nous avons également étudié un modèle de maladie neuronale basée sur l'action neurotoxique que joue la 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) dans l'induction de la maladie de Parkinson chez l'homme et d'autres espèces. Les souris dépourvues de PARP sont très fortement protégées contre la neurotoxicité de la MPTP [270], qui active potentiellement la PARP exclusivement dans des neurones vulnérables (contenant de la dopamine) de la substantia nigra. La MPTP déclenche un type nouveau de poly(ADP-ribosylation) des protéines nucléaires qui dépendent complètement du monoxyde d'azote dérivé neuronalement.

Nous en concluons que le monoxyde d'azote, les lésions de l'ADN et l'activation de la PARP jouent un rôle crucial dans la réponse aux lésions de l'ADN et aux troubles qui s'ensuivent *in vivo*. Cette information sera d'une grande valeur pour l'élaboration de stratégies cherchant à inhiber la PARP pour prévenir la manifestation ou la progression de ces maladies chez l'homme. Pour poursuivre l'élucidation du rôle de la poly(ADP-ribosylation) dans la maladie et les réponses cellulaires, nous générons des souris dépourvues de l'enzyme qui dégrade les polymères de l'ADP-ribose, à savoir la poly(ADP-ribose) glycohydrolase (PARG).

4.6.1.4

Production de souris dépourvues des molécules responsables de la réparation et de la transformation de l'ADN

W. Hulla, Z. Herceg, V. Dumon, G. Sajithlal, J. Michelon et Z.-Q. Wang; avec le concours de M. Digweed, Berlin (Allemagne); et S. Jackson, Cambridge (RU)

La protéine associée au domaine transformation/transcription (TRRAP) est un membre nouvellement identifié de la super-famille des ATM/PI3-kinases. Si son rôle dans la réparation de l'ADN demeure obscur, il a récemment été démontré que la TRRAP agissait comme cofacteur pour les oncoprotéines c-myc et E2F *in vitro*, ce qui laisse penser qu'elle joue un rôle dans la transformation néoplasique et la survie cellulaire. Pour étudier la fonction biologique de la TRRAP dans le développement normal et dans le développement pathologique, nous avons inactivé le gène dans des cellules souches embryonnaires (SE) et chez des souris à l'aide d'une technique d'inactivation génique 'conditionnelle' qui nous permettra d'imposer des mutations dans des organes particuliers et au stade du développement. Les clones SE ciblés ont été transfectés avec un plasmide exprimant la Cre-recombinable, qui génère différents types d'allèles recombinés de la TRRAP. A d'autres fins, les clones SE avec un allèle TRRAP perturbé ou avec un allèle 'floxed' (c'est-à-dire un exon flanqué de deux séquences lox-P) ont été injectés dans des blastocystes pour produire des souris chimériques et mutantes. Le phénotype des souris mutantes est en cours d'analyse.

Le gène du syndrome de Nimègue (NBS : Section 4.1.1) a été cloné et isolé. Son produit protéique, la nihrine, forme un complexe avec d'autres molécules, comme Rad50 et Mre11, en réponse aux lésions de l'ADN. Pour étudier la fonction de cette molécule *in vivo* et pour créer un modèle animal, nous avons généré des cellules SE dans lesquelles un allèle de la nihrine était perturbé par recombinaison homologe. Les

cellules SE ciblées ont été utilisées pour générer des souris mutantes. La transmission de la lignée germinale et la caractérisation des animaux mutants sont en cours.

4.6.2

Rôle de la PARP dans l'apoptose et la nécrose

Z. Herceg, F. Calevro, V. Petrilli et Z.-Q. Wang

La perturbation du processus de mort cellulaire est associée à de nombreuses situations pathologiques, comme les maladies dégénératives, les processus auto-immunitaires et la cancérogenèse. La mort cellulaire programmée (apoptose) est la plus fréquente des morts cellulaires physiologiques, tandis que la nécrose est le plus souvent induite par des stimuli pathologiques et provoque une réponse inflammatoire. L'activation de la PARP par des cassures d'ADN catalyse la poly(ADP-ribosyl)ation, et a pour résultat la réduction de la NAD^+ et de l'ATP, dont on pense qu'elles provoquent la nécrose. La protéolyse de PARP par les caspases est une marque caractéristique de l'apoptose. Pour étudier si la segmentation de la PARP joue un rôle dans l'apoptose et dans le choix par les cellules consistant à opter pour l'apoptose ou la nécrose, nous avons introduit une mutation ponctuelle dans le site de segmentation (DEVD) de la PARP qui rend la protéine résistante à la segmentation par les caspases *in vitro* et *in vivo*. Après traitement par du $TNF\alpha$, les fibroblastes de cette PARP résistante à la caspase montraient une mort cellulaire accélérée. Cette accélération est imputable à l'induction de la nécrose et à une apoptose accrue en raison de la diminution de la NAD^+ , mécanisme connu pour tuer divers types cellulaires, provoqué par l'activation de la PARP non segmentée après fragmentation d'ADN. Ceci démontre que la segmentation de la PARP prévient l'induction de la nécrose au cours de l'apoptose et assure l'exécution appropriée de la mort cellulaire programmée médiatisée par la caspase [187]. Pour mieux connaître la

signification biologique de la nécrose ou une apoptose perturbée dans les tissus normaux comme dans le développement pathologique, nous avons créé des souris porteuses d'une

PARP résistante à la caspase, à l'aide de techniques transgéniques et de ciblage génique et procédons à la caractérisation de la réponse apoptotique des souris mutantes.

4.7 Rôle de p53 dans la cancérogenèse

Le gène suppresseur de tumeur *p53* code pour une phosphoprotéine nucléaire dotée de propriétés inhibitrices du cancer. Le développement du cancer humain passe souvent par l'inactivation de cette fonction suppresseur. Les mutations de *p53* surviennent fréquemment de façon somatique, mais peuvent aussi être héritées dans des familles atteintes d'une prédisposition à de multiples cancers, comme dans le syndrome de Li-Fraumeni. Des mutations ponctuelles sont éparpillées sur plus de 250 codons et sont fréquentes dans la plupart des formes de cancer humain.

Les recherches portant sur *p53* au CIRC comprennent l'analyse des mutations dans des formes héritées et sporadiques de cancer, et notamment le cancer de l'œsophage (Section 3.1.1), du foie (Sections 3.3.3 et 3.3.7), du col utérin (Sections 3.4.2 et 3.4.6), de l'encéphale (Section 3.5), du rein (Section 3.6.4), de la peau (Sections 3.9.3 et 3.9.4) et du poumon (Section 3.7.7), ainsi que des études sur la structure, la fonction et la régulation de la protéine *p53* par rapport à la réponse cellulaire aux lésions de l'ADN (Section 4.1), à l'action du monoxyde d'azote (Section 4.3.6) et à la formation d'éthéno-adduits (Section 6.1.4). Le CIRC tient à jour une base de données des mutations de *p53* dans les cancers humains.

4.7.1

Régulation de la conformation et de l'activité de la protéine p53 par des facteurs d'oxydo-réduction et des composés métalliques

P. Hainaut, C. Méplan, F. El-Ghissassi, S. North, O. Pluquet, I. Persson, D. Maurici et S. Courtois; avec le

concours de J. Richard, Grenoble (France); K. Vähäkangas, Oulu (Finlande); K. Mann, Anchorage, AK (EUA); B. Polla, Paris et T. Frebourg, Rouen (France)

La protéine *p53* est un facteur de transcription qui régule l'expression de gènes cibles en se liant à l'ADN par un domaine protéique qui est stabilisé par la liaison du zinc sur des résidus de cystéine conservés. *In vitro*, l'élimination du zinc par chélation prévient la liaison à l'ADN poussant la *p53* à adopter une conformation semblable à celle de nombreux mutants *p53*. La modulation de la disponibilité intracellulaire du zinc avec des chélateurs métalliques aptes à pénétrer les cellules induit des changements réversibles dans la conformation et l'activité de la *p53* dans les cellules intactes [181].

Nous avons montré que le cadmium, à de faibles concentrations, peut entrer en concurrence avec le zinc à l'intérieur de la structure de la *p53*. Une fois lié, il provoque la conversion à une conformation semblable à celle de la *p53* mutante, amenant ainsi l'inactivation fonctionnelle de la protéine et la perte de sa capacité à agir comme régulateur négatif du cycle cellulaire dans les cellules exposées aux rayonnements γ . Ceci laisse penser que la modulation de la fonction de la protéine *p53* peut être l'un des mécanismes moléculaires de la cancérogénicité du cadmium [295].

Nous avons mis au point des tests *in vitro* (à l'aide de la protéine *p53* recombinante) et *in vivo* (à l'aide de cellules en culture intactes) pour réaliser les expériences de substitution métallique. A l'aide de zinc radioactif, nous avons montré que l'incorporation de zinc au sein de la protéine est nécessaire pour un pliage convenable et

l'activation de la capacité de liaison à l'ADN. Dans les cellules intactes, la renaturation de la protéine après chélation du zinc intracellulaire dépend de la présence de zinc dans le milieu extracellulaire, ce qui

laisse penser que le transport des ions métalliques dans la cellule est nécessaire pour permettre un pliage convenable de la p53. De plus, les expériences de transfection ont montré que les métallothionéines, une

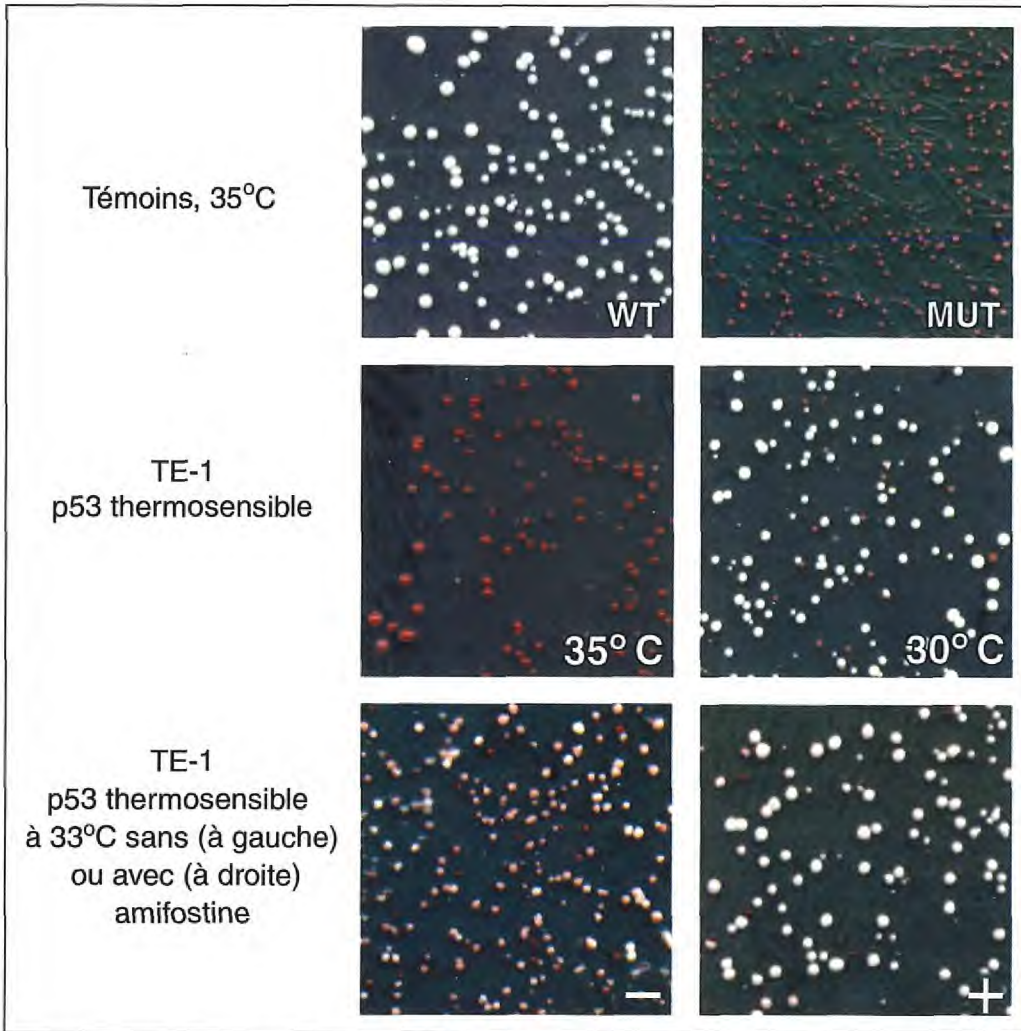


Figure 46. Tests sur levure pour analyse de l'activité de la protéine p53.

Une souche de levure génétiquement modifiée est utilisée comme système reporteur pour l'activité de la p53 (test mis au point par R. Iggo, Lausanne et T. Frebourg, Rouen). Lorsqu'un gène humain *p53* est inséré dans cette souche, il se développe pour former des petites colonies rouges si *p53* est mutant (MUT) ou des colonies blanches plus grandes si *p53* est de type sauvage (TS) (ligne du haut, témoins). A l'aide d'un mutant thermosensible pour la fonction (TE-1), la levure se développe sous la forme de colonies rouges à 35°C et sous forme de colonies blanches à 30°C (ligne du milieu). Des colonies roses, intermédiaires, sont obtenues à 33°C, montrant la sensibilité thermodépendante de ce mutant particulier (ligne du bas, tableau gauche). L'addition d'amifostine à la levure en culture à 33°C (en bas à droite) (6 mM) a provoqué un déplacement vers les colonies blanches, ce qui montre que ce médicament accroît la fonction de *p53*.

classe de chélateurs intracellulaires du zinc, sont des modulateurs efficaces de la fonction p53. Nous avons également obtenu des indications préliminaires selon lesquelles l'enzyme de réparation redox Ref-1 peut se lier à la p53. De nouvelles études sont en cours pour analyser le rôle de ces facteurs dans la régulation métallique de la p53. Globalement, nos données laissent penser que les changements de concentration métallique peuvent agir comme signaux physiologiques médiatisant la détermination fine de la fonction de la protéine p53 [56, 296, 297].

Nous étudions à présent la façon dont ces mécanismes affectent la réponse de p53 au benzo[*a*]pyrène, un composant important de la fumée de tabac, impliqué comme mutagène de p53 dans les cancers du poumon chez les fumeurs. Dans les cellules en culture, il induit un arrêt du cycle cellulaire p53-dépendant retardé en G1, précédé par une augmentation passagère de la synthèse de l'ADN. Le tabac étant l'une des principales sources d'exposition humaine au cadmium, nous procédons à l'analyse des interactions entre ces deux facteurs en utilisant du cadmium pour perturber la fonction p53 dans les cellules en culture exposées au benzo[*a*]pyrène.

Une approche complémentaire consiste à examiner si les anti-oxydants jouent un rôle de stabilisateur de l'activité de la protéine p53. Dans des tests sans cellules, la réduction thiol est nécessaire pour une liaison de haute affinité de la p53 à l'ADN. L'amifostine (éthylol) est un phospho-aminothiol utilisé en clinique comme radio et chimioprotecteur pour limiter les effets secondaires des thérapies anti-cancer. Nous avons montré que l'amifostine active la p53 par une voie qui semble être distincte de celle provoquée par les agents lésant l'ADN. L'activation de la p53 dans des cellules normales peut être responsable de certaines des propriétés protectrices de l'amifostine.

Pour mettre au point un système de criblage permettant de déceler les composés

pouvant moduler la fonction p53, nous avons utilisé un test fonctionnel à base de levure. Il est basé sur l'utilisation d'une souche de levure produite par génie génétique contenant un gène reporteur sous le contrôle d'un promoteur de p53 humain. En présence de la protéine p53 active, ces levures forment des colonies blanches normales (Figure 46). En présence de p53 inactive (c'est-à-dire mutante), les levures forment des colonies rouges plus petites. Nous avons exprimé dans ces levures une p53 mutante à conformation thermosensible. Avec ce mutant, les levures adoptent un phénotype rouge à 35°C (p53 inactive), un phénotype blanc à 30°C (p53 active) et un phénotype intermédiaire rose à 33°C. Notre stratégie de criblage se fonde sur l'addition de composés prédéfinis au milieu de culture de levure à 33°C et au score de la restauration du phénotype blanc. L'amifostine restaure la fonction du mutant à 33°C; d'autres expériences utilisant d'autres composés sont en cours. Ces composés ont un intérêt potentiel pour des approches préventives, protectrices ou thérapeutiques.

Dans le cours d'études sur la régulation de la protéine p53, nous avons identifié une nouvelle forme variante de la protéine, générée par initiation interne d'une translation à l'intérieur du cadre à un ATG situé au codon 40 (p53Δ40). Ce variant est dépourvu des 40 amino-acides N-terminaux contenant le domaine de transactivation mais conserve intacts les domaines de liaison à l'ADN et d'oligomérisation. Lorsqu'il est co-exprimé avec une p53 normale, ce variant forme des hétéro-oligomères avec la protéine normale et module son activité transcriptionnelle. Dans des expériences menées avec des substances chimiques génotoxiques, p53Δ40 a été induit de façon spécifique après exposition de cellules au cisplatine et à aucun autre produit chimique testé. Ainsi, ce variant peut jouer un rôle dans la régulation de p53 en réponse à certaines formes de stress génotoxique.

4.7.2

Base de données du CIRC des mutations de p53 dans le cancer

P. Hainaut, R. Montesano et T. Hernandez; avec le concours de M. Hollstein, Heidelberg (Allemagne); C.C. Harris, Bethesda, MD (EUA); P. Rodriguez-Tome et A. Robinson, Hinxton (RU)

Depuis la première identification de mutations à spécificité tumorale dans les cancers humains en 1989, plus de 10 000 mutations de p53 dans différents cancers humains ont été signalées. Ces données représentent une source d'information exceptionnelle sur les mutations à l'origine du cancer chez l'homme. Ces deux dernières années, nous avons entrepris une reconstruction de la base de données pour nous adapter à l'augmentation rapide des quantités de données et aux besoins d'un nombre croissant d'utilisateurs. Nous avons mis au point un format de base de données relationnel nouveau à l'aide d'Access™ ainsi qu'un système de recherche et d'analyse de données à l'aide de FileMaker Pro 4.0. La base de données est accessible par l'internet à l'adresse <http://www.iarc.fr/p53/homepage.htm> [190, 191], et est mise à jour deux fois par an. Parallèlement, une base de données des mutations de la lignée germinale de p53, initialement élaborée par P. Kleihues et H. Ohgaki, est également tenue à jour.

Le contenu de la base de données a été nettoyé et vérifié, enrichi par des informations cliniques et des informations sur les facteurs de risque individuels (quand c'était possible) et une classification standard des pathologies a été adoptée (sur la base de la Classification internationale des Maladies – Oncologie, CIM-O). Nous avons également mis au point des projets de recherche à l'aide de la base de données, dans deux directions distinctes. L'une est une analyse des rapports entre les mutations et les expositions environnementales, et la seconde une recherche de corrélations entre les mutations et les paramètres cliniques des tumeurs. Ce second aspect est basé sur l'intégration des données de mutations aux connaissances existantes et sur la structure et la fonction de la protéine p53. Dans une méta-analyse de toutes les mutations dans le cancer du poumon qui ont été signalées, nous avons confirmé que les fumeurs sont caractérisés par un profil mutationnel unique, avec des mutations spécifiques sur des codons connus comme site d'adduction de métabolites du benzo[a]-pyrène dans les études expérimentales [188]. Plusieurs mutations fréquentes dans différents types tumoraux sont associées à une survie globale plus courte après thérapie. Des études plus poussées sont en cours pour réunir des données cliniques de bonne qualité afin de donner corps à ces corrélations.

CINQUIEME PARTIE. PREVENTION ET DETECTION PRECOCE DU CANCER

5.1 Etudes de la prévention primaire du cancer

La prévention primaire du cancer comprend toutes les interventions ayant pour objectif de prévenir le début du processus cancérogène, soit en éliminant l'exposition à un agent cancérogène, soit en mettant en œuvre des mécanismes pour contrecarrer l'effet de cette exposition, par exemple par la vaccination ou encore par l'administration d'une substance chimique (chimioprévention). En général, la prévention de l'exposition à un cancérogène sera toujours bénéfique, mais il convient néanmoins d'évaluer l'ampleur de ce bénéfice. Par contraste, l'administration d'une substance étrangère, ou d'une substance naturelle à des dosages non naturels, peut entraîner des réactions indésirables qui peuvent annuler toute action bénéfique contre le cancer. Il est donc particulièrement important que ces interventions soient soumises à un contrôle très strict tout au long de leur planification et de leur mise en œuvre.

La première étude d'intervention ayant pour objectif d'évaluer l'utilisation des vaccins dans la prévention du cancer a été lancée il y a 10 ans en Gambie, pour évaluer l'efficacité de la vaccination contre l'hépatite B dans la prévention du cancer du foie. On prévoit aujourd'hui des études d'intervention semblables pour évaluer l'efficacité des vaccins anti-VPH, aujourd'hui en cours de développement, dans la prévention et le traitement de la néoplasie cervicale.

Des essais de chimioprévention pour évaluer l'effet des vitamines anti-oxydantes dans la prévention ou la régression des lésions précancéreuses de l'estomac et de la cavité buccale sont en cours au Venezuela et en Inde.

5.1.1

Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie

D.M. Parkin, R. Montesano, E. Bah, G. Kirk et O. Lesi; avec le concours de H.C. Whittle et M. Mendy, Fajara (Gambie); A.J. Hall, Londres (RU); et C.P. Wild, Leeds (RU)

L'étude d'intervention contre l'hépatite en Gambie est menée par le Centre international de Recherche sur le Cancer en collaboration avec le gouvernement de la République de Gambie ainsi qu'avec les laboratoires du *Medical Research Council* du Royaume-Uni en Gambie. Dans sa première phase, la vaccination contre l'hépatite B a été introduite sur une période de cinq ans (1986–90) au programme élargi de vaccination (PEV) de la Gambie, de sorte que près de la moitié des enfants nés au cours de ces années (60 000 individus) ont reçu ce vaccin, tandis qu'autant d'enfants ne l'ont pas reçu. L'efficacité définitive de la vaccination sera jugée en suivant ces deux cohortes sur une période allongée (35 ans ou plus). Dans la phase II de l'étude, l'efficacité à court terme de la vaccination à prévenir l'infection et le portage chronique du virus de l'hépatite B a été évaluée par des enquêtes en 1996–97. Le vaccin s'est révélé avoir une efficacité à 95% dans la protection contre l'infection chronique par le VHB jusqu'à l'âge de neuf ans.

La phase III a démarré en 1998. L'objectif à long terme consiste à évaluer l'impact de la vaccination contre le VHB sur l'incidence du carcinome hépatocellulaire. Un registre du cancer est tenu à jour en Gambie, qui enregistre tous les nouveaux cas de cancer et de cirrhose hépatique diagnostiqués dans la population. Les cas survenant



Figure 47. Participants à la réunion sur le cancer du foie en Gambie, mars 1998

dans les groupes d'âge compatibles avec les cohortes de l'étude (nés entre 1986 et 1991) sont vérifiés dans la base de données de l'étude, pour déterminer leur statut quant à la vaccination. Un soutien technique est fourni aux services médicaux (anatomie pathologique et radiologie) concernés par le diagnostic de maladie hépatique, pour optimiser le dépistage et la prise en charge.

Les méthodes de recueil de données utilisées par le registre ont été passées en revue et renforcées, pour améliorer l'exhaustivité de l'enregistrement. Le succès de l'évaluation dépendra de la liaison effectuée entre les cas incidents de cancer du foie et les maladies hépatiques chroniques (cirrhose) identifiés dans les groupes d'âge potentiellement enrôlés dans la vaccination et les cohortes témoins, et la base de données de l'étude d'intervention. Ceci est réalisé au moyen d'identificateurs personnels, grâce au site de cicatrices vaccinales, et d'empreintes palmaires et plantaires. L'étude de ces procédures de liaison a été entreprise avec des cas de cancer pédiatriques (et de maladie hépatique chronique) notés par le registre et un échantillon de 200 enfants consultant les hôpitaux et consultations de différentes parties du pays. En même temps, des travaux supplémentaires ont débuté pour éliminer les doublons de la base de données de cette

étude et pour clarifier les données incohérentes.

En mars 1998, une conférence sur la vaccination contre l'hépatite B et la prévention du carcinome hépatocellulaire en Afrique sub-saharienne a eu lieu en Gambie, en association avec l'OMS. Y participaient des experts du virus de l'hépatite B, en recherche cancérologique et en santé publique de tous les continents (Figure 47). La réunion a passé en revue les 10 premières années de ce projet, l'état des recherches en matière de vaccins et le statut des projets d'immunisation dans le monde entier, et a formulé une série de recommandations pour garantir que le vaccin contre l'hépatite B sera incorporé au programme d'immunisation dans tous les pays de l'Afrique sub-saharienne.

Parallèlement à l'étude principale, plusieurs études auxiliaires sont en cours, qui tirent avantage de l'infrastructure de l'étude principale. Une étude cas-témoins s'intéresse au rôle d'autres facteurs de risque dans le cancer hépatique : exposition aux aflatoxines et leur interaction avec le VHB; le virus de l'hépatite C et les variants du VHB. Cette étude est soutenue par un contrat du *National Cancer Institute* des Etats-Unis d'Amérique. Une autre étude évalue la prévalence de la mutation 249^{ser} du gène *p53*, qui indique une exposition passée à l'aflatoxine B₁ dans le

sérum des individus en Gambie (Section 3.3.7). Une évaluation de l'exactitude des estimations de l'alpha-fœtoprotéine, dans des gouttes de sang séchées sur filtre papier pour le diagnostic du cancer primitif du foie, est associée à ce projet. L'étude des virus de l'hépatite mutants est en cours en collaboration avec le MRC et l'école de médecine vétérinaire de Londres. Les changements génomiques dans le virus peuvent lui permettre d'éviter sa neutralisation par la réponse immunitaire au type de vaccin actuel. Cette possibilité a des implications de santé publique évidentes.

5.1.2

Etudes d'intervention pilotes pour réduire l'exposition à l'aflatoxine en Guinée

M. Castegnaro et L. Garren; avec le concours de C.P. Wild. Leeds (RU); et A. Sylla, Kindia (Guinée)

Une étude avec pour objectif de déterminer la source des aliments contaminés et le stade le plus critique de la contamination (avant ou après les moissons) est en cours dans quatre villages représentatifs de Guinée maritime. Dans chaque village, 15 familles ont été sélectionnées pour la collecte alimentaire. Dans chaque famille, on prélèvera aussi des échantillons sanguins sur deux adultes pour y analyser les adduits aflatoxine-albumine. Les échantillons alimentaires ont été recueillis à trois saisons : juste après la récolte, après quatre mois environ de stockage, et après huit mois environ. Ces échantillons sont stockés à -20° C jusqu'à analyse. L'analyse des échantillons alimentaires à la recherche d'aflatoxine a été réalisée au CIRC par deux méthodes : la chromatographie en phase liquide à haute performance (CLHP) et la chromatographie en couche mince (CCM). La méthode CCM est en cours d'installation au laboratoire en Guinée et, pendant ce temps, certains des échantillons de la deuxième série ont été analysés par CLHP au CIRC pour contrôle-

qualité. La comparaison de ces résultats a révélé certaines différences, dont les raisons sont en cours d'investigation. L'une d'entre elles peut être liée au moulage et à l'homogénéisation des échantillons, comme l'analyse en double réalisée au CIRC par les deux méthodes l'a démontré. Un second problème relève d'une substance interférant avec l'aflatoxine G_1 sur CLHP. Elle se comporte comme une aflatoxine sur les colonies d'immunoaffinité et n'a pas pu être séparée de l'aflatoxine G_1 en modifiant les conditions de CLHP.

5.1.3

Essai de chimioprévention sur des lésions précancéreuses de l'estomac au Venezuela

N. Muñoz, M. Plummer et C. Lavé; avec le concours de O. Andrade, E. Cano, D. Castro, G. Lopez, W. Oliver, V. Sanchez et J. Vivas, San Cristobal (Venezuela); E. Buiatti, Bologne (Italie); J.C. Bravo, Cali (Colombie); R. Salkeld, Bâle (Suisse); et J. Torrado, Saint Sébastien (Espagne)

On pense que la cancérogenèse gastrique est une maladie multistade dans laquelle la survenue du cancer de l'estomac est précédée par une série de stades précancéreux : gastrite chronique, atrophie, métaplasie intestinale et dysplasie. L'objectif de cet essai d'intervention contrôlé par placebo et en double-insu est de déterminer si la progression passant par les stades précancéreux de cette maladie peut être bloquée par des vitamines anti-oxydantes. Cet essai a lieu dans l'Etat de Táchira, au Venezuela, dans une population à haut risque de cancer de l'estomac, et tire profit de l'infrastructure mise sur pied par le programme local de lutte contre le cancer de l'estomac, et notamment de la présence d'endoscopistes hautement qualifiés.

L'organisation initiale de cet essai prévoyait le traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* (94 % des sujets étaient infectés au départ). Après que les études pilotes eurent montré des taux d'éradication

faibles, la phase de traitement anti-*H. pylori* a été éliminée du protocole (voir également la Section 4.3.4 pour une étude des changements de l'expression des enzymes anti-oxydantes dans l'une des études pilotes). De faibles taux d'éradication ont également été observés dans une étude d'intervention semblable menée au Costa Rica [481].

Les sujets de l'essai ont été randomisés dans un groupe recevant un traitement par des vitamines anti-oxydantes [vitamine C (750 mg/jour), vitamine E (600 mg/jour) et β -carotène (18 mg/jour)] ou un placebo. Le traitement a été distribué tous les 1 à 2 mois pendant trois ans. Lors du recrutement, un questionnaire alimentaire a été rempli pour chaque sujet, sur qui cinq biopsies ont été recueillies sur des zones pré-établies de l'estomac et des échantillons de sang et d'urine ont été prélevés sur chaque patient.

L'essai a démarré en mai 1992. La cible de recrutement de 2200 sujets a été atteinte en février 1995. Au mois de juin 1999, 1263 sujets avaient terminé le traitement avec gastroscopie, 217 avaient terminé un traitement sans subir la gastroscopie finale et 720 avaient abandonné l'essai. Etant donné que les résultats de différents essais randomisés ont suggéré un effet nocif du β -carotène chez les individus à haut risque de cancer de l'estomac, tous les fumeurs et les ex-fumeurs ont été transférés dans le groupe placebo en mars 1996. L'analyse intermédiaire des 220 premiers sujets ayant terminé l'essai n'a mis en évidence aucune différence entre les groupes traitement et témoin.

Le rapport entre les antigènes de Lewis et la sévérité des lésions initiales a été étudié chez les sujets atteints de métaplasie intestinale. La sévérité de la métaplasie intestinale était fortement corrélée à l'expression anormale de l'antigène Lewis A. Une faible association a été observée entre l'état de sécréteur de l'antigène de Lewis et la sévérité de la métaplasie intestinale, les non-sécréteurs ayant des lésions plus avancées, mais l'association n'était pas statistiquement

significative. Le statut de sécréteur n'était pas lié au statut quant à l'infection par *H. pylori* ou aux lésions gastriques.

Le premier paramètre quantifiable de l'essai est le changement de diagnostic histologique entre le début et la fin du traitement. Le changement sous-jacent dans l'épithélium gastrique peut être caché par une erreur de mesure dans ce diagnostic histologique, et ceci réduira la puissance de l'étude à montrer un effet du traitement anti-oxydant. Il existe différentes sources d'erreur de mesure : une variation intra-observateur; une erreur de biopsie, provoquée par le fait que les lésions multi-focales peuvent être manquées lors de la prise de biopsies, ou que la qualité des biopsies peut ne pas être suffisante pour poser un diagnostic; une variation inter-observateurs entre les trois anatomopathologistes qui ont posé les diagnostics; et des changements de critères diagnostiques au cours de l'étude. Pour réduire les erreurs de mesure au minimum, une étude de validation est en cours, consistant à faire examiner les examens histologiques par un seul anatomopathologiste. Un diagnostic révisé de toutes les biopsies gastriques prélevées au début et à la fin de l'essai est établi pour tous les sujets qui terminent l'essai. L'utilisation du diagnostic révisé dans l'analyse finale devrait éliminer les variations inter-observateurs et les changements de critère de diagnostic comme source d'erreur de mesure. Au mois d'août 1999, 393 sujets avaient été revus. Cette revue sera terminée au début 2000.

5.1.4

Vaccins anti-VPH pour la néoplasie cervicale

N. Muñoz, R. Herrero et M. Plummer; avec le concours de C. Bratti et A.C. Rodriguez, San José (Costa Rica); P. Coursaget, Tours (France); L. Gissmann, Munich (Allemagne); K. Jansen, J. Boslego et E. Barr, West Point, PA (EUA); et J. Schiller, M. Schiffman et A. Hildesheim, Bethesda, MD (EUA)

Plusieurs groupes participent actuellement au développement de vaccins prophylactiques

contre l'infection à VPH. Les immunogènes de choix semblent être les particules d'aspect viral (PAV) qui ont été produites pour les VPH 16, 6, 11, 18, 31, 33, 35, 39 et 45 par différents groupes. La plupart de ces PAV sont fortement immunogènes chez les modèles animaux, mais n'ont pas encore été testées chez l'homme [120].

Puisqu'un petit nombre de types du VPH (16, 18, 31, 45, 59) sont responsables de plus de 80 % des cas de cancer invasif, le vaccin idéal devra vraisemblablement comporter une combinaison de PAV de ces types-là. Il se peut aussi que les études initiales révèlent que les PAV d'un type protègent contre l'infection par d'autres types.

Nous collaborons avec quatre groupes au développement des vaccins anti-VPH, à l'Université de Tours (France) [513], au *National Cancer Institute* (NCI) des Etats-Unis, au Centre allemand de recherche sur le cancer de Heidelberg (DKFZ), chez Medi-Gène et au laboratoire de recherche Merck (MRL) aux Etats-Unis. Les MRL ont mis au point un vaccin anti-VPH à base de PAV qui est en cours d'essais cliniques de phases I-II.

On prépare des projets pour deux instituts à Cuba et au Brésil pour produire les vaccins à base de PAV du VPH pour les types 16 et 18 développés par le Dr Coursaget, selon des pratiques de bonne fabrication (PBF). Un protocole pour les essais de phase I à III de ce vaccin a été préparé.

Le Dr Gissmann (Heidelberg) a mis au point un vaccin chimérique contre le VPH 16 (PAV/E7 VPH 16) qui a des effets prophylactiques et thérapeutiques. Les essais de phases I et II sont prévus en Allemagne en 2000 et nous collaborons à des projets d'essais de phase III à Madras en 2000.

Les Drs Lowy et Schiller, au NCI, ont mis au point un vaccin à base de PAV du VPH 16. Les essais de phases I et II permettant d'évaluer l'innocuité et l'immunogénicité de ce vaccin ont été réalisés en collaboration avec le *Center for Immunization Research* de l'Université Johns Hopkins.

Des projets sont en cours d'élaboration pour démarrer des essais de phases II et III au Costa Rica en 2000.

Une réunion a eu lieu en juillet 1999 avec les chercheurs des MRL pour discuter de possibilités de collaboration. Il a été conclu que cette collaboration pourrait inclure :

- Les MRL pourraient fournir assistance pour tester les spécimens des études du CIRC à la recherche de marqueurs du VPH;
- L'information pourrait être partagée : le CIRC et les MRL partageront les données sur l'histoire naturelle de l'infection à VPH et la néoplasie cervicale et sur les essais de phases I et II, dans l'objectif d'accélérer la conception et la mise en œuvre des essais de phase III.
- Mise en œuvre conjointe des essais de phase III.

5.1.5

Chimioprévention du cancer buccal

R. Sankaranarayanan et D.M. Parkin; avec le concours de B. Mathew, K. Ramadas, G. Thomas, B. Kuruvilla, T. Somanathan, E. Abraham et P.R. Sudhakaran, Trivandrum (Inde); et J. Nair et H. Bartsch, Heidelberg (Allemagne)

Il a été signalé que la supplémentation en rétinoïdes est associée à une régression des leucoplasies buccales et à une diminution du risque de deuxièmes cancers primitifs chez les patients traités pour un cancer de la tête et du cou. Pour évaluer l'efficacité des rétinoïdes à réduire l'incidence du cancer buccal chez des sujets à haut risque, des sujets non fumeurs, atteints de lésions précancéreuses buccales non homogènes (leucoplasie ulcérée, érythroplasie, leucoplasie verruqueuse et leucoplasie nodulaire) ne pouvant être excisées, identifiées dans une population de l'Inde méridionale, sont en cours de recrutement et randomisés, soit pour recevoir de la vitamine A (200 000 UI par semaine pendant cinq ans), soit aucune supplémentation. 183 sujets environ (94 dans le groupe d'intervention et 89 dans le groupe

témoins) atteints de précancer de la cavité buccale ont été recrutés depuis 1997, et sont suivis jusqu'à trois mois pour déceler la progression de lésions existantes et l'apparition de nouvelles lésions. Deux sujets du groupe d'intervention (aucun du groupe témoin) ont développé un cancer buccal. Cependant, l'observance des participants à absorber une supplémentation vitaminique à long terme et le suivi se sont révélés insatisfaisants.

La survenue de cancers primitifs multiples chez les sujets traités pour des cancers de la tête et du cou est un important déterminant pronostique; prévenir ces événements peut accroître la survie à long terme.

Les sujets présentant des cancers primitifs traités de la lèvre, de la langue, de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx, au bout d'une période d'au moins six mois après traitement, sont en cours de recrutement dans un essai hospitalier contrôlé et randomisé à Trivandrum (Inde), pour évaluer le rôle d'une supplémentation en vitamine A à long terme (200 000 UI par semaine pendant cinq ans) dans la prévention de deuxièmes cancers primitifs. Près de 70 sujets ayant des cancers de la tête et du cou traités ont été randomisés depuis 1998, et sont suivis tous les trois mois dans des consultations spéciales.

5.2 *Evaluation des agents de prévention du cancer*

H. Vainio, A.B. Miller, P. Nettesheim, M. Rautalahti. Les membres d'autres Services ont également apporté leur concours à ce programme : R. Baan, V. Krutovskikh, C. Malaveille, H. Ohshima, B. Pignatelli, R. Sankaranarayanan, P. Toniolo, A.L. Van Kappel-Dufour et J. Wilbourn

Le CIRC a lancé en 1997 un nouveau programme et une nouvelle série d'ouvrages, les *IARC Handbooks of Cancer Prevention*. L'objectif de ce programme consiste à évaluer les informations scientifiques disponibles sur les agents et les interventions qui peuvent réduire l'incidence ou la mortalité par cancer. Les *Handbooks* contiennent les données dérivées des comptes rendus et des évaluations d'indications de prévention du cancer effectuées par des groupes d'experts internationaux. Les recommandations d'action en matière de prévention du cancer sont fournies lorsque les indications sont jugées suffisantes; les *Handbooks* indiquent également si des recherches supplémentaires sont nécessaires.

Les *Handbooks* ont pour vocation d'aider les autorités nationales et internationales à mettre au point des programmes de promotion sanitaire et de prévention du cancer. Les quatre premiers volumes de cette série concernent les agents potentiellement valables pour la chimioprévention. Cepen-

dant, les agents qui peuvent revêtir une certaine pertinence pour les aspects de santé publique de la prévention du cancer seront aussi évalués à l'avenir.

5.2.1

Vitamine A

Les composés de vitamine A préformés (grosso modo l'all-*trans*-rétinol et les esters de rétinol) jouent un rôle critique dans la nutrition. La vitamine A et les esters de rétinol semblent inhiber le développement de certaines lésions prénéoplasiques, probablement grâce à l'action des récepteurs rétinoïdes. Un certain nombre d'études d'observation et d'essais cliniques randomisés ont été réalisés pour un grand nombre d'absorptions qui ont peu ou pas d'effet sur les taux de rétinol dans la circulation. Les études d'intervention ont été réalisées avec des doses de vitamine A allant approximativement de 50 % à 250 % des apports alimentaires quotidiens de vitamine A. La période de supplémentation n'a pas été

prolongée au delà de cinq ans, et la durée du suivi a été limitée. Des études expérimentales sur l'animal ont également été réalisées pour évaluer l'hypothèse selon laquelle une carence en vitamine A pourrait accroître le risque de cancer.

Un groupe de travail composé de 20 chercheurs venus de 11 pays s'est réuni à Lyon du 13 au 19 mai 1998 pour évaluer les indications de l'activité cancéro-préventive de la vitamine A préformée (rétinol et esters de rétinol). Le groupe de travail a trouvé des indications laissant penser à une *absence d'activité de prévention du cancer* de la vitamine A préformée chez l'homme pour les cancers des voies aéro-digestives supérieures, du poumon, du sein (chez les femmes ménopausées), du côlon et du rectum, de la vessie, de la prostate et de l'estomac. Il disposait d'indications *insuffisantes* concernant l'activité cancéro-préventive pour tous les autres sites. La toxicité de la vitamine A préformée constitue une limite importante chez l'homme, notamment la sensibilité apparente de l'embryon en développement à la tératogenèse à des niveaux de palmitate de rétinol en supplémentation à des doses aussi faibles que 25 000 UI par jour, et peut-être même moins. Chez l'animal de laboratoire, on dispose d'indications *limitées* selon lesquelles les esters de rétinol ont une activité cancéro-préventive. Le groupe de travail a noté que les effets chimiopréventifs potentiels de hautes doses de vitamine A préformée, observés dans des modèles de cancer mammaire chez le rat, sont encourageants, mais ces effets sont observés de façon typique à des doses qui sont toxiques ou tératogènes chez l'homme. Par conséquent, le groupe de travail a conclu qu'il disposait de peu d'indications selon lesquelles, parmi le grand nombre de doses allant de la carence à la toxicité, modifier l'apport de vitamine A préformée aurait le moindre effet cancéro-préventif substantiel chez l'homme. Les résultats de cette réunion ont été publiés dans le Volume 3 des *IARC Handbooks of Cancer Prevention*.

5.2.2

Rétinoïdes

Les rétinoïdes sont une classe de composés structurellement liés à la vitamine A. Au cours des 30 dernières années, plus de 2500 rétinoïdes ont été synthétisés et testés biologiquement, dans l'objectif d'identifier ceux d'entre eux qui disposent d'un ratio thérapeutique avantageux. La majorité ont été étudiés pour leur activité cancéro-préventive dans des modèles expérimentaux, et certains dans des essais cliniques chez l'homme, en majorité sur des patients à risque de deuxième tumeurs primitives. Aucune étude d'observation chez l'homme n'a été réalisée, ces agents n'existant pas à l'état naturel, sauf pour quelques uns, comme métabolites du rétinol. Dans des systèmes expérimentaux, les rétinoïdes ont été associés à l'inhibition de la croissance cellulaire, à l'induction de la différenciation, à l'induction de la mort cellulaire programmée (apoptose) et à l'inhibition de l'angiogenèse. Certains des rétinoïdes revêtent une certaine valeur pour le traitement d'un certain nombre de troubles dermatologiques.

Du 24 au 30 mars, 1999, un groupe de travail de 22 chercheurs venus de neuf pays différents s'est réuni à Lyon pour passer en revue les indications de l'activité cancéro-préventive de neuf rétinoïdes considérés comme ayant fait l'objet de suffisamment d'études humaines et/ou animales pour permettre leur évaluation, à savoir, l'acide *all-trans*-rétinoïque, l'acide 13-*cis*-rétinoïque, l'acide 9-*cis*-rétinoïque, l'*all-trans-N*-(4-hydroxyphényl)rétinamide, l'étrétinate, l'acitrétine, l'*all-trans-N*-éthylrétinamide, la targrétine et la LGD 1550. Le groupe de travail a conclu qu'il disposait, seulement pour l'acide 3-*cis*-rétinoïque, d'*indications limitées* d'une activité cancéro-préventive chez l'homme et chez l'animal de laboratoire. Par conséquent, l'acide 3-*cis*-rétinoïque a probablement une activité cancéro-préventive chez l'homme. Cependant, cet agent a un ratio thérapeutique d'efficacité relativement faible par rapport à

sa toxicité, et est en outre un tératogène humain avéré. Pour les huit autres agents considérés, les *indications* humaines ont été considérées comme *insuffisantes*. On ne disposait d'*indications suffisantes* d'une activité cancéro-préventive chez l'animal de laboratoire que dans le cas de l'all-*trans-N*-(4-hydroxyphényl) rétinamide, d'*indications limitées* chez l'animal de laboratoire pour l'acide 9-*cis*-rétinoïque et d'*indications d'absence* d'une activité cancéro-préventive chez l'animal de laboratoire pour l'all-*trans*-

N-éthylrétinamide. Pour le reste, les indications chez l'animal de laboratoire ont été considérées comme *insuffisantes*. Pour presque tous ces agents, même s'il est démontré en fin de compte qu'ils étaient efficaces en matière de prévention du cancer chez l'homme, la toxicité constitue probablement un facteur limitant leur utilisation. Les résultats de ces évaluations ont été publiés dans le Volume 4 des *IARC Handbooks of Cancer Prevention*.

5.3 Sécurité dans la manipulation des cancérogènes et dans la destruction des déchets cancérogènes

Plusieurs médicaments cytostatiques ont été classés par le CIRC comme cancérogènes pour l'homme ou cancérogènes probables ou possibles pour l'homme. Les personnels hospitaliers et les familles manipulant les excréments de malades traités par des médicaments anti-néoplasiques ou des équipements contaminés par ces excréments, comme les urinoires et les pots de chambre, peuvent être plus fortement exposés que les infirmières ou les pharmaciens formés à cette manipulation. En outre, la manipulation de ces médicaments, sous leur forme pure ou en solution, génère des quantités résiduelles de solutions cytostatiques qui ne doivent pas être jetées dans le système d'égouts domestiques sans avoir été préalablement inactivés. Cette section présente deux démarches pour la prévention du personnel et de l'environnement contre les risques que ces médicaments présentent.

5.3.1

Dégradation des médicaments cytostatiques

M. Castegnaro; avec le concours de M. de Méo, Marseille; S. Hansel, Montpellier; et M.H. Sportouch, Béziers (France)

Un rapport sur l'utilisation d'une solution d'hypochlorite de sodium à 5 % pour

dégrader 32 médicaments cytostatiques a été préparé pour le Ministère français de l'environnement et plusieurs articles ont été publiés sur la question (Hansel *et coll.*, 1997, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **69**, 109–114; Castegnaro *et coll.*, 1997, *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **70**, 378–384) ou sont en préparation. L'utilité de cette méthode de décontamination de l'urine de patients en cours de traitement est aujourd'hui testée. Les premiers résultats indiquent que l'hypochlorite de sodium peut être un outil puissant permettant de dégrader les agents anti-néoplasiques et leurs métabolites dans l'urine en résidus non mutagènes.

5.3.2

Sécurité dans la manipulation des substances génotoxiques, cours de formation et diffusion de l'information

M. Castegnaro; avec le concours de M. Falcy, Paris (France)

Un document décrivant les bonnes pratiques de manipulation des substances génotoxiques et les méthodes de décontamination des cancérogènes chimiques a été préparé en collaboration avec la Société française de Toxicologie génétique, et sera

publié en français par l'Institut national de la Santé et de la Recherche médicale [96, 122, 276, 301] et en anglais par le Programme international sur la sécurité chimique (OMS) [95, 121, 302].

Le CIRC a participé à la préparation de plusieurs sections, et dans la revue du document OMS *Safe Management of Wastes from Health-Care Activities: A WHO Guide for Developing Countries*. Une session de formation sur la sécurité de manipulation des médicaments cytostatiques dans les soins de santé s'est tenue au CIRC les 20 et 21 avril

1998, en collaboration avec l'Institut national de Recherche et de la Sécurité (INRS) (Section 7.3.2). L'INRS a repris l'organisation de ces cours, en collaboration avec le CIRC. Plusieurs présentations ont été offertes dans des entreprises et des cours dispensés dans des universités sur la sécurité de manipulation des médicaments cytostatiques et des composés génotoxiques. Un service de conseil a été offert aux entreprises sur l'installation d'une salle spécifique pour la sécurité de manipulation des médicaments.

5.4 Etudes du dépistage du cancer

Le dépistage constitue un moyen de détection précoce de certains cancers et de lésions précancéreuses chez les personnes asymptomatiques, de façon à permettre un traitement avant que la maladie ne devienne incurable. L'efficacité du dépistage pour tel ou tel cancer est établie s'il permet d'obtenir une réduction significative de la mortalité liée à cette maladie sans provoquer d'énormes dépenses. Une procédure de dépistage ne peut être envisagée comme politique de santé publique pour des populations entières ou des groupes à haut risque que lorsqu'elle a été entièrement évaluée quant à son coût et à son efficacité en situation expérimentale.

5.4.1

Dépistage du cancer du sein aux Philippines

D.M. Parkin, P. Pisani et L.J. Gibson; avec le concours de D.B. Esteban, C.A. Ngelangel et A.V. Laudico, Manille (Philippines); avec le soutien du *US Army Medical Research Development Command*

Un essai randomisé contrôlé du dépistage du cancer du sein par examen physique des seins réalisé par des infirmières formées à cet effet a été mis en place en 1995 dans la région de Manille aux Philippines. 202 centres de santé desservant cette zone ont été

répartis de façon aléatoire entre groupes d'intervention et groupes témoins. On a pu se procurer les dossiers des populations résidentes répondant aux critères de l'étude auprès de deux sources différentes et ces dossiers ont été informatisés. Le nombre de dossiers distincts identifiés est de 219 000 femmes dans le groupe d'intervention et de 188 000 femmes dans le groupe témoin.

A la fin de 1997, la première série d'examens était terminée; 154 000 femmes avaient été interrogées; 90,1 % d'entre elles avaient accepté de se soumettre à un examen physique. 3492 d'entre elles (2,3 %) ont été identifiées par l'examineur comme ayant une anomalie justifiant une orientation. L'observance du suivi des femmes dépistées comme positives (consultation et procédures diagnostiques) est faible, 32 % seulement recevant un diagnostic définitif après évaluation. Au mois de juin 1998, 33 cancers malins du sein avaient été identifiés par le dépistage.

Ce taux d'observance avec orientation des femmes décelées comme positives lors de l'examen physique est beaucoup trop faible pour que l'intervention ait le moindre impact sur le risque de décéder d'un cancer du sein dans le groupe d'intervention. L'intervention a par conséquent été inter-

rompue après la fin de la première série de dépistage et le suivi de la population cible a été entrepris.

Le suivi est de la responsabilité des deux registres du cancer au sein de la population desservant la région de Manille. Pour les cas de cancer du sein, un mécanisme spécial de dépistage a été mis en place et l'information sur la taille et l'étendue des lésions au diagnostic est enregistrée. Cette information sera utilisée pour évaluer l'efficacité du premier examen de dépistage (taux d'incidence et de mortalité dans les deux groupes), et pour identifier les facteurs de risque de cancer du sein et d'autres cancers féminins dans cette population. Aucune étude analytique n'a jamais été menée pour expliquer l'incidence relativement élevée du cancer du sein dans cette population. L'information recueillie par entretien lors de l'intervention nous permettra de quantifier l'incidence en excès imputable à des facteurs de risque connus.

5.4.2

Dépistage du cancer du col utérin dans les pays en développement

R. Sankaranarayanan, D.M. Parkin, R. Herrero et N. Muñoz; avec le concours de R. Anand, Madras; R. Chakrabarthi, P. Basu, R. Chatterjee et M. Siddiqi, Calcutta; K. Dinshaw, S.G. Malvi, Bombay (Inde); L. Fernandez, La Havane (Cuba); B.M. Nene, P.S. Dale, K. Jayant, A.M. Budukh et P.S. Chauhan, Barsi; R. Rajkumar et J. Cherian, Ambillikai; J. Sellors, Hamilton (Canada); G. Shyamalakumary, Ernakulam (Inde); J. Thomas et A. Omgbodun, Ibadan (Nigeria); V. Tsu, A. Bishop, J. Sherries, Seattle, WA (EUA); et R. Wesley, N. Sreedevi Amma, N. Dhakad, T. Somanathan et M.K. Nair, Trivandrum (Inde)

Le cancer du col utérin est toujours le cancer le plus fréquent et une cause

importante de décès chez les femmes dans la période la plus productive de leur vie, et ce dans de nombreux pays en développement, mais les programmes de dépistage par examen cytologique (frottis) dans ces régions s'est révélé impraticable ou infructueux. D'autres possibles approches permettant de lutter contre cette maladie font appel à l'éducation pour la santé pour améliorer la prise de conscience, le dépistage basé sur un examen visuel du col utérin et la recherche du VPH.

Le rôle de l'éducation pour la santé pour améliorer la prise de conscience de cette maladie dans la population, pour encourager l'interaction avec les services de santé, permettant ainsi une détection précoce et un traitement approprié, est en cours d'évaluation dans un essai contrôlé non-randomisé lancé en 1994, à Barsi (Inde centrale), avec l'aide du registre local du cancer. On diffuse des messages sur les facteurs de risque de cancer du col utérin, les symptômes, les signes et les installations de diagnostic précoce et de traitement dans la population d'intervention par contact individuel et par des animations de groupe. La première vague d'intervention couvrant l'ensemble du groupe des femmes cibles est terminée et la seconde vague a démarré en 1999. Cette étude a jusqu'à présent accumulé 680 000 années-femmes (389 000 dans le groupe d'intervention et 291 000 dans le groupe témoin) entre 1995 et 1998. Une analyse intermédiaire des résultats couvrant cette période indique que plus de 60 % des femmes ayant un cancer du col utérin dans le groupe d'intervention ont été décelées au stade I et par rapport à 26 % au même

Tableau 6. Caractéristiques de la performance des tests de dépistage

Critères de performance	Trivandrum		Ernakulam	
	Inspection visuelle	Cytologie	Inspection visuelle	Cytologie
Taux de détection pour 1000 femmes (NCI II +)	15,7	15,0	53,6	34,7
Spécificité	92,2%	92,7%	68,0%	89,5%
Valeur prédictive des positifs	17,0%	17,2%	14,8%	25,4%

stade dans le groupe témoin. Bien que l'observance du traitement fût semblable dans les deux groupes (deux tiers de patientes terminant le traitement), la mortalité cumulée sur quatre ans par cancer du col était de 23 % dans le groupe d'intervention par rapport à 40 % dans le groupe témoin. Le risque relatif de décès par cancer du col utérin dans le groupe d'intervention était de 0,62 à la fin de la quatrième année de suivi. Un essai contrôlé randomisé ayant pour objet d'approfondir l'étude du rôle de l'intervention éducative dans une population rurale d'Ambillikai (Inde méridionale) a été lancé en 1999.

Deux études transversales ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité comparative de l'inspection visuelle sans grossissement après application d'acide acétique et de la cytologie en Inde sont maintenant terminées [422, 423]. Les résultats indiquent que l'inspection visuelle avait une sensibilité semblable ou plus élevée que la cytologie pour détecter une dysplasie modérée ou des lésions plus avancées, comme le montre la comparaison des taux de détection des lésions par ces approches, l'histopathologie et/ou la colposcopie étant utilisées pour poser un diagnostic définitif chez les femmes positives pour l'un ou les deux tests de dépistage et dans un échantillon de sujets négatifs pour les deux. La spécificité de l'inspection visuelle était plus faible que celle de la cytologie cervicale dans l'une des études (Tableau 6). Une étude menée à Ibadan (Nigeria) évalue la performance comparative de l'inspection visuelle et de la cytologie dans un milieu africain.

Une autre étude, menée à Trivandrum (Inde) évalue le rôle du soluté de Lugol comme test parallèle permettant d'améliorer la performance, et notamment la spécificité, de l'inspection visuelle. Une étude récemment lancée à Calcutta (Inde) et évalue l'utilisation de l'*Aviscope*, un appareil de grossissement, pour améliorer la spécificité de l'examen visuel et la faisabilité d'utiliser

cet appareil comme mini-colposcope. Les deux études s'intéressent aussi à l'efficacité des tests à la recherche du VPH pour la détection des lésions et la faisabilité et l'efficacité de la colposcopie et du traitement des précancers en conditions de terrain. Elles fournissent en outre un cadre de formation, notamment pour la colposcopie et le traitement de la néoplasie cervicale intraépithéliale (NCI) par cryothérapie et procédure par excision électrochirurgicale. Un cours intensif sur ces thèmes a été dispensé à Barsi (Inde) et un manuel de colposcopie d'utilisation simple permettant de former des infirmières et des médecins est en cours de préparation, en collaboration avec le département de médecine familiale de l'Université McMaster au Canada.

Deux essais d'intervention randomisés par groupe permettant d'évaluer le rapport coût-efficacité de l'inspection visuelle, de la cytologie et du test à la recherche du VPH dans la réduction de l'incidence et de la mortalité par cancer du col ont été lancés en 1999. Au total, 180 000 femmes âgées de 30 à 69 ans et résidant dans deux districts ruraux de l'Inde centrale et méridionale seront soumises à l'une des interventions ci-dessus et suivies pendant plusieurs années.

Des compétences très limitées en matière de diagnostic et de prise en charge des précancers du col utérin existent dans de nombreux pays à haut risque. Des dispositifs



Figure 48. Femmes participant à l'étude de la détection précoce du cancer du col en Inde

de formation seront organisés dans certains sites sélectionnés en Afrique, en Amérique du Sud et en Asie pour former des formateurs de pays à faibles ressources à la détection précoce et à la prévention de la néoplasie cervicale. Ces centres de formation seront liés à des programmes de détection précoce actifs.

5.4.3

Dépistage du cancer de la cavité buccale dans les pays en développement

R. Sankaranarayanan, D.M. Parkin et P. Pisani; avec le concours de L. Fernandez Garrote, J. Lence Anta et R. Camacho, La Havane (Cuba); B. Mathew, K. Ramadas, I. Ahmed, M. Pandey, T. Somanathan, E. Abraham, G. Thomas, B. Kuruvilla, P. Sebastian, N. Sreedevi Amma et M.K. Nair, Trivandrum; et R. Rajkumar et J. Cherian, Ambillikai (Inde)

Le cancer de la cavité buccale est une maladie qui se prête bien au dépistage et l'examen visuel de la bouche est un test de dépistage pratique et suffisant. Cependant, on ne sait pas si la mise en place de campagnes de dépistage organisées avec inspection visuelle de la cavité buccale peut réduire l'incidence et la mortalité liées à ce cancer avec un bon rapport coût-efficacité. Un essai randomisé par groupe au sein de la communauté dans le district de Trivandrum (Inde), permettant d'étudier cette question, a été lancé en 1996, avec l'aide du registre local du cancer. Lors de la première campagne de dépistage, terminée en mai 1998, 114 000 sujets (59 000 personnes dans le groupe d'intervention et 55 000 dans le

groupe témoin) âgés de 35 ans et plus ont été recrutés. Sur les 3585 sujets du groupe d'intervention orientés vers un examen de suivi, 52 % ont été examinés par des médecins, qui ont diagnostiqué un cancer de la cavité buccale chez 36 sujets et des précancres de la cavité buccale chez 1328 autres. Sur les 63 cancers de la cavité buccale enregistrés par le registre du cancer, 47 provenaient du groupe d'intervention et 16 du groupe témoin, ce qui représente des taux d'incidence de 56,1/100 000 années-personnes, et de 20,3 dans les groupes d'intervention et témoin, respectivement [416]. La sensibilité de ce programme pour la détection du cancer de la cavité buccale était de 76,6 % et sa spécificité de 94,0 %; la valeur prédictive des positifs était de 1,0 % pour le cancer buccal. Dans le groupe d'intervention, 72,3 % des cas étaient de stade I à II, par rapport à 12,5 % dans le groupe témoin. Les taux de létalité des cas à trois ans étaient de 14,9 % (7/47) dans le groupe d'intervention et de 56,3 % (9/16) dans le groupe témoin. Près de 13 000 sujets de cette première vague avaient été réexaminés au mois de mai 1999. La seconde vague a démarré en juillet 1998.

Une étude cas-témoins ayant pour objectif d'évaluer le programme de dépistage du cancer buccal à Cuba est terminée et l'évaluation descriptive poussée se poursuit. Le rôle de l'éducation pour la santé et de l'auto-examen de la bouche est en cours d'évaluation dans la population rurale d'Ambillikai, en Inde méridionale.

SIXIEME PARTIE. METHODES DE RECHERCHE SUR LE CANCER

6.1 Méthodes de mesure et de surveillance de l'exposition à des cancérogènes particuliers

Les études épidémiologiques reposaient souvent par le passé sur des informations très imprécises sur les expositions à des agents potentiellement cancérogènes, entraînant un mauvais classement et affaiblissant la puissance de résolution de l'étude. Une meilleure compréhension des aspects moléculaires et cellulaires de la cancérogenèse permettent aujourd'hui le développement de marqueurs biologiques de l'exposition qui améliorent la précision des mesures de ces expositions. Une meilleure précision est particulièrement critique là où le risque relatif associé à une exposition est faible. On applique à ce problème des techniques analytiques modernes, pour les projets du CIRC et, plus généralement, pour les projets menés par des chercheurs sur le cancer dans le monde entier.

6.1.1

Méthodes de mesure de l'exposition aux cancérogènes et des prédispositions génétiques par spectrométrie de masse

6.1.1.1

Une méthode précise et nouvelle pour le génotypage de fragments d'ADN courts par analyse de spectrométrie de masse

M. Friesen, P. Jackson, M. Lleonart et B. Chapot; avec le concours de J.D. Groopman, S.J. Laken, K.W. Kinzler et B. Vogelstein, Baltimore, MD (EUA)

Une méthode, appelée analyse de masse d'oligonucléotides courts (SOMA) a été élaborée pour produire des fragments d'ADN courts à partir de produits d'ACP pour l'analyse de variations d'ADN prédéfinis par

spectrométrie de masse [253]. La région génomique à analyser est amplifiée par ACP avec des amorces contenant une séquence pour l'endonucléase de restriction *Bpm1* de type 2. La digestion par la *Bpm1* des produits ACP qui en résultent donne des fragments polymorphes aussi petits que cette base, qui sont ensuite analysés par spectrométrie de masse (Figure 49) Cette approche a été validée à l'aide de 7 variants différents à l'intérieur du gène suppresseur de tumeur APC, et a donné une corrélation parfaite avec les résultats obtenus par séquençage d'ADN. Les brins sens et anti-sens sont analysés indépendamment, et plusieurs variations peuvent être analysées de façon simultanée. Ces résultats constituent la base d'une méthode généralement applicable et très précise pour déterminer directement la masse des séquences d'ADN variantes. Lorsqu'elle est appliquée en conjonction avec un standard interne convenable, cette approche a le potentiel de mesurer de façon précise de petites quantités d'ADN muté en présence d'un fond important de type sauvage.

6.1.1.2

Mesure de l'exposition humaine à la PhIP, cancérogène d'origine alimentaire

M. Friesen et J. Michelon; avec le concours de H.A.J. Schut, Toledo, OH; et P.T. Strickland, Baltimore, MD (EUA)

Une technique extrêmement sensible et spécifique a été mise au point pour mesurer de façon quantitative l'exposition humaine récente à la PhIP (2-amino-1-méthyl-6-phénylimidazo[4,5-b]pyridine), une amine aromatique hétérocyclique, formée au cours de la cuisson à haute température de la viande,

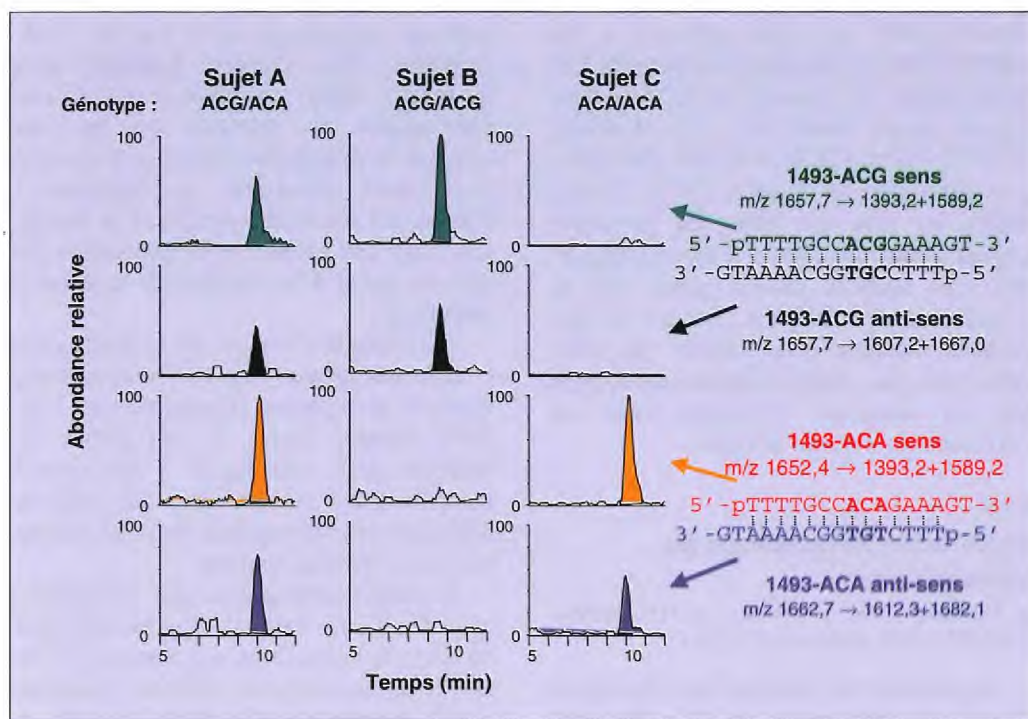


Figure 49. Analyse SOMA d'une séquence variante du gène APC humain au codon 1493, pour les sujets avec trois génotypes possibles. Le ratio masse/charge spécifique de chaque oligonucléotide est indiqué.

qui provoque le cancer du côlon, de la prostate et du sein chez le rat. Cette méthode, qui se base sur la mesure par chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse de la PhIP et de ses métabolites dans l'urine humaine, a été validée par comparaison à des données obtenues à l'aide d'une technique par CLHP à fluorescence. Cette méthode a également été utilisée pour mesurer la diminution de la PhIP urinaire non métabolisée chez des rats femelles F344 recevant de la PhIP et l'agent chimiopréventif indole-3-carbinol dans leur alimentation (Schut *et coll.*, 1997, *Mutat. Res.*, **376**, 185–194).

6.1.1.3

Mesure de l'exposition humaine à la fumée de tabac

M. Friesen, P. Boffetta, S. Lea et S. Atawodi; avec le concours de W. Ahrens, Brême (Allemagne); I. Brueske-Hohlfeld, Oberschleissheim (Allemagne); V. Constantinescu, Bucarest (Roumanie); C. Fortes, Rome

(Italie); A. Mukeria, Moscou (Fédération de Russie); et F. Nyberg, Stockholm (Suède)

Les adduits à l'hémoglobine (Hb) du 4-hydroxy-1-(3-pyridyl)-1-butanone (HPB), un métabolite de deux nitrosamines spécifiques du tabac [4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone et *N'*-nitrosonornicotine], ont été mesurés comme marqueurs biologiques de l'exposition à la fumée de tabac [4], dans le cadre d'une étude sur les altérations génétiques et la prédisposition au cancer du poumon chez les non-fumeurs. Dans les hématies recueillies dans six centres collaborateurs, les adduits HPB-Hb ont été mesurés par gradient Ficoll, la décharge de HPB par hydrolyse alcaline de l'Hb, le nettoyage par extraction en phase solide et l'analyse d'un dérivé apte à la capture d'électrons par chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse par capture d'électrons. Avant analyse des échantillons des sujets de l'étude, la

reproductibilité de cette approche a été validée au moyen du sang des donneurs. Les sujets étaient 18 fumeurs et 52 personnes n'ayant jamais fumé. Les taux d'adduits HPB-Hb étaient significativement plus élevés ($p = 0,02$) chez les fumeurs (26 ± 13 fmol HPB/g de Hb) que chez les personnes n'ayant jamais fumé (20 ± 8 fmol HPB/g de Hb). Ces résultats laissent penser que le niveau d'adduits HPB-Hb, mesuré par une méthode modifiée pour faciliter son utilisation dans des études multicentriques, peut être un marqueur biologique utile de l'exposition à la fumée de tabac.

6.1.2

Etude sur la méthodologie du postmarquage

M. Castegnaro; avec le concours de D.H. Phillips, Sutton (RU); et 36 chercheurs de 12 pays

La poursuite de l'analyse des résultats de l'étude du postmarquage au ^{32}P a démontré comment on peut obtenir des réductions de la variabilité inter-laboratoires grâce à une utilisation appropriée des normes, et il a été montré que les niveaux d'adduits à l'ADN déterminés par spectrométrie de masse et par postmarquage au ^{32}P sont généralement concordants [375].

6.1.3

Analyse des fumonisines et des sphingolipides comme marqueurs biologiques potentiels

M. Castegnaro et L. Garren; avec le concours de M. Dutton, Durban (Afrique du Sud); et A. Pfohl-Leszkowicz et E. Pinelli, Toulouse (France)

La mise au point et la validation de marqueurs biologiques de l'exposition aux fumonisines à utiliser dans des études épidémiologiques nécessite la validation analytique des méthodes ainsi que la démonstration que les marqueurs biologiques reflètent bien exactement l'exposition au niveau individuel. Ce projet a pour objectif de mettre au point et d'appliquer des

méthodes analytiques sur la base de l'établissement d'un rapport qualitatif et/ou quantitatif entre les niveaux de toxines plasmatiques ou urinaires, ou un ratio sphinganine/sphingosine anormal, d'une part, et l'apport alimentaire de mycotoxines, d'autre part. On étudie également la corrélation entre l'incidence de la fumonisine liée dans les tissus et les résultats de la méthode analytique.

La méthode d'analyse de la sphinganine et de la sphingosine dans l'urine et les tissus humains et animaux (Castegnaro *et coll.*, 1996, *Natural Toxins*, 4, 284-290) a été modifiée pour s'appliquer à des sérums humains [92], puis testée. Une méthode d'analyse des fumonisines dans les sérums humains a été mise au point.

L'analyse préliminaire des échantillons recueillis dans la vallée de Tugela en Afrique du Sud, où l'exposition aux fumonisines est avérée, a montré qu'en 1998, la population n'était exposée qu'à de faibles niveaux de fumonisines. Dans le sang de personnes exposées, aucune altération de la biosynthèse des sphingolipides n'a été décelée.

On a étudié le mécanisme d'action de la fumonisine B₁ (FB₁). Il a été montré que la FB₁ accroît la translocation de la protéine kinase C (PKC) et stimule la protéine kinase activée par des mitogènes (MAPK). On a étudié l'effet de la FB₁ sur la cascade de l'acide arachidonique dans une lignée cellulaire épithéliale humaine et la voie de transduction du signal régulant l'activation de la phospholipase A₂ (PLA₂). Nous avons observé que la FB₁ stimulait l'activité de la PLA₂ et accroissait la sécrétion d'acide arachidonique par un mécanisme indépendant de l'activation de la PKC, mais fortement dépendant de la voie de la MAPK. En outre, la FB₁ accroissait la production d'AMPc et l'activation de la protéine kinase A. Ces événements représentent une voie de régulation négative de la cascade de l'acide arachidonique. L'augmentation de l'AMPc était corrélée à la production de prostaglandine par la cyclo-oxygénase [380].

6.1.4

Surveillance biologique de l'exposition aux cancérrogènes produisant des éthéno-adduits à l'ADN

A. Barbin, G. Brun, V. Dumon et Z.-Q. Wang; avec le concours de H. Barstch, J. Nair et M. Hollstein, Heidelberg (Allemagne) F.-L. Chung, Valhalla, NY (EUA); A. Devaux, Vaulx-en-Velin; J. Laval, Villejuif (France); G.P. Margison et R. Elder, Manchester (RU); B. Tudek, Varsovie (Pologne); et E.W. Vogel et M. Nivard, Leyde (Pays-Bas)

6.1.4.1

Formation et réparation des éthéno-adduits chez les rongeurs

Nous avons précédemment mesuré la formation des teneurs de fond en 1,N⁶-éthéno- adénine (εA) et 3,N⁴-éthénocytosine (εC) dans l'ADN du foie, des poumons, des reins et des lymphocytes de rats Sprague-Dawley non exposés ainsi que l'accumulation d'εA et d'εC dans l'ADN hépatique, et de εC dans l'ADN pulmonaire et rénal de rats exposés au chlorure de vinyle. Cette étude s'est maintenant terminée par l'analyse d'autres tissus de ces animaux, grâce à une méthode d'immunoaffinité/postmarquage au ³²P [9]. Les teneurs de fond d'εA et d'εC ont été mesurées dans l'encéphale, la rate, les testicules et le cœur. La formation endogène d'éthénobases, qui a ainsi été observée dans tous les tissus examinés, trouve probablement son origine dans les produits de peroxydation lipidique comme le *trans*-4-hydroxy-2-nonéol (HNE). Chez les animaux exposés au chlorure de vinyle, les taux d'éthéno-adduits étaient accrus de façon significative dans les testicules et la rate. Il n'y avait pas de corrélation entre les taux absolus d'éthénobases dans l'ADN et la susceptibilité organique à la cancérogenèse induite par le chlorure de vinyle. Cependant, l'accumulation d'εA dans l'ADN hépatique peut en partie déterminer la gamme de mutations des gènes *ras* et *p53* dans les tumeurs hépatiques induites par le chlorure de vinyle chez le rat [7, 53].

Il a été montré que, *in vitro*, l'εA est réparée par la protéine mammalienne 3-méthyladénine ADN-glycosylase (ANPG), tandis qu'une ADN-glycosylase différente intervient dans l'élimination de l'εC de l'ADN. Pour tester si cette protéine joue un rôle important dans la réparation de l'εA (mais pas de l'εC) *in vivo*, on compare les taux d'εA et d'εC chez des souris de type sauvage et chez des souris dépourvues de protéine ANPG. Dans l'ADN hépatique et cérébral d'animaux âgés de deux ans, aucune différence n'a pu être observée entre les taux d'éthéno-adduits des deux souches. Chez des souris âgées de six semaines et traitées par du carbamate de vinyle (un métabolite proche de l'uréthane), les taux d'εA dans l'ADN hépatique et pulmonaire six heures après traitement étaient significativement plus élevés chez les animaux traités que chez les témoins non traités, et les souris ANPG^{-/-} montraient des taux deux fois plus élevés d'εA que la souche de type sauvage. Les taux d'εA diminuaient dans le temps chez les deux souches, mais demeuraient plus élevés à 72 heures que les valeurs témoins chez les souris nullizygotes, tandis que, chez les souris de type sauvage, ils étaient retombés à un niveau comparable aux niveaux de fond. Ces résultats montrent que l'ANPG peut supprimer l'εA *in vivo* et laissent penser qu'il existe un système de réparation de secours pour cette lésion de l'ADN.

6.1.4.2

Effets d'une déficience de la capacité de réparation de l'ADN sur les effets génotoxiques des produits de la peroxydation lipidique dans des cultures cellulaires

Les effets des déficiences de réparation de l'ADN lésé par le HNE et son produit d'oxydation EH (2,3-époxy-4-hydroxynonanal) sont en cours d'étude dans des cultures cellulaires (fibroblastes embryonnaires) dérivés de souris de type sauvage et de souris nullizygotes déficientes en protéines de réparation MSH2 et PARP. Les éthéno-

adduits sont mesurés par immunoaffinité/postmarquage au ^{32}P , et les cassures de brins d'ADN et les sites sensibles aux alkalis par test de Comet. Les conditions de traitement ont été établies pour garantir une survie supérieure à 70 %. Les rapports dose-effet ont été obtenus pour les éthénobases et pour les cassures de brins, qui augmentaient à des concentrations de HNE ou de EH allant jusqu'à 0,1 mM. Les niveaux et la persistance de ces lésions seront comparés à d'autres paramètres biologiques (cytotoxicité) dans différentes lignées cellulaires (mutants par délétion hétérozygote et homozygote ainsi que doubles mutants).

6.1.4.3

Analyse des éthéno-adduits au niveau de la séquence d'ADN

Une procédure est en cours d'établissement pour étudier la formation et la réparation des éthéno-adduits dans le gène *p53* au niveau de la séquence d'ADN. Elle se base sur une ACP par épissage et sur l'utilisation des glycosylases de l'ADN qui coupent le lien glycosylique des bases avec adduits. Les premières expériences ont été réalisées sur un plasmide portant une partie du gène *p53*. Après traitement par HNE, ce plasmide a été examiné à la recherche de sa sensibilité à la segmentation par plusieurs enzymes de réparation. On a observé que le HNE produit des lésions de l'ADN qui peuvent être segmentées par les protéines AlkA et Fpg, mais pas par la protéine ANPG.

6.1.4.4

Cancérogenèse chez des souris PARP-déficientes

Une expérience de cancérogenèse d'un an a été lancée pour déterminer si les souris $\text{PARP}^{-/-}$ sont plus ou moins sensibles que les animaux de type sauvage aux effets tumorigènes de substances chimiques formant des éthéno-adduits. Des souris âgées de 12 jours (40 de type sauvage et 40 de type $\text{PARP}^{-/-}$) ont reçu une injection intrapéritonéale unique d'uréthane (6 mmol/kg de pc). Les tumeurs seront gradées et conservées pour analyses histologiques et moléculaires ultérieures.

6.1.5

Elaboration d'une nouvelle méthode d'analyse de la 3-nitrotyrosine

H. Ohshima, I. Celan, L. Chazotte, B. Pignatelli et H.F. Mower

On a mesuré la 3-nitrotyrosine (NTYR) par immunohistochimie dans des tissus humains comme marqueurs du stress nitrosant provoqué par les espèces azotées réactives (comme le peroxynitrite, les oxydes d'azote). Une nouvelle méthode simple permettant d'analyser la NTYR dans le plasma et les protéines tissulaires a été mise au point et fait appel à la CLHP avec détecteurs électrochimiques, méthode sensible et sélective pour la NTYR [330].

6.2 Méthodes épidémiologiques

6.2.1

Elaboration et évaluation de méthodes analytiques pour l'épidémiologie génétique

D.E. Goldgar; avec le soutien des *National Institutes of Health* des Etats-Unis d'Amérique

Ce projet a pour objectif d'étudier d'importantes questions analytiques, statis-

tiques et conceptuelles en épidémiologie génétique du cancer. Notamment, nous intéressons aux études permettant : a) d'examiner les meilleures stratégies de cartographie et d'identification des gènes à faible pénétrance de cancers fréquents, avec une attention toute particulière pour la comparaison entre les stratégies de liaison et d'association; b) de mettre en œuvre des

procédures de test combinant liaison et association par approche de probabilité sur des structures généalogiques générales [175]; c) l'examen de la puissance des ensembles de données existants pour la détection de la présence de gènes modificateurs dans des études de sujets à haut risque de cancer du sein; d) d'appliquer des modèles mathématiques pour déterminer l'âge de mutations récurrentes spécifiques sur la base de données haplotypiques multilocus chez les porteurs de la mutation [322]. Certains de ces projets reposent en grande partie sur la simulation informatique de données dans des modèles génétiques appropriés permettant d'évaluer différentes stratégies d'échantillonnage et de détection génétique. Récemment, nous avons élargi notre analyse de l'histoire familiale pour considérer l'efficacité relative de différents critères d'histoire familiale dans la sélection de familles pouvant se prêter au test génétique.

6.2.2

Projections de futurs taux d'incidence et de mortalité par cancer à l'aide de modèles âge-période-cohorte

P. Brennan, I. Bray et P. Boffetta

Les tendances passées de la consommation de tabac en Europe centrale et de l'Est ont eu pour résultat que certains des taux de mortalité par cancer du poumon les plus élevés dans le monde ont été observés dans cette région. Nous avons adopté un modèle âge-période-cohorte bayésien pour calculer les projections des tendances futures pour le cancer du poumon dans certains pays d'Europe centrale et de l'Est. Nos projections à 10 ans et à 20 ans indiquent que la mortalité par cancer du poumon atteindra son pic chez les hommes en Pologne, en République tchèque, en Russie et en Slovaquie, et

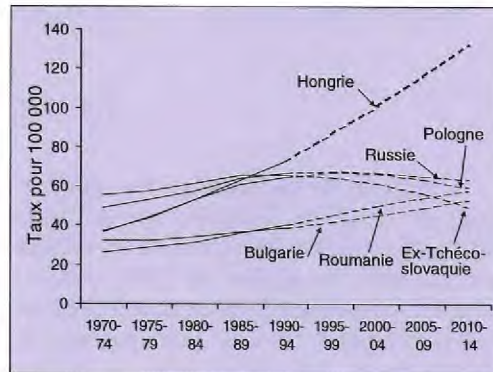


Figure 50. Tendances (1970–94) et projections (1995–2014) de la mortalité par cancer du poumon chez les hommes en Europe centrale et de l'Est

peut même diminuer, tandis que les taux observés en Bulgarie et en Roumanie continueront d'augmenter (Figure 50). Des augmentations spectaculaires sont projetées pour les hommes hongrois, chez qui le taux de mortalité déjà élevé de 73,1/100 000 en 1990–94 devrait augmenter et atteindre 100,6/100 000 d'ici 2004, avec des augmentations encore plus fortes d'ici 2014. Les taux devraient augmenter modérément chez les femmes en Pologne, en République tchèque, en Roumanie et en Slovaquie et devraient demeurer stables en Bulgarie et en Russie, selon ces projections. En Hongrie, le taux de mortalité élevé de 14,3/100 000 devrait augmenter et atteindre 25,3/100 000 d'ici 2004, et augmenter encore d'ici 2014. Ces augmentations, notamment celles qui touchent la Hongrie, sont dues aux grands effets de cohortes parmi la population née au cours de la période 1940–50. Des travaux semblables sont menés pour d'autres cancers liés au tabac et à l'alcool en Europe centrale et de l'Est, et aussi pour les troubles lymphoprolifératifs à l'aide de données d'incidence d'une série de registres du cancer dans le monde.

SEPTIEME PARTIE. PUBLICATIONS, EDUCATION ET FORMATION

7.1 Publications

L'objectif du programme des publications du CIRC est d'assurer une diffusion rapide et complète des informations réunies par les différents projets du CIRC à destination d'autres chercheurs en cancérologie et des responsables en santé publique dans le monde entier. Les progrès des techniques informatiques ont permis la simplification et l'accélération des procédés de transfert de documents des auteurs vers le Service des Publications, d'édition et de mise en page, ainsi que le transfert vers les imprimantes.

Le Service IARCPress complète les activités de promotion et de diffusion d'Oxford University Press et du Service de distribution et vente de l'Organisation mondiale de la Santé, avec pour objectif d'accroître la notoriété et la disponibilité des publications du Centre. Depuis son lancement au début de 1996, ce Service a attiré un grand nombre de clients, grâce à une promotion active par des envois en nombre et des stands dans le cadre de réunions scientifiques, ce qui a permis la vente d'un nombre de livres croissant (une augmentation de 18 % entre 1996 et 1997, de

23 % de 1997 à 1998, et une augmentation attendue de 80 % de 1998 à 1999; Figure 51) notamment en raison de son service de livraison rapide.

7.1.1

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

La description de ce programme figure à la Section 2.1.1. Les nouveaux titres parus au cours de la période visée sont les suivants :

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 71, Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 72, Hormonal Contraception and Post-Menopausal Hormonal Therapy

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 73, Some Chemicals that Cause Tumours of the Kidney or Urinary Bladder in Rodents, and Some Other Substances

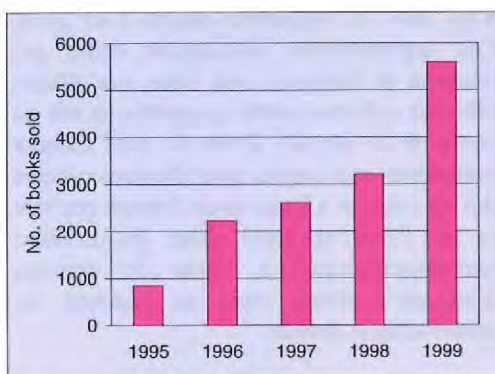


Figure 51. Vente de livres par IARCPress depuis son inauguration en 1995 (chiffres pour 1999 estimés)

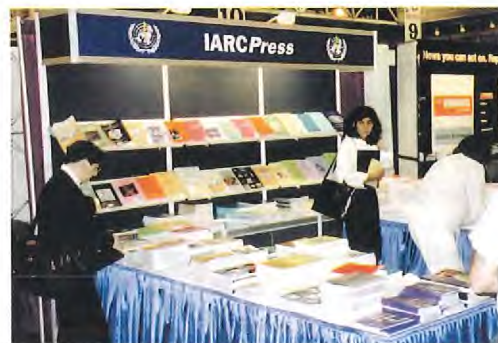


Figure 52. Stand IARCPress à la réunion annuelle de l'American Association for Cancer Research à Philadelphie en avril 1999

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 74, Surgical Implants and Other Foreign Bodies

7.1.2

Publications scientifiques du CIRC

Le Comité consultatif des Publications, sous la Présidence du Dr P. Boffetta, continue de passer en revue toutes les propositions de nouvelles publications, en s'intéressant tout particulièrement à la pertinence des projets pour le programme du Centre et aux procédures en place pour chaque volume, pour garantir la plus haute qualité scientifique possible.

De nouvelles publications sont parues au cours de la période couverte par ce rapport :

Quantitative Estimation and Prediction of Human Cancer Risks (Publication scientifique du CIRC N° 131)

International Incidence of Childhood Cancer, Volume 2 (Publication scientifique du CIRC N° 144)

Cancer Survival in Developing Countries (Publication scientifique du CIRC N° 145)

Results of Short- and Medium-term Tests for Carcinogens, and Data on Genetic and Related Effects in Carcinogenic Hazard Evaluations (Publication scientifique du CIRC N° 146)

Species Differences in Thyroid, Kidney and Urinary Bladder Carcinogenesis (Publication scientifique du CIRC N° 147)

Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer (Publication scientifique du CIRC N° 148)

Epidemiology of Childhood Cancer (Publication scientifique du CIRC N° 149)

Exocyclic DNA Adducts in Mutagenesis and Carcinogenesis (Publication scientifique du CIRC N° 150)

Survival of Cancer Patients in Europe: the Eurocare-2 Study (Publication scientifique du CIRC N° 151)

7.1.3

Rapports techniques du CIRC et rapports internes

Les rapports techniques du CIRC sont des publications spécialisées au lectorat limité. Les rapports internes sont des documents préparés dans le cadre de projets particuliers, dont l'usage est par définition interne et réservé aux collaborateurs du projet.

Les rapports suivants ont été publiés au cours de la période visée :

Mortalité par cancer des immigrés en France 1979-1985 (Rapport technique du CIRC N° 26)

The Risk of Cancer in Three Generations of Young Israelis: a Study of Migrants and their Descendants (Rapport technique du CIRC N° 27)

Survey of Cancer Registries in the European Union (Rapport technique du CIRC N° 28)

Cancer Risk from Occupational Exposure to Wood Dust (Rapport technique du CIRC N° 30)

Histological Groups for Comparative Studies (Rapport technique du CIRC N° 31)

Automated Data Collection in Cancer Registration (Rapport technique du CIRC N° 32)

European Multi-centre Case-Control Study of Lung Cancer in Non-Smokers (Rapport technique du CIRC N° 33)

Cancer in Thailand, Volume 2 (Rapport technique du CIRC N° 34)

Cancer Registration Techniques in the Newly Independent States of the Former Soviet Union (Rapport technique du CIRC N° 35)

Report of an Ad-Hoc IARC Monographs Advisory Group on Physical Agents (Rapport interne du CIRC N° 98/002)

CanReg3 Manual, English version (Rapport interne du CIRC N° 98/003)

Report of an Ad-Hoc IARC Monographs Advisory Group on Priorities for Future Evaluations (Rapport interne du CIRC N° 98/004)

Manuel d'utilisation de CanReg3, version française (Rapport interne du CIRC N° 99/001)

IARC Multicentre Study of Cancer Risk Among Workers of Four European Mercury Mines and Mills (Rapport interne du CIRC N° 99/002)

International Classification of Diseases for Oncology. Third edition. Field trial version (Rapport interne du CIRC N° 99/003)

International Case-Control Study of Cancers of the Brain and Salivary Gland and of Leukemia (Rapport interne du CIRC N° 99/004)

7.1.4

IARC Handbooks of Cancer Prevention

L'objectif des *IARC Handbooks of Cancer Prevention* est d'évaluer les informations scientifiques sur différents agents et les interventions qui peuvent réduire l'incidence ou la mortalité par cancer. Ce programme est décrit en plus grand détail à la Section 5.2. Les volumes suivants ont été publiés au cours de la période visée :

IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 2, *Carotenoids*

IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 3, *Vitamin A*

IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 4, *Retinoids*

7.1.5

Typage histopathologique des tumeurs humaines

La première édition de la série des « livres bleus » sur le typage histopathologique des tumeurs humaines a été publiée par l'OMS (Genève), et la seconde édition, maintenant près d'être terminée, a été publiée par Springer-Verlag (Heidelberg). Le Centre a lancé une troisième édition, dont la mise en page et le contenu seront semblables à ceux de l'ouvrage à succès *Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System*. Il s'agira d'une série publiée en collaboration avec le groupe OMS des maladies non transmissibles (Dr J. Chen) et le groupe Bases factuelles et information à l'appui des politiques (Dr J. Frenk).

Les réunions de rédaction et de consensus pour les deux premiers volumes, sur les tumeurs du système nerveux et les tumeurs des voies digestives, ont eu lieu en 1999, et les deux livres devraient être édités début 2000.

7.1.6

Directory of On-going Research in Cancer Prevention

E. Demaret, R. Sankaranarayanan et H. Vainio; avec le concours de N. Becker et J. Wahrendorf, Heidelberg (Allemagne)

Ce répertoire est publié sur l'Internet (<http://www.dep-iarc.fr/prevent.htm/>) et sera également mis à disposition sur cédérom. Il est produit conjointement avec le Centre allemand de recherche sur le cancer (DKFZ) à Heidelberg, et constitue l'unique source d'information sur les travaux actuels dans les domaines de la prévention du cancer humain, à l'intention des chercheurs, des cliniciens, des professionnels de la santé publique et des décideurs [417, 420]. Pour être incluses dans ce répertoire, les études de prévention du cancer sont définies comme des interventions ayant pour but de réduire l'incidence ou la mortalité par cancer ou de moduler des paramètres intermédiaires considérés (mais pas nécessairement validés) comme des substituts acceptables de l'incidence et/ou de la mortalité par cancer. Des projets menés à bien dans 23 pays ont contribué aux 104 résumés figurant dans la version actuelle de ce répertoire; 57 banques de matériel biologique sont également énumérées, ainsi que l'adresse des registres du cancer au sein de la population.

7.1.7

Directory of Agents being Tested for Carcinogenicity

Les objectifs de ce projet consistent à passer en revue les produits chimiques et autres agents soumis à des tests de cancérogénicité sur des animaux de laboratoire dans

le monde entier, dans des conditions telles qu'on peut raisonnablement attendre la publication des résultats, et rendre cette information disponible gratuitement et le plus largement possible. Pour chaque substance chimique ou agent soumis à des tests, le laboratoire, le chercheur principal, l'espèce, la souche, la voie d'administration, les dosages et le stade de l'essai biologique sont indiqués; les références aux résultats publiés sont fournis. Les tests biologiques détaillés de nouveaux agents pharmaceutiques et agricoles réalisés par des entreprises commerciales en soutien à l'enregistrement de ces agents pour leur vente ne sont souvent pas publiés et ne sont par conséquent pas disponibles dans ce répertoire.

En raison des frais élevés que représente la mise en œuvre de tests biologiques à long terme, le nombre des produits chimiques testés est en constante diminution. Ce répertoire s'intéresse donc aussi aux tests à court terme entrepris à l'aide de souches d'animaux génétiquement modifiés.

Ce répertoire est publié sous forme électronique, accessible via l'internet. Il est mis à jour plusieurs fois par an pour refléter l'état d'avancement des études, la publication des études terminées et le lancement de nouveaux tests, au fur et à mesure que de nouvelles informations sont reçues.

7.1.8

Publications sur support électronique

La diffusion des statistiques du cancer au niveau international s'est jusqu'à présent faite grâce à la série des publications scientifiques du CIRC, aux rapports techniques du CIRC et aux articles publiés dans des revues à comité de lecture. Cependant, il est maintenant clairement apparu que ces informations sont nécessaires non seulement pour les épidémiologistes, mais aussi pour un public plus large, et que des supports plus accessibles, pouvant être aisément mis à jour, peuvent être utilisés. Par

conséquent, le Centre a créé en 1997 une nouvelle série de publications électroniques, intitulée 'CancerBase', dont l'objectif est de diffuser des données statistiques sur l'incidence, la prévalence et la mortalité par cancer, ainsi qu'un logiciel d'utilisation facile pour manipuler cette base de données. CancerBase 3, GLOBOCAN 1, contient les données d'incidence et de mortalité des 24 cancers les plus importants pour tous les pays et toutes les régions du monde en 1990. Publié en 1998, il s'en est vendu plus de 500 exemplaires au cours des neuf premiers mois de 1999. CancerBase 4 est une mise à jour et une amélioration de EUCAN90 qui offre les statistiques les plus récentes sur l'incidence, la mortalité, la prévalence et la survie du cancer dans les 15 pays de l'Union européenne (Section 1.1.2.2).

L'internet constitue une deuxième façon de diffuser l'information à un large public. La page d'accueil du CIRC a été refondue, pour présenter un aspect et une image plus homogène, permettant une navigation simplifiée et un accès plus facile à l'information sur les programmes du CIRC, son personnel et ses publications. Il se prête à des recherches sur un mode booléen dans son ensemble. Le répertoire du personnel est disponible et permet d'envoyer des courriels au personnel de son choix sur un simple clic. De nouvelles bases de données devraient être accessibles en conjonction avec la librairie en ligne du CIRC. Le catalogue des publications est disponible en format PDF.

Un certain nombre de bases de données scientifiques sont disponibles via la page d'accueil du CIRC. Des versions simplifiées de GLOBOCAN et EUCAN (voir supra) offrant des statistiques et des options limitées sont disponibles à travers la page *CANCER-Mondial* de la toile (<http://www-dep.iarc.fr>), qui offre en outre accès à la très grande base de données de mortalité par cancer de l'Organisation mondiale de la Santé.

La base de données des mutations de la protéine p53 est décrite à la Section 4.7.2

(<http://www.iarc.fr/p53/homepage.htm>). La base de données des monographies du CIRC, qui était opérationnelle dès décembre 1997, est tenue à jour sur un serveur spécifique (<http://193.51.164.11>), et permet un accès et des recherches dans la liste complète des évaluations des monographies en anglais et

en français ainsi que la recherche des résumés des évaluations des monographies en anglais, et d'autres informations, y compris le préambule aux monographies du CIRC et le *Directory of Agents Being Tested for Carcinogenicity* (Section 7.1.6).

7.2 Programme de bourses de recherche sur le cancer

7.2.1

Bourses du CIRC de formation à la recherche

R. Montesano et E. El Akroud

L'objectif de ce programme est d'offrir à de jeunes chercheurs en période postdoctorale, quel que soit leur pays d'origine, une formation à divers aspects de la recherche sur le cancer, de la biostatistique et de l'épidémiologie aux mécanismes de la cancérogenèse chimique et virale, de façon qu'ils puissent retourner dans leur pays mettre en œuvre et développer des programmes de recherche ou de lutte contre le cancer. La majorité des 482 bourses (64 %) attribuées depuis 1966 l'a été à des candidats d'Europe de l'Ouest, du Japon, d'Amérique du Nord, d'Israël, d'Australie et de Nouvelle Zélande, contre 18 % à des candidats de l'Europe de l'Est et 18 % à des candidats d'Afrique, d'Asie et d'Amérique du Sud (Figure 53). Les laboratoires d'accueil étaient principalement situés en Europe de l'Ouest (51 %) et en Amérique du Nord (47 %). Ce programme est l'un des rares à offrir une formation en épidémiologie, et les 102 bourses attribuées dans cette discipline jusqu'à aujourd'hui ont grandement contribué au développement de cette discipline dans de nombreux pays. Une revue du programme des bourses au cours des 30 dernières années a été éditée [305].

Le Comité de sélection des boursiers s'est réuni deux fois à Lyon au cours de

l'exercice 1998-99 pour passer les candidatures en revue. Les membres du Comité étaient les suivants :

Dr A.-L. Børresen-Dale (1998)
Département de Génétique
Institut de Recherche sur le Cancer
Hôpital norvégien du Radium
Oslo (Norvège)

Dr N. Breslow (1998, 1999) (*Président*)
Department of Biostatistics
University of Washington
Seattle, WA (EUA)

Dr J. Cairns (1998) (*Vice-Président*)
Clinical Trial Service Unit
Radcliffe Infirmary
Oxford (RU)

Dr B. Mansourian (1998) (*Représentant de l'OMS*)
Bureau de la Coordination des Politiques et des Stratégies de Recherche
Organisation mondiale de la Santé
Genève (Suisse)

Dr K. Nilsson (1999) (*Représentant de l'UICC*)
Département de Génétique et d'Anatomopathologie
Hôpital universitaire d'Uppsala
Uppsala (Suède)

Dr N. Odartchenko (1998) (*Représentant de l'UICC*)

Institut suisse de recherche expérimentale sur le cancer

Epalinges s/Lausanne (Suisse)

Dr M.A. Pierotti (1998, 1999)

Division d'Oncologie expérimentale A

Institut national pour l'Etude et la Guérison des Tumeurs

Milan (Italie)

Dr J. Pouyssegur (1998, 1999)

Centre de Biochimie – CNRS UMR 6543

Faculté des Sciences

Nice (France)

Dr H.M. Rabes (1998, 1999)

Institut d'Anatomo-pathologie

Université Ludwig Maximilians

Munich (Allemagne)

Dr H. Tsuda (1998, 1999)

Division d'Anatomo-pathologie et de Chimiothérapie expérimentales

Institut de Recherche du Centre national du Cancer

Tokyo (Japon)

Dr J. M. Vasiliev (1998, 1999)

Centre russe de Recherche sur le Cancer

Moscou (Fédération de Russie)

Dr R. Weiss (1999)

Windeyer Institute of Medical Sciences

University College London

Londres (RU)

Les représentants du Centre étaient le Dr R. Montesano, le Dr P. Boffetta (1998) et le Dr D. Goldgar (1999), qui a pris la responsabilité de ce programme après le départ du Dr Montesano.

En 1998, sur un total de 94 candidats, 48 candidatures ont été déclarées recevables et 10 bourses ont finalement été attribuées. En 1999, sur un total de 60 candidats, 38 candi-

Pays d'origine:		Pays d'accueil:
France		
53		34
CIRC, Lyon		
–		58
Japon		
42		3
Italie		
34		2
EUA		
29		232
Fédération de Russie		
27		–
Israël		
25		–
Royaume-Uni		
25		97
R.P. de Chine		
25		1
Inde		
21		–
Australie		
16		3
Autres pays		
185		79
Total:	482	509 ^a

Figure 53. Boursiers du CIRC, 1966-99 : pays d'origine et pays d'accueil

^a Vingt-sept boursiers ont eu deux pays d'accueil

datures ont été déclarées recevables et 11 bourses ont finalement été attribuées. La répartition des bourses attribuées par discipline figure au Tableau 7 et la liste des boursiers au Tableau 8.

L'Association italienne de recherche sur le cancer a continué d'apporter son généreux soutien au Programme des bourses de recherche, pour un total de 90 000 dollars sur cette période de deux ans.

7.2.2

Programme de bourses postdoctorales du CIRC

Z.-Q. Wang et E. El Akroud

En 1998, un comité de sélection des bourses de formation spéciale, composé de chercheurs du CIRC de haut niveau, s'est réuni pour sélectionner les candidats des bourses postdoctorales pouvant s'effectuer au CIRC afin d'accroître le nombre et la qualité des boursiers postdoctoraux au CIRC. Les membres de ce comité étaient les suivants : Dr E. Cardis (1998, 1999), Dr D. Goldgar (1998, 1999), Dr E. Riboli (1998, 1999), Dr Z.-Q. Wang (1998, 1999) (Président) et Dr H. Yamasaki (1998, 1999). Ce programme évalue aussi à présent les candidatures pour les bourses des chercheurs en visite à l'intention des chercheurs à la réputation établie qui souhaitent passer jusqu'à un an au CIRC.

Le comité de sélection des bourses de formation spéciale s'est réuni pour la

première fois en juin 1998 pour passer en revue 35 candidatures au total, dont 16 avaient été transférées du comité de sélection des bourses de formation à la recherche. Dix-huit candidatures ont été jugées recevables et quatre des cinq recommandées ont été attribuées, une dans chacune des disciplines de l'épidémiologie, de la pathologie moléculaire, de la génétique moléculaire et de la biochimie.

Le Comité s'est réuni de nouveau à la fin mars 1999 pour passer en revue un total de 51 candidatures reçues. Trente-sept candidatures recevables ont été évaluées et trois des six qui étaient recommandées ont été attribuées, deux en épidémiologie et une en pathologie moléculaire.

7.2.3

Allocation pour chercheurs extérieurs

En 1998, cette allocation a été offerte au Professeur C.B. Ijsselmuiden (Département de Santé communautaire, Université de Pretoria, Afrique du Sud), qui a passé six mois au Service d'épidémiologie descriptive, et en 1999 au Professeur A. Metspalu (Institut de biologie moléculaire et cellulaire, Université de Tartu, Estonie), qui passera un an dans le Service d'étude des prédispositions génétiques au cancer.

Tableau 7. Répartition des bourses de formation à la recherche, par discipline

Discipline scientifique	Nombre de bourses		
	1998	1999	1996-99
Epidémiologie / biostatistique	1	1	102
Biologie, différenciation et génétique cellulaires	6	4	114
Cancérogenèse chimique	—	3	67
Cancérogenèse virale	—	1	59
Biochimie et biologie moléculaire	2	1	86
Autre	1	1	54
Total	10	11	482

Tableau 8. Bourses attribuées en 1998 et 1999

Nom	Institut d'origine	Institut d'accueil
1998		
AVNI, D.	Département de Biochimie Université hébraïque – Faculté de Médecine Hadassah Jérusalem (Israël)	Dana Farber Cancer Center Boston, MA (EUA)
CALIN, G.A.	Département de Génétique médicale Institut Victor Babes Bucarest (Roumanie)	Département de Médecine expérimentale et diagnostique Université de Ferrara Ferrara (Italie)
CHIRIVI, R.G.S.	Laboratoire de Biologie & Traitement des Métastases Institut Mario Negri de Recherche pharmacologique Bergame (Italie)	Department of Immunology & Vascular Biology The Scripps Research Institute La Jolla, CA (EUA)
GUARDAVACCARO, D.	Institut de Neurobiologie Conseil national de la Recherche Rome (Italie)	Department of Pathology New York University Medical Center New York, NY (EUA)
KLEIN, L.	Département d'Immunologie cellulaire Centre allemand de Recherche sur le Cancer Heidelberg (Allemagne)	INSERM U.373 Institut Necker Paris (France)
LLOYD, D.R.	Institute of Cancer Research Haddow Laboratories Sutton, Surrey (RU)	Department of Biological Sciences Stanford University Stanford, CA (EUA)
MORRIS, C.M.	Centre de Recherches en Biologie Macromoléculaire, CNRS Montpellier (France)	Department of Molecular Biology The Scripps Research Institute La Jolla, CA (EUA)
SAGE, J.	INSERM U.470, Centre de Biochimie Université de Nice-Sophia Antipolis Nice (France)	MIT Center for Cancer Research Howard Hughes Medical Institute Cambridge, MA (EUA)
SEPEHR, A.	Institut national de Recherche sur la Tuberculose et les Maladies pulmonaires Téhéran (Iran)	Services d'épidémiologie descriptive et des mécanismes de la cancérogenèse CIRC Lyon (France)
SHIMADA, K.	Département de Chimie biologique appliquée Laboratoire de Biologie moléculaire Université Tohoku Sendai (Japon)	Unité de Recherche sur la Chromatine Institut suisse de Recherche expérimentale sur le Cancer Epalinges/Lausanne (Suisse)
1999		
BROWNING, H.L.	University of Colorado MCD Biology Boulder, CO (EUA)	Imperial Cancer Research Fund Cell Cycle Laboratory Londres (RU)

CIEMERYCH, M.A.	Institut de Zoologie Université de Varsovie Département d'Embryologie Varsovie (Pologne)	Dana-Farber Cancer Institute Harvard Medical School Department of Cancer Biology Boston, MA (EUA)
DANTZER, F.	Unité de Cancérogenèse et Mutagenèse Moléculaire et Structurale UPR 9003/CNRS, ESBS Illkirch (France)	Institut de Microbiologie médicale Département de Biologie moléculaire Hôpital national Oslo (Norvège)
FAYADAT, L.A.C.	INSERM U.38 Faculté de Médecine Marseille (France)	Stanford University Department of Biological Sciences Stanford, CA (EUA)
HORVATHOVA, E.	Institut de Recherche sur le Cancer de l'Académie slovaque des Sciences Département de Mutagenèse et de Cancérogenèse Bratislava (Slovaquie)	Rowett Research Institute DNA Instability Group Aberdeen, Ecosse (RU)
LOUIS, S.N.	Austin & Repatriation Medical Centre Clinical Pharmacology & Therapeutics Unit Department of Medicine Heidelberg, Vic. (Australie)	Institut Cochin de Génétique Moléculaire Laboratoire d'Immuno-Pharmacologie Moléculaire UPR 0415 CNRS Paris (France)
MYCIELSKA, M.E.	Université Jagiellonia Institut Jan Zurzycki de Biologie moléculaire Cracovie (Pologne)	Imperial College of Science, Technology and Medicine Departments of Biology and Physiology Londres (RU)
SAARIKOSKI, S.T.	Institut finlandais de Médecine du Travail Département d'Hygiène industrielle et de Toxicologie Helsinki (Finlande)	UCLA Medical Center Center for the Health Sciences Department of Pathology and Laboratory Medicine Los Angeles, CA (EUA)
SANGWA LUGOMA, G.	Université de Kinshasa Faculté de Médecine Kinshasa (R.D. du Congo)	Université McGill Département d'Epidémiologie & de Biostatistique Montréal, Québec (Canada)
SHAO, J.-Y.	Centre du Cancer Université Sun Yat-Sen des Sciences médicales Département de Pathologie Guangzhou (RP de Chine)	Centre de Microbiologie et de Recherche biologique des Tumeurs Institut Karolinska Stockholm (Suède)
TUMANOV, A.	Institut Engelhardt de Biologie moléculaire Académie russe des Sciences Moscou (Fédération de Russie)	Frederick Cancer Research & Development Center Basic Research Program Cancer & Developmental Biology Laboratory Frederick, MD (EUA)

7.3 Cours de formation

En 1998-99, le CIRC a organisé 12 cours, dont certains en collaboration avec d'autres institutions. Ces cours étaient dispensés en anglais, sauf indication contraire.

7.3.1

Cours pour les archivistes du cancer en Afrique subsaharienne,
16-25 mars 1998, Johannesburg
(Afrique du Sud)

Ce cours a été conçu pour les archivistes des registres du cancer. 29 personnes venues d'Afrique du Sud, du Botswana, de Gambie, du Lesotho, du Malawi, de Namibie, du Nigeria, d'Ouganda, du Swaziland, de Tanzanie et du Zimbabwe y ont participé. Ce cours était organisé en liaison avec le Dr Freddy Sitas, de l'Institut sud-africain de recherche médicale et a bénéficié du soutien financier du *US National Cancer Institute* (Dr F. Welsch). Mme S. Whelan, du CIRC, a coordonné ce cours.

7.3.2

Sécurité de manipulation des médicaments cytostatiques pour travailleurs de santé, 20-21 avril 1998, Lyon (France)

Trente personnes venues de France participaient à ce cours, qui était organisé, comme à de précédentes occasions, en collaboration avec l'Institut national de la Recherche et de la Sécurité français (INRS). Ce cours offrait une formation avancée pour les infirmières et les travailleurs de santé publique et a été suivi par des sessions de formation pratique à l'Hôpital Edouard Herriot (Lyon). Les directeurs du cours étaient les Drs M. Castegnaro, du CIRC, et M. Falcy, de l'INRS.

7.3.3

Cours d'épidémiologie moléculaire conjoint Nordic Institute for Advanced Training in Occupational Health (NIVA)/CIRC, 19-24 avril 1998, Naantali (Finlande)

La première partie du cours s'intéressait tout particulièrement aux marqueurs biologiques de différents types, à leur base scientifique et à leur utilisation dans la pratique (dosimétrie moléculaire, prédisposition individuelle, réparation de l'ADN et mutations des gènes liés au cancer), et les deux derniers jours ont été consacrés aux questions épidémiologiques. En tout, 36 personnes ont participé au cours, notamment venues de pays de l'Europe centrale et de l'Est. Quelque 18 pays étaient représentés. Ce cours a reçu une aide financière de la part de l'*Environmental Protection Agency* (EPA) des Etats-Unis d'Amérique. Les dirigeants de ce cours étaient les Drs P. Boffetta, du CIRC, et K. Husgafvel-Pursiainen de l'Institut finlandais de Médecine du Travail.

7.3.4

Cours d'été sur l'enregistrement du cancer et ses applications à l'épidémiologie, 11-29 mai 1998, Lyon (France)

Ce cours d'été a vu la participation de 21 personnes venues de l'Autorité nationale palestinienne, de Bahreïn, de Bolivie, de Bulgarie, d'Espagne, d'Ethiopie, de Gambie, du Guatemala, d'Inde, d'Iran, du Nigeria, du Pakistan, de République de Corée, de République du Yémen, de Russie, du Sri Lanka et de Tanzanie. La plupart des participants étaient des collaborateurs du CIRC venus de registres du cancer et souhaitant recevoir une formation complémentaire en

enregistrement du cancer, en gestion des données des registres du cancer à l'aide du logiciel CANREG et en épidémiologie du cancer. Le cours consistait en une formation de trois semaines à Lyon, suivie de quelques jours dans différents registres du cancer européens pour parfaire leur expérience pratique.

7.3.5

Cours pour les archivistes du cancer dans la zone Pacifique, 20–29 juillet 1998, Nouméa (Nouvelle-Calédonie)

Ce cours a été dispensé en collaboration avec la Commission Pacifique Sud, le Dr R. Hughes et Service des maladies non transmissibles de l'OMS/WPRO. Douze personnes venues des Etats fédérés de Micronésie, de Guam, des Iles Cook, des Iles Mariannes, des Iles Salomon, de Nouvelle-Calédonie, de Palaos, de Papouasie-Nouvelle-Guinée, de Polynésie française, du Samoa, des Tonga et du Vanuatu y ont participé. Le Dr P. Pisani, du CIRC, dirigeait ce cours, qui couvrait les activités de routine de l'analyse des données, de l'encodage et de la vérification de la qualité.

7.3.6

Cours conjoint RERC/CIRC sur les méthodes d'analyse géographiques pour les registres du cancer, 29 septembre–2 octobre 1998, Lyon (France)

Cette année, le Réseau européen de registres du cancer, en collaboration avec le CIRC, a fait porter ce cours pour les personnels des registres du cancer et les chercheurs impliqués dans l'analyse des données sur les méthodes géographiques (grappes de cancer, cartographie). Les trente participants venaient d'Allemagne, d'Espagne, de Finlande, de France, d'Italie, des Pays-Bas, de Pologne, du Portugal, du RU, de Slovénie, de Suède et de Yougoslavie.

7.3.7

Troisième cours conjoint CIRC–Institut Gaslini en génétique du cancer, 24–29 septembre 1998, Sestri Levante (Italie)

Ce troisième cours a vu la participation de 41 étudiants venus de 14 pays européens. La structure de ce cours se base sur des cours magistraux le matin et des ateliers l'après-midi. Cette année, une importance particulière était donnée aux aspects cliniques et fondamentaux de la génétique du cancer.

7.3.8

Cours sur les infections accroissant le risque de cancer, 13–18 décembre 1998, Veyrier-du-Lac (France)

Ce cours, réunissant 36 participants, a passé en revue les derniers résultats liant les infections virales, bactériennes et parasitaires au cancer humain. Les agents étudiés comprenaient les virus de l'hépatite B et C, les virus du papillome humain, l'herpèsvirus humain de type 8, le VIH, *Helicobacter pylori* et les virus d'Epstein–Barr. Les hypothèses les plus récentes sur le rôle d'autres agents infectieux et sur les nouvelles stratégies préventives ont également été présentées. Ce cours était dirigé par le Dr N. Muñoz.

7.3.9

Cours d'été sur l'enregistrement du cancer et ses applications à l'épidémiologie, 3–28 mai 1999, Lyon (France)

Ce cours d'été 1999 a suivi le même modèle que celui de 1998 (Section 7.3.4) et a accueilli 19 participants venus d'Algérie, d'Arabie saoudite, d'Arménie, du Chili, de Chine, du Congo, des Emirats Arabes Unis, du Honduras, d'Inde, du Kenya, de Malaisie, du Mexique, d'Oman, du Panama, de Roumanie, du Rwanda, du Swaziland, de Trinité-et-Tobago et de Tunisie. Tous



Figure 54. Participants au cours d'épidémiologie du cancer à San José (Costa Rica)

travaillent dans des registres du cancer et sont venus améliorer leurs connaissances de la gestion de données et des méthodes statistiques. Ce cours était dirigé par le Dr R. Sankaranarayanan.

7.3.10

Cours sur la prévention et la lutte contre le cancer, 27 septembre–7 octobre 1999, San José (Costa Rica) (en espagnol)

Ce cours offrait un certain nombre de nouveautés. Il était entièrement consacré à la lutte et à la prévention contre le cancer, dans l'objectif d'offrir à des personnels médicaux et à des décideurs de santé publique non seulement une meilleure compréhension scientifique du problème, mais également un conseil pratique en matière de programmes nationaux de prévention et de lutte, notamment en ce qui concerne les campagnes anti-tabac. Ce cours comprenait aussi un fort élément pratique, avec des visites sur le terrain, sur les principales activités de lutte

contre le cancer au Costa Rica. Les programmes nationaux du cancer ont été présentés par les participants et ont été passés en revue de façon critique par les enseignants et les participants. La direction du cours était assurée par le Dr N. Muñoz. Ce cours était organisé en collaboration avec le Dr S. Robles de l'OPS et le Dr M. Ronderos, Directeur général de la Promotion et de la Prévention sanitaires de Colombie. Près de 50 participants, venus de 12 pays d'Amérique centrale et du Sud, ont participé à ce cours (Figure 54).

7.3.11

Quatrième cours conjoint CIRC–Institut Gaslini en génétique du cancer, 29 septembre 1999–3 octobre 1999, Sestri Levante (Italie)

Ce quatrième cours en génétique du cancer a vu la participation de 70 étudiants, venus de 26 pays différents, dont 19 pays européens. Le succès de ce cours vient du haut niveau scientifique des conférences du

matin et des ateliers qui se sont tenus l'après-midi. Les séminaires de recherche offerts en plus le soir cette année, par N. Hastie, W. Reik et J. Bürn, ont été grandement appréciés.

7.3.12

Cours en épidémiologie du cancer— principes et méthodes, 15–26 novembre 1999, Khon Kaen (Thaïlande)

Ce cours était consacré aux applications pratiques des principes et des méthodes de l'épidémiologie du cancer. On s'est particulièrement intéressé à la dimension de santé publique du problème du cancer dans la région. 48 personnes participaient à ce cours, venues du Bangladesh, de Chine, d'Inde, d'Indonésie, du Laos, de Malaisie, du Népal, des Philippines, de Thaïlande et du Viet Nam.

7.3.13

Bourses de transfert technique du CIRC

Deux participants au cours du CIRC en épidémiologie du cancer qui s'était tenu à Abidjan en 1998 ont été sélectionnés pour recevoir une formation complémentaire au CIRC. Le Dr Ghislain Sangwa Lugoma de la

Faculté de médecine de l'Université clinique de Kinshasa (République démocratique du Congo), a travaillé dans le service des études sur le terrain et d'intervention et le Dr N'Famoussa Diane, du Centre national d'anatomie pathologique, de l'Université de Conakry en Guinée, a travaillé au service d'épidémiologie pour la prévention du cancer. Le troisième allocataire, le Dr Hector Posso, de la Division d'épidémiologie de l'Institut national du cancer à Santafé de Bogotá (Colombie), a été sélectionné pendant le cours sur la prévention et la lutte contre le cancer au Costa Rica.

7.3.14

Manuel du CIRC en épidémiologie du cancer

Le manuel intitulé *Cancer Epidemiology: Principles and Methods* est à présent disponible en anglais, et en espagnol, et l'édition française est près de paraître. Ce manuel a été utilisé avec un grand succès pendant les cours du CIRC et l'édition anglaise est la meilleure vente du programme des publications du CIRC en 1999, avec 1175 exemplaires vendus par IARC Press en 10 mois.

HUITIEME PARTIE. ACTIVITES DE SOUTIEN SCIENTIFIQUE

8.1 *Service de soutien statistique et de calcul*

M. Smans, P. Damiecki et B. Kajo

Depuis l'installation d'une configuration grandement améliorée à la fin de l'exercice précédent, l'utilisation des nouvelles installations est régulièrement montée en puissance. Ceci est vrai pour le serveur de stockage scientifique pour l'utilisation plus générale des serveurs comme des services bureautiques. Beaucoup d'efforts ont été consacrés à l'aide aux utilisateurs pour remplacer les équipements dépassés et profiter au mieux des ressources mises en réseau.

L'amélioration de la capacité du réseau local (LAN) a permis la mise en réseau de groupes de travail, plusieurs unités ayant étudié les avantages éventuels de serveurs spécialisés dans leur domaine. Les compétences techniques nécessaires sont offertes pour faciliter l'installation de ces serveurs et pour la formation des utilisateurs, quand

c'est nécessaire, pour gérer une partie, voire la totalité de ces nouvelles ressources. Cette tendance devrait se poursuivre et de nouvelles améliorations seront apportées à la capacité du LAN pour rendre cette évolution possible.

La communication est devenue une application majeure du système informatique. Le courrier électronique est à présent utilisé de façon si large et si intense que des améliorations sont prévues, pour améliorer sa capacité totale et installer de nouveaux outils. Des serveurs spécialisés sur la toile fonctionnent à présent dans différentes unités, s'ajoutant à la circulation existante et croissante du site officiel du CIRC. La vitesse de notre lien a été accrue de 64 à 128 kbps, et un deuxième lien a été installé à titre d'essai.

8.2 *Services d'information et de bibliothèque*

H. Miido, M. Coudert et L. Ossetian

La bibliothèque du CIRC travaille en étroite collaboration avec le Service informatique pour identifier et mettre en œuvre les progrès techniques qui améliorent et simplifient l'accès les utilisateurs aux applications bibliothécaires. Les pages d'accueil de la bibliothèque accessibles par l'internet permettent aux utilisateurs de la bibliothèque de sélectionner les différents services souhaités à partir d'un menu unique. Chaque service a une configuration standard et est d'utilisation facile, ce qui élimine le besoin d'apprendre les différentes configurations et les langages de base de données complexes. Des inter-

faces ont été élaborées pour permettre la recherche à l'intérieur des bases de données bibliothécaires, comme son catalogue, ou pour interagir avec les logiciels commerciaux comme *FileMakerPro*, *Reference Manager* et *Current Contents*.

Les services de bibliothèque disponibles par l'intermédiaire de l'internet comprennent la capacité à rechercher des ouvrages par des combinaisons logiques de type booléen d'un certain nombre de champs, comme l'auteur, le titre, l'année, les mots clés, les séries etc; feuilleter le dernier Bulletin de la bibliothèque et passer commande des tirés-à-part

des publications du personnel; consulter les revues disponibles; faire une recherche dans la base de données *Medline* via la *US National Library of Medicine*; consulter *Current Contents*; commander des tirés-à-part d'articles non détenus par la bibliothèque du CIRC; opérer des recherches dans des revues en ligne; et envoyer des courriels à la bibliothèque pour toute demande ou commentaire. Les améliorations auxquelles on travaille actuellement comptent la capacité de rechercher les documents et rapports annuels de l'Organisation mondiale de la Santé détenus par la bibliothèque et d'accéder aux bases de données de *Reference Manager*.

Bien que l'accès aux services de bibliothèque ait évolué dans le temps, les travaux de base de cette bibliothèque demeurent les mêmes : commandes, traitement et entretien des ouvrages; abonnement aux revues; tenue à jour des bases de données internes; et traitement des prêts inter-bibliothèques. Ces tâches, qui étaient auparavant réalisées sur l'ordinateur VAX,

ont été transférées sur le serveur *Windows NT* de la bibliothèque. Les fiches de *Medline* auparavant accessibles par cédérom sont à présent disponibles par l'internet. L'identification des revues en ligne est maintenant devenue une des fonctionnalités importantes des pages d'accueil de la bibliothèque, et le personnel bibliothécaire passe de plus en plus de temps à rechercher des informations sur l'internet.

Accéder aux services bibliothécaires par le réseau est sans aucun doute devenu plus aisé pour l'utilisateur. Cependant, ceci implique des compétences de plus en plus importantes en matière informatique pour le personnel. Former des utilisateurs de la bibliothèque et diffuser l'information continuent de jouer un rôle important dans les activités de la bibliothèque. Son personnel présente des communications lors de conférences, prend part à des groupes de discussion concernant l'avenir des bibliothèques et publie les résultats de systèmes et de procédures uniques mis au point au CIRC.

8.3 Services communs de laboratoire

8.3.1

Animalerie

Z.-Q. Wang, C. Witt, D. Galendo et M.-P. Cros

L'animalerie offre un soutien technique aux différentes études de tumorigenèse menées au CIRC. Cette installation est exempte d'organismes pathogènes spécifiques et développe actuellement une cinquantaine de souches de souris. On élève des animaux pour la reproduction et des animaux d'expérience et l'on fait l'acquisition de nombreuses souches d'animaux auprès de fournisseurs commerciaux pour des expériences particulières.

Le personnel technique de l'animalerie réalise et aide à un certain nombre de procédures pour les projets de recherche, comme la cancérogenèse chimique, l'implan-

tation de tumeurs, l'hépatectomie, la vasectomie et l'administration de substances chimiques par différentes voies, intra-veineuse, intrapéritonéale et sous-cutanée ainsi que le badigeonnage et le gavage. Toutes les manipulations sont réalisées en respectant les directives spécifiques du CIRC pour la manipulation d'animaux.

Les souris transgéniques et nullizygotes sont devenues un puissant outil pour la biologie tumorale, les animaux génétiquement modifiés offrant un système exceptionnel permettant d'étudier les interactions entre les agressions environnementales particulières et l'information génétique chez les mammifères. En outre, ces souris mutantes constituent d'indispensables modèles pour l'étude des fonctions des gènes nouvellement identifiés qui contrôlent la prédisposition au

cancer. L'animalerie abrite déjà 35 souches de souris transgéniques et nullizygotes qui sont soit importées par le biais de collaborations scientifiques, soit générées par le Service des interactions gènes-environnement.

Au cours de l'exercice biennal, l'instrumentation et les installations de l'animalerie ont été modernisées pour être en conformité avec les directives de l'Union européenne. L'animalerie tient à jour tous les registres expérimentaux de toutes les études réalisées en son sein, conformément aux bonnes pratiques de laboratoire.

Les animaux sont utilisés par tous les Services et Programmes de recherche en laboratoire au CIRC.

8.3.2

Laboratoire d'histopathologie

H. Ohgaki, M. Laval et N. Lyandrat

Le laboratoire d'histologie traite tous les matériels histopathologiques des expériences menées au Centre, ainsi que le matériel des biopsies envoyés par des collaborateurs ou les chercheurs du Centre travaillant sur le terrain.

Annexe 1

ETATS PARTICIPANTS ET REPRESENTANTS A LA TRENTE-NEUVIEME SESSION DU CONSEIL DE DIRECTION DU CIRC

7-8 mai 1998

Australie

Professeur A.I. Adams (*Président*)
National Centre for Epidemiology and
Population Health
Australian National University
Canberra ACT 0200

Mme Sue Ingram
Industry Development and International
Branch
Department of Health and Family Services
GPO Box 9848
Canberra ACT 2601

Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

Dr Diana Dunstan (*Vice-Présidente*)
Research Management Group
Medical Research Council
20 Park Crescent
GB – Londres W1N 4AL

Dr D. Smith
Director of Finance
Medical Research Council
20 Park Crescent
GB – Londres W1N 4AL

Suède

Professeur O. Stendahl (*Rapporteur*)
Conseil suédois de la Recherche médicale
B.P. 7151
S – 10388 Stockholm

Allemagne

M. H. Voigtländer
Direction des Affaires européennes et de la
Coopération internationale
Ministère fédéral de la Santé
Postfach 170208
D – 5300 Bonn 1

M. H. Eberle
Mission permanente de l'Allemagne auprès
de l'Office des Nations Unies et des
autres Organisations internationales à
Genève
Case postale 171
CH – 1211 Genève 19
Suisse

Belgique

M. C. Decoster
Administration des Soins de Santé
Ministère de la Santé publique et de
l'Environnement
Cité administrative de l'Etat Local 5050
Quartier Vésale 5ème étage
B – 1010 Bruxelles

Canada

Dr J. Larivière
Direction des Affaires internationales
Département de la santé du Canada
Postal Locator 0908-B
Brooke Claxton Bldg
Ottawa, Ontario
Canada K1A 0K9

Danemark

Dr M. Lund
 Chef de Division, Politique de Recherche
 Ministère de la Santé
 Holbergsgade 6
 DK – 1057 Copenhague K

Dr Christine Jestin
 Direction générale de la Santé
 Ministère du Travail et des Affaires
 sociales
 8, avenue de Ségur
 F – 75007 Paris

M. I.B. Knudsen
 Direction vétérinaire et alimentaire
 Institut de sûreté alimentaire et de
 toxicologie
 Mørkhøj Bygade 19
 DK – 2860 Søborg

Italie

Professeur G. Benagiano
 Institut supérieur de la Santé
 Viale Regina Elena 299
 I – 00161 Rome

Etats-Unis d'Amérique

M. N.A. Boyer
 Director for Health and Transportation
 Programs
 Office of Technical Specialized Agencies
 IO/T/HTP - Room 5332
 21st Street Northwest
 US Department of State
 Washington, DC 20520-6319

Dr G. Parmiani
 Division d'Oncologie expérimentale
 Institut national pour l'Etude et la Guérison
 des Tumeurs
 Via Venezia, 1
 20133 Milan

Fédération de Russie

Pas de représentant

Japon

M. S. Tsuda
 Division des Affaires internationales
 Secrétariat du Ministre
 Ministère de la Santé et du Bien-Etre
 1-2-2- Kasumigaseki
 Chiyodaku, Tokyo
 100-8045 Japon

Finlande

Professeur J.K. Huttunen
 Institut national de la Santé publique
 Mannerheimintie 166
 SF – 00300 Helsinki

Norvège

Dr Berit Mørland
 SINTEF, Unimed-SMM
 Forskningsveien 1
 B.P. 124 Blindern
 N – 0314 Oslo

France

Professeur M.R. Tubiana
 Centre Antoine Bécère
 Faculté de Médecine
 45, rue des Saints Pères
 F – 75775 Paris Cedex

Professeur L.E. Hanssen
 Directeur général adjoint de la Santé
 Conseil norvégien de la Santé
 Calmeyers Gate 1
 B.P. 8128 Dep.
 N – 0032 Oslo

Dr S. Blanchy
 Médecin général de Santé publique
 Direction générale des Relations culturelles,
 scientifiques et techniques
 Ministère des Affaires étrangères
 244, boulevard Saint Germain
 F – 75303 Paris 07SP

Pays-Bas

Dr J.W. Hartgerink
 Conseiller principal pour la Politique de
 Recherche
 Ministère de la Santé, du Bien-Etre et du
 Sport
 B.P. 5406
 NL – 2280 HK Rijswijk

Mme Monique Middelhoff
 Conseillère principale pour les Affaires
 internationales
 Ministère de la Santé, du Bien-Etre et du
 Sport
 B.P. 3008
 NL – 2280 HK Rijswijk

Suisse

Professeur T. Zeltner
 Office Fédéral de la Santé publique
 Schwarzenburgstrasse 165
 CH – 3003 Berne

Organisation mondiale de la Santé

Dr H. Nakajima
 Directeur général

Dr N.P. Napalkov
 Conseiller principal

M. G. Micod
 Finances/Comptabilité

M. T.S.R.Topping
 Conseil juridique

Dr C.-H. Vignes
 Bureau du Conseil juridique

Observateurs

M. E. Varela
 Mission permanente de la République
 d'Argentine auprès des Nations Unies et
 des Organisations internationales
 CH – Genève
 Suisse

Dr M. Moraes
 INCA, Institut national du Cancer
 Praca Cruz Vermelha, 23
 20230-130 Rio de Janeiro
 Brésil

M. A.J. Turnbull
 Union internationale contre le Cancer
 Genève

Commissaire aux Comptes

M. G. Randall
 Directeur exécutif, Office des Commissaires
 aux Comptes généraux
 Pretoria, Afrique du Sud

ETATS PARTICIPANTS ET REPRESENTANTS A LA QUARANTIEME
SESSION DU CONSEIL DE DIRECTION DU CIRC

13–14 mai 1999

Suisse

Dr T. Zeltner (*Président*)
Office Fédéral de la Santé publique
Schwarzenburgstrasse, 165
CH – 3003 Berne

Dr L.E. Hanssen (*Rapporteur*)
Conseil norvégien de la Santé
Calmeyers Gate 1
B.P. 8128 Dep.
N-0032 Oslo

Dr Stéphanie Zobrist
Office Fédéral de la Santé publique
Schwarzenburgstrasse, 165
CH – 3003 Berne

Allemagne

M. H. Voigtländer
Direction des Affaires européennes et de la
Coopération internationale
Ministère fédéral de la Santé
Postfach 170208
D – 5300 Bonn 1

Etats-Unis d'Amérique

Dr F. Welsch
Associate Director for International Affairs
National Cancer Institute
National Institute of Health
Executive Plaza North, Suite 100
6130 Executive Boulevard MSC 7301
Bethesda, MD 20892-7301

Argentine

Dr A. Mazza
Ministère de la Santé et de l'Action sociale
Av. 9 de Julio 1925, 2° Piso
1332 Buenos Aires

M. E. Varela
Mission permanente de la République
d'Argentine auprès des Nations Unies et
des Organisations internationales
Case postale 536
CH - Genève

Australie

Dr Judith Whitworth
Department of Health and Aged Care
GPO Box 9848
Canberra ACT 2601

M. B. Eckhardt
International Organizations Section
Department of Health and Aged Care
GPO Box 9848
Canberra ACT 2601

Norvège

Dr Berit Mørland
SINTEF, Unimed-SMT
Forskningsveien 1
B.P. 124 Blindern
N-0314 Oslo

Belgique

Mme Anne-Marie Sacré-Bastin
Services des Relations internationales
Ministère des Affaires sociales, de la Santé
publique et de l'Environnement
Esplanade 322
Boulevard Pachéco 19/bte 5
B - 1010 Bruxelles

Brésil

Dr J. Kligerman
Institut national du Cancer (INCA)
Praça Cruz Vermelha, 23/4º andar
20230-130 Rio de Janeiro
Brésil

Canada

Dr J. Larivière
Direction des Affaires internationales
Santé Canada
Postal Locator 0908-B
Brooke Claxton Bldg
Ottawa, Ontario
Canada K1A 0K9

Danemark

M. I. B. Knudsen
Ministère de l'Alimentation, de l'Agriculture
et de la Pêche
Direction vétérinaire et alimentaire
Institut de Sécurité alimentaire et de
Toxicologie
19, Mørkhøj Bygade
DK – 2860 Søborg

Fédération de Russie

Pas de représentant

Finlande

Dr Pirjo Pietinen
Institut national de la Santé publique
Département de la Nutrition
Mannerheimintie 166
SF – 00300 Helsinki

France

Dr J. Ménard
Directeur général de la Santé
Ministère de l'Emploi et de la Solidarité
55, rue Saint-Dominique
F – 75007 Paris

Dr Christine Jestin
Direction générale de la Santé
Ministère du Travail et des Affaires sociales
8, avenue de Ségur
F – 75007 Paris

Italie

Dr G. Benagiano
Institut supérieur de la Santé
Viale Regina Elena 299
I – 00161 Rome

Japon

Dr H. Shinozaki
Directeur Général pour la Science et la
Technologie
Secrétariat du Ministre
Ministère de la Santé et du Bien-Etre
1-2-2- Kasumigaseki
Chiyodaku, Tokyo
100-8045 Japon

M. S. Tsuda
Division des Affaires internationales
Ministère de la Santé et du Bien-Etre
1-2-2- Kasumigaseki
Chiyodaku, Tokyo
100-8045 Japon

Pays-Bas

Dr J.W. Hartgerink
Conseiller principal pour la Politique de
Recherche
Ministère de la Santé, du Bien-Etre et du
Sport
B.P. 20350
NL – 2500 EJ La Haye

Mme Monique Middelhoff
Conseillère principale pour les Affaires
internationales
Ministère de la Santé, du Bien-Etre et du
Sport
B.P. 20350
NL – 2500 EJ La Haye

***Royaume-Uni de Grande-Bretagne et
d'Irlande du Nord***

Dr Diana Dunstan
Director of Research Management Group
Medical Research Council
20 Park Crescent
GB – Londres W1N 4AL

Dr D. Smith
Director of Finance
Medical Research Council
20 Park Crescent
GB – Londres W1N 4AL

Suède

Dr O. Stendahl
Conseil suédois de la Recherche médicale
B.P. 7151
S-10388 Stockholm

Organisation mondiale de la Santé

Dr Gro Harlem Brundtland
Directeur général

Dr Tomris Türmen
Conseillère principale en politiques

Dr Jie Chen
Directeur exécutif

Dr A. Alwan
Directeur, Prévention des maladies non
transmissibles

M. G. L. Burci
Conseil juridique principal

M. S.R. Bhandary
Services financiers

Observateurs

Dr E. Dybing
Rapporteur général sortant, Conseil
scientifique

Dr J. Hopper
Président élu, Conseil scientifique

M. A.J. Turnbull
Union internationale contre le Cancer

Commissaire aux Comptes

M. G. Randall
Directeur exécutif, Office des Commissaires
aux Comptes généraux
Pretoria, Afrique du Sud

Annexe 2

MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DU CIRC A SA TRENTÉ-
QUATRIÈME SESSION

26–28 janvier 1998

Dr J.C. Barrett (*Président*)
Scientific Director, NIEHS
Laboratory of Molecular Carcinogenesis
P.O. Box 12233
Research Triangle Park, NC 27709
Etats-Unis d'Amérique

Dr H.E. Blum (*Vice-Président*)
Département de Médecine II
Hôpital universitaire de Fribourg
Hugstetter Strasse 55
D – 79106 Fribourg-en-Brisgau
Allemagne

Dr Elsebeth Lynge (*Rapporteur*)
Chef, Unité de Recherche I
Société danoise du Cancer
Strandboulevarden 49
Boîte 839
DK – 2100 Copenhagen ø
Danemark

Dr P. Band
Epidémiologiste principal
Direction de l'Hygiène du Milieu
Santé Canada
1001 St Laurent Ouest
Longueuil, Québec
J4K 1C7 Canada

Dr Catherine Bonaïti-Pellié
Directeur de l'Unité 351
Unité de Recherches en Epidémiologie des
Cancers
Institut Gustave Roussy
39, rue Camille Desmoulins
94805 Villejuif Cedex
France

Dr N.E. Day
Medical Research Council
Biostatistics Unit
Institute of Public Health
University Forvie Site
Robinson Way
GB – Cambridge CB2 2SR
Royaume-Uni

Dr E. Dybing
Département de Médecine environnementale
Institut national de Santé publique
B.P. 4404 Torshov
N – 0403 Oslo
Norvège

Professeur I. Ernberg
Centre de Microbiologie et de Biologie des
Tumeurs
Institut Karolinska
Boîte 280
S – 17177 Stockholm
Suède

Professeur T. Hakulinen
Département d'Epidémiologie et de
Biostatistique
Registre finlandais du Cancer
Institut de Statistique et de Recherche
épidémiologique du Cancer
Liisankatu 21 B
SF – 00170 Helsinki
Finlande

Dr S. Hirohashi
Division d'Anatomopathologie
Institut de Recherche du Centre national du
Cancer
1-1, Tsukiji 5-chome
Chuo-ku, Tokyo 104
Japon

Dr J. Hopper
Australian NHMRC Twin Registry
Department of Public Health and Community
Medicine
University of Melbourne
200 Berkeley Street
Carlton, Victoria 3053
Australie

Dr V.V. Khudoley
Laboratoire de Toxicologie et d'Ecologie
génétique
Institut de Recherche oncologique N.N. Petrov
St Petersburgskaja ul. 68, Pesochny 2
St Pétersbourg 189646
Fédération de Russie

Dr D. Kromhout
Division de la Recherche en Santé publique
Institut national de Santé publique et de
Protection de l'Environnement
Antonic van Leeuwenhoeklaan 9
B.P. 1
NL – 3720 BA Bilthoven
Pays-Bas

Dr U.A. Meyer
Division Pharmacologie
Centre d'Etudes biologiques de l'Université
de Bâle
Klingelbergstrasse 70
CH – 4056 Bâle
Suisse

Dr H. Van den Berghe
Centre de Génétique humaine
Université de Louvain
Herestraat 49
B – 3000 Louvain
Belgique

Dr P. Vincis
Service d'Epidémiologie
Département des Sciences biomédicales et
d'Oncologie humaine
Université de Turin
Via Santena 7
I – 10126 Turin
Italie

Conseil de Direction

Professeur A.I. Adams
National Centre for Epidemiology and
Population Health
Australian National University
Canberra ACT 0200
Australie

Dr J.W. Hartgerink
Conseiller principal pour la Politique de
Recherche
Ministère de la Santé, du Bien-Etre et du
Sport
B.P. 5406
NL – 2280 HK Rijswijk
Pays-Bas

OMS, Genève

Dr M. Tsechkovski
Sous-Directeur général par interim

UICC

Dr N. Odartchenko
Institut Suisse de Recherches Expérimentales
sur le Cancer
155, chemin des Boveresses
CH – 1066 Epalinges-sur-Lausanne
Suisse

MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DU CIRC A SA TRENTE-CINQUIEME SESSION

8-10 février 1999

Dr H.E. Blum (*Président*)
Département de Médecine II
Hôpital universitaire de Fribourg
Hugstetter Strasse 55
D - 79106 Fribourg-en-Brisgau
Allemagne

Dr Catherine Bonaïti-Pellié
Unité 521
Institut Gustave Roussy
39, rue Camille Desmoulins
F - 95805 Villejuif Cedex
France

Dr P. Vineis (*Vice-Président*)
Service d'Epidémiologie
Département des Sciences biomédicales et
d'Oncologie humaine
Université de Turin
Via Santena 7
I - 10126 Turin
Italie

Dr D. Bootsma *

Dr N.E. Day
Medical Research Council
Biostatistics Unit
Institute of Public Health
University Forvie Site
Robinson Way
GB - Cambridge CB2 2SR
Royaume-Uni

Dr E. Dybing (*Rapporteur*)
Département de Médecine environnementale
Institut national de la Santé publique
B.P. 4404 Torshov
N-0403 Oslo
Norvège

Professeur I. Ernberg
Centre de Microbiologie et de Biologie des
Tumeurs
Institut Karolinska
Boîte 280
S - 17177 Stockholm
Suède

Dr M. Aguet
Institut Suisse de Recherches Expérimentales
sur le Cancer
155, chemin des Boveresses
CH - 1066 Epalinges-sur-Lausanne
Suisse

Dr J.F. Fraumeni
Division of Cancer Epidemiology and
Genetics
National Cancer Institute
National Institutes of Health
Executive Plaza South
6120 Executive Blvd MSC 7399
MD 20892 Bethesda
Etats-Unis d'Amérique

Dr P. Band
Epidémiologiste principal
Direction de l'Hygiène du Milieu
Santé Canada
1001 St Laurent Ouest
Longueuil, Québec
J4K 1C7 Canada

* Empêché

Professeur T. Hakulinen
Département d'Epidémiologie et de
Biostatistique
Registre finlandais du Cancer
Institut de Statistique et de Recherche
épidémiologique du Cancer
Liisankatu 21 B
SF – 00170 Helsinki
Finlande

Dr S. Hirohashi
Division d'Anatomopathologie
Institut de Recherche du Centre national du
Cancer
1-1, Tsukiji 5-chome
Chuo-ku, Tokyo 104
Japon

Dr J. Hopper
Australian NHMRC Twin Registry
Department of Public Health and Community
Medicine
University of Melbourne
200 Berkeley Street
Carlton, Victoria 3053
Australie

Dr V.V. Khudoley
Laboratoire de Toxicologie et d'Ecologie
génétique
Institut de Recherche oncologique N.N.
Petrov
St Petersburgskaja ul. 68, Pesochny 2
St Pétersbourg 189646
Fédération de Russie

Dr Elena Matos
Département de Cancérogenèse chimique et
environnementale
Institut d'Oncologie A.H. Roffo
Université de Buenos Aires
Av. San Martin, 5481
Buenos Aires
Argentine

Dr J. Olsen
Département d'Epidémiologie et de Médecine
sociale
Université d'Aarhus
Høegh-Guldbergs Gade 10
DK – 8000 Aarhus C
Danemark

Dr G. Suarez Kurtz
Responsable de Recherche de l'Institut
national du Cancer
Praça Cruz Vermelha, 23
4º andar – Centro
Rio de Janeiro
Brésil

Dr H. Van den Berghe
Centre de Génétique humaine
Université de Louvain
Herestraat 49
B – 3000 Louvain
Belgique

Expert extérieur

Dr P. Correa
Department of Pathology
Louisiana State University Medical Center
1901 Perdido Street
70112-1393 New Orleans
Etats-Unis d'Amérique

Conseil de Direction

Dr T. Zeltner (*Président*)
Office Fédéral de la Santé publique
Schwarzenburgstrasse, 165
CH – 3003 Berne
Suisse

OMS, Genève

Dr A. Alwan
Directeur, Prévention des Maladies non
transmissibles

UICC

Dr N. Odartchenko
I.S.R.E.C.
CH-1066 Epalinges/Lausanne
Suisse

Annexe 3

PERSONNEL DU CIRC

1^{er} janvier 1998–31 décembre 1999

Bureau du Directeur

Directeur du CIRC	Dr P. KLEIHUES
Consultant	Dr N. NAPALKOV (depuis le 1.5.99)
Chercheur en visite	Dr R. LAMBERT (depuis le 1.12.98)
Administrateur scientifique	Dr S. JONES (jusqu'au 31.8.99)
Rédacteur hors classe	Dr J. CHENEY (mi-temps)
Assistante d'administration	Mme E. RIVIERE
Assistante (Documents)	Mme M.-H. CHARRIER
Secrétaire	Mme S. HAVER-LEGROS

Service d'épidémiologie des cancers environnementaux

Chef du service	Dr P. BOFFETTA
Chercheurs	Dr P. BRENNAN Dr K. KJAERHEIM (jusqu'au 30.1.98) Dr K. STEENLAND (du 3.8.98 au 27.8.99)
Chercheurs en visite	Dr I. BRAY, Bourse postdoctorale du CIRC (15.10.98–14.10.99) Dr J. KORTE, Bourse postdoctorale du CIRC (depuis le 11.12.99) Dr N. MALATS, Allocation de formation spéciale (jusqu'au 28.2.98) Dr F. NYBERG, Allocation de formation spéciale (19.10.98–18.10.99) Dr A. PITARD, Allocation de formation spéciale (depuis le 4.10.99) Dr E. RAPITI, Allocation de formation spéciale (jusqu'au 28.2.98) Dr D. SALI, Allocation de formation spéciale (jusqu'au 4.11.98, mi-temps) Dr E. WARD, période sabbatique (3.8.98–27.8.99)
Assistants (statistique)	M. D. COLIN M. G. FERRO
Commis	Mlle V. GABORIEAU
Opératrice	Mlle M. GARRONI (temps partiel)

Etudiants M. O. BOGILLOT, Allocation de formation spéciale (jusqu'au 30.9.98)
M. I. BURSTYN, Allocation de formation spéciale
Mlle A. 't MANNETJE, Allocation de formation spéciale (depuis le 10.8.98)

Secrétaire Mlle M. GEESINK

Service d'études sur la nutrition et le cancer

Chef du service Dr E. RIBOLI

Médecin consultant Dr R. SARACCI

Chercheur Dr R. KAAKS

Chercheurs en visite Professeur A. CIAMPI (depuis le 22.11.99)
Professeur P. GANN (1.9.98–31.8.99)
Professeur L. LE MARSAND (depuis le 6.9.99)
Professeur P. TONIOLO (jusqu'au 31.8.98)
Professeur S.E. VOLLSET (1.9.98–30.6.99)

Responsables techniques Mme R. ARNDT-CHARRONDIERE
Mme G. DEHARVENG (jusqu'au 31.7.98)
Mme A.L. VAN KAPPEL-DUFOUR
Dr A. LUKANOVA
Dr T. NORAT (depuis le 8.9.99)
Dr S. RINALDI (depuis le 18.5.98)
Mme N. SLIMANI

Statisticien M. P. FERRARI (depuis le 9.3.98)

Techniciens de laboratoire M. D. ACHAINTE
Mlle B. VOZAR

Aide à la coordination Mme J. DEHEDIN (depuis le 17.8.98)

Commis Mlle C. BIESSY (depuis le 8.3.99)
Mlle S. DAVID (depuis le 26.4.99)
M. M. MIGINIAC (jusqu'au 4.5.98)
M. J. VIGNAT (depuis le 2.11.98)

Assistants (Statistique) Mlle C. CASAGRANDE
M. B. HEMON

Etudiants Dr V. CHAJÈS (jusqu'au 31.1.98)
Mme M. ELAHI (jusqu'au 30.11.98 et depuis le 1.3.99)
Mlle K. HULTÉN (9.2.98–31.1.99)
Mme T. NORAT (jusqu'au 31.1.98)

Secrétaire Mme S. SOMERVILLE

Service des études sur le terrain et d'intervention

Chef du service Dr N. MUÑOZ

Chercheur Dr R. HERRERO

Chercheurs en visite	Dr S. KLUG, Allocation de formation spéciale (30.3.98–24.4.98 et 1.3–31.7.99) Dr E. LAZCANO, Allocation de formation spéciale (depuis le 16.6.99) Dr R. ORTIZ, Allocation de formation spéciale (depuis le 16.10.99) Dr G. SANGWA LUGOMA, Bourse de transfert technique du CIRC (6.1.98–3.4.98)
Statisticien	M. M. PLUMMER
Assistante (Cours)	Mme M. DAVIS
Assistants (Statistique)	Mme A. ARSLAN Mme C. LAVE
Technicien de laboratoire	M. F. ODEFREY (depuis le 1.9.98)
Etudiante	Mlle J.S. SMITH, subvention de <i>3M Pharmaceuticals</i> et bourse Chateaubriand
Secrétaire	Mme H. LORENZEN

Service d'épidémiologie descriptive

Chef du service	Dr D.M. PARKIN
Chercheurs	Dr E. KRAMAROVA Dr P. PISANI Dr R. SANKARANARAYANAN Dr A. VIZCAINO (jusqu'au 30.11.99)
Chercheurs en visite	Dr F. BRAY, Allocation de formation spéciale (1.3–30.5.98 et depuis le 1.10.98) Dr E. CHIRPAZ (2.11.98–1.5.99) Dr H. GARCIA-GIANNOLI, Allocation de formation spéciale (temps partiel) (1.8.98–30.6.99) Professeur C. IJSELMUIDEN, Allocation pour chercheur extérieur (7.1.98–6.1.99) Dr P. PINHEIRO, Allocation de formation spéciale (28.8–30.11.99) Dr J. SMITH (5.10.98–4.2.99) Dr D. YZÈBE (4.5–30.10.98)
Assistante (Statistique)	Mme M.T. VALDIVIESO GONZALES
Opératrice	Mlle K. PITAKSARINGKARN (depuis le 1.7.98)
Responsables techniques	Mme A. BAUTISTA (Manille) (depuis le 1.2.98) Mlle S. WHELAN Mlle R. WINKELMANN (jusqu'au 7.9.99)
Responsable informatique	M. J. FERLAY
Assistants (Statistique)	M. A. COOKE M. E. MASUYER

Assistants techniques	Mme E. DEMARET M. E. LUCAS (depuis le 19.11.99)
Etudiants	Mlle S. DHAL, Allocation de formation spéciale (1.4–7.8.98) Mlle M. HASHIBE, Allocation de formation spéciale (1.7–30.9.98) M. N. MITTON, Allocation de formation spéciale (1.3–30.6.98) Mlle E. SANTANA, Allocation de formation spéciale (mi-temps) (depuis le 1.4.99) M. B. TOHOUNDJONA, Allocation de formation spéciale (1.4.98–31.3.99)
Secrétaires	Mme E. BAYLE Mlle O. BOUVY Mlle B. GEOFFRE
Commis	Mme I. EMERY Mme F. PETIT (mi-temps) (jusqu'au 30.3.98)

Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie

Coordonnateur	M. E. BAH
Assistante de recherche	Mme M. MENDY
Chercheurs en visite	Dr G. KIRK (jusqu'au 15.5.99) Dr O. LESI (depuis le 24.8.99)

Service d'épidémiologie génétique

Chef du service (également responsable des bourses depuis le 1.7.99)	Dr D. GOLDGAR
Chercheur	Dr C. SZABO (15.7– 30.11.98 et 7.1.99–6.12.99)
Chercheurs en visite	Dr M. BADZIOCH, Allocation de formation spéciale (jusqu'au 10.7.99) Dr P. PATMASIRIWAT, Bourse OMS (1.2–10.6.99) Dr P. RUIZ FLORES (12.5–12.8.99) Dr S. SAXENA, Bourse de l'UICC (20.7–15.11.98) Dr F. VOGL, Allocation de formation spéciale (depuis le 1.9.99) Dr X.-C. ZHI, Allocation de formation spéciale (25.6–24.11.98)
Etudiant	M. A. SIBERT (jusqu'au 6.10.98)
Technicienne de laboratoire	Mme C. AUDOYNAUD-COUR (jusqu'au 27.2.98, du 30.3.98 au 14.5.99 et depuis le 15.9.99)
Assistante (Statistique)	Mlle H. RENARD
Assistante technique	Mlle C. BONNARDEL
Secrétaire	Mlle Y. GRANJARD (mi-temps)
Commis (Statistique)	M. O. YAQOUBI (du 4.1.99 au 3.12.99)

Service des facteurs endogènes de risque de cancer

Chef du service	Dr H. OHSHIMA
Chercheurs	Dr F. BIANCHINI-KAAS Dr C. MALAVEILLE Dr B. PIGNATELLI
Chercheurs en visite	Dr B. AHN, Bourse de la fondation coréenne pour la science et l'ingénierie (jusqu'au 19.10.98) Dr G. BELLEC, Bourse de l'Institut Danone (30.3–18.9.98) Dr C.-Q. LI, Bourse du CIRC de formation à la recherche et Allocation de formation spéciale Dr M. MASUDA, congé sabbatique de l'Université de Médecine de la Préfecture de Kyoto (depuis le 1.9.98) Professeur M. MOWER, congé sabbatique de l'Université de Hawaï (15.1–1.7.98 et 2.6–30.7.99)
Assistante de recherche en laboratoire	Mme I. GILIBERT
Technicienne de laboratoire	Mme A. HAUTEFEUILLE
Etudiants	M. S. AURIOL, Allocation de formation spéciale (jusqu'au 27.3.98) Mlle I. CELAN, Allocation de formation spéciale (27.4–24.7.98; 9.11.98–28.2.99; 1.4–31.7.99) Mme L. CHAZOTTE-AUBERT, Allocation de formation spéciale M. B. DUROUX, Allocation de formation spéciale (5.1–31.7.98) Mme A. ELLUL-TILLOY, Allocation de formation spéciale (jusqu'au 31.10.98)
Secrétaire	Mme P. COLLARD

Service des interactions gènes-environnement

Chef du service	Dr Z.-Q. WANG
Chercheurs	Dr A. BARBIN Dr M. CASTEGNARO Dr M. FRIESEN (en congé sabbatique jusqu'au 9.9.98) Dr Z. HERCEG
Chercheurs en visite	Dr F. CALEVRO, Allocation de formation spéciale (1.2–1.11.99) Dr V. DUMON, Commission européenne, Allocation de formation spéciale (depuis le 9.3.98) Dr W. HULLA, Allocation de formation spéciale (jusqu'au 31.8.98 et 1.2–31.7.99) Dr P. JACKSON, <i>Association for International Cancer Research</i> , Allocation de formation spéciale [à effectuer à l'Université Johns Hopkins, Baltimore, MD (EUA) jusqu'au 30.9.98] Dr M. LLEONART, <i>National Institute of Environmental Health Sciences</i> /Université Johns Hopkins, Allocation de formation spéciale (depuis le 9.11.98) Dr G.B. SAJITHLAL, Gouvernement suisse, Allocation de formation spéciale (depuis le 18.5.99) Dr W.-M. TONG, <i>Association for International Cancer Research</i> , Allocation de formation spéciale

Assistantes de recherche en laboratoire	Mme G. BRUN Mme L. GARREN
Techniciennes de laboratoire	Mlle B. CHAPOT Mlle J. MICHELON
Etudiants	Mlle O. BRUNAUD (4.5–14.8.98) M. B. CHAFFARD (1.4–31.7.99) M. U. CORTES (depuis le 20.7.99) M. C. MARTIRE (1.4–22.7.98) Mlle V. PETRILLI (depuis le 1.9.99) Mlle A. RADDA (7.12.98–28.2.99)
Secrétaires	Mme A.M. MAILLOL Mme Z. SCHNEIDER (mi-temps) (jusqu'au 30.11.99)

Animalerie

Conseillère vétérinaire	Dr C. WITT
Assistante de recherche en laboratoire	Mme D. GALENDO
Techniciens de laboratoire	M. J. CARDIA-LIMA Mme M.-P. CROS M. R. DRAY M. J. GARCIA

Service des mécanismes de la cancérogenèse

Chef du service	Dr R. MONTESANO (jusqu'au 30.10.99) (également responsable des bourses jusqu'au 30.6.99)
Chercheurs	Dr P. HAINAUT Dr J. HALL Dr H. NAKAZAWA (jusqu'au 30.9.98)
Chercheurs en visite	Dr C. BARNAS (jusqu'au 2.11.98) Dr S. BOIVIN-ANGELE, Allocation de formation spéciale Dr K. CASTREN, Bourse de recherche du CIRC (jusqu'au 2.11.98) Dr K. MANN, congé sabbatique (depuis le 1.10.99) Dr D. MAURICI, Allocation de formation spéciale (depuis le 17.1.98) Dr S. NORTH-CHASSANDE, Bourse de la Ligue Nationale Contre le Cancer et Allocation de formation spéciale Dr D. PEIXOTO-GUIMARAES (depuis le 4.6.98) Dr I. PERSSON, Bourse de l'INSERM/MFR et Allocation de formation spéciale (depuis le 8.5.98) Dr S. PORNTOSAPON, Allocation de formation spéciale (30.9.98–29.3.99) Dr A. SEPEHR (depuis le 12.2.99) Dr P. TANIÈRE, détaché de l'Hôpital Edouard-Herriot et de l'UMR 5641, CNRS
Assistantes de recherche en laboratoire	Mme G. MARTEL-PLANCHE Mme A.-M. RANDON Mme M. VUILLAUME

Etudiants	Mlle S. COURTOIS (depuis le 14.9.98) Mme T. HERNANDEZ-BOUSSARD, Allocation de formation spéciale (jusqu'au 29.1.99) Mlle M. KALLASSY, Allocation de formation spéciale (jusqu'au 31.3.98) Mme C. MEPLAN, Bourse de la Ligue Nationale Contre le Cancer, bourse Volvic et Allocation de formation spéciale M. O. PLUQUET (jusqu'au 30.6.98 et depuis le 18.1.99) Mlle S. SEEMANN (depuis le 1.9.99)
Assistante (Bourses)	Mme E. EL-AKROUD
Secrétaire	Mme M. WRIZEZ
Service d'étude des prédispositions génétiques au cancer	
Chef du service	Dr G. ROMEO
Chercheurs	Dr F. CANZIAN Dr B. SYLLA Dr L. YIN
Chercheurs en visite	Dr R. CORVI, Allocation de formation spéciale Dr M.R. DE MIGLIO, Bourse de l'Association italienne pour la Recherche sur le cancer (jusqu'au 20.10.98) Dr E. GORMALLY, Allocation de formation spéciale (depuis le 12.7.99) Dr M. STARK, bourse de la DAAD et Allocation de formation spéciale (jusqu'au 30.11.98)
Etudiants	M. D. COX, Allocation de formation spéciale (depuis le 24.9.98) M. S. DEUTSCH, Allocation de formation spéciale (24.9.98–30.10.99) Mlle V. FERRAND, Allocation de formation spéciale (depuis le 20.4.98) M. F. HEITZMANN (jusqu'au 1.5.98) M. F. HUMBERT, Allocation de formation spéciale (jusqu'au 30.9.98) Mlle K. ILC, Allocation de formation spéciale (jusqu'au 4.1.99) Mme C. JOST, Allocation de formation spéciale (depuis le 15.2.99) M. C. LAFAYE, Allocation de formation spéciale (14.7.99) Mlle F. LESUEUR, Allocation de formation spéciale Mme J. LIANG, Allocation de formation spéciale (depuis le 1.11.98) Dr M. MARTINEZ-ALFARO, bourse de la Société Française d'Exportation des Ressources Educatives et Allocation de formation spéciale (depuis le 7.10.98) M. J. McKAY, bourse du <i>Royal Hobart Hospital</i> et Allocation de formation spéciale (depuis le 15.2.99)
Assistante de recherche en laboratoire	Mme M. F. LAVOUE
Techniciens de laboratoire	M. C. LAFAYE (15.7.98–24.12.99) Mme S. PAULY Mme T. TOCCO
Secrétaire	Mme A. TROCHARD

Service des facteurs viraux et héréditaires de la cancérogenèse

Chef du service	Dr G. LENOIR (contrat conjoint avec l'Université de Lyon)
Chercheurs en visite	Dr S. MAZOYER, Allocation de formation spéciale et chercheur INSERM (jusqu'au 30.4.98) Dr O. SEROVA-SINILNIKOVA, boursier post-doctorant et chercheur des Hospices Civils de Lyon Dr I. WANG-SONG, bourse de consultant du CIRC (jusqu'au 15.12.98) Dr R. WILMOTTE, boursier post-doctorant, Allocation de formation spéciale (jusqu'au 20.10.99)
Etudiants	Mlle E. BIOT, Hospices Civils de Lyon (jusqu'au 2.5.98) Mlle S. CHOPIN, Allocation de formation spéciale (depuis le 2.3.98) Mme S. GINOLHAC, Hospices Civils de Lyon (jusqu'au 30.4.98) Mlle S. PICOT, Hospices Civils de Lyon (jusqu'au 13.5.98) Mlle N. PUGET, bourse du Comité Départemental de Haute-Savoie, Ligue Nationale contre le Cancer et Allocation de formation spéciale (jusqu'au 31.9.99)

Service de pathologie moléculaire

Chef du service	Dr H. OHGAKI
Chercheurs en visite	Dr S. COLELLA, Bourse du CIRC de formation à la recherche et Allocation de formation spéciale (depuis le 2.11.98) Dr H. FUJISAWA, subvention de l'Université Kanazawa et Allocation de formation spéciale (jusqu'au 30.6.99) Dr M. FUKUDA (jusqu'au 24.9.98) Dr H. HUANG, Allocation de formation spéciale Dr M.B. MAHLER ARAUJO (15.9.98–15.12.98) Dr J. MASUOKA, Bourse postdoctorale du CIRC (depuis le 1.10.99) Dr M. NAKAMURA, subvention de l'Université médicale Nara (depuis le 1.9.98) Dr A. PERAUD, Subvention Gertrud-Reemstra-Stiftung (jusqu'au 28.2.98) Dr A. SANKILA, subvention de l'Académie de Finlande (depuis le 18.1.98) Dr T. WATANABE, subvention de l'Université Nihon (Japon) (depuis le 27.9.99) Dr F. YANG, Allocation de formation spéciale (1.12.98–30.11.99)
Assistant de recherche en laboratoire	M. J.-C. BEREZIAT (jusqu'au 30.6.99)
Etudiants	Mme Y. DAIKH (15.7.98–18.8.99) Mlle G. REGUER (10.5–12.10.99) M. R. REIS (depuis le 5.1.98)

Secrétaire Mme A. RIVOIRE

Laboratoire d'histopathologie

Assistante de recherche en laboratoire	Mlle M. LAVAL
Technicienne de laboratoire	Mme N. LYANDRAT

Service d'étude sur les étapes de la cancérogenèse

Chef du service	Dr H. YAMASAKI
Chercheurs	Dr V. KRUTOVSKIKH Dr M. MESNIL (jusqu'au 31.12.99) Dr N. MIRONOV Dr Y. OMORI (jusqu'au 31.12.99)
Chercheurs en visite	Dr P.-P. BRINGUIER, détaché de l'Université Claude Bernard, Lyon Dr L. GIROLDI, Allocation de formation spéciale Dr F.-J. HERNANDEZ-BLASQUEZ, bourse FAPESP Dr L. JANSEN, bourse du CIRC de formation à la recherche (jusqu'au 26.6.98) Dr K. KAWASAKI, Allocation de formation spéciale (jusqu'au 2.9.99) Mlle J. LONCAREK, Allocation de formation spéciale (depuis le 2.6.99) Dr T. SUZUKI, bourse du ministère japonais de la technologie (jusqu'au 31.7.98) Dr T. TANAKA, bourse japonaise (jusqu'au 31.8.99) Dr Q.-F. XIONG, Allocation de formation spéciale (depuis le 10.3.99) Dr K. YAMAKAGE, Allocation de formation spéciale (jusqu'au 30.4.98) Dr T. YANO, bourse japonaise Dr M.-L. ZAIDAN-DAGLI, bourse FAPESP Dr W.-B. ZHU, Allocation de formation spéciale (jusqu'au 30.4.98)
Assistants de recherche en laboratoire	Mme A.-M. AGUELON-PEGOURIES Mlle N. MARTEL Mme C. PICCOLI
Etudiante	Mlle G. REGUER, Allocation de formation spéciale (jusqu'au 9.5.99)
Secrétaire	Mme C. DECHAUX
Aides de laboratoire	Mme M. ESSERTEL Mme N. FARINA Mlle M. MARANHÃO Mme G. TCHOUA (depuis le 1.6.98) (mi-temps) Mme S. VEYRE (jusqu'au 30.4.98)

Service d'identification et d'évaluation des cancérogènes

Chef du service	Dr J. RICE
Chercheurs	Dr R. BAAN (depuis le 1.10.98) Dr M. BLETNER (jusqu'au 5.3.99) Dr Y. GROSSE (depuis le 2.6.98) Dr D. MCGREGOR M. J. WILBOURN
Responsables techniques	Mlle C. GENEVOIS (9.3.98–12.3.99) Mme C. PARTENSKY

Assistants techniques Mme D. MIETTON
Mme J. MITCHELL

Secrétaire Mlle S. REYNAUD

Commis Mme S. EGRAZ
Mme M. LEZERE

Service de chimioprévention

Chef du service Dr H. VAINIO

Chercheur (Chef du service p.i.) Dr A. MILLER (1.9.98–31.8.99)

Chercheur en visite Dr P. NETTESHEIM (1.4–30.9.99)

Assistante technique Mme A. MENEGHEL

Secrétaire Mme J. THEVENOUX

Service d'étude sur les rayonnements et le cancer

Chef du service Dr E. CARDIS

Chercheurs Dr A. KESMINIENE (depuis le 24.8.98)
Dr M. MARTUZZI (jusqu'au 12.6.98)

Chercheur en visite Dr D. RICHARDSON (depuis le 27.9.99)

Commis (Statistique) Mlle E. AMOROS
Mlle A. MONNET (depuis le 1.9.99)

Etudiantes Mme M. KILKENNY, Allocation de formation spéciale
Mlle V. TENET, Allocation de formation spéciale (depuis le 26.5.99)
Mlle I. THIERRY-CHEF, Allocation de formation spéciale

Secrétaires Mme B. ANDRIEUX (mi-temps)
Mme O. DRUTEL (mi-temps)

Service d'épidémiologie pour la prévention du cancer

Chef du service Dr A.J. SASCO (de l'INSERM, en mission spéciale au CIRC)

Chercheurs en visite Dr R. AH-SONG, Allocation de formation spéciale (jusqu'au 31.12.98)
Dr L. LAFOREST, Allocation de formation spéciale (depuis le 13.12.99)
Dr G. LE MAB, Allocation de formation spéciale (8.2.99–31.8.99)
Dr B. RACHET, Allocation de formation spéciale (jusqu'au 30.6.99)
Mme F. CARRIOT, interne en santé publique (depuis le 1.11.99)
Mlle C. COURIS, Allocation de formation spéciale et bourse de la Ligue Nationale contre le Cancer (25.5.98–31.8.99)
Mme D. D'HARCOURT, Allocation de formation spéciale (depuis le 1.4.98)
M. C. DUSSART, Ecole Nationale de Santé des Armées (jusqu'au 1.9.98)

Etudiants

Mlle I. GENDRE, Allocation de formation spéciale (jusqu'au 31.12.98)
 Mlle A. JUGE, Université Claude Bernard Lyon I (2.2–4.9.98)
 Mme M. MARSOT, Allocation de formation spéciale
 Mlle A. VAN ROSMALEN, Université de Maastricht (1.3–31.8.99)

Secrétaire Mme M. RENAUD

Commis Mme V. BENHAÏM-LUZON

Service d'édition et des publications

Responsable technique Mme C. GOLDGAR (jusqu'au 14.3.98)

Assistant, publications M. C. MARKWOOD (du 1.5.98 au 17.8.99)

Assistante (IARC Press) Mlle S. COTTERELL

Secrétaires Mme M. MAINAUD
 Mme E. PEREZ (mi-temps)

Assistant de recherche en laboratoire (Photographie) M. G. MOLLON

Stagiaires M. J. CROIBIER
 Mlle S. MOULIN (12.5.98–11.5.99)
 Mlle S. LEE (depuis le 1.12.99)

Bibliothèque

Bibliothécaire Mlle H. MIIDO

Documentaliste Mme M. COUDERT

Assistante (Bibliothèque) Mme L. OSSETIAN

Division de l'administration et des finances

Directeur M. M.P. JOHNSON (jusqu'au 31.10.99)

Assistante d'administration Mme D. MARCOU

Traduction

Traducteur-réviseur Dr N. GAUDIN

Secrétaire Mme A.-C. MORET

Personnel

Administratrice du personnel Mme A. ESCOFFIER

Commis Mme C. MOGENET

Conseillère sociale Mme M.A. VIOT-COSTER

Budget et finances

Administrateur (finances)	M. A. MITRA
Assistants d'administration	M. C. AUGROS Mme W. FEVRE-HLAHOLUK
Assistante (comptabilité)	Mme M. HERIN
Assistante (règlements)	Mme F. ROMAGNAN
Commis (caissier)	M. D. HORNEZ
Commis (comptabilité)	Mme D. LOMBARDO
Commis (Finance)	Mme F. FLORENTIN (mi-temps) Mme A. SEURET (mi-temps)
Allocation de formation spéciale	M. E. ZEGWARD (depuis le 9.11.98)

Service informatique

Responsable des systèmes informatiques	M. M. SMANS
Analyste/Responsable système	M. P. DAMIECKI
Opératrice matériel informatique	Mme B. KAJO (mi-temps)
Stagiaire	M. P. VAN DER HAGEN (29.6.98–15.8.99)

Services administratifs

Administrateur (services intérieurs)	M. G. GUILLERMINET
Assistante d'administration	Mme R. ALLOIN
Commis	Mme M. MARSAL-LEPETIT
Standard téléphonique	Mme R. KIBRISLIYAN
Chauffeur	M. J.-F. DURAND-GRATIAN
Huissier (messenger)	M. M. JAVIN
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. ONGARO M. L. RIPERT (1.12.98–3.9.99)
Stagiaire	M. F. ROUSSET (depuis le 9.11.98)
Opérateur (reprographie)	M. D. GRAIZELY (jusqu'au 17.6.99)

Annexe 4

CHERCHEURS EN VISITE ET STAGIAIRES

Visiteurs

- Dr B. Ahn, Service des facteurs endogènes de risque de cancer (21 décembre 1998–5 février 1999)
- Dr C.T.T. Anh, Service d'épidémiologie descriptive (5–20 août 1999)
- Dr P. Amati, Service d'étude des prédispositions génétiques au cancer (23 février–6 mars 1998)
- Dr M. Badiali, Service d'étude des prédispositions génétiques au cancer (28 septembre–20 novembre 1998)
- M. E. Bah, Service d'épidémiologie descriptive (14–19 juin 1999)
- Dr E. Bakhanova, Service d'étude sur les rayonnements et le cancer (11–22 octobre 1999)
- Dr B. Bancel, Service des facteurs endogènes de risque de cancer (depuis le 19 octobre 1999) (temps partiel)
- Mme L.T. Banda, Service d'épidémiologie descriptive (19 septembre–2 octobre 1999)
- Dr A. Bergström, Service d'épidémiologie descriptive (8–15 février 1998)
- Dr G. Berke, Service d'étude sur les étapes de la cancérogenèse, bourse ICRETT (15 mars–10 avril 1999)
- Dr Y. Bhurgri, Service d'épidémiologie descriptive (10 janvier–14 février 1999)
- Dr D. Bonneau, Service d'étude des prédispositions génétiques au cancer (23–27 février 1998)
- M. E. Chokunonga, Service d'épidémiologie descriptive (14–27 septembre 1998)
- Dr A. Cook, Service d'étude sur les rayonnements et le cancer (4–22 novembre 1999)
- Dr J. Deddens, Service d'étude sur les rayonnements et le cancer et Service d'épidémiologie des cancers environnementaux (7–11 décembre 1998; 15–24 mars 1999)
- Dr E. De Stefani, Service d'épidémiologie des cancers environnementaux (10–16 septembre 1999)
- M. J. Doughty, Service d'étude sur les rayonnements et le cancer (14–18 novembre 1999)
- Professeur K.A. Echimane, Service d'épidémiologie descriptive (2–11 juin 1999)
- Dr U. Egeli, Service d'épidémiologie génétique et Service des facteurs viraux et héréditaires de la cancérogenèse (15 juin–15 août 1998)
- Dr S.Y. Eser, Service d'épidémiologie descriptive, bourse du RERC (23 mai–5 juin 1999)
- Dr L. Fernandez, Service des études sur le terrain et d'intervention (3–7 mai 1999)
- Dr T. Fletcher, Service d'épidémiologie des cancers environnementaux (2–27 novembre 1999 et 13–21 décembre 1999)
- Dr C.K. Gajalakshmi, Service d'épidémiologie des cancers environnementaux (23–29 juillet 1998)
- Dr M. García-Gómez, Service d'épidémiologie des cancers environnementaux (30 août–10 septembre 1999)
- Dr M. Goldman, Service des études sur le terrain et d'intervention (8 juin–18 juillet 1998)
- Dr D. Gupta, Service d'épidémiologie des cancers environnementaux, bourse UICC/ICRETT (22 mai–20 juin 1998)
- Dr H.R. Harach, Service d'étude des prédispositions génétiques au cancer (23–28 juin 1998)
- Dr S. Illychov, Service d'étude sur les rayonnements et le cancer (11–22 octobre 1999)
- Dr J. Iscovich, Service d'épidémiologie des cancers environnementaux (5–16 janvier 1998)
- Dr S. Jamieson, Service d'étude sur les étapes de la cancérogenèse, bourse de la fondation NOVARTIS (1 octobre–18 décembre 1998)
- Professeur V. Janout, Service d'épidémiologie des cancers environnementaux (7–17 septembre 1998)
- Dr K. Jong, Service d'étude sur les rayonnements et le cancer (26 avril–15 mai 1999)
- Dr K. Kjaerheim, Service d'épidémiologie des cancers environnementaux (21–28 septembre 1998, 20–25 novembre 1999)
- Dr S.-J. Klug, Service d'identification et d'évaluation des cancérogènes (3 août–11 septembre 1998)
- Dr A. Konogorov, Service d'étude sur les rayonnements et le cancer (2–11 mars 1998)

- Dr V. Krjuchkov, Service d'étude sur les rayonnements et le cancer (11–22 octobre 1999)
- Dr B. Kuruvila, Service d'épidémiologie descriptive (27 septembre–27 octobre 1998)
- Dr I. Malakhova, Service d'étude sur les rayonnements et le cancer (2–11 mars 1998)
- Dr J. Manjer, Service d'études sur la nutrition et le cancer (26 octobre–16 décembre 1998)
- Dr N. Martin, Service d'épidémiologie descriptive (23–28 septembre 1999)
- Dr B. Mathew, Service d'épidémiologie descriptive (22–28 octobre 1998)
- Dr E. Matos, Service des études sur le terrain et d'intervention (22–26 février 1999)
- Dr P. Medhipour, Service d'épidémiologie génétique (13–27 janvier 1998)
- Dr K. Meguenni, Service d'épidémiologie descriptive (30 janvier–28 février 1999)
- Dr H. Møller, Service d'épidémiologie des cancers environnementaux (10–28 mai 1999)
- Dr C. Murta, Service des études sur le terrain et d'intervention (20 juin–31 août 1999)
- Mme S. Nambooz, Service d'épidémiologie descriptive (14 septembre–9 octobre 1998)
- Dr R. Ortiz, Service des études sur le terrain et d'intervention (11–31 janvier 1999)
- Dr M.A. Pajel-Calilung, Service d'épidémiologie descriptive (25–30 octobre 1998)
- Dr T. Partanen, Service d'épidémiologie des cancers environnementaux (17 octobre–16 novembre 1999)
- Dr F. Pellegrini, Service d'études sur la nutrition et le cancer, bourse "Mario Negri" (depuis le 11 octobre 1999)
- Dr M. Peluso, Service des facteurs endogènes de risque de cancer (22–26 juin 1998)
- Dr N.M. Quoc, Service d'épidémiologie descriptive (18–31 janvier 1999)
- Dr R. Rajkumar, Service d'épidémiologie descriptive (21 juin–11 juillet 1999)
- Dr J.W. Sellors, Service d'épidémiologie descriptive (5 septembre–5 octobre 1998)
- Dr J. Siemiatycki, Service d'épidémiologie des cancers environnementaux (25 février–6 mars 1998)
- Dr L. Simonato, Service d'épidémiologie des cancers environnementaux (plusieurs visites de courte durée)
- Mme S. Sriamporn, Service d'épidémiologie descriptive (25 juin–13 juillet 1998, 19–30 mars 1999, 16–28 septembre 1999)
- Dr P. Stattin, Service d'études sur la nutrition et le cancer (22 mars–1 avril 1999)
- Dr N. Stavridou, Service des facteurs endogènes de risque de cancer (15–19 mars 1999)
- Dr B.W. Stewart, Bureau du Directeur (29 novembre–10 décembre 1999)
- Professeur T. Suzuki, Service des facteurs endogènes de risque de cancer (14–29 septembre 1998)
- M. S. Tsolis, Service des facteurs endogènes de risque de cancer (15–19 mars 1999)
- Dr T. Tynes, Service d'épidémiologie des cancers environnementaux, bourse UICC/ICRETT (12 janvier–27 février 1998)
- Dr V. Vatanasapt, Service d'épidémiologie descriptive (23–28 septembre 1999)
- Dr H. Wabinga, Service d'épidémiologie descriptive (12–18 juin 1999)
- Dr G. Wessels, Service d'épidémiologie descriptive (8–12 juin 1998)
- Dr P. Wessman, Service d'étude sur les rayonnements et le cancer (2–12 novembre 1999)
- Dr S. Wiangnon, Service d'épidémiologie descriptive (23–28 septembre 1999)
- Dr A. Woodward, Service d'étude sur les rayonnements et le cancer (26 avril–7 mai 1999)
- M. G. Wright, Service d'identification et d'évaluation des cancérogènes (17–25 août 1999)
- Mme P. Yuenyao, Service d'épidémiologie descriptive (23–28 septembre 1999)

Stagiaires

- M. L. Alazay, Service d'étude des prédispositions génétiques au cancer (16 septembre–30 novembre 1999)
- M. D. Antos, Service des facteurs endogènes de risque de cancer (1 septembre–15 septembre 1999)
- Mme M.-C. Barioz, Service d'étude sur les étapes de la cancérogenèse (9–16 septembre 1999)
- Mme J. Bellon, Service d'étude sur les étapes de la cancérogenèse (20 avril–26 juin 1998)
- Mme J. Birraux, Service des interactions gènes-environnement (19 avril–25 juin 1999)

- Mme A. Boigontier, Service des mécanismes de la cancérogenèse (15 avril–30 juin 1998)
- Mme B. Bonnevey, Service d'épidémiologie pour la prévention du cancer (17 mai–4 juin 1999)
- Mme D. Bourouba, Service des facteurs viraux et héréditaires de la cancérogenèse (14 septembre–12 octobre 1998)
- M. J. Butler, Service d'épidémiologie des cancers environnementaux, Allocation de formation spéciale (6 avril–29 mai 1998)
- Mme M.-A. Cazalis, Service des mécanismes de la cancérogenèse (29 mars–14 mai 1999)
- Mme S. Chaduiron, Service d'étude sur les étapes de la cancérogenèse (19 avril–25 juin 1999)
- M. A. Cheng, Service des facteurs endogènes de risque de cancer (26 octobre–4 décembre 1998)
- Mme M. Cohen, Service d'épidémiologie pour la prévention du cancer (25 mai–23 août 1999)
- Mme E. Courtois, Service d'étude sur les étapes de la cancérogenèse (5–15 avril 1999)
- M. O. Dauwalder, Service d'épidémiologie pour la prévention du cancer (1–5 février 1999)
- M. B. Duroux, Service des interactions gènes-environnement, Animalerie (3–31 août 1998)
- M. M. El Aouadi, Service des interactions gènes-environnement, Animalerie (2 juillet–7 août 1998 et 26 juillet–23 août 1999)
- M. B. Fichot, Service d'étude sur les étapes de la cancérogenèse (20 avril–26 juin 1998)
- Mme M. Fournier, Service d'épidémiologie pour la prévention du cancer (14 avril–13 mai 1998)
- Mme N. Fournier, Service des facteurs viraux et héréditaires de la cancérogenèse (3 avril–30 juin 1999)
- M. S. Gabilly, Service d'étude sur les étapes de la cancérogenèse (19 avril–30 juillet 1999)
- M. F. Grapeloux, Service d'étude des prédispositions génétiques au cancer (30 mars–7 mai 1998)
- M. Y. Guy, Service des facteurs viraux et héréditaires de la cancérogenèse (8 juillet–8 septembre 1999)
- Mme R. Habib, Service d'étude sur les rayonnements et le cancer (22 novembre–17 décembre 1999)
- Mme M. Juban, Service des mécanismes de la cancérogenèse (1 juin–10 juillet 1998)
- Mme D. Kaczmarczyk, Service d'épidémiologie pour la prévention du cancer (2–20 mars 1998)
- Mme L. Khellas, Service d'épidémiologie pour la prévention du cancer (2–20 novembre 1998)
- Mme M. Ku, Service d'épidémiologie descriptive, Allocation de formation spéciale (4 juin–15 août 1998)
- Mme M. Leclakriangsak, Service des mécanismes de la cancérogenèse, bourse ICRETT (28 avril–30 juin 1998)
- M. T. Louat, Service des facteurs viraux et héréditaires de la cancérogenèse (1 février–30 juillet 1999)
- Mme C. Maddock, Service d'épidémiologie pour la prévention du cancer (15–19 mars 1999)
- M. G. Maire, Service des mécanismes de la cancérogenèse (14 juin–6 août 1999)
- M. L. Maritan, Service des interactions gènes-environnement (20 avril–26 juin 1998)
- M. C. Martire, Service des interactions gènes-environnement, Animalerie, Allocation de formation spéciale (23 juillet–28 août 1998)
- Mme C. Medina, Service des interactions gènes-environnement (6 janvier–31 mars 1998) (temps partiel)
- Dr E. Menet, Service d'étude des prédispositions génétiques au cancer (17–21 mai 1999)
- Dr N'Famousa Diane, Bourse de transfert technique, Service d'épidémiologie pour la prévention du cancer (13–janvier–3 avril 1998)
- Mme M. Palmer, Service d'épidémiologie des cancers environnementaux, Allocation de formation spéciale (2 juin–31 juillet 1998)
- Mme S. Parikh, Service d'épidémiologie des cancers environnementaux, Allocation de formation spéciale (18 octobre–26 novembre 1999)
- Mme G. Parnaud, Service des facteurs endogènes de risque de cancer, bourse de la Ligue Nationale contre le Cancer du Gers (11 janvier–5 février 1999)
- Mme A. Radda, Service des interactions gènes-environnement, Animalerie, Allocation de formation spéciale (5 juillet–4 septembre 1999)
- Mme N. Raymond, Service d'étude des prédispositions génétiques au cancer (17–21 mai 1999)
- M. L. Richiardi, Service d'épidémiologie des cancers environnementaux (12–16 avril 1999)
- Mme S. Ritou, Service des facteurs endogènes de risque de cancer (26 janvier–27 février 1998)

M. G. Rodrigo, Service des mécanismes de la cancérogenèse (6 avril–3 mai 1999)

Mme S. Salonen, Service d'épidémiologie descriptive (12–18 juillet 1999)

M. J. Schaeffer, Service d'étude sur les étapes de la cancérogenèse (19 avril–25 juin 1999)

Mme V.W. Setiawan, Service d'épidémiologie descriptive, Allocation de formation spéciale (1 juillet–24 septembre 1999)

Mme C.-J. Tsai, Service d'épidémiologie descriptive, Allocation de formation spéciale (1 juillet–23 septembre 1999)

Mme C. Verney, Service des mécanismes de la cancérogenèse (29 mars–14 mai 1999)

Mme A.C. Wong Te Fong, Service des mécanismes de la cancérogenèse (30 mars–7 mai 1998)

Annexe 5

ACCORDS DE RECHERCHE CONCLUS PAR LE CIRC AVEC DIVERSES INSTITUTIONS

1 janvier 1998–31 décembre 1999

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 (Viet Nam) (Registre du cancer de Hanoï)
DEP/87/02	Institut national de la Santé publique, Bamako (Mali) (Registre du cancer du Mali)
DEP/89/10	Département d'anatomo-pathologie, Université nationale de Trujillo (Pérou) (Registre du cancer de Trujillo)
DEP/91/04	Centre national d'anatomo-pathologie, Faculté de médecine, Université de Conakry (Guinée) (Registre du cancer de Conakry)
DEP/92/16	Registre rural du cancer de Barsi, Société rurale de recherche et d'aide sur le cancer d'Ashwini, Barsi (Inde) (Registre rural du cancer de Barsi)
DEP/93/03	Registre du cancer du Zimbabwe, Harare (Zimbabwe) (Registre du cancer du Zimbabwe)
DEP/93/08	Centre du cancer du nord, Groningue, Pays-Bas (Réseau européen de registres du cancer : programme des mini-bourses)
DEP/94/12	Faculté de médecine, Université Makerere, Kampala (Ouganda) (Registre du cancer de Kampala)
DEP/95/01	Centre hospitalier universitaire de Treichville, Abidjan (Côte d'Ivoire) (Mise en place d'un registre du cancer au sein de la population à Abidjan)
DEP/95/06	<i>Christian Fellowship Community Health Centre</i> , Ambilikkai, Tamil Nadu (India) (Informatisation du registre du cancer dans la population à Ambilikkai pour la surveillance des opérations de lutte)
DEP/95/18	Centre hospitalier et universitaire de Brazzaville (Congo) (Registre du cancer de Brazzaville)
DEP/96/20	<i>National Cancer Committee</i> , Hôpital Queen Elisabeth, Blantyre (Malawi) (Enregistrement du cancer pour la ville et le département de Blantyre)
DEP/97/01	<i>Chittaranjan National Cancer Institute</i> , Calcutta (Inde) (Mise en place d'un registre du cancer dans la population du Grand Calcutta)
DEP/97/03	Faculté des sciences de la santé, Université de Niamey (Niger) (Registre du cancer du Niger)
DEP/97/06	Centre du cancer, Limbourg (Pays-Bas) (Etude des registres européens du cancer)
DEP/98/03	Centre médical chrétien du Kilimanjaro, Moshi (Tanzanie) (Enregistrement du cancer dans les districts de Moshi et de Hai dans la région du Kilimanjaro)
DEP/98/05	Faculté de médecine et de pharmacie, Université d'Aden, Aden (Yémen) (Mise en place d'un registre du cancer dans la population à Aden)
DEP/98/06	<i>University College Hospital</i> , Département d'Anatomo-pathologie, Ibadan (Nigeria) (Enregistrement du cancer à Ibadan)

- DEP/98/07 Hôpital de Clinicas, Unité d'oncologie, La Paz (Bolivie)
(Enregistrement du cancer à La Paz)
- DEP/98/08 Registre du cancer du Zimbabwe (Département de médecine communautaire), Université de Zimbabwe, Harare (Zimbabwe)
(Registre du cancer du Zimbabwe)
- DEP/98/11 Société indienne contre le cancer, Bombay (Inde)
(Informatisation des données d'incidence du registre du cancer de Bombay, 1976–90)
- DEP/99/01 Registre des tumeurs, Buenos Aires (Argentine)
(Registre du cancer de la province méridionale de Buenos Aires)
- DEP/99/05 Centre Syfed Ouagadougou, Ouagadougou (Burkina Faso)
(Registre du cancer de Ouagadougou)
- DEP/99/09 *SEER Program, National Cancer Institute, Bethesda, EUA*
(*International Classification of Diseases for Oncology – Draft Third Edition*)
- DEP/99/18 Institut du cancer, Faculté de médecine, Téhéran (Iran)
(Développement de l'enregistrement du cancer en Iran)
- DEP/99/19 Faculté des sciences de la santé, Université Moi, Eldoret (Kenya)
(Enregistrement du cancer pour le district de Uasin Gishu du Kenya)

Etudes d'incidence

- DEP/96/04 Institut d'hématologie, Minsk (Biélorus)
(Etude de l'incidence de la leucémie/lymphome chez l'enfant en Europe)
- DEP/96/05 Département d'épidémiologie et de lutte contre le cancer, Centre national d'oncologie, Sofia (Bulgarie)
(Etude de l'incidence de la leucémie/lymphome chez l'enfant en Europe)
- DEP/96/06 Registre national du cancer, Brno (République tchèque)
(Etude de l'incidence de la leucémie/lymphome chez l'enfant en Europe)
- DEP/96/07 Département de pédiatrie, Institut national de pédiatrie, Faculté de médecine Semmelweis, Budapest (Hongrie)
(Etude de l'incidence de la leucémie/lymphome chez l'enfant en Europe)
- DEP/96/08 Registre du cancer de Lettonie, Riga (Lettonie)
(Etude de l'incidence de la leucémie/lymphome chez l'enfant en Europe)
- DEP/96/09 Centre oncologique lituanien, Vilnius (Lituanie)
(Etude de l'incidence de la leucémie/lymphome chez l'enfant en Europe)
- DEP/96/10 Registre polonais du cancer, Centre du cancer Maria-Sklodowska-Curie, Varsovie (Pologne)
(Etude de l'incidence de la leucémie/lymphome chez l'enfant en Europe)
- DEP/96/11 Institut d'hygiène et de santé publique, Bucarest (Roumanie)
(Etude de l'incidence de la leucémie/lymphome chez l'enfant en Europe)
- DEP/96/12 Institut de recherche en hématologie pédiatrique, Moscou (Fédération de Russie)
(Etude de l'incidence de la leucémie/lymphome chez l'enfant en Europe)
- DEP/96/13 Institut de recherche sur le cancer, Bratislava (République slovaque)
(Etude de l'incidence de la leucémie/lymphome chez l'enfant en Europe)
- DEP/96/16 Registre du cancer de Slovénie, Institut d'oncologie, Ljubljana (Slovénie)
(Etude de l'incidence de la leucémie/lymphome chez l'enfant en Europe)
- DEP/96/18 Registre estonien du cancer, Institut de médecine expérimentale et clinique, Tallinn (Estonie)
(Etude de l'incidence de la leucémie/lymphome chez l'enfant en Europe)
- DEP/96/19 Institut de recherches oncologiques Petrov, St Petersburg (Fédération de Russie)
(Etude de l'incidence de la leucémie/lymphome chez l'enfant en Europe)
- DEP/96/24 Institut Kyiv d'hématologie et de transfusion sanguine, Kiev (Ukraine)
(Etude de l'incidence de la leucémie/lymphome chez l'enfant en Europe)

- DEP/97/05 Département d'épidémiologie médicale, Institut Karolinska, Stockholm (Suède)
(Cancer imputables aux facteurs génésiques, à l'obésité et au manque d'exercice physique dans l'Union européenne)
- DEP/97/08 *Department of Community Medicine, University of Cambridge, Cambridge (RU)*
(Proportion de cancers imputables aux facteurs génétiques dans les pays européens)

Etudes de la survie des cancéreux

- DEP/99/02 *Indian Cancer Society, Bombay (Inde)*
(Survie spécifique par stade de développement tumoral des cas incidents de cancer à Mumbai)
- DEP/99/03 *Cancer Institute (WIA), Madras (Inde)*
(Survie spécifique par stade de développement tumoral des cas incidents de cancer à Madras)
- DEP/99/04 Institut national d'oncologie et de radiobiologie, La Havane (Cuba)
(Survie spécifique par stade de développement tumoral des cas incidents de cancer à Cuba)
- DEP/99/07 Unité du cancer, Faculté de médecine, Khon Kaen (Thaïlande)
(Survie spécifique par stade de développement tumoral des cas incidents de cancer de 1993–97 à Khon Kaen)
- DEP/99/08 Département de médecine communautaire, professionnelle et familiale, Faculté de médecine, Singapour (République de Singapour)
(Estimation des taux de survie au sein de la population pour les cancers en République de Singapour)
- DEP/99/17 Registre du cancer de Kampala, Faculté de médecine de l'Université Makerere, Kampala (Ouganda)
(Estimation de la survie des cancéreux au sein de la population à Kampala)

Etudes sur le cancer du sein

- ECP/97/02 Registre des cancers d'Appenzell-Ligue du cancer de St Gall, St Gall (Suisse)
(Etude cas-témoins de certains deuxièmes cancers à la suite d'un cancer du sein. Influence du tamoxifène et d'autres modes de traitement)
- DEP/98/02 Registre du cancer de Rizal, Manille (Philippines)
(Dépistage du cancer du sein aux Philippines : suivi à long terme)
- VHC/98/01 Hôpital cantonal universitaire de Genève, Genève (Suisse)
(Evaluation de la contribution de *BRCA1* and *BRCA2* dans les agrégations familiales du cancer du sein. Rôle possible d'un troisième gène)

Etudes sur le cancer du col utérin

- DEP/95/05 Centre régional du cancer, Trivandrum, Kerala (Inde)
(Evaluation de l'examen visuel sans aide, de la cervicoscopie et du frottis dans le dépistage du cancer du col)
- DEP/95/22 Registre du cancer de Hanoï, Centre hospitalier de Hanoï (Viet Nam)
(Prévalence de l'infection à VPH)
- FIS/96/01 Centre de recherche sur le cancer 'Maes-Heller', Lima (Pérou)
(Etude cas-témoins multicentrique du VPH et du cancer du col utérin)
- FIS/96/02 Département de médecine préventive, Faculté de médecine préventive, São Paulo (Brésil)
(Etude de suivi pour évaluer le rôle du virus du papillome humain dans l'étiologie de la néoplasie cervicale)
- FIS/97/01 Registre des tumeurs d'Alger, Institut national de santé publique, Alger (Algérie)
(Etude cas-témoins multicentrique sur le virus du papillome humain et le cancer du col utérin)

- FIS/97/09 Institut national de santé publique, Cuernavaca, Morelos (Mexique)
(Prévalence de l'infection à VPH)
- FIS/97/10 Institut national du cancer, Bangkok (Thaïlande)
(Prévalence de l'infection à VPH)
- DEP/98/09 *Chittaranjan National Cancer Institute*, Calcutta (Inde)
(Inspection comparative de l'acide acétique, de la cytologie et du test de recherche du VPH dans la détection précoce des pré-cancers du col utérin à Calcutta)
- FIS/98/01 *Children's Hospital and Regional Medical Center*, Seattle (EUA)
(Etude du virus herpès simplex –2 comme co-facteur du virus du papillome humain dans l'étiologie du cancer du col)
- FIS/98/03 Institut d'oncologie 'Angel H. Roffo', Buenos Aires (Argentine)
(Prévalence de l'infection à VPH)
- FIS/98/04 Centre de laboratoires de lutte contre les maladies, Winnipeg (Canada)
(Etude de *Chlamydia trachomatis* comme co-facteur du virus du papillome humain dans l'étiologie du cancer du col)
- FIS/99/03 Université d'Ibadan, Faculté de médecine, Ibadan (Nigeria)
(Prévalence de l'infection à VPH)
- FIS/99/11 Département de pathologie, Hôpital de l'université libre d'Amsterdam (Pays-Bas)
(Etude cas-témoins multicentrique sur le rôle du VPH dans l'étiologie du cancer du col)
- DEP/99/11 *Aswini Cancer Relief and Research Society, Tata Memorial Centre*, Barsi (Inde)
(Evaluation de l'efficacité comparative de l'inspection visuelle avec acide acétique, la cytologie et le test de recherche du VPH dans la prévention du cancer du col)
- DEP/99/12 *Tata Memorial Centre*, Bombay (Inde)
(Evaluation de l'efficacité comparative de l'inspection visuelle avec acide acétique, la cytologie et le test de recherche du VPH dans la prévention du cancer du col)
- DEP/99/13 *Christian Fellowship Community Health Centre*, Ambillikai (Inde)
(Evaluation de l'efficacité comparative de l'inspection visuelle avec acide acétique, la cytologie et le test de recherche du VPH dans la prévention du cancer du col)
- DEP/99/14 *Chittaranjan National Cancer Institute*, Calcutta (Inde)
(Evaluation de l'efficacité comparative de l'inspection visuelle avec acide acétique, la cytologie et le test de recherche du VPH dans la prévention du cancer du col)
- DEP/99/15 *Regional Cancer Centre*, Trivandrum, Kerala (Inde)
(Evaluation de l'efficacité comparative de l'inspection visuelle avec acide acétique, la cytologie et le test de recherche du VPH dans la prévention du cancer du col)

Etudes sur le cancer du foie

- FIS/87/01 Institut national du cancer, Bangkok (Thaïlande)
(Etude de cohorte des porteurs de l'AgHBs à Bangkok)
- GHIS/97/02 Laboratoires du MRC, Fajara (Gambie)
(Epidémiologie des facteurs viraux, environnementaux et génétiques dans le carcinome hépatocellulaire : une étude cas-témoins en Gambie)
- GHIS/97/03 Université de Leeds, *Molecular Epidemiology Unit, Research School of Medicine*, Leeds (RU)
(Carcinome hépatocellulaire : une étude cas-témoins en Gambie)
- GHIS/98/01 Laboratoires du MRC, Fajara (Gambie)
(Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie)
- DEP/99/06 Institut du cancer du foie de Qidong, Jiangsu (Chine)
(Exposition à l'aflatoxine et cancer du foie en Chine)
- DEP/99/16 *Molecular Epidemiology Unit, Research School of Medicine*, Université de Leeds (RU)
(Exposition à l'aflatoxine et cancer du foie en Chine)

Etudes sur les cancers des voies gastro-intestinales

- FIS/90/12 Centre de lutte contre le cancer, San Cristobal (Venezuela)
(Etiologie et prévention du cancer de l'estomac au Venezuela)
- FIS/93/02 Institut d'études sanitaires, San José (Costa Rica)
(Etiologie et prévention du cancer de l'estomac au Venezuela)
- FIS/93/04 1er département de médecine interne, Faculté de médecine, Université de Tokyo (Japon)
(Taux de pepsinogène sérique et lésions précancéreuses de l'estomac)
- DEP/95/23 Registre du cancer de Hanoï, Hôpital du cancer de Hanoï (Viet Nam)
(Précision des tests de recherche d'anticorps dirigés contre *Helicobacter pylori*)
- FIS/96/03 Département de gastroentérologie, Compagnie hospitalière St Jean Baptiste de Turin, Turin (Italie)
(Analyses sérologiques sur l'association entre *H. pylori* Cag A-positif et cancer gastrique)
- FIS/99/04 Institut national du cancer, Bogota (Colombie)
(Enquête de prévalence de *Helicobacter pylori*)
- FIS/99/06 Faculté de médecine, Département de médecine, Harare (Zimbabwe)
(Enquête de prévalence de *Helicobacter pylori*)
- FIS/99/07 Registre du cancer de La Paz (Bolivie)
(Enquête de prévalence de *Helicobacter pylori*)
- FIS/99/08 Institut national de la Santé publique, Cuernavaca, Morelos (Mexique)
(Enquête de prévalence de *Helicobacter pylori*)
- FIS/99/09 Laboratoire de recherche bactériologique, Faculté de médecine, Belo Horizonte (Brésil)
(Enquête de prévalence de *Helicobacter pylori*)
- FIS/99/10 Institut costaricien de recherche et de formation en nutrition et santé, Tres Rios (Costa Rica)
(Enquête de prévalence de *Helicobacter pylori*)

Etudes des tumeurs cérébrales

- RCA/98/05 *Cancer Control Information Centre, NSW Cancer Council, Kings Cross (Australie)*
(Etude de faisabilité de l'étude cas-témoins collective internationale des tumeurs cérébrales chez l'adulte)
- RCA/98/06 Centre allemand de recherche sur le cancer, Heidelberg (Allemagne)
(Etude de faisabilité de l'étude cas-témoins collective internationale des tumeurs cérébrales chez l'adulte)
- RCA/98/07 *LRF Centre for Cancer Epidemiology, Leeds (RU)*
(Etude de faisabilité de l'étude cas-témoins collective internationale des tumeurs cérébrales chez l'adulte)
- RCA/98/08 Centre médical d'Orebro, Département d'oncologie, Orebro (Suède)
(Etude de faisabilité de l'étude cas-témoins collective internationale des tumeurs cérébrales chez l'adulte)
- RCA/98/09 Institut Armand Frappier, Laval-les-Rapides (Canada)
(Etude de faisabilité de l'étude cas-témoins collective internationale des tumeurs cérébrales chez l'adulte)
- RCA/98/10 Centre médical Chain Sheba, Tel-Hashomer (Israel)
(Etude de faisabilité de l'étude cas-témoins collective internationale des tumeurs cérébrales chez l'adulte)
- RCA/98/11 Hôpital national Saint-Maurice, Saint Maurice (France)
(Etude de faisabilité de l'étude cas-témoins collective internationale des tumeurs cérébrales chez l'adulte)
- RCA/98/12 Institut de médecine du travail, Lyon (France)
(Etude de faisabilité de l'étude cas-témoins collective internationale des tumeurs cérébrales chez l'adulte)

- RCA/98/13 *Wellington School of Medicine, Université d'Otago, Wellington (Nouvelle-Zélande)*
(Etude de faisabilité de l'étude cas-témoins collective internationale des tumeurs cérébrales chez l'adulte)
- RCA/98/14 *Institut supérieur de la Santé, Laboratoire d'hygiène du milieu, Rome (Italie)*
(Etude de faisabilité de l'étude cas-témoins collective internationale des tumeurs cérébrales chez l'adulte)
- MPA/99/01 *Université des sciences médicales de Téhéran (Iran)*
(Aspects génétiques des tumeurs cérébrales en République islamique d'Iran)
- MPA/99/02 *Institut Ludwig Boltzmann de neurobiologie clinique, Vienne (Autriche)*
(Altérations génétiques dans les gliomes malins)
- MPA/99/03 *Institut de neuropathologie, Hôpital universitaire d'Essen, Essen (Allemagne)*
(Altérations génétiques dans les gliomes malins)
- RCA/99/01 *University of Leeds, Paediatric Epidemiology Group, Leeds (RU)*
(Développement du système CAPI pour l'étude INTERPHONE)

Etudes du cancer de la cavité buccale

- DEP/95/09 *Regional Cancer Center, Trivandrum (Inde)*
(Evaluation de la chimioprévention du cancer buccal)
- DEP/95/10 *Regional Cancer Centre, Trivandrum (Inde)*
(Dépistage du cancer buccal par examen de la bouche dans le Kerala)
- FIS/95/03 *Regional Cancer Centre, Trivandrum (Inde)*
(Etude cas-témoins multicentrique sur le cancer buccal et le VPH)
- FIS/95/04 *Kidwai Memorial Institute of Oncology, Bangalore (Inde)*
(Etude cas-témoins multicentrique sur le cancer buccal et le VPH)
- FIS/95/07 *Regional Cancer Centre, Madras (Inde)*
(Etude cas-témoins multicentrique sur le cancer buccal et le VPH)
- FIS/97/02 *Centre du cancer et Institut M. Sklodowska-Curie, Varsovie (Pologne)*
(Etude cas-témoins multicentrique sur le cancer buccal et le VPH)
- FIS/97/03 *Institut de recherche pharmacologique 'Mario Negri', Milan (Italie)*
(Etude cas-témoins multicentrique sur le cancer buccal et le VPH)
- FIS/97/04 *Hôpital de l'université libre d'Amsterdam, Amsterdam (Pays-Bas)*
(Etude cas-témoins multicentrique sur le cancer buccal et le VPH)
- FIS/97/05 *Université de Séville, Séville (Espagne)*
(Etude cas-témoins multicentrique sur le cancer buccal et le VPH)
- FIS/97/06 *Centre de recherche Toombak et Campagne contre le cancer buccal, Khartoum (Soudan)*
(Etude cas-témoins multicentrique sur le cancer buccal et le VPH)
- FIS/97/07 *Groupe d'oncologie clinique coopératif du Nord-Est, Aviano (Italie)*
(Etude cas-témoins multicentrique sur le cancer buccal et le VPH)
- FIS/97/08 *Cancer Institute (W.I.A.), Chennai, Madras (Inde)*
(Etude cas-témoins multicentrique sur le cancer buccal et le VPH)
- DEP/98/10 *Regional Cancer Center, Trivandrum (Inde)*
(Instabilité microsatellitaire dans le cancer buccal en Inde)
- FIS/98/02 *Institut catalan d'oncologie, L'Hospitalet, Barcelone (Espagne)*
(Etude cas-témoins multicentrique sur le cancer buccal et le VPH)
- FIS/98/05 *Fondation universitaire de gastroentérologie du Rio Grande, Porto Alegre (Brésil)*
(Enquête de prévalence de *Helicobacter pylori*)
- FIS/99/01 *Centre allemand de recherche sur le cancer, Heidelberg (Allemagne)*
(Etude cas-témoins multicentrique sur le cancer buccal et le VPH)
- FIS/99/02 *Registre du cancer de Grenade, Grenade (Espagne)*
(Etude cas-témoins multicentrique sur le cancer buccal et le VPH)

- FIS/99/05 *University of Belfast, Department of Epidemiology and Public Health, Belfast (RU)*
(Etude cas-témoins multicentrique sur le cancer buccal et le VPH)

Etudes des sarcomes des tissus mous et des lymphomes

- DEP/93/02 Centre oncologique de Ho Chi Minh Ville (Viet Nam)
(Etudes cas-témoins du sarcome des tissus mous et du lymphome non hodgkinien dans le sud du Viet Nam)
- DEP/93/06 Comité 10-80, Hanoi (Viet Nam)
(Etudes cas-témoins du sarcome des tissus mous et du lymphome non hodgkinien au Viet Nam : estimation de l'indice d'exposition)
- ECE/99/11 Institut de médecine du travail, Cagliari (Italie)
(Etude cas-témoins multicentrique des lymphomes)
- ECE/99/12 Centre allemand de recherche sur le cancer, Division d'épidémiologie, Heidelberg (Allemagne)
(Etude cas-témoins multicentrique des lymphomes)
- ECE/99/13 *University College Dublin, Department of Public Health, Dublin (Irlande)*
(Etude cas-témoins multicentrique des lymphomes)
- ECE/99/14 Université de Turin, Unité d'épidémiologie du cancer, Turin (Italie)
(Etude cas-témoins multicentrique des lymphomes)
- ECE/99/15 Institut d'oncologie, Barcelone (Espagne)
(Etude cas-témoins multicentrique des lymphomes)

Cancers des voies respiratoires

- ECE/96/05 *Dow Medical College, Karachi (Pakistan)*
(Etude cas-témoins des facteurs de risque environnementaux de cancer du poumon à Karachi)
- ECE/99/01 *London School of Hygiene and Tropical Medicine, Environmental Epidemiology Unit, Londres (RU)*
(Facteurs de risque génétiques, infectieux et liés au mode de vie derrière deux cancers en augmentation en Europe centrale)
- ECE/99/02 Hôpital universitaire, Département d'anatomo-pathologie, Amsterdam (Pays-Bas)
(Facteurs de risque génétiques, infectieux et liés au mode de vie derrière deux cancers en augmentation en Europe centrale)
- ECE/99/03 Département de médecine du travail, Institut sanitaire d'état spécialisé, Banska Bystrica (Slovaquie)
(Facteurs de risque génétiques, infectieux et liés au mode de vie derrière deux cancers en augmentation en Europe centrale)
- ECE/99/04 Département de médecine du travail, Institut d'hygiène, santé publique, service et gestion sanitaires, Bucarest (Roumanie)
(Facteurs de risque génétiques, infectieux et liés au mode de vie derrière deux cancers en augmentation en Europe centrale)
- ECE/99/05 Centre du cancer Maria Sklodowska-Curie et Institut d'oncologie, Varsovie (Pologne)
(Facteurs de risque génétiques, infectieux et liés au mode de vie derrière deux cancers en augmentation en Europe centrale)
- ECE/99/06 Centre de Santé publique national J. Fodor, NIEH, Budapest (Hongrie)
(Facteurs de risque génétiques, infectieux et liés au mode de vie derrière deux cancers en augmentation en Europe centrale)
- ECE/99/07 Institut Nofer de médecine du travail, Lodz (Pologne)
(Facteurs de risque génétiques, infectieux et liés au mode de vie derrière deux cancers en augmentation en Europe centrale)

- ECE/99/08 Institut de cancérogénèse, Moscou (Fédération de Russie)
(Facteurs de risque génétiques, infectieux et liés au mode de vie derrière deux cancers en augmentation en Europe centrale)
- ECE/99/09 Institut d'oncologie et de radiobiologie, La Havane (Cuba)
(Facteurs environnementaux de cancer du larynx)
- ECE/99/10 Institut de médecine tropicale, Université de São Paulo (Brésil)
(Facteurs de risque environnementaux de cancer du larynx dans les pays d'Amérique du sud)

Autres localisations anatomiques

- DEP/96/02 Institut ougandais du cancer, Hôpital Mulago, Kampala (Ouganda)
(Epidémiologie, morphologie et virologie des lymphomes associés au VIH en Ouganda)
- DEP/96/15 Laboratoire d'immunologie cellulaire et tissulaire, URA-CNRS 625, Bobigny (France)
(Aspects morphologiques, immunologiques, virologiques et moléculaires génétiques des lymphomes associés au VIH en Ouganda)
- DEP/98/01 Association Naturalia et Biologia, Paris (France)
(Etude sur les aspects morphologiques, immunologiques, virologiques et moléculaires génétiques des lymphomes associés au VIH en Ouganda)
- NTR/98/05 Institut d'oncologie et de radiobiologie, La Havane (Cuba)
(Etude cas-témoins sur le cancer de la prostate à Cuba)
- NTR/98/06 Institut de recherche épidémiologique et clinique, Mataró (Espagne)
(Etude cas-témoins sur le cancer de la prostate à Cuba)

Etudes sur les cancers professionnels

- AEP/93/33 *Hospital Cancer Registry, Tata Memorial Hospital, Bombay (Inde)*
(Etude cas-témoins sur les associations entre les expositions professionnelles et néoplasmes du poumon et du système lymphatique et hématopoïétique)
- AEP/94/09 *Cancer Institute, Adyar, Madras (Inde)*
(Etude cas-témoins sur les associations entre les expositions professionnelles et néoplasmes du poumon et du système lymphatique et hématopoïétique)
- ECE/96/06 Institut de médecine du travail, Solna (Suède)
(Etude cas-témoins du cancer du poumon dans la sous-cohorte laine de roche/de laitier de l'étude du CIRC sur les FMA)
- ECE/96/08 Société danoise du cancer, Copenhague (Danemark)
(Etude cas-témoins du cancer du poumon dans la sous-cohorte laine de roche/de laitier de l'étude du CIRC sur les FMA)
- ECE/96/09 Registre norvégien du cancer, Oslo (Norvège)
(Etude cas-témoins du cancer du poumon dans la sous-cohorte laine de roche/de laitier de l'étude du CIRC sur les FMA)
- ECE/96/10 Institut de médecine du travail, Edimbourg (RU)
(Etude cas-témoins du cancer du poumon dans la sous-cohorte laine de roche/de laitier de l'étude du CIRC sur les FMA)
- ECE/96/11 Registre slovène du cancer, Institut d'oncologie, Ljubljana (Slovénie)
(Fin du suivi de l'étude de cohorte des mineurs de mercure d'Idrja)
- ECE/97/01 Université de Leeds, Leeds (RU)
(Recueil et analyse des données sur les cancers professionnels chez les femmes au Royaume-Uni)
- ECE/97/02 Institut municipal d'études médicales, Barcelone (Espagne)
(Analyse des données sur les cancers professionnels chez les femmes en Europe)

ECE/97/04	Institut de médecine du travail, Lodz (Pologne) (Etude cas-témoins multicentrique des facteurs de risque professionnels et environnementaux de cancer du poumon en Europe centrale et de l'Est)
ECP/97/01	Laboratoire de microbiologie, Faculté de pharmacie, Marseille (France) (Evaluation des expositions dans les laboratoires de recherche biologique)
ECP/97/03	Institut du cancer des Pays-Bas, Amsterdam (Pays-Bas) (Etude internationale du risque de cancer chez les travailleurs de recherche biologique en Europe : évaluation du niveau de l'exposition)
ECP/97/04	Institut national de recherche sur le cancer, Gênes (Italie) (Etude internationale du risque de cancer chez les travailleurs de recherche biologique en Europe : évaluation du niveau de l'exposition)
ECE/98/01	<i>London School of Hygiene and Tropical Medicine</i> , Londres (RU) (Profession, environnement et cancer du poumon en Europe centrale et de l'Est)
ECE/98/02	Centre du cancer Maria Sklodowska-Curie et Institut d'oncologie, Varsovie (Pologne) (Profession, environnement et cancer du poumon en Europe centrale et de l'Est)
ECE/98/03	Centre national de Santé publique J. Fodor, Budapest (Hongrie) (Profession, environnement et cancer du poumon en Europe centrale et de l'Est)
ECE/98/04	Institut Nofer de médecine du travail, Lodz (Pologne) (Profession, environnement et cancer du poumon en Europe centrale et de l'Est)
ECE/98/05	Institut d'hygiène, santé publique, service et gestion sanitaires, Bucarest (Roumanie) (Profession, environnement et cancer du poumon en Europe centrale et de l'Est)
ECE/98/06	Institut de cancérogenèse, Moscou (Russie) (Profession, environnement et cancer du poumon en Europe centrale et de l'Est)
ECE/98/07	Institut sanitaire d'état spécialisé, Banská Bystrica (Slovaquie) (Profession, environnement et cancer du poumon en Europe centrale et de l'Est)
ECE/98/08	Faculté de santé publique, São Paulo (Brésil) (Facteurs professionnels de cancer du larynx)
ECE/98/09	Fondation Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro (Brésil) (Facteurs professionnels de cancer du larynx)
ECE/98/10	Faculté de médecine, Université fédérale de Pelotas (Brésil) (Facteurs professionnels de cancer du larynx)
ECE/98/11	Institut d'oncologie Angel H. Roffo, Buenos Aires (Argentine) (Facteurs professionnels de cancer du larynx)
ECE/98/13	Institut municipal d'études médicales, Barcelone (Espagne) (Facteurs professionnels de cancer du larynx)
ECE/98/14	Institut de médecine du travail, Helsinki (Finlande) (Evaluation de l'exposition pour l'étude internationale du risque de cancer chez les travailleurs de l'asphalte)
ECE/98/18	Fondation de radiothérapie du Rio Grande do Sul, Porto Alegre (Brésil) (Facteurs professionnels de cancer du larynx)
ECP/98/01	Institut national de recherche sur le cancer, Gênes (Italie) (Etude internationale du risque de cancer chez les travailleurs des laboratoires de recherche biologique en Europe : poursuite de la validation de l'exposition)
ECE/99/16	Faculté de médecine de l'université Palacky, Olomouc (République tchèque) (Faisabilité d'une étude épidémiologique des gaz d'échappement des moteurs diesel en Europe centrale et dans la Communauté des Etats indépendants)
ECE/99/17	Institut de médecine expérimentale et clinique, Tallinn (Estonie) (Faisabilité d'une étude épidémiologique des gaz d'échappement des moteurs diesel en Europe centrale et dans la Communauté des Etats indépendants)

- ECE/99/18 Institut national d'hygiène du milieu, Budapest (Hongrie)
(Faisabilité d'une étude épidémiologique des gaz d'échappement des moteurs diesel en Europe centrale et dans la Communauté des Etats indépendants)
- ECE/99/19 Institut de médecine du travail et d'hygiène du milieu, Riga (Lettonie)
(Faisabilité d'une étude épidémiologique des gaz d'échappement des moteurs diesel en Europe centrale et dans la Communauté des Etats indépendants)
- ECE/99/20 Université médicale de Kaunas (Lituanie)
(Faisabilité d'une étude épidémiologique des gaz d'échappement des moteurs diesel en Europe centrale et dans la Communauté des Etats indépendants)
- ECE/99/21 Institut de médecine du travail, Lodz (Pologne)
(Faisabilité d'une étude épidémiologique des gaz d'échappement des moteurs diesel en Europe centrale et dans la Communauté des Etats indépendants)
- ECE/99/22 Institut de cancérogenèse, Moscou (Fédération de Russie)
(Faisabilité d'une étude épidémiologique des gaz d'échappement des moteurs diesel en Europe centrale et dans la Communauté des Etats indépendants)
- ECE/99/23 Institut sanitaire d'Etat spécialisé, Banská Bystrica (Slovaquie)
(Faisabilité d'une étude épidémiologique des gaz d'échappement des moteurs diesel en Europe centrale et dans la Communauté des Etats indépendants)
- ECE/99/24 Institut de Santé publique, Ljubljana (Slovénie)
(Faisabilité d'une étude épidémiologique des gaz d'échappement des moteurs diesel en Europe centrale et dans la Communauté des Etats indépendants)
- ECE/99/25 Institut du cancer Masaryk, Brno (République tchèque)
(Etude pilote de la faisabilité du recrutement de cas de cancer du rein et du poumon, en conjonction avec l'étude cas-témoins multicentrique en cours sur les facteurs de risque de cancer professionnels en Europe centrale et de l'Est)
- ECE/99/26 Faculté de médecine de l'Université Palacky, Département de médecine préventive, Olomouc (République tchèque)
(Etude pilote de la faisabilité du recrutement de cas de cancer du rein et du poumon, en conjonction avec l'étude cas-témoins multicentrique en cours sur les facteurs de risque de cancer professionnels en Europe centrale et de l'Est)
- ECE/99/27 Institut d'hygiène et d'épidémiologie, 1ère Faculté de médecine, Prague (République tchèque)
(Etude pilote de la faisabilité du recrutement de cas de cancer du rein et du poumon, en conjonction avec l'étude cas-témoins multicentrique en cours sur les facteurs de risque de cancer professionnels en Europe centrale et de l'Est)

Études sur la nutrition et le cancer

- 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, de la planification et de l'ordre, Gouvernement de Navarre, Pampelune (Espagne)
(Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
- AEP/93/04 Administration sanitaire de Guipuzcoa, St 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 Santé publique, Oviedo (Espagne)
(Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)

AEP/93/09	<i>Imperial Cancer Research Fund, Cancer Epidemiology Unit, Radcliffe Infirmary, Oxford (RU)</i> (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 (Grèce) (Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
AEP/93/12	Département d'épidémiologie, Université d'Utrecht (Pays-Bas) (Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
AEP/93/13	Département d'épidémiologie, Institut national de la Santé publique et de la Protection de l'environnement (RIVM), Bilthoven (Pays-Bas) (Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
AEP/93/14	Unité de recherche en épidémiologie du cancer (U.351), Institut national de la Santé et de la Recherche médicale (INSERM), Institut Gustave Roussy, Villejuif (France) (Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
AEP/93/15	Département d'épidémiologie, Institut national pour la Recherche et le 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 de sciences biomédicales et d'oncologie humaine, Université de Turin (Italie) (Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
AEP/93/20	Unité d'épidémiologie, Centre d'oncologie préventive, Florence (Italie) (Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
NTR/95/01	Etude de Malmö sur l'alimentation et le cancer, Malmö (Suède) (Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
NTR/96/01	Unité d'épidémiologie médicale, Institut allemand de nutrition humaine, Potsdam-Rehbrücke (Allemagne) (Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
NTR/96/02	Département de médecine communautaire, Université de Cambridge, Cambridge (RU) (Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
NTR/96/03	Institut de recherche en épidémiologie du cancer (U.351), Institut Gustave Roussy, Villejuif (France) (Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
NTR/96/04	Division d'épidémiologie du cancer, Société danoise du cancer, Copenhague (Danemark) (Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
DEP/97/09	Institut du Cancer Benm vien, Hanoï (Viet Nam) (Rôle de l'alimentation et de <i>Helicobacter pylori</i> dans le cancer gastrique à Hanoï)
NTR/97/02	Service de biochimie, Hôpital de l'Antiquaille, Hospices civils de Lyon (France) (Analyses biochimiques des taux sériques de facteurs hormonaux peptidiques)
NTR/97/03	Département de recherche nutritionnelle, Université d'Umeå (Suède) (Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
NTR/97/04	Département de médecine clinique et expérimentale, Université de Naples (Italie) (Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition)
DEP/98/12	Unité du cancer, Comité du cancer, Faculté de médecine, Khon Kaen (Thaïlande) (Rôle de l'alimentation et de <i>Helicobacter pylori</i> dans le cancer gastrique à Khon Kaen)
NTR/98/01	Laboratoire central de biochimie, Hôpital de l'Antiquaille, Lyon (France) (Analyses biochimiques des taux sériques de facteurs hormonaux peptidiques)
NTR/98/02	Hôpital de l'Antiquaille, Lyon (France) (Mise au point d'un laboratoire d'analyses – installation)

- NTR/98/03 Hôpital de l'Antiquaille, Lyon (France)
(Dosages d'insuline, IGF-1, IGFBP-1 et IGFBP-3)
- NTR/98/04 Département de médecine nucléaire, Institut national pour l'étude et la guérison des tumeurs, Milan (Italie)
(Nutrition, profils hormonaux endogènes et risques de cancer)
- NTR/99/01 Hospices civils de Lyon, Lyon (France)
(Analyses biochimiques de vitamines et autres marqueurs biologiques de l'équilibre antioxydatif cellulaire et plasmatique)
- NTR/99/02 *Dunn Human Nutrition Unit, Medical Research Council, Cambridge* (RU)
(Analyses de laboratoire de l'azote dans les échantillons d'urine recueillis dans le cadre de l'étude EPIC)
- NTR/99/03 Université de Naples, Département de médecine clinique et expérimentale, Naples (Italie)
(Etude prospective européenne sur les cardiopathies ischémiques et la nutrition)
- NTR/99/04 Institut allemand de recherche sur la nutrition, Bergholz-Rehbrücke (Allemagne)
(Etude prospective européenne sur les cardiopathies ischémiques et la nutrition)
- NTR/99/05 *University of Cambridge, School of Clinical Medicine, Cambridge* (RU)
(Etude prospective européenne sur les cardiopathies ischémiques et la nutrition)
- NTR/99/07 Université de Lund, Département de médecine, Malmö (Suède)
(Etude prospective européenne sur les cardiopathies ischémiques et la nutrition)
- NTR/99/08 Université d'Utrecht, Département d'épidémiologie, Utrecht (Pays-Bas)
(Etude prospective européenne sur les cardiopathies ischémiques et la nutrition)
- NTR/99/09 RIVM, Département des maladies chroniques et de l'épidémiologie environnementale, Bilthoven (Pays-Bas)
(Etude prospective européenne sur les cardiopathies ischémiques et la nutrition)
- NTR/99/10 Société danoise du cancer, Copenhague (Danemark)
(EPIC-HEART)

Etudes sur les effets du tabagisme actif et passif

- DEP/97/04 *Tata Institute of Fundamental Research, Bombay* (Inde)
(Etude prospective sur les cancers et autres maladies liées au tabac dans la ville de Bombay)
- ECE/98/15 Institut de médecine du travail, Helsinki (Finlande)
(Analyse des polymorphismes de la NAT2 : biomarqueurs des lésions de l'ADN et prédispositions génétiques chez les cas de cancer du poumon non fumeurs)

Etudes sur les rayonnements et le cancer

- RCA/97/01 *Department of Histopathology, Addenbrooke's Hospital, Cambridge* (RU)
(Etude des facteurs influençant le risque de cancer radio-induit à la suite de l'accident de Tchernobyl)
- RCA/97/02 Institut d'endocrinologie, Université de Pise (Italie)
(Etude des facteurs influençant le risque de cancer radio-induit à la suite de l'accident de Tchernobyl)
- RCA/97/03 *National Radiological Protection Board, Chilton* (RU)
(Etude collective internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire)
- RCA/97/04 Centre finlandais pour la protection et la sûreté nucléaire, Helsinki (Finlande)
(Etude collective internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire)
- RCA/97/05 Association professionnelle des mécaniciens de précision et des électrotechniciens, Cologne (Allemagne)
(Etude collective internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire)

RCA/97/06	Registre finlandais du cancer, Helsinki (Finlande) (Etude collective internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire)
RCA/97/07	Commissariat à l'énergie atomique, Paris (France) (Etude collective internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire)
RCA/97/08	AMYS-UNESA, Madrid (Espagne) (Etude collective internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire)
RCA/97/09	Office de protection contre les rayonnements ionisants, Le Vésinet (France) (Etude collective internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire)
RCA/97/10	Centre allemand de recherche sur le cancer, Heidelberg (Allemagne) (Etude collective internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire)
RCA/97/11	Conseil de sûreté nucléaire, Madrid (Espagne) (Etude collective internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire)
RCA/97/12	Forsmarks Kraftgrupp AB, Osthrammar (Suède) (Etude collective internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire)
RCA/97/13	Centre d'étude de l'énergie nucléaire, Mol (Belgique) (Etude collective internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire)
RCA/97/14	Institut Gustave Roussy, Villejuif (France) (Etude collective internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire)
RCA/97/15	Centre de recherche et de développement de Suède centrale, Sundsvall (Suède) (Etude collective internationale sur le risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire)
RCA/98/01	Centre de recherche radiologique médical, Obninsk (Russie) (Facteurs génétiques et environnementaux influençant le risque de cancer de la thyroïde radio-induit à la suite de l'accident de Tchernobyl)
RCA/98/02	Centre biélorusse pour les technologies médicales, Minsk (Biélorus) (Facteurs génétiques et environnementaux influençant le risque de cancer de la thyroïde radio-induit à la suite de l'accident de Tchernobyl)
RCA/98/03	Centre pratique et scientifique républicain pour les tumeurs de la thyroïde, Institut de recherche de radiomédecine et endocrinologie, Minsk (Biélorus) (Facteurs génétiques et environnementaux influençant le risque de cancer de la thyroïde radio-induit à la suite de l'accident de Tchernobyl)
RCA/98/04	<i>University of Cambridge, Department of Pathology</i> , Cambridge (RU) (Facteurs génétiques et environnementaux influençant le risque de cancer de la thyroïde radio-induit à la suite de l'accident de Tchernobyl)
RCA/98/15	Centre de recherche radiologique médical, Obninsk (Russie) (Risque de cancer à la suite d'une exposition chronique aux rayonnements dans l'industrie nucléaire en Fédération de Russie, en Hongrie, en République slovaque et en Lituanie)
RCA/98/16	<i>National Radiological Protection Board</i> , Chilton (RU) (Risque de cancer à la suite d'une exposition chronique aux rayonnements dans l'industrie nucléaire en Fédération de Russie, en Hongrie, en République slovaque et en Lituanie)
RCA/98/17	Institut de Santé publique, Trnava (République slovaque) (Risque de cancer à la suite d'une exposition chronique aux rayonnements dans l'industrie nucléaire en Fédération de Russie, en Hongrie, en République slovaque et en Lituanie)

- RCA/98/18 Registre lituanien du cancer, Vilnius (Lituanie)
(Risque de cancer à la suite d'une exposition chronique aux rayonnements dans l'industrie nucléaire en Fédération de Russie, en Hongrie, en République slovaque et en Lituanie)
- RCA/98/19 Institut national de la recherche en radiobiologie et radiohygiène, Budapest (Hongrie)
(Risque de cancer à la suite d'une exposition chronique aux rayonnements dans l'industrie nucléaire en Fédération de Russie, en Hongrie, en République slovaque et en Lituanie)
- DEP/99/10 Registre piémontais du cancer, Turin (Italie)
(Estimations de la proportion des cancers cutanés imputables aux rayonnements UV)
- RCA/99/02 Centre biélorusse de technologies médicales, Minsk (Biélarus)
(Risque de cancer de la thyroïde radio-induit à la suite de l'accident de Tchernobyl)

Autres études sur l'étiologie du cancer

- DEP/97/10 Institut du Mékong, Université Khon Kaen, Khon Kaen (Thaïlande)
(Etude de cohorte sur le cancer en Thaïlande rurale)
- ECE/98/17 Registre national du cancer, Montevideo (Uruguay)
(Etude cas-témoins multisites du cancer et expositions environnementales en Uruguay)

Etudes sur la cancérogenèse chimique

- CIE/96/01 Institut national de Santé publique, Budapest (Hongrie)
(Epreuves de cancérogénicité de la simazine chez la souris)
- CIE/96/02 Institut de médecine préventive et clinique, Bratislava (République fédérale de Slovaquie)
(Epreuves de cancérogénicité de la simazine chez la souris)
- CIE/98/01 Université du Zimbabwe, Harare (Zimbabwe)
(3^{ème} réunion panafricaine sur les mutagènes environnementaux, Harare, 1-5 mars 1999)
- ECR/98/01 Institut des énergies avancées, Université de Kyoto, Kyoto (Japon)
(Etude de la caractérisation des lésions de l'ADN induites par le peroxydant)
- GEI/98/01 Académie polonaise des sciences, Varsovie (Pologne)
(Adduits exocycliques comme nouveaux marqueurs de risque de lésions de l'ADN pour l'homme)
- GEI/98/02 Institut d'oncologie, Sofia (Bulgarie)
(Validation d'un marqueur biologique de l'exposition humaine à l'ochratoxine A pour l'évaluation du risque de l'exposition à cette toxine)
- CIE/99/01 Fondation hellénique nationale pour la recherche, Athènes (Grèce)
(Symposium sur « Les marqueurs biologiques et l'épidémiologie moléculaire en matière d'évaluation du risque », Athènes, 5 septembre 1999)

Etudes des mécanismes de la cancérogenèse

- MSC/98/01 Institut du cancer des Pays-Bas, Amsterdam (Pays-Bas)
(Rôle du gène *MSH2* (réparation des mésappariements) dans la cancérogenèse colique)
- MSC/98/02 Institut national de médecine du travail, Oslo (Norvège)
(Signification des interactions entre l'instabilité génomique et les agents environnementaux dans la cancérogenèse)

Génétique et cancer

- GEP/97/01 Institut du cancer, Université des sciences médicales de Téhéran (Iran)
(Aspects génétiques du cancer du sein en R.I. d'Iran)
- GEP/97/02 Institut national d'oncologie, Département de biologie moléculaire, Budapest (Hongrie)
(Identification et caractérisation des mutations de la lignée germinale dans les gènes de prédisposition au cancer du sein dans les populations d'Europe orientale)

- GEP/97/03 Société islandaise du cancer, Laboratoire de recherche en biologie moléculaire et cellulaire, Reykjavik (Islande)
(Caractérisation des mutations de la lignée germinale dans les gènes de prédisposition au cancer du sein dans la population islandaise)
- GEP/97/04 Département de biologie moléculaire et de génétique, Université de Bilkent, Bilkent, Ankara (Turquie)
(Aspects génétiques du cancer du sein en Turquie)
- GEP/97/05 Centre anti-cancéreux Pierre et Marie Curie, Alger (Algérie)
(Aspects génétiques du cancer du sein en Algérie)
- ECE/98/16 Institut national de Santé publique, Prague (République tchèque)
(Mortalité et incidence du cancer des sujets surveillés pour des anomalies cytogénétiques en République tchèque)
- GEP/98/01 Fondation Jimenez Diaz, Madrid (Espagne)
(Recrutement et suivi de porteurs de mutations du BRCA1/2 dans l'étude internationale de cohorte des porteurs du BRCA1/2)
- GEP/98/02 Hôpital universitaire de Lund, Département d'oncologie, Lund (Suède)
(Recrutement et suivi de porteurs de mutations du BRCA1/2 dans l'étude internationale de cohorte des porteurs du BRCA1/2)
- GEP/98/03 Institut Karolinska, Département de génétique clinique, Stockholm (Suède)
(Recrutement et suivi de porteurs de mutations du BRCA1/2 dans l'étude internationale de cohorte des porteurs du BRCA1/2)
- GEP/98/04 Centre de génétique médicale, Département d'oncogénétique, Gerpinnen (Loverval) (Belgique)
(Recrutement et suivi de porteurs de mutations du BRCA1/2 dans l'étude internationale de cohorte des porteurs du BRCA1/2)
- GEP/98/05 Institut national des tumeurs, Division d'oncologie expérimentale, Milan (Italie)
(Recrutement et suivi de porteurs de mutations du BRCA1/2 dans l'étude internationale de cohorte des porteurs du BRCA1/2)
- GEP/98/06 Hôpital universitaire d'Odense, Département de génétique clinique, Odense (Danemark)
(Recrutement et suivi de porteurs de mutations du BRCA1/2 dans l'étude internationale de cohorte des porteurs du BRCA1/2)
- GEP/98/07 Centre allemand de recherche sur le cancer, Division d'épidémiologie, Heidelberg (Allemagne)
(Recrutement et suivi de porteurs de mutations du BRCA1/2 dans l'étude internationale de cohorte des porteurs du BRCA1/2)
- GEP/98/08 Université pour la santé des femmes, Département d'obstétrique et de gynécologie, Vienne (Autriche)
(Recrutement et suivi de porteurs de mutations du BRCA1/2 dans l'étude internationale de cohorte des porteurs du BRCA1/2)
- GEP/98/10 *University of Cambridge, Strangeways Research Laboratory*, Cambridge (RU)
(Recrutement et suivi de porteurs de mutations du BRCA1/2 dans l'étude internationale de cohorte des porteurs du BRCA1/2)
- GEP/98/11 Institut du cancer des Pays-Bas, Département d'épidémiologie, Amsterdam (Pays-Bas)
(Recrutement et suivi de porteurs de mutations du BRCA1/2 dans l'étude internationale de cohorte des porteurs du BRCA1/2)
- GEP/98/12 Institut Gustave Roussy, Villejuif (France)
(Recrutement et suivi de porteurs de mutations du BRCA1/2 dans l'étude internationale de cohorte des porteurs du BRCA1/2)
- GEP/99/01 *Institute of Cancer Research*, Sutton, Surrey (RU)
(Epidémiologie génétique des tumeurs primaires multiples du cerveau et du cou)

Cours

- DEP/97/07 Registre du cancer de la Sarre, Sarrebruck (Allemagne)
(Cours RERC en enregistrement du cancer, 2–6 mars 1998)
- DEP/97/11 Institut sud-africain de recherche médicale, Johannesburg (Afrique du sud)
(Cours en enregistrement du cancer à Johannesburg)
- DEP/98/04 Département des sciences de l'hygiène et de l'environnement sanitaire, Université de
Camerino, Camerino (Italie)
(Cours en enregistrement du cancer, Camerino, 7–11 septembre 1998)
- ECE/99/29 Institut national de l'hygiène du milieu, Budapest (Hongrie)
(Cours d'épidémiologie du cancer dans la perspective des cancers environnementaux, mars
2000)
- GCS/98/01 Institut Giannina Gaslini, Gênes (Italie)
(Cours conjoint CIRC–Institut Gaslini en génétique du cancer, 24–29 septembre 1999)

Annexe 6

REUNIONS ET ATELIERS ORGANISES PAR LE CIRC

Deuxième réunion des chercheurs de l'étude sur profession, environnement et cancer du poumon en Europe centrale et de l'Est	Lodz (Pologne), 10–12 janvier 1998
Première réunion des encodeurs de l'étude sur profession, environnement et cancer du poumon en Europe centrale et de l'Est	Lodz (Pologne), 12–23 janvier 1998
Réunion sur le projet d'étude du lymphome non hodgkinien en Europe	Lyon, 30 janvier 1998
Réunion du Comité organisateur de la conférence sur la santé des femmes	Oslo (Norvège), 2–3 février 1998
Réunion des hygiénistes du travail de l'étude du risque de cancer chez les travailleurs européens de l'asphalte	Lyon, 16 février 1998
Groupe de travail des Monographies sur la réévaluation de certains produits chimiques organiques, l'hydrazine et l'eau oxygénée	Lyon, 17–24 février 1998
Réunion des chercheurs des études cas-témoins du CIRC sur le cancer du poumon	Lyon, 26–27 février 1998
Cours du Réseau européen des registres du cancer (RERC) en enregistrement du cancer	Sarrebruck (Allemagne) 2–6 mars 1998
Visite sur site de la Commission d'examen de la CE	Lyon, 9–10 mars 1998
Réunion du Comité directeur de l'étude EPIC	Lyon, 10–13 mars 1998
Réunion sur la vaccination contre l'hépatite B et la prévention de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire en Afrique sub-saharienne	Gambie, 11–14 mars 1998
Comité directeur de l'étude d'intervention contre l'hépatite en Gambie	Gambie, 14 et 16 mars 1998
Cours pour les archivistes du cancer en Afrique sub-saharienne	Johannesbourg (Afrique du Sud), 16–25 mars 1998
Réunion du Comité directeur du réseau européen de registres du cancer (RERC)	Lyon, 24–25 mars 1998
Réunion du Comité dosimétrie pour l'étude collective internationale du risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire	Lyon, 30–31 mars 1998
Première réunion des chercheurs de l'étude sur le cancer du larynx et de la cavité buccale en Amérique du sud	São Paulo (Brésil), 14–15 avril 1998
Premier cours d'épidémiologie moléculaire conjoint Nordic Institute for Advanced Training in Occupational Health (NIVA)/CIRC	Naantali (Finlande), 19–24 avril 1998
Sécurité de manipulation des médicaments cytostatiques pour les travailleurs de santé	Lyon, 20–21 avril 1998
Comité de sélection des boursiers	Lyon, 23–24 avril 1998
Etude internationale de cohorte des porteurs du BRCA1/2	Lyon, 26–27 avril 1998
Groupe consultatif des Monographies sur les agents physiques	Lyon, 27–29 avril 1998
Réunion du groupe d'étude Epilymph/Europe sur le lymphome non hodgkinien	Lyon, 30 avril 1998
Cours d'été en enregistrement du cancer et ses applications à l'épidémiologie	Lyon, 11–29 mai 1998
Groupe de travail des <i>IARC Handbooks on Cancer Prevention</i> sur la vitamine A	Lyon, 13–19 mai 1998

Deuxième conférence internationale sur la santé des femmes	Reykjavik (Islande), 14–16 mai 1998
Réunion du Comité de liaison de l'étude du risque de cancer chez les travailleurs de l'asphalte	Lyon, 19 mai 1998
Réunion du Comité de liaison de l'étude cas-témoins de cancer du poumon dans l'industrie des FMA	Lyon, 25 mai 1998
Groupe de travail des Monographies sur la contraception hormonale et l'hormonothérapie de substitution	Lyon, 2–9 juin 1998
Réunion du sous-comité d'épidémiologie de l'étude collective internationale du risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire	Lyon, 8–9 juin 1998
Réunion de rédaction, révision de la deuxième édition de la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie	Lyon, 30 juin–2 juillet 1998
Première réunion conjointe sur la biologie moléculaire du cancer	Lyon, 1 ^{er} juillet 1998
Cours pour les archivistes du cancer de la zone Pacifique	Nouméa (Nouvelle-Calédonie), 20–29 juillet 1998
Conférence internationale sur les cancers environnementaux et professionnels dans les pays en développement	Rio de Janeiro (Brésil), 30 juillet–1 ^{er} août 1998
Réunion annuelle de l' <i>International Association of Cancer Registries (IACR)</i>	Atlanta, GA (EUA), 17–19 août 1998
Réunion de l'étude de faisabilité de l'étude cas-témoins internationale des tumeurs de la tête et du cou chez l'adulte en relation avec l'utilisation du téléphone portable	Lyon, 1 ^{er} –2 septembre 1998
Cours du Réseau européen de registres du cancer (RERC) en enregistrement du cancer	Camerino (Italie), 7–11 septembre 1998
Etude internationale de cohorte des porteurs du BRCA1/2	Dublin (Irlande), 16 septembre 1998
Groupe consultatif des Monographies sur les priorités des prochaines monographies	Lyon, 16–18 septembre 1998
Réunion de collaboration Vienne–Lyon sur l'intégrité génomique	Lyon, 18 septembre 1998
Réunion du groupe conjoint Dosimétrie pour l'étude cas-témoins du risque de leucémie, de lymphome non hodgkinien et de cancer de la thyroïde chez les travailleurs d'urgence au Bélarus et en Russie et l'étude cas-cohorte pilote des maladies hématologiques chez les travailleurs d'urgence en Ukraine	Lyon, 21–22 septembre 1998
Réunion du Comité directeur du réseau européen de registres du cancer (RERC)	Lyon, 22–23 septembre 1998
Troisième cours CIRC–Institut Gaslini en génétique du cancer	Sestri Levante (Italie), 24–29 septembre 1998
Cours de statistiques du Réseau européen de registres du cancer (RERC), méthodes d'analyse géographique	Lyon, 29 septembre– 2 octobre 1998
Réunion du comité de liaison de l'étude cas-témoins du cancer du poumon dans l'industrie des FMA	Lyon, 7 octobre 1998
Rédaction de rédaction, <i>Cancer in Africa</i>	Lyon, 8–9 octobre 1998

Réunion du groupe d'étude Epilymph-Europe sur le lymphome non hodgkinien	Lyon, 9 octobre 1998
Deuxième réunion des encodeurs dans l'étude sur la profession, l'environnement et le cancer du poumon en Europe centrale et de l'Est	Budapest (Hongrie) 12–16 octobre 1998
Groupe de travail des Monographies sur certains produits chimiques qui provoquent des tumeurs du rein ou de la vessie urinaire chez les rongeurs, et autres substances	Lyon, 13–20 octobre 1998
Cours pour archivistes du cancer (en français)	Lyon, 19 octobre– 13 novembre 1998
Réunion sur l'analyse dose-effet du risque de cancer dans l'étude internationale des travailleurs exposés aux dioxines	Lyon, 20 octobre 1998
Réunion du groupe de travail de l'étude EPIC sur la génétique du cancer	Lyon, 21–22 octobre 1998
Réunion du comité de liaison de l'étude du risque de cancer chez les travailleurs de l'asphalte	Lyon, 27 octobre 1998
Réunion du groupe de travail de l'étude du risque de cancer chez les travailleurs de l'asphalte	Brême (Allemagne), 29–30 octobre 1998
Deuxième réunion des chercheurs de l'étude du cancer du larynx et de la cavité buccale en Amérique du Sud	São Paulo (Brésil), 17 novembre 1998
Première réunion des encodeurs dans l'étude du cancer du larynx et de la cavité buccale en Amérique du Sud	São Paulo (Brésil), 18–24 novembre 1998
Cours sur les infections qui accroissent le risque de cancer	Veyrier-du-Lac (France), 13–18 décembre 1998
Réunion de rédaction, révision de la 2ème édition de la Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie	Washington, DC (EUA) 14–15 décembre 1998
Symposium international sur l'adhérence et la communication cellulaires, dans le contrôle de la croissance et le cancer	Lyon, 19–21 janvier 1999
Deuxième réunion conjointe sur la biologie moléculaire du cancer	Lyon, 5 février 1999
Réunion d'hygiénistes du travail dans l'étude du risque de cancer chez les travailleurs européens de l'asphalte	Lyon, 12 février 1999
Atelier du Réseau européen de registres du cancer (RERC) pour les registres du cancer sur l'évaluation et la surveillance du dépistage	Luxembourg, 18–19 février 1999
Groupe de travail des Monographies sur les implants chirurgicaux, les prothèses et les corps étrangers	Lyon, 23 février–2 mars 1999
Troisième réunion des chercheurs de l'étude sur la profession, l'environnement et le cancer du poumon en Europe centrale et de l'Est	Bratislava (Slovaquie), 2–5 mars 1999
Réunion de l'étude cas-témoins Epilymph internationale sur les lymphomes	Lyon, 10 mars 1999
Réunion sur les études épidémiologiques dans les populations des nouveaux Etats indépendants exposées après l'accident de Tchernobyl	Lyon, 10–11 mars 1999
Réunion sur les études épidémiologiques du cancer de la thyroïde chez les jeunes au Bélarus et en Russie	Lyon, 12–15 mars 1999
Réunion du comité exécutif de l'EACR	Lyon, 12 mars 1999
EACR-XVI – Réunion du Comité du programme scientifique	Lyon, 15 mars 1999

Réunion des responsables de la dosimétrie pour l'étude cas-témoins des travailleurs d'urgence au Bélarus et en Russie	Lyon, 16-17 mars 1999
Groupe de travail des <i>IARC Handbooks on Cancer Prevention</i> sur les rétinoides	Lyon, 24-30 mars 1999
Atelier sur les études de l'homocystéine et des facteurs connexes dans l'étude EPIC	Lyon, 26 mars 1999
Réunion du groupe de travail de l'étude EPIC sur la génétique du cancer (GenEPIC)	Lyon, 30-31 mars 1999
Réunion des chercheurs d'une étude de la prévention du cancer sur le lieu de travail	Lyon, 16-17 avril 1999
Réunion sur l'évaluation de l'exposition dans l'étude du risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie et de la pâte à papier	Vancouver (Canada), 19-23 avril 1999
Premier cours d'épidémiologie moléculaire conjoint <i>Institute for Scientific Interchange (ISI)/CIRC</i>	Turin (Italie), 19-24 avril 1999
Réunion du Comité directeur du RERC	Lyon, 20-21 avril 1999
Réunion du groupe d'étude Epilymph-Europe sur le lymphome non hodgkinien	Lyon, 26 avril 1999
Réunion du Comité de liaison de l'étude cas-témoins du cancer du poumon dans l'industrie des FMA	Lyon, 26 avril 1999
Etude internationale de cohorte des porteurs du BRCA1/2	Lyon, 26-27 avril 1999
Réunion d'hygiénistes du travail dans l'étude du risque de cancer chez les travailleurs européens de l'asphalte	Lyon, 26-30 avril 1999
Réunion du Comité de liaison de l'étude du risque de cancer chez les travailleurs de l'asphalte	Lyon, 27 avril 1999
Atelier du <i>Breast Cancer Linkage Consortium</i> sur les futurs projets et les stratégies de financement	Lyon, 27-28 avril 1999
Réunion du Comité directeur de l'étude EPIC	Lyon, 27-30 avril 1999
Réunion sur l'évaluation des expositions professionnelles dans l'étude Epilymph-Europe sur le lymphome non hodgkinien	Lyon, 27 avril-1 ^{er} mai 1999
Etude internationale cas-témoins des tumeurs cérébrales, de la tête et du cou chez l'adulte : réunion du sous-comité sur l'évaluation des expositions	Lyon, 28-29 avril 1999
Etude cas-témoins internationale des tumeurs cérébrales, de la tête et du cou chez l'adulte : réunion du sous-comité épidémiologie	Lyon, 29-30 avril 1999
Cours d'été en enregistrement du cancer et ses applications à l'épidémiologie	Lyon, 3-28 mai 1999
Etudes d'épidémiologie génétique des carcinomes épidermoïdes dans le cancer de la tête et du cou	Lyon, 4-5 mai 1999
Comité de sélection des boursiers	Lyon, 6-7 mai 1999
Projet collectif de cartographie génétique du carcinome rhinopharyngé	Lyon, 10-11 mai 1999
Groupe de travail des Monographies sur les rayonnements ionisants, les rayons X, rayons γ et neutrons	Lyon, 26 mai-2 juin 1999
Conférence internationale sur l'exposition au plomb, sa toxicité sur le système reproducteur et sa cancérogénicité	Gargnano (Italie), 7-9 juin 1999
Réunion de rédaction, <i>Cancer in Africa</i>	Lyon, 15-17 juin 1999

Troisième réunion des encodeurs dans l'étude de la profession, de l'environnement et du cancer en Afrique centrale et de l'Est	Londres (RU), 21–24 juin 1999
Réunion des <i>Merck Research Laboratories</i> /CIRC sur les vaccins anti-VPH	Lyon, 1er–2 juillet 1999
Réunion de rédaction et de consensus sur <i>Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System</i> (Classification OMS des Tumeurs)	Lyon, 24–27 juillet 1999
Réunion du sous-comité des hygiénistes du travail pour l'étude cas-témoins internationale des tumeurs de la tête et du cou chez l'adulte par rapport au téléphone portable	Lyon, 14–15 septembre 1999
Troisième réunion conjointe sur la biologie moléculaire du cancer	Lyon, 24 septembre 1999
Cours sur la prévention et la lutte contre le cancer (en espagnol)	San José (Costa Rica), 27 septembre–7 octobre 1999
Quatrième cours CIRC/Institut Gaslini en génétique du cancer	Sestri Levante (Italie), 29 septembre–3 octobre 1999
Réunion annuelle de l'Association internationale des Registres du cancer	Lisbonne (Portugal), 29–30 septembre 1999
Réunion sur les conditions d'exposition (étude des erreurs de dosimétrie dans l'étude collective internationale du risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire)	Lyon, 30 septembre–1 ^{er} octobre 1999
Réunion des études de l'incidence de la leucémie et du lymphome chez l'enfant en Europe	Lisbonne (Portugal), 1 ^{er} octobre 1999
Réunion générale des membres du Réseau européen de Registres du cancer (RERC)	Lisbonne (Portugal), 2 octobre 1999
Réunion du Comité directeur du Réseau européen de Registres du cancer (RERC)	Lisbonne (Portugal), 2 octobre 1999
Réunion des collaborateurs du projet sur les adduits exocycliques comme nouveau marqueur de risque de lésions de l'ADN chez l'homme	Lyon, 4 octobre 1999
Réunion de rédaction, révision de la seconde édition de la Classification internationale des Maladies pour l'Oncologie	Lyon, 7–8 octobre 1999
Groupe de travail des Monographies sur certains agents antiviraux et antinéoplasiques et certains autres médicaments	Lyon, 12–19 octobre 1999
Réunion du groupe collectif international sur les hormones et le cancer	Lyon, 14–16 octobre 1999
Réunion du sous-comité dosimétrie pour l'étude cas-témoins des travailleurs d'urgence au Bélarus et en Russie	Lyon, 25–26 octobre 1999
Réunion du sous-comité dosimétrie pour l'étude des erreurs de dosimétrie dans l'étude collective internationale du risque de cancer chez les travailleurs de l'industrie nucléaire	Lyon, 27–29 octobre 1999
Réunion de rédaction et de consensus sur <i>Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System</i> (Classification OMS des Tumeurs)	Lyon, 24–27 juillet 1999
Cours en enregistrement du cancer	Bahreïn, 6–11 novembre 1999
Second cours d'épidémiologie moléculaire <i>Institute for Scientific Interchange</i> (ISI)/CIRC	Turin (Italie), 8–13 novembre 1999
Cours international en épidémiologie du cancer : principes et méthodes	Khon Kaen (Thaïlande), 15–26 novembre 1999
Deuxième réunion des encodeurs de l'étude du cancer du larynx et de la cavité buccale en Amérique du sud	São Paulo (Brésil), 15–19 novembre 1999

Troisième réunion des chercheurs de l'étude du cancer du larynx et de la cavité buccale en Amérique du sud	Petropolis (Brésil), 18–20 novembre 1999
Réunion du Comité de liaison de l'étude cas-témoins du cancer du poumon dans l'industrie des FMA	Lyon, 23–24 novembre 1999
Réunion de rédaction, <i>Cancer Incidence in Five Continents</i> , Vol. VIII	Lyon, 25–26 novembre 1999
Groupe consultatif des Monographies sur la valeur prédictive des tumeurs de l'avant-estomac chez les rongeurs et de l'origine cellulaire neuro-endocrine gastrique des risques cancérogènes pour l'homme	Lyon, 29 novembre– 1 ^{er} décembre 1999
Réunion du Comité Directeur de l'étude EPIC	Cambridge (RU), 1 ^{er} –2 décembre 1999
Atelier de l'étude EPIC sur les questions statistiques dans les études de cohorte	Cambridge (RU), 3–4 décembre 1999
Réunion des chercheurs de l'étude de suivi des travailleurs du chlorure de vinyle	Stockholm (Suède), 6–7 décembre 1999
Cours statistique du Réseau européen de Registres du cancer (RERC) : tendances chronologiques	Lyon, 8–10 décembre 1999

Annexe 7

SEMINAIRES PRESENTES AU CIRC

Les conférenciers suivants sont venus au CIRC présenter un ou plusieurs séminaires :

- Professeur H.N. Ananthaswamy, MD Anderson Cancer Centre, Houston, TX (EUA)
Mechanisms in psoralen and UVA-induced cell death and skin cancer development
- Dr P. Anker, Université de Geneva (Suisse)
Circulating tumour DNA in plasma of cancer patients, potential for cancer detection
- Dr I.I. Arzimanoglou, Lenox Hill Hospital, New York, NY (EUA)
DNA instability in ovarian cancer
- Dr M. Barbacid, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas Carlos III, Madrid (Espagne)
Genetic analysis of cell cycle regulators
- Dr G. Berke, Weizmann Institute of Science, Rehovot (Israël)
The killer lymphocyte: a friend and a foe
- Dr P. Boyle, European Institute of Oncology, Milan (Italie)
Recent developments in breast cancer and prostate cancer control
- Dr D.A. Calderwood, Scripps Research Institute, La Jolla, CA (EUA)
Characterization of the integrin-talin interaction and its role in regulating integrin function
- Dr E. Capelli, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genoa (Italie)
Involvement of XRCC1 and Lig III gene products in DNA base excision repair
- Dr M. Castellazzi, Unité INSERM de Virologie N° 412, Ecole Normale Supérieure, Lyon (France)
Dimerization mutants of v-Jun as a tool for the dissection of the AP1-controlled oncogenic pathway
- Dr H. Chaib, Institut Pasteur, Paris (France)
Cartographie de gènes responsables de surdité chez l'homme
- Dr S. Chang, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX (EUA)
New directions in the hormonal role of body size in carcinogenesis: examples from inflammatory breast and prostate cancers
- Dr A. Ciampi, McGill Université, Montreal (Canada)
Tree growing with RECPAM: a flexible methodology for data analysis in biostatistics
- M. B. Cornillon, Délégué INSERM aux risques biologiques, Montpellier (France)
Manipulation des agents biologiques : risques et bonnes procédures de laboratoire
- Professeur D. Corpet, Ecole nationale vétérinaire/INRA, Toulouse (France)
Preventive effects of bacon and polyethylene glycol on colon cancer in rats
- Dr A. Covacci, Istituto Ricerche Immunobiologiche, Siena (Italie)
Molecular biology of *Helicobacter pylori*
- Dr F. Cuzin, INSERM Unité 470, Nice-Sophia Antipolis (France)
Meiotic expression of Cre recombinase in the "TAMERE" mouse: a tool for genetic analysis and genomic engineering
- Professeur M. Di Renzo, Institute for Cancer Research, Candiolo (Italie)
The *MET* oncogene in human cancer
- Dr M. Dosemeci, National Cancer Institute, Bethesda, MD (EUA)
Estimating cancer-causing dose in interdisciplinary epidemiological studies
- Dr S. Fabre, Ecole Normale Supérieure, Lyon (France)
PDZ domains containing proteins: cellular targets of the HTLV-1 tax oncoprotein
- Dr E. Felley-Bosco, Université de Lausanne (Suisse)
Nitric oxide: role in carcinogenesis
- Professeur F. Feo, Università di Sassari (Italie)
Controversies on the role of genetic and epigenetic events in hepatocarcinogenesis: a unifying hypothesis and new perspectives for cancer prevention
- Professeur C. Franceschi, National Institute of Research and Care for Elderly, Ancona (Italie)
Immunology and genetics of human longevity

- Professeur J. Gadek-Wesierski, Université de Vienna (Autriche)
Involvement of p53 in DNA damage signalling and cancer: modulation by PARP
- Dr B. Gemmill, Faculté de médecine de l'Université du Colorado, Denver, CO (EUA)
TRC8, a multiple membrane spanning protein implicated in hereditary kidney cancer and early development
- Professeur E. Greiser, Institut de Brême pour la recherche en prévention et médecine sociale, Brême (Allemagne)
Leukaemia and malignant lymphoma in northern Germany: an incidence study and a subsequent case-control study
- Dr W. Hammerschmidt, Institut de biologie moléculaire clinique et de génétique des tumeurs, Munich (Allemagne)
Genetics of Epstein-Barr virus: vaccine and vector development
- Dr H.R. Harach, St Bartholomew's Hospital, Londres (Royaume-Uni)
Papillary microcarcinoma of the thyroid
- Dr C.C. Harris, National Cancer Institute, Bethesda, MD (EUA)
Etiology and pathobiological consequences of mutations in tumour-suppressor genes p53, nitric oxide and carcinogenesis
- Dr M. Hrabe de Angelis, Institut de génétique mammalienne, Neuherberg (Allemagne)
Ethylnitrosourea mutagenesis in mice and its relevance for the study of inherited predisposition to disease in humans
- Professeur U. Hubscher, Institut de biochimie vétérinaire, Zurich (Suisse)
Proliferating cell nuclear antigen as a communicator between DNA replication and DNA repair
- Dr E. Imyanitov, Institut N.N. Petrov de recherche sur le cancer, St Pétersbourg (Fédération de Russie)
Molecular pathogenesis of bilateral breast cancer
- Professeur T. Ishikawa, Université de Tokyo (Japon)
Advantage of gene-modulated mice for study of DNA repair and carcinogenesis: experiments with mice modulated with O⁶-meGT, XPA and AhR genes
- Professeur S.P. Jackson, Wellcome/Cancer Research Campaign Institute, Cambridge (Royaume-Uni)
The detection and repair of DNA damage
- Dr S. Kawanishi, Faculté de Médecine de l'Université de Mie, Tsu (Japon)
Sequence-specific DNA damage by free radicals
- Dr G. Keller, National Jewish Center for Immunology and Respiratory Medicine, Denver, CO (EUA)
Haematopoietic commitment during embryonic development
- Dr K. Kiguchi, MD Anderson Cancer Center, Smithville, TX (EUA)
Role of ErbB family, RTKs and c-SRC in multistage skin carcinogenesis
- Dr T. Kuroki, Institute d'oncologie moléculaire, Tokyo (Japon)
Signal transduction pathways mediating terminal differentiation of squamous cell epithelia
- Dr R.C. Lee, Washington University, Seattle (EUA)
The value of biological information in carcinogen risk management
- Dr T. Lindahl, Imperial Cancer Research Foundation Clare Hall Laboratories, Herts (Royaume-Uni)
Cancer triggered by endogenous DNA lesions
- Dr B. Liu, Institut de médecine du travail, Beijing (Chine)
The specific mutational spectra of p53 and K-ras genes in lung cancer of workers exposed to silica
- Dr M. Longy, Institut Bergonié, Bordeaux (France)
Les altérations du gène *PTEN* dans la maladie de Cowden et les processus tumoraux s'y rapportant
- Dr C. Mahe, Institut Gustave Roussy, Villejuif (France)
Relapse and death as an endpoint: application to a breast cancer study
- Dr B. Malissen, INSERM-CNRS, Marseille (France)
Genetic and structural dissections of the T cell antigen receptor
- Dr A. Martin, University College, Londres (Royaume-Uni)
Structural classification and analysis: databases to link protein sequence, structure and function
- Dr M.R. Masjedi, Institut national de recherche sur la tuberculose et les maladies pulmonaires, Téhéran (Iran)
Report on 1500 cases of lung cancer from Iran

- Dr P. Mehlen, Université Claude Bernard Lyon-I, Villeurbanne (France)
The dependence receptors DCC and RET: a new link between tumour suppression, development of the nervous system and apoptosis
- Dr A. Metspalu, Université de Tartu (Estonie)
Oligonucleotide arrays for mutation detection and genome analysis
- Dr H. Møller, Fondation danoise de la Recherche, Copenhagen (Danemark)
Trends in male : female ratio among newborn infants, male subfertility and testicular cancer: are they connected?
- Dr J.J. Moulin, Institut National de la Recherche et de la Sécurité, Nancy (France)
Quality assurance in epidemiology: the INRS experience of implementation of ISO 9002
- Dr B. Muller-Myhok, Institut Bernard Nocht de médecine tropicale, Hambourg (Allemagne)
Mapping of a susceptibility locus for Parkinson's disease to human chromosome 2p13
- Dr U. Nair, Centre allemand de recherche sur le cancer, Heidelberg (Allemagne)
GSTM1 and GSTT1 null genotypes as risk factors for oral leukoplakia in ethnic Indian betel quid tobacco chewers
- Dr M. Negishi, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC (EUA)
Nuclear receptor CAR mediates pleiotropic effects induced by phenobarbital
- Professeur R.F. Newbold, Brunel University, Uxbridge (Royaume-Uni)
Understanding the mechanisms of human cell senescence using functional genetics
- Professeur T. Nilstun, Université de Lund (Suède)
Research ethics: how to assess your own study
Ethical assessment of research on the new IARC notification form
- Dr J. Nuckols, Colorado State University, Fort Collins, CO (EUA)
Epidemiologic studies of drinking water contaminants: exposure assessment
- Dr P. Oefner, Stanford University, CA (EUA)
The human genome diversity project: how to find variations of single nucleotides?
- Dr E.A. Ostrander, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA (EUA)
BRCA1 and *BRCA2* mutation frequency in women perceived to be at risk
- Dr N. Pearce, Wellington School of Medicine (Nouvelle-Zélande)
Why is asthma prevalence increasing worldwide?
- Dr G. Poirier, Centre de Recherche CHUL, Québec (Canada)
The role of poly(ADP-ribose) polymerase in apoptosis and DNA repair
- Dr M.C. Poirier, National Cancer Institute, Bethesda, MD (EUA)
Zidovudine: carcinogenicity in rodents and genotoxicity in rodents, primates and humans
- Dr B.S. Polla, UFR Cochin-Port Royal, Paris (France)
Heat shock/stress proteins and mitochondrial (de)polarization as novel biomarkers of early responses to environmental pollutants
- Professeur J. Ponten, Université d'Uppsala (Suède)
Skin cancer and p53 mutation
- Dr D. Queiroz, Faculté de Médecine/UFGM, Belo Horizonte (Brésil)
Gastric carcinoma and *Helicobacter pylori*: a Brazilian experience
- Dr F. Rochigneux, Institut de Physique Nucléaire, Villeurbanne (France)
Radioactivité et radioprotection
- Dr S. Rosso, Registre des tumeurs du Piémont et de la Vallée d'Aoste, Turin (Italie)
Prevention of melanoma and non-melanocytic skin cancers and development of a new method for the detection of high-risk groups
- Professeur F. Saidi, Institut national de recherche sur la tuberculose et les maladies pulmonaires, Téhéran (Iran)
Oesophageal cancer screening among the Turkomans. A glimpse into the history of oesophageal cancer
- Dr R. Sankila, Registre finlandais du cancer, Helsinki (Finlande)
Cancer patient survival: a population-based approach
- Dr C. Sardet, Institut de génétique moléculaire, Montpellier (France)
Regulation of cyclin E promoter expression

- Dr A. Schatzkin and Dr V. Kipnis, National Cancer Institute, Bethesda, MD (EUA)
How much of nutritional epidemiology can we believe? Empirical evidence of substantial relative risk attention by correlated person-specific biases in dietary assessment methods
- Dr G.M. Shah, Centre de recherche hospitalier, Université Laval, Québec (Canada)
Effect of niacin deficiency on ultraviolet B radiation-induced skin carcinogenesis: role of NAD and poly(ADP-ribose) polymerase
- Dr T. Sobue, Institut de recherche du Centre national du cancer, Tokyo (Japon)
Japan Public Health Center-based prospective study on cancer and cardiovascular diseases
- Dr P. Somner, Institut de biologie et chimie des protéines, CNRS, Lyon (France)
Lysyl oxidases: extracellular and nuclear roles in limiting tumour invasion and reversing the ras-induced phenotype
- Professeur C. Sonnenschein et Professeur A. Soto, Tufts University, Boston, MA (EUA)
Carcinogenesis and control of cell proliferation: a new perspective
- Dr K. Steenland, National Institute of Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH (EUA)
Cytogenetic and thyroid hormone effects among Mexican pesticide applicators
- Mme D. Stockton, Université de Cambridge (Royaume-Uni)
Breast cancer in East Anglia – are we lightening the load?
- Professeur N. Tomilin, Institut de cytologie, St Pétersbourg (Fédération de Russie)
DNA repair and cancer susceptibility
- Dr D. Toniolo, Institut de Génétique biochimique et évolutionniste, Pavie (Italie)
A human homologue of the *D. melanogaster* diaphanous gene DIA is involved in ovarian development: evidence for conserved function in oncogenesis and implications for human sterility and cancer
- Dr S. Toyokuni, Université de Kyoto (Japon)
Reactive oxygen species-induced molecular damage and carcinogenesis
- Dr H. Tsuda, Institut de recherche du Centre national du cancer, Tokyo (Japon)
Carcinogenesis studies with transgenic rat carrying human Ha-ras proto-oncogene
- Dr K. Uchida, Université de Tsukuba (Japon)
Tissue-specific mRNA in cancer detected in peripheral blood by RT-PCR as a novel tumour marker
- Dr T. Ushijima, Institut de recherche du Centre national du cancer, Tokyo (Japon)
Chromosomal mapping of resistance and susceptibility genes to MNNG-induced stomach cancers
- Dr X. Wang, Southwestern Medical Center, Dallas, TX (EUA)
Searching for the real killer, molecules that cause apoptosis
- Dr M. Ward, National Cancer Institute, Bethesda, MD (EUA)
Epidemiologic studies of drinking water contaminants: recent evidence *re* nitrate and cancer
- Dr C. Wesseling, Institut Karolinska, Stockholm (Suède)
Cancer research in Costa Rica
- Dr S. Yamamoto, Dr J. Ishihara and Dr M. Kobayashi, Institut de recherche du Centre national du cancer, Tokyo (Japon)
Japan public health center-based prospective study on cancer and cardiovascular diseases: validity of dietary questionnaires

Annexe 8

PUBLICATIONS DU PERSONNEL DU CIRC

- Ahn, B., Han, B.S., Kim, D.J. & Ohshima, H. (1999) Immunohistochemical localization of inducible nitric oxide synthase and 3-nitrotyrosine in rat liver tumors induced by N-nitrosodiethylamine. *Carcinogenesis*, **20**, 1337-1344
- Anderson, D., Yu, T.W. & McGregor, D.B. (1998) Comet assay responses as indicators of carcinogen exposure. *Mutagenesis*, **13**, 539-555
- Armstrong, B.K. & Boffetta, P. (1998) Environmental cancer. In: Stellman, J.M., ed., *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, Vol. 1, 4th ed., Genève, BIT, pp. 2.8-2.14
- Atawodi, S.E., Lea, S., Nyberg, F., Mukeria, A., Constantinescu, V., Ahrens, W., Brueske-Hohlfeld, I., Fortes, C., Boffetta, P. & Friesen, M.D. (1998) 4-Hydroxy-1-(3-pyridyl)-1-butanone-hemoglobin adducts as biomarkers of exposure to tobacco smoke: validation of a method to be used in multicenter studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **7**, 817-821
- Auricchio, A., Griseri, P., Carpentieri, M.L., Betsos, N., Staiano, A., Tozzi, A., Priolo, M., Thompson, H., Boccardi, R., Romeo, G., Ballabio, A. & Ceccherini, I. (1999) Double heterozygosity for a RET substitution interfering with splicing and an EDNRB missense mutation in Hirschsprung disease. *Am. J. Hum. Genet.*, **64**, 1216-1221
- Baan, R.A. & Szyf, K., eds (1999) Biomarkers in monitoring of occupational and environmental exposure to organic genotoxic substances. *Mutat. Res.*, **445**, 135-293
- Barbin, A. (1998) Formation of DNA etheno adducts in rodents and humans and their role in carcinogenesis. *Acta Biochim. Pol.*, **45**, 145-161
- Barbin, A. (1999) Etheno-adduct forming chemicals: from mutagenicity testing to tumour mutation spectra. *Mutat. Res.* (sous presse)
- Barbin, A. (1999) The role of etheno DNA adducts in carcinogenesis induced by vinyl chloride in rats. In: Singer, B. & Bartsch, H., eds, *Exocyclic Nucleic Acid Adducts in Carcinogenesis and Mutagenesis* (IARC Scientific Publications No. 150), Lyon, CIRC, pp. 303-313
- Barek, J., Cvacka, J., Zima, J., De Méo, M., Laget, M., Michelon, J. & Castegnaro, M. (1998) Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents amsacrine, azathioprine, asparaginase and thiotepa. *Ann. Occup. Hyg.*, **42**, 259-266
- Bartsch, H., Malaveille, C., Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P., Hautefeuille, A., Boyle, P. & International Pancreatic Disease Study Group (1998) Genetic polymorphism of N-acetyltransferases, glutathione S-transferase M1 and NAD(PH):quinone oxidoreductase in relation to malignant and benign pancreatic disease risk. *Eur. J. Cancer Prev.*, **7**, 215-223
- Bay, J.O., Uhrhammer, N., Hall, J., Stoppa-Lyonnet, D. & Bignon, Y. J. (1999) Fonctions de la protéine ATM et aspects phénotypiques de l'ataxie-télangiectasie. *Med. Sci.*, **15**, 1086-1095
- Bay, J.O., Uhrhammer, N., Permin, D., Presneau, N., Tchirkov, A., Vuillaume, M., Laplace, V., Granchi, M., Verrelle, P., Hall, J. & Bignon, Y. J. (1999) High incidence of cancer in a family segregating a mutation of the ATM gene: possible role of ATM heterozygosity in cancer. *Hum. Mutat.* (sous presse)
- Bedwani, R., Renganathan, E., El Kweky, F., Braga, C., Abu Seif, H.H., Abul Azm, T., Zaki, A., Franceschi, S., Boffetta, P. & La Vecchia, C. (1998) Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br. J. Cancer*, **77**, 1186-1189
- Bellander, T., Merler, E., Ceccarelli, F. & Boffetta, P. (1998) Historical exposure to inorganic mercury at the smelter works of Abbazia San Salvatore, Italy. *Ann. Occup. Hyg.*, **42**, 81-90
- Bhurgri, Y., Bhurgri, A., Hassan, S.H., Zaidi, S.H.M., Rahim, A., Sankaranarayanan, R. & Parkin, D.M. (1999) Cancer incidence in Karachi, Pakistan: first results from Karachi Cancer Registry. *Int. J. Cancer* (sous presse)
- Bianchini, F., Donato, F., Faure, H., Ravanat, J.L., Hall, J. & Cadet, J. (1998) Urinary excretion of 5-(hydroxymethyl)uracil in healthy volunteers: effect of active and passive tobacco smoke. *Int. J. Cancer*, **77**, 40-46
- Bianchini, F., Elmstahl, S., Martinez-Garcia, C., van Kappel, A.L., Douki, T., Cadet, J., Ohshima, H., Riboli, E. & Kaaks, R. (1999) Oxidative DNA damage in human lymphocytes: correlations with plasma levels of alpha-tocopherol and carotenoids. *Carcinogenesis* (sous presse)
- Biernat, W., Peraud, A., Wozniak, L. & Ohgaki, H. (1998) p53 Mutations in sweat gland carcinomas. *Int. J. Cancer*, **76**, 317-320
- Björkqvist, A.M., Husgafvel-Pursiainen, K., Anttila, S., Karjalainen, A., Tamminen, J.L., Mattson, K., Vainio, H. & Knuutila, S. (1998) DNA gains in 3q occur frequently in squamous cell carcinoma of the lung, but not in adenocarcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*, **22**, 79-82
- Black, R.J., Parkin, D.M., Masuyer, E., Apjok, E., Barlow, L., Bennett, B.G., Boukhny, A., Merabishvili, V.M., Brewster, D., Stiller, C.A., Coebergh, J.W.W., Bernard, J.L., Carli, P.M., Lacour, B., Ménégot, F., Schaffer, P., Schraub, S., Hrstkova, H., Crosignani, P., Magnani, C., Terracini, B., Bouchardy, C., Fisch, T., Levi, F.G., Raymond, L., Schüler, G., Thorhorst, J., Ivanov, E., Kriauciunas, R., Langgassner, J., Langmark, F.,

- Michaelis, J., Moroz, G., Plesko, I., Pompe-Kirn, V., Pukkala, E., Rahu, M., Stengrevics, A., Storm, H.H., Tulbure, R., Tzvetansky, C.G. & Zatonski, W. (1999) Incidence of leukaemia in infants in Europe following in utero exposure to radiation from the Chernobyl accident. *Br. J. Cancer* (sous presse)
22. Black, R.J., Sankaranarayanan, R. & Parkin, D.M. (1999) Interpretation of population-based survival data. In: Sankaranarayanan, R., Black, R.J. & Parkin, D.M., eds. *Cancer Survival in Developing Countries* (IARC Scientific Publications No. 145), Lyon, CIRC, pp. 13–17
 23. Black, R.J., Simonato, L., Storm, H.H. & Démaret, E., eds (1998) *Automated Data Collection in Cancer Registration* (IARC Technical Reports No. 32), Lyon, CIRC
 24. Bleitner, M., Grosche, B. & Zeeb, H. (1998) Occupational cancer risk in pilots and flight attendants: current epidemiological knowledge. *Radiat. Environ. Biophys.*, **37**, 75–80
 25. Bleitner, M. & Sauerbrei, W. (1998) Metaanalyses in der Epidemiologie. *Med. Klinik*, **93**, 442–445
 26. Bocciardi, R., Mograbi, B., Pasini, B., Borrello, M.G., Pierotti, M.A., Bourget, I., Fischer, S., Romeo, G. & Rossi, B. (1999) The multiple endocrine neoplasia type 2B point mutation switches the specificity of the Ret tyrosine kinase towards cellular substrates that are susceptible to interact with Crk and Nck. *Oncogene* (sous presse)
 27. Boffetta, P. (1998) Cancer chapter. In: Stellman, J.M., ed., *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, Vol.1, 4th Ed., Genève, BIT, pp. 2.1–2.18
 28. Boffetta, P. (1998) Cancer patterns, risk factors and prevention in the Balkans and Middle East, with a note on the use of cancer registries for investigating risk factors. In: Pavlidis, N., Kardamakis, D. & Costa, A., eds, *Cancer Control in the European Mediterranean, Balkans and Middle-East Countries*, Ecole européenne d'Oncologie, Université d'Ionie, Grèce, pp. 23–38
 29. Boffetta, P. (1998) Cancer risk from exposure to man-made mineral fibres. *Eur. J. Oncol.*, **3**, 213–220
 30. Boffetta, P. (1998) Exposure to man made vitreous fibres and cancer risk: a review of epidemiological studies. In: Peters, G.A. & Peters, B.J., eds, *Current Asbestos Issues (Sourcebook on Asbestos Diseases, Vol.18)*, Charlottesville, VA, Lexis Publishing, pp. 191–218
 31. Boffetta, P. (1998) Health effects of asbestos exposure in humans: a quantitative assessment. *Med. Lav.*, **89**, 471–480
 32. Boffetta, P. (1999) Man-made mineral fibres. In: McDonald, J.C., ed., *Epidemiology of Work-Related Diseases*, 2nd ed., London, BMJ Books (sous presse)
 33. Boffetta, P., Agudo, A., Ahrens, W., Benhamou, E., Benhamou, S., Darby, S.C., Ferro, G., Fortes, C., Gonzalez, C.A., Jöckel, K.H., Krauss, M., Krienbrock, L., Kreuzer, M., Mendes, A., Merletti, F., Nyberg, F., Pershagen, G., Pohlmann, H., Riboli, E., Schmid, G., Simonato, L., Trédaniel, J., Whitley, E., Wichmann, H.E., Winck, C., Zambon, P. & Saracci, R., eds (1998) *European Multicentre Case-Control Study of Lung Cancer in Non-smokers. Detailed Results on Exposure to Environmental Tobacco Smoke* (IARC Technical Report No. 33), Lyon, CIRC
 34. Boffetta, P., Agudo, A., Ahrens, W., Benhamou, E., Benhamou, S., Darby, S.C., Ferro, G., Fortes, C., Gonzalez, C.A., Jöckel, K.H., Krauss, M., Krienbrock, L., Kreuzer, M., Mendes, A., Merletti, F., Nyberg, F., Pershagen, G., Pohlmann, H., Riboli, E., Schmid, G., Simonato, L., Trédaniel, J., Whitley, E., Wichmann, H.E., Winck, C., Zambon, P. & Saracci, R. (1998) Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J. Natl Cancer Inst.*, **90**, 1440–1450
 35. Boffetta, P., Ahrens, W., Nyberg, F., Mukeria, A., Brueske-Hohlfeld, I., Fortes, C., Constantinescu, V., Simonato, L., Batura-Gabryel, H., Lea, S., Gaborieau, V. & Benhamou, S. (1999) Exposure to environmental tobacco smoke and risk of adenocarcinoma of the lung. *Int. J. Cancer*, **83**, 635–639
 36. Boffetta, P., Andersen, A., Hansen, J., Olsen, J.H., Plato, N., Teppo, L., Westerholm, P. & Saracci, R. (1999) Cancer incidence among European man-made vitreous fiber production workers. *Scand. J. Work Environ. Health*, **25**, 222–226
 37. Boffetta, P., Burdorf, A., Goldberg, M., Merler, E. & Siemiatycki, J. (1998) Workshop report: Towards the coordination of European research on the carcinogenic effects of asbestos. *Scand. J. Work Environ. Health*, **24**, 312–317
 38. Boffetta, P., Butler, J., Maynadié, M. & Brennan, P. (1999) Lymphomas. In: Neugut, A.I., Meadows, A.T. & Robinson, E., eds, *Multiple Primary Cancers*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 277–301
 39. Boffetta, P., Fichtinger-Schepman, A.M.J., Weiderpass, E., van Dijk-Knijnenburg, H.C.M., Stoter, G., van Oosterom, A.T., Keizer, H.J., Fossa, S.D., Kaldor, J. & Roy, P. (1998) Cisplatin-DNA adducts and protein-bound platinum in blood of testicular cancer patients. *Anti-Cancer Drugs*, **9**, 125–129
 40. Boffetta, P., Garcia-Gomez, M., Pompe-Kirn, V., Zaridze, D., Bellander, T., Bulbulyan, M., Caballero, J.D., Ceccarelli, F., Colin, D., Dizdarevic, T., Español, S., Kobal, A., Petrova, N., Sällsten, G. & Merler, E. (1998) Cancer occurrence among European mercury miners. *Cancer Causes Control*, **9**, 591–599
 41. Boffetta, P. & Kogevinas, M. (1999) Introduction: Epidemiologic research and prevention of occupational cancer in Europe. *Environ. Health Perspect.*, **107**, 229–231

42. Boffetta, P. & Merler, H. (1999) Occupational cancer in Europe. *Environ. Health Perspect.*, **107**, 227–298
43. Boffetta, P., Nyberg, F., Agudo, A., Benhamou, E., Jockel, K.H., Kreuzer, M., Merletti, F., Pershagen, G., Pohlabein, H., Simonato, L., Wichmann, H.B. & Saracci, R. (1999) Risk of lung cancer from exposure to environmental tobacco smoke from cigars, cigarillos and pipes (Lettre). *Int. J. Cancer*, **83**, 805–806
44. Boffetta, P., Nyberg, F. on behalf of the IARC Study Group (1999) Response to Denson re: Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe (Lettre). *J. Natl Cancer Inst.*, **91**, 803–804
45. Boffetta, P., Nyberg, F., Saracci, R. on behalf of the IARC Study Group (1999) Response to Lee and Forey re: Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe (Lettre). *J. Natl Cancer Inst.*, **91**, 560–561
46. Boffetta, P. & Pearce, N. (1999) Epidemiological studies on genetic polymorphisms: study design issues and measures of occurrence and association. In: Vineis, P., Malats, N., Lang, M., d'Errico, A., Caporaso, N., Cuzick, J. & Boffetta, P., eds, *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer* (IARC Scientific Publications No. 148), Lyon, CIRC, pp. 97–108
47. Boffetta, P., Pershagen, G., Jöckel, K.H., Forastiere, F., Gaborieau, V., Heinrich, J., Jahn, I., Kreuzer, M., Merletti, F., Nyberg, F., Röscher, F. & Simonato, L. (1999) Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. *J. Natl Cancer Inst.*, **91**, 697–701
48. Boffetta, P., Sali, D., Kolstad, H., Coggon, D., Olsen, J., Andersen, A., Spence, A., Pesatori, A.C., Lynge, E., Frenzel-Beyne, R., Chang-Claude, J., Lundberg, I., Biocca, M., Gennaro, V., Teppo, L., Partanen, T., Welp, E., Saracci, R. & Kogevinas, M. (1998) Mortality of short-term workers in two international cohorts. *J. Occup. Environ. Med.*, **40**, 1120–1126
49. Boffetta, P., Saracci, R. for the IARC Study Group (1998) Reply re: 'Cancer mortality among man-made vitreous fiber production workers' (Lettre). *Epidemiology*, **9**, 219–220
50. Boffetta, P., Saracci, R., Kogevinas, M., Wilbourn, J. & Vainio, H. (1998) Occupational carcinogens. In: Stellman, J.M., ed., *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, Vol. 1, 4th ed., Genève, BIT, pp. 2.4–2.8
51. Boffetta, P., Trédaniel, J. & Greco, A. (1999) Exposure to passive smoke from the parents and risk of childhood cancer and adult lung cancer: a meta-analysis. *Environ. Health Perspect.* (sous presse)
52. Boffetta, P. & Weiderpass, E. (1998) Respiratory cancer. In: Stellman, J.M., ed., *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, Vol.1, 4th Ed., Genève, BIT, pp. 10.78–10.81
53. Boivin-Angèle, S., LeFrançois, L., Froment, O., Spiethoff, A., Bogdanffy, M.S., Wegener, K., Wesh, H., Barbin, A., Bancel, B., Trépo, C., Bartsch, H., Swenberg, J. & Marion, M.-J. (1999) Ras gene mutations in vinyl chloride-induced liver tumors are carcinogen-specific but vary with cell type and species. *Int. J. Cancer* (sous presse)
54. Bolino, A., Seri, M., Caroli, F., Eubanks, J., Srinivasan, J., Mandich, P., Schenone, A., Quattrone, A., Romeo, G., Catterall, W.A. & Devoto, M. (1998) Exclusion of the SCN2B gene as candidate for CMT4B. *Eur. J. Hum. Genet.*, **6**, 629–634
55. Bolino, A., Yin, L., Seri, M., Cusano, R., Cinti, R., Coffey, A., Brooksbank, R., Howell, G., Bentley, D., Davis, J.R., Lanyi, A., Huang, D., Stark, M., Creaven, M., Bjorkhaug, L., Heitzmann, F., Lamartine, J., Gaudi, S., Sylla, B.S., Lenoir, G.M., Castagnola, E., Giacchino, R., Porta, G., Franco, B., Zollo, M., Sumegi, J. & Romeo, G. (1998) A new candidate region for the positional cloning of the XLP gene. *Eur. J. Hum. Genet.*, **6**, 509–517
56. Bongarzone, I., Vigano, E., Alberti, L., Borrello, M.G., Pasini, B., Greco, A., Mondellini, P., Smith, D.P., Ponder, B.A.J., Romeo, G. & Pierotti, M.A. (1998) Full activation of MEN2B mutant RET by an additional MEN2A mutation or by ligand GDNF stimulation. *Oncogene*, **16**, 2295–2301
57. Bonnet, P., Binet, S., Brandt, H., Kriech, A.J., Lafontaine, M., Nunge, H., Morele, Y., de Groot, P., Wissel, H. & Castegnaro, M. (1999) Inhalation study on exposure to bitumen fumes. Part 1: Development and validation of the equipment. *Ann. Occup. Hyg.* (sous presse)
58. Bonnier, P., Bessenay, F., Sasco, A.J., Beedassy, B., Lejeune, C., Romain, S., Charpin, C., Piana, L. & Martin, P.M. (1998) Impact of menopausal hormone-replacement therapy on clinical and laboratory characteristics of breast cancer. *Int. J. Cancer (Pred. Oncol.)*, **79**, 278–282
59. Borresen-Dale, A.L., Lothe, R.A., Meling, G.I., Hainaut, P., Rognum, T.O. & Skovlund, E. (1998) TP53 and long-term-prognosis in colorectal cancer: mutations in the L3 zinc-binding domain predict poor survival. *Clin. Cancer Res.*, **4**, 203–210
60. Bosch, F.X. & Muñoz, N. (1999) Cervical cancer. In: Goldman, M.B. & Hatch, M.C., eds, *Women and Health*, San Diego CA, Academic Press/Goldman, pp. 932–941 (sous presse)
61. Bosch, F.X., Muñoz, N. & Castellsagué, X. (1998) Epidemiology of cervical dysplasia and neoplasia. In: Luesley, D. & Barrasso, R., eds, *Cancer and Pre-Cancer of the Cervix*, London, Chapman & Hall, pp. 51–68
62. Boturny, D., Constant, J.-F., Defrancq, E., Lhomme, J., Barbin, A. & Wild, C.P. (1999) A simple and sensitive method for *in vitro* quantitation of abasic sites in DNA. *Chem. Res. Toxicol.*, **12**, 476–482

63. Bouchardy, C., Khat, M., Wanner, P. & Parkin, D.M., eds (1998) *Mortalité par Cancer des Immigrés en France 1979-1985* (Rapport technique du CIRC No.26), Lyon, CIRC
64. Brandt, H., Lafontaine, M., Kriech, A.J., de Groot, P., Bonnet, P., Binet, S., Wissel, H., Morele, Y., Nunge, H. & Castegnaro, M. (1999) Inhalation study on exposure to bitumen fumes. Part 2: Analytical results at two exposure levels. *Ann. Occup. Hyg.* (sous presse)
65. Brennan, P. (1999) Design and analysis issues in addressing genetic susceptibility case-control studies. In: Vineis, P., Malats, N., Lang, M., d'Errico, A., Caporaso, N., Cuzick, J. & Boffetta, P., eds, *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer* (IARC Scientific Publications No. 148), Lyon, CIRC, pp. 123-132
66. Brennan, P., Bogillot, O., Cordier, S., Greiser, E., Schill, W., Vineis, P., Lopez-Abente, G., Tzonou, A., Chang-Claude, J., Bolm-Audorff, U., Jöckel, K.-H., Donato, F., Serra, C., Wahrendorf, J., Hours, M., Mannetje, A., Kogevinas, M. & Boffetta, P. (1999) Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int. J. Cancer* (sous presse)
67. Brennan, P., Coates, M., Armstrong, B., Colin, D. & Boffetta, P. (1999) Second primary neoplasms following non-Hodgkin's lymphoma in New South Wales, Australia. *Br. J. Cancer* (sous presse)
68. Brennan, P., Fortes, C., Butler, J., Agudo, A., Benhamou, S., Darby, S., Gerken, M., Jöckel, K.-H., Kreuzer, M., Mallone, S., Nyberg, F., Pohlabein, H., Ferro, G. & Boffetta, P. (1999) A multicenter case-control study of diet and lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes Control* (sous presse)
69. Bringuier, P.P., McCredie, M., Sauter, G., Bilous, M., Stewart, J., Mihatsch, M.J., Kleihues, P. & Ohgaki, H. (1998) Carcinomas of the renal pelvis associated with smoking and phenacetin abuse: p53 mutations and polymorphism of carcinogen metabolising enzymes. *Int. J. Cancer (Pred. Oncol.)*, **79**, 531-536
70. Brunet, J.S., Ghadirian, P., Rebbeck, T.R., Lerman, C., Garber, J.E., Tonin, P.N., Abrahamson, J., Foulkes, W.D., Daly, M., Wagner-Costalas, J., Godwin, A., Olopade, O.I., Moslehi, R., Liede, A., Futreal, P.A., Weber, B.L., Lenoir, G.M., Lynch, H.T. & Narod, S.A. (1998) Effect of smoking on breast cancer in carriers of mutant BRCA1 or BRCA2 genes. *J. Natl Cancer Inst.*, **90**, 761-766
71. Bruno, G., Merletti, F., Boffetta, P., Cavallo-Perin, P., Barger, G., Gallone, G. & Pagano, G. (1999) Impact of glycaemic control, hypertension and insulin treatment on general and cause-specific mortality: an Italian population-based cohort of Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, **42**, 297-301
72. Bulbulyan, M.A. & Boffetta, P. (1999) Occupational cancer in the European part of the Commonwealth of Independent States. *Environ. Health Perspect.*, **107**, Suppl. 2, 283-288
73. Bulbulyan, M.A., Changuina, O.V., Zaridze, D.G., Astashevsky, S.V., Colin, D. & Boffetta, P. (1998) Cancer mortality among Moscow shoe workers exposed to chloroprene (Russia). *Cancer Causes Control*, **9**, 381-387
74. Bulbulyan, M.A., Margaryan, A.G., Ilychova, S.A., Astashevsky, S.V., Uloyan, S.M., Cogan, V.Y., Colin, D., Boffetta, P. & Zaridze, D.G. (1999) Cancer incidence and mortality in a cohort of chloroprene workers from Armenia. *Int. J. Cancer*, **81**, 31-33
75. Burkart, V., Wang, Z.Q., Radons, J., Heller, B., Herceg, Z., Stingl, L., Wagner, E.F. & Kolb, H. (1999) Mice lacking the poly(ADP-ribose) polymerase gene are resistant to pancreatic beta-cell destruction and diabetes development induced by streptozocin. *Nature Med.*, **5**, 314-319
76. Burstyn, I., Kromhout, H. & Boffetta, P. (1999) A literature review of levels and determinants of exposure to potential carcinogens and other agents in the road construction industry. *Am. Ind. Hyg. Assoc.* (sous presse)
77. Burstyn, I., Kromhout, H., Cruise, P.J. & Brennan, P. (1999) Designing an international industrial hygiene database of exposure among workers in asphalt industry. *Ann. Occup. Hyg.* (sous presse)
78. Burstyn, I., Kromhout, H., Kauppinen, T., Heikkilä, P., Boffetta, P. & Asphalt Study Group (1999) Statistical modeling of the determinants of historical exposure bitumen and polycyclic aromatic hydrocarbons among paving workers. *Ann. Occup. Hyg.* (sous presse)
79. Calmels, S., Hainaut, P. & Ohshima, H. (1998) Nitric oxide, p53 and cancer. In: Moncada, S., Nisticò, G., Bagetta, G. & Higgs, E.A., eds, *Nitric Oxide and the Cell - Proliferation, Differentiation and Death*, London, Portland Press, pp. 277-282
80. Canzian, F., Amati, P., Harach, H.R., Kraimps, J.L., Lesueur, F., Barbier, J., Levillain, P., Romeo, G. & Bonneau, D. (1998) A gene predisposing to familial thyroid tumors with cell oxyphilia maps to chromosome 19p13.2. *Am. J. Hum. Genet.*, **63**, 1743-1748
81. Capen, C.C., Dybing, E., Rice, J.M. & Wilbourn, J.D., eds (1999) *Species Differences in Thyroid, Kidney and Urinary Bladder Carcinogenesis* (IARC Scientific Publications No. 147), Lyon, CIRC
82. Cardis, E., Amoros, E., Kesminiene, A., Malakhova, I.V., Poliakov, S.M., Piliptsevitch, N.N., Demidchik, E.P., Astakhova, L.N., Ivanov, V.K., Konogorov, A.P., Parshkov, E.M. & Tsyb, A.F. (1999) Observed and predicted thyroid cancer incidence following the Chernobyl accident - Evidence for factors influencing susceptibility to radiation induced thyroid cancer. In: Thomas, G., Kavaoglou, A. & Williams, E.D., eds, *Radiation and Thyroid Cancer*, Cambridge, World Scientific Publications, pp. 395-405

83. Cardis, E. & Kilkeny, M. (1999) International case-control study of adult brain, head and neck tumours: results of the feasibility study. *Radiat. Protect. Dosimetry*, **83**, 179–183
84. Cardis, E. & Martuzzi, M. (1998) Improving the estimates of radiation induced cancer risk. *Seguridad Nuclear*, **6**, 31–37
85. Cardis, E. & Martuzzi, M. (1999) L'effet cancérigène des faibles doses d'irradiation – connaissances actuelles et études en cours. *Méd. Nucl.* (sous presse)
86. Cardis, E., Woodward, A. & Repacholi, M. (1999) Mobile safety. *New Scientist*, **162**, 53–54
87. Cardis, E., Zeise, L., Schwarz, M. & Moolgavkar, S. (1999) Review of specific examples of QEP. In: Moolgavkar, S., Kreski, D., Zeise, L., Cardis, E. & Møller, H., eds, *Quantitative Estimation and Prediction of Human Cancer Risks* (IARC Scientific Publications No. 131), Lyon, CIRC, pp. 239–304
88. Castegnaro, M. (1999) Analyse des biomarqueurs d'exposition. In: Pfohl-Leschkowitz, A., ed., *Les Mycotoxines dans l'Alimentation. Evaluation et Gestion du Risque*, Paris, Tec & Doc, pp. 173–196
89. Castegnaro, M. (1999) Risques cancérigènes. In: Pfohl-Leschkowitz, A., ed., *Les Mycotoxines dans l'Alimentation. Evaluation et Gestion du Risque*, Paris, Tec & Doc, pp. 121–140
90. Castegnaro, M., De Méo, M., Laget, M., Michelon, J., Garren, L., Sportouch, M.H. & Hansel, S. (1997) Chemical degradation of wastes of antineoplastic agents. 2. Six anthracyclines: idarubicin, doxorubicin, epirubicin, pirarubicin, aclarubicin, and daunorubicin. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **70**, 378–384
91. Castegnaro, M. & Dirheimer, G. (1998) Food Additives & Contaminants 13 (1996) Lettre au Rédacteur. *Food Addit. Contam.*, **15**, 123
92. Castegnaro, M., Garren, L., Galendo, D., Gelderblom, W.C.A., Chelule, P., Dutton, M.F. & Wild, C.P. (1998) Analytical method for the determination of sphinganine and sphingosine in serum as a potential biomarker for fumonisin exposure. *J. Chromatogr. B*, **720**, 15–24
93. Castegnaro, M. & McGregor, D. (1998) Carcinogenic risk assessment of mycotoxins. *Rev. Med. Vet.*, **149**, 671–678
94. Castegnaro, M., Mohr, U., Pfohl-Leschkowitz, A., Estève, J., Steinmann, J., Tillmann, T., Michelon, J. & Bartsch, H. (1998) Sex- and strain-specific induction of renal tumors by ochratoxin A in rats correlates with DNA adduction. *Int. J. Cancer*, **77**, 70–75
95. Castegnaro, M., Muranyi-Kovacs, I., Roussille, F. & Brésil, H. (1998) Methods for collection and disposal of mutagenic and carcinogenic waste from research laboratories. In: Marzin, D. & Société Française de Toxicologie Génétique, eds, *Laboratory Handling of Mutagenic and Carcinogenic Products – Training Module No. 2*, Genève, OMS, pp. 84–106
96. Castegnaro, M., Muranyi-Kovacs, I., Roussille, F. & Brésil, H. (1998) Méthodes de collecte et d'élimination des déchets mutagènes et cancérigènes. In: Marzin, D., Castegnaro, M. & Muranyi-Kovacs, I., eds, *Manipulation de Produits Mutagènes et Cancérigènes*, Paris, INSERM, pp. 81–102
97. Castegnaro, M. & Pfohl-Leschkowitz, A. (1999) Les aflatoxines. In: Pfohl-Leschkowitz, A., ed., *Les Mycotoxines dans l'Alimentation. Evaluation et Gestion du Risque*, Paris, Tec & Doc, pp. 199–247
98. Castellsagué, X., Herrero, R., Muñoz, N., Franceschi, S., Bosch, F.X. & Walboomers, J.M.M. (1998) Human papillomavirus (HPV) and oral cancer: an international study of molecular epidemiology. In: *Head and Neck Oncology (1st World Congress, Madrid, Spain, 29 November–3 December 1998)*, Bologna, Monduzzi Ed., pp. 105–108
99. Castellsagué, X. & Muñoz, N. (1999) Re: Cancer of the oral cavity and pharynx in nonsmokers who drink alcohol and in nondrinkers who smoke tobacco. *J. Natl Cancer Inst.*, **91**, 1336–1337
100. Castellsagué, X., Muñoz, N., De Stefani, E., Victora, C.G., Castelletto, R., Rolon, P.A. & Quintana, M.J. (1999) Independent and joint effects of tobacco smoking and alcohol drinking on the risk of esophageal cancer in men and women. *Int. J. Cancer*, **82**, 657–664
101. Chajes, V., Hultén, K., van Kappel, A.L., Winkvist, A., Kaaks, R., Hallmans, G., Lenner, P.G. & Riboli, E. (1999) Fatty acid composition in serum phospholipids and risk of breast cancer: a prospective cohort study in Northern Sweden. *Lipids*, **34**, S113
102. Chajes, V., Hultén, K., van Kappel, A.L., Winkvist, A., Kaaks, R., Hallmann, G., Lenner, P. & Riboli, E. (1999) Fatty-acid composition in serum phospholipids and risk of breast cancer: an incident case-control study in Sweden. *Int. J. Cancer*, **83**, 585–590
103. Chaouki, N., Bosch, F.X., Muñoz, N., Meijer, C.J.L.M., El Gueddari, B., El Ghazi, A., Deacon, J., Castellsagué, X. & Walboomers, J.M.M. (1998) The viral origin of cervical cancer in Rabat, Morocco. *Int. J. Cancer*, **75**, 546–554
104. Chappuis-Flament, S., Pasini, A., De Vita, G., Ségouffin-Cariou, C., Fusco, A., Attié, T., Lenoir, G.M., Santoro, M. & Billaud, M. (1998) Dual effect on the RET receptor of MEN 2 mutations affecting specific extracytoplasmic cysteines. *Oncogene*, **17**, 2851–2861
105. Chazotte-Aubert, L., Hainaut, P. & Ohshima, H. (1999) Nitric oxide nitrates tyrosine residues of tumor-suppressor p53 protein in MCF-7 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (sous presse)
106. Chazotte-Aubert, L., Oikawa, S., Glibert, I., Bianchini, F., Kawanishi, S. & Ohshima, H. (1999) Co-operative action of nitroxyl anion (NO) and hydrogen peroxide in cytotoxicity and DNA damage. In: Moncada, S., Gustafsson, L., Wiklund,

- P. & Higgs, E.A., eds, *The Biology of Nitric Oxide*. Part 7, London, Portland Press (sous presse)
107. Chazotte-Aubert, L., Oikawa, S., Gilibert, I., Bianchini, F., Kawanishi, S. & Ohshima, H. (1999) Cytotoxicity and site-specific DNA damage induced by nitroxyl anion (NO⁻) in the presence of hydrogen peroxide. Implications for various pathophysiological conditions. *J. Biol. Chem.*, **274**, 20909–20915
 108. Chemin, I., Ohgaki, H., Chisari, F.V. & Wild, C.P. (1999) Altered expression of hepatic carcinogen metabolizing enzymes with liver injury in HBV transgenic mouse lineages expressing various amounts of hepatitis B surface antigen. *Liver*, **19**, 81–87
 109. Chiarelli, I., Porfirio, B., Mattiuz, P.L., Seri, M., Caroli, F., Celli, I., Romeo, G., Volorio, S. & Zollo, M. (1998) A method for point mutation analysis that links SSCP and dye primer fluorescent sequencing. *Mol. Cell. Probes*, **12**, 125–131
 110. Chichareon, S., Herrero, R., Muñoz, N., Bosch, F.X., Jacobs, M.V., Deacon, J., Santamaria, M., Chongsuvivatwong, V., Meijer, C.J.L.M. & Walboomers, J.M.M. (1998) Risk factors for cervical cancer in Thailand: a case-control study. *J. Natl Cancer Inst.*, **90**, 50–57
 111. Chokunonga, E., Levy, L.M., Bassett, M.T., Borok, M.Z., Mauchaza, B.G., Chirenje, M.Z. & Parkin, D.M. (1999) AIDS and cancer in Africa: the evolving epidemic in Zimbabwe. *AIDS* (sous presse)
 112. Chokunonga, E., Levy, L.M., Bassett, M.T., Mauchaza, B.G., Thomas, D.B. & Parkin, D.M. (1999) Cancer incidence in the African population of Harare, Zimbabwe: second results from the Cancer Registry 1993–1995. *Int. J. Cancer* (sous presse)
 113. Chomarat, P., Rice, J.M., Slagle, B.L. & Wild, C.P. (1998) Hepatitis B virus-induced liver injury and altered expression of carcinogen metabolising enzymes: the role of HBx protein. *Toxicol. Lett.*, **102–103**, 595–601
 114. Chomarat, P., Sipowicz, M.A., Diwan, B.A., Fornwald, L.W., Awasthi, Y. C., Anver, M.A., Rice, J.M., Anderson, L.M. & Wild, C.P. (1997) Distinct time courses of increase in cytochromes P450 1A2, 2A5 and glutathione S-transferases during the progressive hepatitis associated with *Helicobacter hepaticus*. *Carcinogenesis*, **18**, 2179–2190
 115. Cinti, R., Yin, L., Ilc, K., Berger, N., Basolo, F., Cuccato, S., Giannini, R., Torre, G., Miccoli, P., Amati, P., Romeo, G. & Corvi, R. (1999) RET rearrangements in papillary thyroid carcinomas and adenomas detected by interphase FISH. *Cytogenet. Cell Genet.* (sous presse)
 116. Cirenei, N., Colombo, B.M., Mesnil, M., Benedetti, S., Yamasaki, H. & Finocchiaro, G. (1998) In vitro and in vivo effects of retrovirus-mediated transfer of the connexin 43 gene in malignant gliomas: consequences for HSVtk/GCV anticancer gene therapy. *Gene Ther.*, **5**, 1221–1226
 117. Coffey, A.J., Brooksbank, R.A., Brandau, O., Ohashi, T., Howell, G.R., Bye, J.M., Cahn, A.P., Durham, J., Heath, P., Wray, P., Pavitt, R., Wilkinsson, J., Leversha, M., Huckle, E., Shaw-Smith, C.J., Dunham, A., Rhodes, S., Schuster, V., Porta, G., Yin, L., Serafini, P., Sylla, B., Zollo, M., Franco, B., Bolino, A., Seri, M., Lanyi, A., Davis, J.R., Webster, D., Harris, A., Lenoir, G., de St Basile, G., Jones, A.B., Behlradsky, B.H., Achatz, H., Murken, J., Fassler, R., Sumegi, J., Romeo, G., Vaudin, M., Ross, M.T., Meindl, A. & Bentley, D.R. (1998) Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene. *Nature Genet.*, **20**, 129–135
 118. Combes, R., Balls, M., Curren, R., Fischbach, M., Fusenig, N., Kirkland, D., Lasne, C., Landolph, J., LeBocuf, R., Marquardt, H., McCormick, J., Muller, L., Rivedal, E., Sabbioni, E., Tanaka, N., Vasseur, P. & Yamasaki, H. (1999) Cell transformation assays as predictors of human carcinogenicity. The report and recommendations of ECVAM Workshop 39. *ATLA*, **27**, 745–767
 119. Consonni, D., Boffetta, P., Andersen, A., Chang-Claude, J., Cherrie, J.W., Ferro, G., Frentzel-Beyme, R., Hansen, J., Olsen, J., Plato, N., Westerholm, P. & Saracci, R. (1998) Lung cancer mortality among European rock/slag wool workers: exposure-response analysis. *Cancer Causes Control*, **9**, 411–416
 120. Coursaget, P. & Muñoz, N. (1999) Vaccination against infectious agents associated with human cancer. *Cancer Surv.: Infections and Human Cancer*, **33**, 355–381
 121. Courtois, Y., Castegnaro, M. & Beaubestre, C. (1998) Accepting, recording, conditioning, storing and transporting genotoxic, mutagenic and/or carcinogenic products. In: Marzin, D. & Société Française de Toxicologie Génétique, eds, *Laboratory Handling of Mutagenic and Carcinogenic Products – Training Module No. 2*, Genève, OMS, pp. 46–54
 122. Courtois, Y., Castegnaro, M. & Beaubestre, C. (1998) Réception, inventaire, conditionnement, stockage et transports des génotoxiques, mutagènes et/ou cancérigènes. In: Marzin, D., Castegnaro, M. & Muranyi-Kovacs, I., eds, *Manipulation de Produits Mutagènes et Cancérigènes*, Paris, INSERM, pp. 39–46
 123. d'Adda di Fagagna, F., Hande, M.P., Tong, W.M., Lansdorp, P.M., Wang, Z.Q. & Jackson, S.P. (1999) Functions of poly(ADP-ribose) polymerase in controlling telomere length and chromosomal stability. *Nature Genet.*, **23**, 76–80
 124. d'Errico, A., Malats, N., Vineis, P. & Boffetta, P. (1999) Review of studies of selected metabolic polymorphisms and cancer. In: Vineis, P., Malats, N., Lang, M., d'Errico, A., Caporaso, N., Cuzick, J.

- & Boffetta, P., eds, *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer* (IARC Scientific Publications No. 148), Lyon, CIRC, pp. 323–393
125. Daurès, J.P., Gerber, M., Scali, J., Astre, C., Bonifacj, C. & Kaaks, R. (1999) Validation of a food frequency questionnaire using multiple day records and biochemical markers: application of the method of triads. *J. Epidemiol. Biostat.* (sous presse)
 126. Davis, D.L., Axelrod, D., Bailey, L., Gaynor, M. & Sasco, A.J. (1998) Rethinking breast cancer risk and the environment: the case for the precautionary principle. *Environ. Health Perspect.*, **106**, 523–529
 127. De Flora, S., Bagnasco, M. & Vainio, H. (1999) Modulation of genotoxic and related effects by carotenoids and vitamin A in experimental models: mechanistic issues. *Mutagenesis*, **14**, 153–172
 128. De Miglio, M.R., Canzian, F., Pascale, R.M., Simile, M.M., Mironi, M.R., Calvisi, D., Romeo, G. & Feo, F. (1999) Identification of genetic loci controlling hepatocarcinogenesis on rat chromosomes 7 and 10. *Cancer Res.*, **59**, 4651–4657
 129. de SanJosé, S., Bosch, X.F., Muñoz, N., Chichareon, S., Ngelangel, C., Balaguero, L., Jacobs, M.V., Meijer, C.J.L.M. & Walboomers, J.M.M. (1999) Screening for genital HPV: Results from an international validation study on HPV sampling techniques. *Diagn. Mol. Pathol.*, **8**, 26–31
 130. De Stefani, E., Boffetta, P., Carzoglio, J., Mendilaharsu, M. & Deneo-Pellegrini, H. (1998) Tobacco smoking and alcohol drinking as risk factors for stomach cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer Causes Control*, **9**, 321–329
 131. De Stefani, E., Boffetta, P., Deneo-Pellegrini, H., Mendilaharsu, M., Carzoglio, J.C. & Ronco, A. (1999) Carbohydrates and risk of stomach cancer in Uruguay (Lettre). *Int. J. Cancer*, **82**, 618–621
 132. De Stefani, E., Boffetta, P., Deneo-Pellegrini, H., Mendilaharsu, M., Carzoglio, J.C., Ronco, A. & Olivera, L. (1999) Dietary antioxidants and lung cancer risk: a case-control study in Uruguay. *Nutr. Cancer*, **34**, 100–110
 133. De Stefani, E., Boffetta, P., Mendilaharsu, M., Carzoglio, J. & Deneo-Pellegrini, H. (1998) Dietary nitrosamines, heterocyclic amines and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr. Cancer*, **30**, 158–162
 134. De Stefani, E., Boffetta, P., Oreggia, F., Fierro, L. & Mendilaharsu, M. (1998) Hard liquor drinking is associated with higher risk of cancer of the oral cavity and pharynx than wine drinking: a case-control study in Uruguay. *Oral Oncol.*, **34**, 99–104
 135. De Stefani, E., Boffetta, P., Oreggia, F., Mendilaharsu, M. & Deneo-Pellegrini, H. (1998) Smoking patterns and cancer of the oral cavity and pharynx: a case-control study in Uruguay. *Oral Oncol.*, **34**, 340–346
 136. De Stefani, E., Boffetta, P., Oreggia, F., Ronco, A., Kogevinas, M. & Mendilaharsu, M. (1998) Occupation and the risk of laryngeal cancer in Uruguay. *Am. J. Ind. Med.*, **33**, 537–542
 137. De Stefani, E., Deneo-Pellegrini, H., Boffetta, P. & Mendilaharsu, M. (1999) Meat intake and risk of squamous cell esophageal cancer: a case-control study in Uruguay. *Int. J. Cancer*, **82**, 33–37
 138. De Stefani, E., Oreggia, F., Boffetta, P., Deneo-Pellegrini, H., Ronco, A. & Mendilaharsu, M. (1999) Tomatoes, tomato-rich foods, lycopene and cancer of the upper aerodigestive tract: a case-control in Uruguay. *Oral Oncol.* (sous presse)
 139. Deerasamee, S., Martin, N., Sontipong, S., Sriamporn, S., Sriplung, H., Srivatanakul, P., Vatanasapt, V., Parkin, D.M. & Ferlay, J., eds (1999) *Cancer in Thailand. Vol. II. 1992–1994* (IARC Technical Report No. 34), Lyon, CIRC
 140. Deharveng, G., Charrondière, U.R., Slimani, N., Southgate, D.A.T. & Riboli, E. (1999) Comparison of nutrients in the food composition tables available in the nine European countries participating in EPIC. *Eur. J. Clin. Nutr.*, **53**, 60–79
 141. Deharveng, G., Charrondière, U.R., Slimani, N., Southgate, D.A.T. & Riboli, E. (1999) Carotenoids and retinol-equivalents in food composition tables from European countries (EPIC study) – Lettre. *Eur. J. Clin. Nutr.* (sous presse)
 142. Demers, P.A. & Boffetta, P., eds (1998) *Cancer Risk from Occupational Exposure to Wood Dust: A Pooled Analysis of Epidemiological Studies* (IARC Technical Report No. 30), Lyon, CIRC
 143. Demers, P.A., Stellman, S.D., Colin, C. & Boffetta, P. (1998) Nonmalignant respiratory disease mortality among woodworkers participating in the American Cancer Society Cancer Prevention Study II (CPS-II). *Am. J. Ind. Med.*, **34**, 238–243
 144. Deneo-Pellegrini, H., De Stefani, E., Boffetta, P., Ronco, A. & Mendilaharsu, M. (1999) Dietary iron and cancer of the rectum: a case-control study in Uruguay. *Eur. J. Cancer Prev.* (sous presse)
 145. Dinse, G.E., Umbach, D.M., Sasco, A.J., Hoel, D.G. & Davis, D.L. (1999) Unexplained increases in cancer incidence in the United States from 1975 to 1994: Possible sentinel health indicators? *Ann. Rev. Publ. Health*, **20**, 173–209
 146. Dogliotti, E., Hainaut, P., Hernandez, T., d'Errico, M.R. & DeMarini, D. (1998) Mutation spectra resulting from carcinogenic exposure: from model systems to cancer-related genes. *Recent Results Cancer Res.*, **154**, 97–124
 147. Donato, F., Boffetta, P., Fazioli, R., Gelatti, U. & Porru, S. (1998) Reliability of data on smoking habit and coffee drinking collected by personal interview in a hospital-based case-control study. *Eur. J. Epidemiol.*, **14**, 259–267
 148. Donato, F., Boffetta, P. & Puoti, M. (1998) A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int. J. Cancer*, **75**, 347–354

149. Donato, F., Gelatti, U., Chiesa, R., Albertini, A., Bucella, E., Boffetta, P., Tagger, A., Ribero, M.L., Portera, G., Fasola, M. & Nardi, G. (1999) A case-control study on family history of liver cancer as a risk factor for hepatocellular carcinoma in North Italy. *Cancer Causes Control*, **10**, 417-421
150. Ducrocq, C., Blanchard, B., Pignatelli, B. & Ohshima, H. (1999) Peroxynitrite: an endogenous oxidizing and nitrating agent. *Cell. Mol. Life Sci.*, **55**, 1068-1077
151. Duflo-Dancer, A., Piccoli, C., Rolland, A., Yamasaki, H. & Mesnil, M. (1998) Long-term connexin-mediated bystander effect in highly tumorigenic human cells in vivo in herpes simplex virus thymidine kinase/ganciclovir gene therapy. *Gene Ther.*, **5**, 1372-1378
152. Eisinger, F., Espié, M., Kuttann, F., Lasset, C., De Lignières, B., Namer, M., Roché, H., Sasso, A., Serin, D. & Philip, T. (1998) La chimioprévention du cancer du sein - Prise de position au 3 juillet 1998 de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC). *Bull. Cancer*, **85**, 725
153. El Ghissassi, F., Barbin, A. & Bartsch, H. (1998) Metabolic activation of vinyl chloride by rat liver microsomes: low-dose kinetics and involvement of cytochrome P450 2E1. *Biochem. Pharmacol.*, **55**, 1445-1452
154. El Ghissassi, F., Verhaegh, G. & Hainaut, P. (1999) Induction of p53 protein activity by the aminothiol WR-2721 (amifostine): a possible mechanism for cytoprotection. *Sem. Cancer Biol.* (sous presse)
155. Elmståhl, S., Gullberg, B., Riboli, E., Saracci, R. & Lindgärde, F. (1999) The reproducibility of a novel diet history method and an extensive food frequency questionnaire. The Malmö Food Study. *Eur. J. Clin. Nutr.* (sous presse)
156. Endres, M., Wang, Z.Q., Namura, S., Waerber, C. & Moskowitz, M.A. (1997) Ischemic brain injury is mediated by the activation of poly(ADP-ribose)-polymerase. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **17**, 1143-1151
157. Espié, M. & Sasso, A. (1998) Risque génétique et épidémiologie du cancer du sein. In: *Risques Hérités de Cancres du Sein et de l'Ovaire. Quelle Prise en Charge?*, Paris, Ed. INSERM, pp. 19-55
158. Essers, A.J.A., Alink, G.M., Speijers, G.J.A., Alexander, J., Bouwmeester, P.J., van den Brandt, P.A., Ciere, S., Gry, J., Herrman, J., Kuiper, H.A., Morthby, E., Renwick, A.G., Shrimpton, D.H., Vainio, H., Vittozzi, L. & Koeman, J.H. (1998) Food plant toxicants and safety risk assessment and regulation of inherent toxicants in plant foods. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **5**, 155-172
159. Essioux, L., Girodet, C., Serova, O., Pagès, S., Eisinger, F., de Réseade, S., Maugard, C., Lanoë, D., Longy, M., Bignon, Y.J., Sobol, H., Bonatti-Pellié, C., Stoppa-Lyonnet, D. & Groupe Génétique et Cancer de la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer (1999) Marker segregation information in breast/ovarian cancer genetic counselling: is it still useful? *Am. J. Med. Genet.* (sous presse)
160. Fabiánová, E., Szeszenia-Dabrowska, N., Kjaerheim, K. & Boffetta, P. (1999) Occupational cancer in Central European countries. In: Boffetta, P. & Merler, E., eds, *Occupational Cancer in Europe. Environ. Health Perspect.*, **107**, Suppl. 2, 279-282
161. Ferlay, J., Bray, F., Sankila, R. & Parkin, D.M., eds (1999) *EUCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the European Union* (Cédérom), Lyon, CIRC
162. Ferlay, J., Parkin, D.M. & Pisani, P., eds (1998) *GLOBOCAN, Vol. 1: Cancer Incidence and Mortality Worldwide* (IARC Cancerbase No. 3) (Cédérom), Lyon, CIRC
163. Ford, D., Easton, D.F., Stratton, M., Narod, S., Goldgar, D., Devilee, P., Bishop, D.T., Weber, B., Lenoir, G., Chang-Claude, J., Sobol, H., Teare, M.D., Struwing, J., Arason, A., Scherneck, S., Peto, J., Rebbeck, T.R., Tonin, P., Neuhausen, S., Barkardottir, R., Eyfjord, J., Lynch, H., Ponder, B.A.J., Gayther, S.A., Birch, J.M., Lindblom, A., Stoppa-Lyonnet, D., Bignon, Y., Borg, A., Hamann, U., Haines, N., Scott, R.J., Maugard, C.M., Vasen, H., Seitz, S., Cannon-Albright, L.A., Schofield, A., Zelada-Hedman, M. & Breast Cancer Linkage Consortium (1998) Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am. J. Hum. Genet.*, **62**, 676-689
164. Fortuny, J., Kogevinas, M., Chang-Claude, J., Gonzalez, C.A., Hours, M., Jöckel, K.H., Bolm-Audorf, U., Lynge, E., Manette 't, A., Porru, S., Ranft, U., Serra, C., Tzonou, A., Wahrendorf, J. & Boffetta, P. (1999) Tobacco, occupation and non-transitional-cell carcinoma of the bladder: an international case-control study. *Int. J. Cancer*, **80**, 44-46
165. Freyer, G., Dazord, A., Schlumberger, M., Conte-Devolx, B., Ligneau, B., Trillet-Lenoir, V. & Lenoir, G.M. (1999) Psychosocial impact of genetic testing in familial medullary-thyroid carcinoma: a multicentric pilot-evaluation. *Ann. Oncol.*, **10**, 87-95
166. Fujisawa, H., Kurrer, M., Reis, R.M., Yonekawa, Y., Kleihues, P. & Ohgaki, H. (1999) Acquisition of the glioblastoma phenotype during astrocytoma progression is associated with loss of heterozygosity on 10q25-qter. *Am. J. Pathol.*, **155**, 387-394
167. Fujisawa, H., Reis, R.M., Nakamura, M., Colella, S., Yonekawa, Y., Kleihues, P. & Ohgaki, H. (1999) Loss of heterozygosity on chromosome 10 is more extensive in primary (*de novo*) than in secondary glioblastomas. *Lab. Invest.* (sous presse)
168. Garcia-Closas, R., Herrero, R., Bratti, C., Hildesheim, A., Sherman, M.E., Morera, L.A. & Schiffman, M. (1999) Epidemiologic determinants of vaginal pH. *Am. J. Obst. Gynecol.*, **180**, 1060-1066
169. Garcia-Closas, R., Agudo, A., Gonzalez, C.A. & Riboli, E. (1998) Intake of specific carotenoids and

- flavonoids and the risk of lung cancer in women in Barcelona, Spain. *Nutr. Cancer*, **32**, 154–158
170. Garcia-Closas, R., Gonzalez, C.A., Agudo, A. & Riboli, E. (1999) Intake of specific carotenoids and flavonoids and the risk of gastric cancer in Spain. *Cancer Causes Control*, **10**, 71–75
 171. Geneste, O., Bidand, C., De Vita, G., Hofstra, R.M.W., Tartare-Deckert, S., Buys, C.H.C.M., Lenoir, G.M., Santoro, M. & Billaud, M. (1999) Two distinct mutations of the RET receptor causing Hirschsprung's disease impair the binding of signalling effectors to a multifunctional docking site. *Hum. Mol. Genet.*, **8**, 1989–1999
 172. Genevois, C., Pfohl-Leschowicz, A., Boillot, K., Brandt, H. & Castegnaro, M. (1998) Implication of cytochrome P-450 1A isoforms and the AH receptor in the genotoxicity of coal-tar fume condensate and bitumen fume condensates. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, **5**, 283–294
 173. Giglia, G., Bouffet, E., Jouvet, A., Ohgaki, H., Kleihues, P. & Sarasin, A. (1999) Molecular analysis of glioma and skin-tumour alterations in a xeroderma-pigmentosum child. *Int. J. Cancer*, **81**, 345–350
 174. Giraud, S., Zhang, C.X., Serova-Sinilnikova, O., Wantot, V., Salandre, J., Buisson, N., Waterlot, C., Bauters, C., Porchet, N., Aubert, J.P., Emy, P., Cadiot, G., Delemer, B., Chabre, O., Niccoli, P., Leprat, F., Duron, F., Emperanger, B., Cougard, P., Goudet, P., Sarfati, E., Rion, J.P., Guichard, S., Rodier, M., Meyrier, A., Caron, P., Vantyghem, M.C., Assayag, M., Peis, J.L., Pugeat, M., Rohmer, V., Vallotton, M., Lenoir, G., Gaudray, P., Proye, C., Conte-Devolx, B., Chanson, P., Shugart, Y.Y., Goldgar, D., Murat, A. & Calender, A. (1998) Germ-line mutation analysis in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and related disorders. *Am. J. Hum. Genet.*, **63**, 455–467
 175. Goldgar, D. (1998) A likelihood-based approach to linkage disequilibrium testing. *Genet. Epidemiol.*, **15**, 516–519
 176. Gordon, I., Boffetta, P. & Demers, P.A. (1998) A case-study comparing a meta-analysis and a pooled analysis of studies of sinonasal cancer among wood workers. *Epidemiology*, **9**, 518–524
 177. Gratas, C., Tohma, Y., Barnas, C., Taniere, P., Hainaut, P. & Ohgaki, H. (1998) Up-regulation of Fas (APO-1/CD95) ligand and down-regulation of Fas expression in human esophageal cancer. *Cancer Res.*, **58**, 2057–2062
 178. Gunnarsdottir, H.K., Kjaerheim, K., Boffetta, P., Rafnsson, V. & Hoar Zahm, S. (1999) Women's health: occupation, cancer, and reproduction. A conference overview. *Am. J. Ind. Med.*, **36**, 1–5
 179. Hainaut, P. (1999) Cinq questions essentielles sur le gène suppresseur de tumeurs p53. *Rev. ACOMEN*, **5**, 305–311
 180. Hainaut, P., Hernandez, T., Robinson, A., Rodriguez-Tome, P., Flores, T., Hollstein, M., Harris, C.C. & Montesano, R. (1998) IARC database of p53 gene mutations in human tumors and cell lines: updated compilation, revised formats and new visualisation tools. *Nucleic Acids Res.*, **26**, 205–213
 181. Hainaut, P. & Hollstein, M. (1999) p53 and human cancer: the first ten thousand mutations. *Adv. Cancer Res.* (sous presse)
 182. Hainaut, P. & Vahakangas, K. (1997) p53 as a sensor of carcinogenic exposures: mechanisms of p53 protein induction and lessons from p53 gene mutations. *Pathol. Biol.*, **45**, 833–844
 183. Hainaut, P. & Vähäkangas, K. (1999) Genetic analysis of metabolic polymorphisms in molecular epidemiological studies: social and ethical implications. In: Vineis, P., Malats, N., Lang, M., d'Errico, A., Caporaso, N., Cuzick, J. & Boffetta, P., eds, *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer* (IARC Scientific Publications No. 148), Lyon, CIRC, pp. 395–402
 185. Hall, J. & Angele, S. (1999) Radiation, DNA damage and cancer. *Mol. Med. Today*, **5**, 157–164
 186. Harachi, H.R., Lesueur, F., Amati, P., Brown, A., Canzian, F., Kraimps, J.L., Levillain, P., Menet, E., Romeo, G. & Bonneau, D. (1999) Histology of familial thyroid tumours linked to a gene mapping to chromosome 19p13.2. *J. Pathol.*, **189**, 387–393
 187. Herceg, Z. & Wang, Z.Q. (1999) Failure of poly-(ADP-ribose) polymerase cleavage by caspases leads to induction of necrosis and enhanced apoptosis. *Mol. Cell. Biol.*, **19**, 5124–5133
 188. Hernandez-Boussard, T. & Hainaut, P. (1998) A specific spectrum of p53 mutations in lung cancer from smokers: review of mutations compiled in the IARC p53 database. *Environ. Health Perspect.*, **106**, 385–391
 189. Hernandez-Boussard, T., Montesano, R. & Hainaut, P. (1999) Analysis of somatic mutations of the p53 gene in human cancers: a tool to generate hypotheses about the natural history of cancer. In: McGregor, D.B., Rice, J.M. & Venitt, S., eds, *The Use of Short- and Medium-Term Tests for Carcinogens and Data on Genetic Effects in Carcinogenic Hazard Evaluation* (IARC Scientific Publications No. 146), Lyon, CIRC, pp. 43–53
 190. Hernandez-Boussard, T., Montesano, R. & Hainaut, P. (1999) Sources of bias in the detection and reporting of p53 mutations in human cancer: analysis of the IARC p53 mutation database. *Genet. Anal. Biomol. Eng.*, **14**, 229–233
 191. Hernandez-Boussard, T., Rodriguez-Tome, P., Montesano, R. & Hainaut, P. (1999) IARC p53 mutation database: a relational database to compile and analyze p53 mutations in human tumors and cell lines. *Hum. Mutat.*, **14**, 1–8
 192. Hernandez, T. & Hainaut, P. (1998) Tumor-specific mutation spectra in the human p53 gene: from carcinogen "fingerprints" to functional consequences. *Environ. Carcinogen. Ecotox. Rev.*, **C16**, 31–45
 193. Herrero, R., Hildesheim, A., Bratti, C., Sherman, M., Hutchinson, M., Morales, J., Balmaceda, I., Greenberg, M.D., Alfaro, M., Burk, R.D., Wacholder, S. & Schiffman, M.H. (1999) A population-

- based study of HPV infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J. Natl. Cancer Inst.* (sous presse)
194. Herrero, R. & Muñoz, N. (1999) Human papilloma-virus and cancer. *Cancer Surv. - Infections and Human Cancer*, **33**, 75-98
 195. Herrero, R., Schiffman, M.H., Bratti, C., Hildesheim, A., Balmaceda, I., Sherman, M.E., Greenberg, M., Cardenas, F., Gomez, V., Helgesen, K., Morales, J., Hutchinson, M., Mango, L., Alfaro, M., Potischman, N.W., Wacholder, S., Swanson, C. & Brinton, L.A. (1997) Design and methods of a population-based natural history study of cervical neoplasia in a rural province of Costa Rica: the Guanacaste Project. *Pan Am. J. Publ. Health*, **5**, 362-375
 196. Hildesheim, A., Bratti, M.C., Edwards, R.P., Schiffman, M., Rodriguez, A.C., Herrero, R., Alfaro, M., Morera, L.A., Ermatinger, S.V., Miller, B.T. & Crowley-Nowick, P.A. (1998) Collection of cervical secretions does not adversely affect Pap smears taken immediately afterwards. *Clin. Diag. Lab. Immunol.*, **5**, 491-493
 197. Hildesheim, A., McShane, L.M., Schiffman, M., Bratti, M.C., Rodriguez, A.C., Herrero, R., Morera, L.A., Cardenas, F., Saxon, L., Bowman, F.P. & Crowley-Nowick, P.A. (1999) Cytokine and immunoglobulin concentrations in cervical secretions: reproducibility of the Week-cel collection instrument and correlates of immune measures. *J. Immunol. Meth.*, **225**, 131-143
 198. Hildesheim, A., Schiffman, M., Brinton, L.A., Fraumeni, J.F., Jr, Herrero, R., Bratti, M.C., Schwartz, P., Mortel, R., Barnes, W., Greenberg, M., McGowan, L., Scott, D.R., Martin, M., Herrera, J.E. & Carrington, M. (1998) p53 polymorphism and risk of cervical cancer. *Nature*, **396**, 530-532
 199. Hirvonen, A., Mattson, K., Karjalainen, A., Ollikainen, T., Tammilehto, L., Hovi, T., Vainio, H., Pass, H.I., Di Resta, I., Carbone, M. & Linnainmaa, K. (1999) Simian virus 40 (SV40)-like DNA sequences not detectable in Finnish mesothelioma patients not exposed to SV40-contaminated polio vaccines. *Mol. Carcinog.*, **26**, 93-99
 200. Hollstein, M., Hergenhahn, M., Yang, Q., Bartsch, H., Wang, Z.-Q. & Hainaut, P. (1999) New approaches to understanding p53 gene tumor mutation spectra. *Mutat. Res.* (sous presse)
 201. Hooiveld, M., Heederik, D.J.J., Kogevinas, M., Boffetta, P., Needham, L.L., Patterson, D.G.J. & Bueno-de-Mesquita, H.B. (1998) Second follow-up of a Dutch cohort occupationally exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and contaminants. *Am. J. Epidemiol.*, **147**, 891-901
 202. Huang, H., Fujii, H., Sankila, A., Mahler-Araujo, B.M., Matsuda, M., Cathomas, G. & Ohgaki, H. (1999) Beta-catenin mutations are frequent in human hepatocellular carcinomas associated with hepatitis C virus infection. *Am. J. Pathol.*, **155**, 1795-1801
 203. Huang, H., Mahler-Araujo, B.M., Sankila, A., Chimelli, L., Yonekawa, Y., Kleihues, P. & Ohgaki, H. (1999) APC and beta-catenin mutations in sporadic medulloblastomas. *Am. J. Pathol.* (sous presse)
 204. Huang, H., Reis, R., Yonekawa, Y., Lopes, J.M., Kleihues, P. & Ohgaki, H. (1999) Identification in human brain tumors of DNA sequences specific for SV40 large T antigen. *Brain Pathol.*, **9**, 33-44
 205. Husgafvel-Pursiainen, K., Kannio, A., Pylkkänen, L., Karjalainen, A., Sioris, T., Partanen, T., Ojajarvi, A., Anttila, S. & Vainio, H. (1998) Molecular biomarker studies in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, **22**, 255-263
 206. Husgafvel-Pursiainen, K., Karjalainen, A., Kannio, A., Anttila, S., Partanen, T., Ojajarvi, A. & Vainio, H. (1999) Lung cancer and past occupational exposure to asbestos. Role of p53 and K-ras mutations. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **20**, 667-674
 207. Hutchinson, M.L., Zahniser, D.J., Sherman, M.E., Herrero, R., Alfaro, M., Bratti, M.C., Hildesheim, A., Lorincz, A.T., Greenberg, M.D., Morales, J. & Schiffman, M. (1999) Utility of liquid-based cytology for cervical carcinoma screening: results of a population-based study conducted in a region of Costa Rica with a high incidence of cervical carcinoma. *Cancer Cytopathol.*, **87**, 48-55
 208. IARC Working Group (1997) *Infection with Epstein-Barr Virus and Human Herpes Viruses (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 70)*, Lyon, CIRC
 209. IARC Working Group (1999) *Re-Evaluation of some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 71)*, Lyon, CIRC
 210. IARC Working Group (1999) *Hormonal Contraception and Post-Menopausal Hormonal Therapy (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 72)*, Lyon, CIRC
 211. IARC Working Group (1999) *Some Chemicals that Cause Tumours of the Kidney or Urinary Bladder in Rodents and some Other substances (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 73)*, Lyon, CIRC
 212. IARC Working Group (1999) *Surgical Implants and Other Foreign Bodies (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 74)*, Lyon, CIRC (sous presse)
 213. IARC Working Group (1998) *Carotenoids (IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 2)*, Lyon, CIRC
 214. IARC Working Group (1998) *Vitamin A (IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 3)*, Lyon, CIRC
 215. IARC Working Group (1999) *Retinoids (IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 4)*, Lyon, CIRC (sous presse)
 216. Iscovich, J., Boffetta, P. & Brennan, P. (1998) Classic Kaposi's sarcoma in Arabs living in Israel,

- 1970–1993: a population-based incidence study. *Int. J. Cancer*, **77**, 319–321
217. Iscovich, J., Boffetta, P. & Brennan, P. (1999) Classic Kaposi's sarcoma as a first primary neoplasm. *Int. J. Cancer*, **80**, 173–177
 218. Iscovich, J., Boffetta, P., Franceschi, S., Azizi, E. & Sarid, R. (1999) Classic Kaposi's sarcoma: epidemiology and risk factors. *Cancer* (sous presse)
 219. Iscovich, J., Boffetta, P., Winkelmann, R. & Brennan, P. (1999) Classic Kaposi's sarcoma as a second primary neoplasm. *Int. J. Cancer*, **80**, 178–182
 220. Iscovich, J., Boffetta, P., Winkelmann, R., Brennan, P. & Azizi, E. (1998) Classic Kaposi's sarcoma in Jews living in Israel, 1961–1989: a population-based incidence study. *AIDS*, **12**, 2067–2072
 221. Iscovich, J.M. & Parkin, D.M., eds (1998) *The Risk of Cancer in Three Generations of Young Israelis: A Study of Migrants and their Descendants* (IARC Technical Report No. 27), Lyon, CIRC
 222. Ivanov, V.K., Gorski, A.L., Pitkevitch, V.A., Tsyb, A.F., Cardis, E. & Storm, H. (1999) Risk of radiogenic thyroid cancer in Russia following the Chernobyl accident. In: Thomas, G., Kavaoglou, A. & Williams, E.D., eds, *Radiation and Thyroid Cancer*, Cambridge, World Scientific Publishing, pp. 89–96
 223. Jefferies, S., Beles, R., Goldgar, D.E., A'Hern, R., Henk, J.M., Gore, M.J. & Foulkes, W. (1999) The role of genetic factors in predisposition to squamous cell cancer of the head and neck. *Br. J. Cancer*, **79**, 865–867
 224. Jongmans, W. & Hall, J. (1999) Cellular responses to radiation and risk of breast cancer. *Eur. J. Cancer*, **35**, 540–548
 225. Jongmans, W., Vuillaume, M., Kleijer, W.J., Lakin, N.D. & Hall, J. (1998) The p53-mediated DNA damage response to ionising radiation in fibroblasts from ataxia-without-telangiectasia patients. *Int. J. Radiat. Biol.*, **74**, 287–295
 226. Joossens, L. & Sasco, A., eds (1999) *Some Like It "Light". Women and Smoking in the European Union – European Report*, Paris, Réseau européen pour la prévention du tabagisme
 227. Joossens, L., Sasco, A., Salvador, T. & Villalbi, J.R. (1999) Las mujeres y el tabaco en la Union Europea. *Rev. Esp. Salud Publ.*, **73**, 3–11
 228. Kaaks, R. (1998) Statistical issues in dietary assessment in surveys and etiological studies. *Public Health Rev.*, **26**, 87–88
 229. Kaaks, R., Tuyns, A.J., Haellerman, M. & Riboli, E. (1998) Nutrient intake patterns and gastric cancer risk: a case-control study in Belgium. *Int. J. Cancer*, **78**, 415–420
 230. Kaaks, R., van Noord, P.A.H., Den Tonkelaar, I., Peeters, P.H.M., Riboli, E. & Grobbee, D.E. (1998) Breast-cancer incidence in relation to height, weight and body-fat distribution in the Dutch "DOM" cohort. *Int. J. Cancer*, **76**, 647–651
 231. Kallassy, M., Martel, N., Damour, O., Yamasaki, H. & Nakazawa, H. (1998) Growth arrest of immortalized human keratinocytes and suppression of telomerase activity by p21^{WAF1} gene expression. *Mol. Carcinogen.*, **21**, 26–36
 232. Kaplanski, C., Wild, C.P. & Sengstag, C. (1998) Rearrangements in minisatellite sequences induced by aflatoxin B1 in a metabolically competent strain of *Saccharomyces cerevisiae*. *Carcinogenesis*, **19**, 1673–1678
 233. Kato, I., Dnistrian, A.M., Schwartz, M., Toniolo, P., Koenig, K., Shore, R.E., Akhmedkhanov, A., Zeleniuch-Jacquotte, A. & Riboli, E. (1999) Serum folate, homocysteine and colorectal cancer risk in women: a nested case-control study. *Br. J. Cancer*, **79**, 1917–1921
 234. Kato, I., Dnistrian, A.M., Schwartz, M., Toniolo, P., Koenig, K., Shore, R.E., Zeleniuch-Jacquotte, A., Akhmedkhanov, A. & Riboli, E. (1999) Epidemiologic correlates of serum folate and homocysteine levels among users and non-users of vitamin supplement. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, **69**, 322–329
 235. Kato, I., Dnistrian, A.M., Schwartz, M., Toniolo, P., Koenig, K., Shore, R.E., Zeleniuch-Jacquotte, A., Akhmedkhanov, A. & Riboli, E. (1999) Iron intake, body iron stores and colorectal cancer risk in women: a nested case-control study. *Int. J. Cancer*, **80**, 693–698
 236. Kauppinen, T., Toikkanen, J., Pedersen, D., Young, R., Ahrens, W., Boffetta, P., Hansen, J., Kromhout, H., Maqueda Blasco, J., Mirabelli, D., de la Orden-Rivera, V., Pannett, B., Plato, N., Savelle, A., Vincent, R. & Kogevinas, M. (1999) Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup. Environ. Med.* (sous presse)
 237. Kirk, G.D., Camus-Randon, A.M., Mendy, M., Goedert, J.J., Merle, P., Trepo, C., Brechot, C., Hainaut, P. & Montesano, R. (1999) Ser-230 p53 mutations in plasma DNA from hepatocellular carcinoma patients from Gambia, West Africa. *J. Natl Cancer Inst.* (sous presse)
 238. Kjaerheim, K. (1999) Occupational cancer research in the nordic countries. *Environ. Health Perspect.*, **107**, 233–238
 239. Kleihues, P. & Ohgaki, H. (1999) Phenotype versus genotype in the evolution of astrocytic brain tumors. *Toxicol. Pathol.* (sous presse)
 240. Kleihues, P. & Ohgaki, H. (1999) Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *Neuro-Oncol.*, **44**–51
 241. Kleihues, P., Wiestler, O.D., Ohgaki, H. & Aguzzi, A. (1998) Animal models of tumors of the nervous system. In: Berger, M. & Wilson, C., eds, *Textbook of Gliomas*, Philadelphia, Saunders, pp. 124–133
 242. Kogevinas, M. & Boffetta, P. (1998) Reply re. "Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols and dioxins: an expanded and updated international cohort study" (Lettre). *Am. J. Epidemiol.*, **147**, 1094–1095

243. Kogevinas, M., Kauppinen, T., Boffetta, P. & Saracci, R., eds (1998) *Estimation of the Burden of Occupational Cancer in Europe - Final Report, March 1998*, Barcelona, Institut municipal de recherches médicales
244. Kogevinas, M., Sala, M., Boffetta, P., Hoar-Zahm, S., Kazerouni, N. & Kromhout, H. (1998) Reply re. "Cancer risk in the rubber industry: a review of recent epidemiological evidence" (Lettre). *Occup. Environ. Med.*, **55**, 646-647
245. Kogevinas, M., Sala, M., Boffetta, P., Kazerouni, N., Kromhout, H. & Hoar-Zahm, S. (1998) Cancer risk in the rubber industry: a review of the recent epidemiological evidence. *Occup. Environ. Med.*, **55**, 1-12
246. Konstandi, M., Marselos, M., Randon-Camus, A.M., Johnson, E. & Lang, M.A. (1998) The role of stress in the regulation of drug metabolizing enzymes in mice. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, **23**, 483-490
247. Kovar, H., Jugovic, D., Melot, T., Zoubek, A., Lenoir, G., Fink, F.M., Philip, I., Turc-Carel, C., Thomas, G. & Zucman-Rossi, J. (1999) Cryptic exons as a source of increased diversity of Ewing tumor-associated EWS-FLI1 chimeric products. *Genomics*, **60**, 371-374
248. Kramarova, E., Kogevinas, M., Anh, C.T., Cau, H.D., Dai, L.C., Stellman, S.D. & Parkin, D.M. (1998) Exposure to Agent Orange and occurrence of soft-tissue sarcomas or non-Hodgkin lymphomas: an ongoing study in Vietnam. *Environ. Health Perspect.*, **106**, 671-678
249. Kreuzer, M., Boffetta, P., Whitley, E., Ahrens, W., Gaborieau, V., Heinrich, J., Jöckel, K.H., Kreienbrock, L., Mallone, S., Merletti, F., Roesch, F., Zambon, P. & Simonato, L. (1999) Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. *Br. J. Cancer* (sous presse)
250. Krewski, D., Cardis, E., Zeise, L. & Feron, V. (1999) Empirical approaches to risk estimation and prediction. In: Moolgavkar, S., Krewski, D., Zeise, L., Cardis, E. & Möller, H., eds, *Quantitative Estimation and Prediction of Human Cancer Risks* (IARC Scientific Publications No. 131), Lyon, CIRC, pp. 131-178
251. Krutovskikh, V. & Yamasaki, H. (1998) Gap junctional intercellular communication as a method to detect and predict carcinogenicity. In: Kitchin, K.T., ed., *Carcinogenicity. Testing, Predicting, and Interpreting Chemical Effects*, New York, Marcel Dekker, pp. 267-287
252. Krutovskikh, V.A., Yamasaki, H., Tsuda, H. & Asamoto, M. (1998) Inhibition of intrinsic gap-junction intercellular communication and enhancement of tumorigenicity of the rat bladder carcinoma cell line BC31 by a dominant-negative connexin 43 mutant. *Mol. Carcinogen.*, **23**, 254-261
253. Laken, S.J., Jackson, P.E., Kinzler, K.W., Vogelstein, B., Strickland, P.T., Groopman, J.D. & Friesen, M.D. (1998) Genotyping by mass spectrometric analysis of short DNA fragments. *Nature Biotechnol.*, **16**, 1352-1356
254. Lakhani, S.R., Jacquemier, J., Sloane, J.P., Gusterson, B.A., Anderson, T.J., van de Vijver, M., Farid, L.M., Venter, D., Antoniou, A., Stoffer-Isser, A., Smyth, E., Steel, C.M., Haites, N., Scott, R.J., Goldgar, D., Neuhausen, S., Daly, P.A., Ormiston, W., McManus, R., Scherneck, S., Ponder, B.A.J., Ford, D., Peto, J., Stoppa-Lyonnet, D., Bignon, Y. J., Struwing, J.P., Spurr, N.K., Bishop, D.T., Klijn, J.G.M., Devilee, P., Cornelisse, C.J., Lasset, C., Lenoir, G., Barkardottir, R.B., Egilsson, V., Hamann, U., Chang-Claude, J., Sobol, H., Weber, B., Stratton, M.R. & Easton, D.F. (1998) Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J. Natl Cancer Inst.*, **90**, 1138-1145
255. Le Ninivin, A., Guigal, P.M., Sabatier, P., Sasco, A.J., Martinot, S., Fleury, C., Chary, J.F. & Cadore, J.L. (1998) Descriptive epidemiology of tumors in horses: a questionnaire survey of French equine practitioners. *Riv. SIDA*, **4**, 118-122
256. Lea, C.S., Hertz-Picciotto, I., Andersen, A., Chang-Claude, J., Olsen, J.H., Pesatori, A.C., Teppo, L., Westerholm, P., Winter, P.D. & Boffetta, P. (1999) Gender differences in the healthy worker effect among synthetic vitreous fiber workers. *Am. J. Epidemiol.*, **150**, 1099-1106
257. Lechevrel, M., Casson, A.G., Wolf, C.R., Hardie, L.J., Flinterman, M.B., Montesano, R. & Wild, C.P. (1999) Characterisation of cytochrome P450 expression in human oesophageal mucosa. *Carcinogenesis*, **20**, 243-248
258. Lechevrel, M. & Wild, C.P. (1997) Absence of a differential induction of rat cytochrome P450 2E1 by different alcoholic beverages in rats: implications for the aetiology of human oesophageal cancer. *Arch. Toxicol.*, **71**, 690-695
259. Legoix, P., Legrand, M.F., Ollagnon, E., Lenoir, G., Thomas, G. & Zucman-Rossi, J. (1999) Characterisation of 16 polymorphic markers in the NF2 gene: application to hemizygosity detection. *Hum. Mutat.*, **13**, 290-293
260. Lesueur, F., Stark, M., Ayadi, H., Delisle, M.J., Goldgar, D.E., Schlumberger, M., Romeo, G. & Canzian, F. (1999) Genetic heterogeneity in familial nonmedullary thyroid carcinoma: exclusion of linkage to RET, MNG1, and TCO in 56 families. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **84**, 2157-2162
261. Li Pira, G., Opezzi, L., Seri, M., Westby, M., Caroli, F., Fenoglio, D., Lancia, F., Ferraris, A., Bottone, L., Valle, M.T., Kunkl, A., Romeo, G., Dalglish, A.G. & Manca, F. (1998) Repertoire breadth of human CD4+T cells specific for HIV gp120 and p66 (primary antigens) or for PPD and tetanus toxoid (secondary antigens). *Hum. Immunol.*, **59**, 137-148

262. Li, C.Q., Pignatelli, B. & Ohshima, H. (1999) Co-expression of interleukin-8 and inducible nitric oxide synthase in gastric mucosa infected with *cagA*⁺ *Helicobacter pylori*. *Dig. Dis. Sci.* (sous presse)
263. Linnainmaa, K., Kivipensas, P. & Vainio, H. (1997) Toxicity and cytogenetic studies of ultrafine titanium dioxide in cultured rat liver epithelial cells. *Toxicol. in Vitro*, **11**, 329–335
264. Linnainmaa, K., Kivipensas, P. & Vainio, H. (1999) Effects of ultrafine titanium dioxide on toxicity and induction of micronuclei in cultured rat liver epithelial cells. *In Vitro Toxicol.* (sous presse)
265. Livshits, G., Vainder, M., Blettner, M., Graff, E., Wahrendorf, J. & Brunner, D. (1998) Major locus influencing plasma APO-A1 levels also controls plasma HDL3-C concentrations. *Genet. Epidemiol.*, **15**, 237–249
266. Lynch, H.T., Watson, P., Tinley, S., Snyder, C., Durham, C., Lynch, J., Kimarsky, Y., Serova, O., Lenoir, G., Lerman, C. & Narod, S. (1999) An update on DNA-based BRCA1/BRCA2 genetic counseling in hereditary breast cancer. *Cancer Genet. Cytogenet.*, **109**, 91–98
267. Lynch, J.F., Lemon, S.J., Durham, C., Snyder, C., Tonin, P., Lenoir, G., Serova, O., Narod, S., Lerman, C. & Lynch, H.T. (1999) Hereditary breast cancer: DNA-based genetic counseling. In: Utsunomiya, J., Mulvihill, J.J. & Weber, W., eds, *Familial Cancer and Prevention: Molecular Epidemiology: A New Strategy toward Cancer Control*, New York, Wiley-Liss, pp. 441–446
268. Magdinier, F., Ribieras, S., Lenoir, G.M., Frappart, L. & Dante, R. (1998) Down-regulation of BRCA1 in human sporadic breast cancer; analysis of DNA methylation patterns of the putative promoter region. *Oncogene*, **17**, 3169–3176
269. Malaveille, C., Hautefeuille, A., Pignatelli, B., Talaska, G., Vineis, P. & Bartsch, H. (1998) Antimutagenic dietary phenolics as antigenotoxic substances in urothelium of smokers. *Mutat. Res.*, **402**, 219–224
270. Mandir, A.S., Przedborski, S., Jackson-Lewis, V., Wang, Z.-Q., Simbulan-Rosenthal, C.M., Smulson, M.E., Hoffman, B.E., Guastella, D.B., Dawson, V.L. & Dawson, T.M. (1999) Poly(ADP-ribose) polymerase activation mediates 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **96**, 5774–5779
271. Manette 't, A., Kogevinas, M., Chang-Claude, J., Cordier, S., Gonzalez, C.A., Hours, M., Jöckel, K.H., Bolm-Audorff, U., Lynge, E., Porru, S., Donato, F., Ranft, U., Serra, C., Tzonou, A., Vineis, P., Wahrendorf, J. & Boffetta, P. (1999) Smoking as a confounder in case-control studies on occupational bladder cancer in women. *Am. J. Ind. Med.*, **36**, 75–82
272. Manette 't, A., Kogevinas, M., Chang-Claude, J., Cordier, S., Gonzalez, C.A., Hours, M., Jöckel, K.H., Bolm-Audorff, U., Lynge, E., Porru, S., Donato, F., Ranft, U., Serra, C., Tzonou, A., Vineis, P., Wahrendorf, J. & Boffetta, P. (1999) Occupation and bladder cancer in European women. *Cancer Causes Control*, **10**, 209–217
273. Manette 't, A., Kogevinas, M., Luce, D., Demers, P.A., Bégin, D., Bolm-Audorff, U., Comba, P., Gérin, M., Hardell, L., Hayes, R.B., Leclerc, A., Magnani, C., Merler, E., Tobias, A. & Boffetta, P. (1999) Sinusoidal cancer, occupation and tobacco smoking in European women and men. *Am. J. Ind. Med.*, **36**, 101–107
274. Martone, T., Airoldi, L., Magagnotti, C., Coda, R., Randone, D., Malaveille, C., Avanzi, G., Merletti, F., Hautefeuille, A. & Vineis, P. (1998) 4-Aminobiphenyl-DNA adducts and p53 mutations in bladder cancer. *Int. J. Cancer*, **75**, 512–516
275. Martone, T., Vineis, P., Malaveille, C. & Terracini, B. (1999) Impact of polymorphisms in xeno(endo)-biotic metabolism on pattern and frequency of p53 mutations in bladder cancer. *Mutat. Res.* (sous presse)
276. Marzin, D., Castegnaro, M. & Muranyi-Kovacs, L., eds (1998) *Manipulation de Produits Mutagènes et Cancérogènes*, Paris, Editions INSERM
277. Matos, E., Vilensky, M. & Boffetta, P. (1998) Environmental and occupational cancer in Argentina: a case-control study on lung cancer. *Cad. Saude Publica*, **14**, 77–86
278. Matos, E., Vilensky, M., Boffetta, P. & Kogevinas, M. (1998) Lung cancer and smoking: a case-control study in Buenos Aires, Argentina. *Lung Cancer*, **21**, 155–163
279. Mazoyer, S., Puget, N., Perrin-Vidoz, L., Lynch, H.T., Serova-Sinelnikova, O.M. & Lenoir, G.M. (1998) A BRCA1 nonsense mutation causes exon skipping. *Am. J. Hum. Genet.*, **62**, 713–715
280. McCredie, M., Little, J., Cotton, S., Mueller, B., Peris-Bonet, R., Choi, N.W., Cordier, S., Filippini, G., Holly, D.A., Modan, B., Arslan, A. & Preston-Martin, S. (1999) SEARCH international case-control study of childhood brain tumours: role of index pregnancy and birth, and mother's reproductive history. *Pediatr. Perinat. Epidemiol.*, **13**, 325–341
281. McGregor, D. (1998) Diets, food components and human cancer. *Biotherapy*, **11**, 189–200
282. McGregor, D. (1998) Industrial chemicals and human cancer. *Biotherapy*, **11**, 181–188
283. McGregor, D. (1998) Mutagenic chemicals: their significance. *Biotherapy*, **11**, 169–180
284. McGregor, D. & Partensky, C. (1998) Carcinogens and mutagens. In: Rose, J., ed., *Environmental Toxicology – Current Developments*, North Ryde, Australia, Gordon and Breach Science Publishers, pp. 49–78
285. McGregor, D.B. (1998) Carcinogenicity. In: Duffus, J.H. & Worth, H.G.J., eds, *Toxicology for Chemists*, Cambridge, Royal Society of Chemistry, pp. 90–100

286. McGregor, D.B. (1998) Mutagenicity. In: Duffus, J.H. & Worth, H.G.J., eds, *Toxicology for Chemists*, Cambridge, Royal Society of Chemistry, pp. 79–89
287. McGregor, D.B., Partensky, C., Wilbourn, J. & Rice, J.M. (1998) An IARC evaluation of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and polychlorinated dibenzofurans as risk factors in human carcinogenesis. *Environ. Health Perspect.*, **106**, 755–760
288. McGregor, D.B., Rice, J.M. & Venitt, S., eds (1999) *The Use of Short- and Medium-Term Tests for Carcinogens and Data on Genetic Effects in Carcinogenic Hazard Evaluation* (IARC Scientific Publications No. 146), Lyon, CIRC
289. McKay, J.D., Williamson, J., Lesueur, F., Stark, M., Duffield, A., Canzian, F., Romeo, G. & Hoffman, L. (1999) At least three genes account for familial papillary thyroid carcinoma: *TCO* and *MNG1* excluded as susceptibility loci from a large Tasmanian family. *Eur. J. Endocrinol.*, **141**, 122–125
290. Melchionda, S., Seri, M., Carella, M., Piemontese, M.R., Zhang, X.X., Zelante, L., Romeo, G. & Gasparini, P. (1998) Linkage analysis in two large Italian pedigrees affected with nail patella syndrome. *Eur. J. Hum. Genet.*, **6**, 345–349
292. Merletti, F., Richiardi, L. & Boffetta, P. (1998) Effetti per la salute del fumo passivo. *Med. Lavoro*, **89**, 149–163
293. Mesnil, M. & Yamasaki, H. (1999) Bystander effect in suicide gene therapy of cancers. *Biogenic Amines*, **15**, 39–52
294. Ménégot, F., Black, R.J., Arveux, P., Magne, V., Ferlay, J., Buéni, A., Carli, P.M., Chapelain, G., Faivre, J., Gignoux, M., Grosclaude, P., Mace-Lesech, J., Raverdy, N. & Schaffer, P. (1999) Cancer incidence and mortality in France in 1975–1995. *Eur. J. Cancer Prev.* (sous presse)
295. Méplan, C., Mann, K. & Hainaut, P. (1999) Cadmium induces conformational modifications of wild-type p53 and suppresses p53 response to DNA damage in cultured cells. *J. Biol. Chem.*, **274**, 31663–31670
296. Méplan, C., Richard, M.J. & Hainaut, P. (1999) Redox signalling and transition metals in the control of the p53 pathway. *Biochem. Pharmacol.* (sous presse)
297. Méplan, C., Verhaegh, G.W., Richard, M.J. & Hainaut, P. (1999) Metal ions as regulators of the conformation and function of the tumour suppressor protein p53: implications for carcinogenesis. *Proc. Nat. Soc.*, **58**, 1–7
298. Miller, A.B. (1998) Chemoprevention of cancer. *Austr. Epidemiologist*, **54**, 2–5
299. Mironov, N., Jansen, L.A.M., Zhu, W.B., Aguelon, A.M., Reguer, G. & Yamasaki, H. (1999) A novel sensitive method to detect frameshift mutations in exonic repeat sequences of cancer-related genes. *Carcinogenesis*, **20**, 2189–2192
300. Mitacek, E.J., Brunnermann, K.D., Suttajit, M., Martin, N., Limsila, T., Ohshima, H. & Caplan, L.S. (1999) Exposure to N-nitroso compounds in a population of high liver cancer regions in Thailand: volatile nitrosamine (VNA) levels in Thai food. *Food Chem. Toxicol.*, **37**, 297–305
301. Molinier, B. & Castegnaro, M. (1998) La sécurité lors de l'expérimentation animale. In: Marzin, D., Castegnaro, M. & Muranyi-Kovacs, I., eds, *Manipulation de Produits Mutagènes et Cancérogènes*, Paris, INSERM, pp. 73–79
302. Molinier, B. & Castegnaro, M. (1998) Safety in animal experiments. In: Marzin, D. & Société Française de Toxicologie Génétique, eds, *Laboratory Handling of Mutagenic and Carcinogenic Products – Training Module No. 2*, Genève, OMS, pp. 78–83
303. Monier, K., Michalet, X., Lamartine, J., Schurra, C., Heitzmann, F., Yin, L., Cinti, R., Sylla, B.S., Creaven, M., Porta, G., Vourc'h, C., Robert-Nicoud, M., Bensimon, A. & Romeo, G. (1998) High-resolution mapping of the X-linked lymphoproliferative syndrome region by FISH on combed DNA. *Cytogenet. Cell Genet.*, **81**, 259–264
304. Montesano, R. (1998) Chemical carcinogenesis. In: *Low Doses of Ionizing Radiation: Biological Effects and Regulatory Control. Invited Papers and Discussions*, Vienne, Agence internationale de l'Energie atomique, pp. 37–40
305. Montesano, R. & El Akroud, E. (1999) International Agency for Research on Cancer fellowships programme – over 30 years of experience. *Carcinogenesis*, **20**, 2041–2044
306. Montesano, R. & Hainaut, P. (1998) Molecular precursor lesions in esophageal cancer. *Cancer Surv.*, **32**, 53–68
307. Montesano, R., Hainaut, P. & Wild, C.P. (1997) Hepatocellular carcinoma: from gene to public health. *J. Natl Cancer Inst.*, **89**, 1844–1851
308. Moolgavkar, S., Krewski, D., Zeise, L., Cardis, E. & Møller, H., eds, (1999) *Quantitative Estimation and Prediction of Human Cancer Risks* (IARC Scientific Publications No. 131), Lyon, CIRC
309. Moolgavkar, S., Woodward, A., Krewski, D., Cardis, E. & Zeise, L. (1999) Future perspectives, unresolved issues and research needs. In: Moolgavkar, S., Krewski, D., Zeise, L., Cardis, E. & Møller, H., eds, *Quantitative Estimation and Prediction of Human Cancer Risks* (IARC Scientific Publications No. 131), Lyon, CIRC, pp. 305–322
310. Morgan, G. (1998) Correspondence re: R. Kim et al. Etiology of Barrett's metaplasia and esophageal adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, **6**, 369–377, 1997 (Lettre au Rédacteur). *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **7**, 265
311. Morgan, G. & Vainio, H. (1998) Barrett's oesophagus, oesophageal cancer and colon cancer: an explanation of the association and cancer chemopreventive potential of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur. J. Cancer Prev.*, **7**, 195–199
312. Morrison, C., Smith, G.C.M., Stingl, L., Jackson, S.P., Wagner, E.F. & Wang, Z.Q. (1997) Genetic interaction between PARP and DNA-PK in V(D)J

- recombination and tumorigenesis. *Nature Genet.*, **17**, 479–482
313. Munnes, M., Patrone, G., Schmitz, B., Romeo, G. & Doerfler, W. (1998) A 5'-CG-3'-rich region in the promoter of the transcriptionally frequently silenced RET protooncogene lacks methylated cytidine residues. *Oncogene*, **17**, 2573–2583
 314. Muñoz, N. (1998) Cáncer gástrico y *Helicobacter pylori*. In: Pajares Garcia, J.M., Correa, P. & Pérez-Pérez, G.I., eds, *Infección por Helicobacter Pylori en Lesiones Gastroduodenales. La Segunda Década*, Barcelona, Prous Science, pp. 199–209
 315. Muñoz, N. (1998) Cáncer gástrico y *Helicobacter pylori*: evidencia epidemiológica y perspectivas para la prevención (Gastric cancer and "Helicobacter pylori": epidemiological evidence and perspectives for prevention). *Anales Sys. San. Navarra*, **21**, 281–291
 316. Muñoz, N. (1999) Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: epidemiological evidence and perspectives for prevention. *Anales Sys. San. Navarra* (sous presse)
 317. Nair, J., Barbin, A., Velic, I. & Bartsch, H. (1999) Etheno DNA-base adducts from endogenous reactive species. *Mutat. Res.*, **424**, 59–69
 318. Nakamura, M., Rieger, J., Weller, M., Kim, J., Kleihues, P. & Ohgaki, H. (1999) APO2L/Trail expression in human brain tumors. *Acta Neuropathol.* (sous presse)
 319. Nakazawa, K., Sahuc, F., Damour, O., Collombel, C. & Nakazawa, H. (1998) Regulatory effects of heat on normal human melanocyte growth and melanogenesis: comparative study with UVB. *J. Invest. Dermatol.*, **110**, 972–977
 320. Narbonne, J.F., Pfohl-Leszkowicz, A., Castegnaro, M. & Heintz, J.M. (1999) Conclusion et recommandations. In: Pfohl-Leszkowicz, A., ed., *Les Mycotoxines dans l'Alimentation. Evaluation et Gestion du Risque*, Paris, Tec & Doc, pp. 451–456
 321. Nei, H., Saito, T., Yamasaki, H., Mizumoto, H., Ito, E. & Kudo, R. (1999) Nuclear localization of beta-catenin in normal and carcinogenic endometrium. *Mol. Carcinogen.*, **25**, 207–218
 322. Neuhausen, S.L., Godwin, A.K., Gershoni-Barch, R., Schubert, E., Garber, J., Stoppa-Lyonnet, D., Olah, E., Csokay, B., Serova, O., Laloo, F., Osorio, A., Stratton, M., Offit, K., Boyd, J., Caligo, M.A., Scott, R.J., Schofield, A., Teugels, E., Schwab, M., Cannon-Albright, L., Bishop, T., Easton, D., Benitez, J., King, M.C. & Goldgar, D. (1998) Haplotype and phenotype analysis of nine recurrent BRCA2 mutations in 111 families: results of an international study. *Am. J. Hum. Genet.*, **62**, 1381–1388
 323. Ngclangel, C., Muñoz, N., Bosch, F.X., Limson, G.M., Festin, M.R., Deacon, J., Jacobs, M.V., Santamaria, M., Meijer, C.J.L.M. & Walboomers, J.M.M. (1998) Causes of cervical cancer in the Philippines: a case-control study. *J. Natl Cancer Inst.*, **90**, 43–49
 324. Nyberg, F., Agudo, A., Boffetta, P., Fortes, C., Gonzalez, C.A. & Pershagen, G. (1998) A European validation study of smoking and environmental tobacco smoke exposure in nonsmoking lung cancer cases and controls. *Cancer Causes Control*, **9**, 173–182
 325. Ohgaki, H. (1999) Carcinogenicity of heterocyclic amines, general, rodents. In: Nagao, M. & Sugimura, T., eds, *Food Borne Carcinogens: Heterocyclic Amines*, New York, Wiley (sous presse)
 326. Ohgaki, H., Hernandez, T., Kleihues, P. & Hainaut, P. (1999) p53 germline mutations and the molecular basis of the Li-Fraumeni syndrome. In: *Molecular Biology in Cancer Medicine*, London, Martin Dunitz, pp. 477–492
 327. Ohgaki, H., Watanabe, K., Peraud, A., Biernat, W., von Deimling, A., Yasargil, M.G., Yonekawa, Y. & Kleihues, P. (1999) A case history of glioma progression. *Acta Neuropathol.*, **97**, 525–532
 328. Ohshima, H. & Bartsch, H. (1999) Quantitative estimation of endogenous N-nitrosation in humans by monitoring N-nitrosoproline in urine. In: Packer, L., ed., *Methods in Enzymology*, Vol. 301 – *Nitric Oxide – Part C: Biological and Antioxidant Activities*, New York, Academic Press, pp. 40–49
 329. Ohshima, H., Bianchini, F., Chazotte, L. & Gilibert, I. (1999) DNA damage induced by nitroxyl anion (NO⁻). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **40**, 649
 330. Ohshima, H., Celan, I., Chazotte, L., Pignatelli, B. & Mower, H.F. (1999) Analysis of 3-nitrotyrosine in biological fluids and protein hydrolyzates by high-performance liquid chromatography using a post-separation, on-line reduction column and electrochemical detection: results with various nitrating agents. *Nitric Oxide Biol. Chem.*, **3**, 132–141
 331. Ohshima, H., Gilibert, I. & Bianchini, F. (1999) Induction of DNA strand breakage and base oxidation by nitroxyl anion through hydroxyl radical production. *Free Radical Biol. Med.*, **26**, 1305–1313
 332. Ohshima, H. & Masuda, M. (1999) Role of nitric oxide in carcinogenesis (in Japanese). *Exp. Med.*, **17**, 930–934
 333. Ohshima, H., Yermilov, V., Yoshie, Y. & Rubio, J. (1998) DNA damage induced by reactive nitrogen species. In: Dizdaroglu, M. & Karakaya, A., eds, *Advances in DNA Damage and Repair*, New York, Plenum Press, pp. 329–340
 334. Ohshima, H. & Yoshie, Y. (1998) Formation of peroxynitrite-like oxidant by reaction of nitric oxide with catechol-type compounds (catecholamines, catechol-estrogens). In: Moncada, S., Toda, N., Maeda, H. & Higgs, E.A., eds, *The Biology of Nitric Oxide*, Part 6, London, Portland Press, pp. 286
 335. Ohshima, H., Yoshie, Y. & Auriol, S. (1998) Anti-oxidant and pro-oxidant properties of flavonoids: effects on DNA damage induced by nitric oxide and

- peroxynitrite. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **39**, 371
336. Ohshima, H., Yoshie, Y., Auriol, S. & Gilbert, I. (1998) Antioxidant and pro-oxidant actions of flavonoids: effects on DNA damage induced by nitric oxide, peroxynitrite and nitroxyl anion. *Free Radical Biol. Med.*, **25**, 1057–1065
 337. Ohshima, H., Yoshie, Y. & Gilbert, I. (1999) DNA strand breakage induced by nitric oxide together with catecholamine: its implications for neurodegenerative disease. In: Poli, G., Cadenas, E. & Packer, L., eds, *Free Radicals in Brain Pathophysiology (Oxidative Stress and Diseases Series)*, New York, Marcel Dekker, pp. 229–246
 338. Olmsted, E.A., Gannon, F.H., Wang, Z.Q., Grigoriadis, A.E., Wagner, E.F., Zasloff, M.A., Shore, E.M. & Kaplan, F.S. (1998) Embryonic overexpression of the c-Fos protooncogene – a murine stem cell chimera applicable to the study of fibrodysplasia ossificans progressiva in humans. *Clin. Orthopaed.*, **346**, 81–94
 339. Olischwang, S., Serova-Siminikova, O.M., Lenoir, G.M. & Deletorious, T.G. (1998) Germline mutations of the PTEN gene in juvenile polyposis coli, a disease predisposing to colon cancer. *Nature Genet.*, **18**, 12–14
 340. Omori, Y., Duflot-Dancer, A., Mesnil, M. & Yamasaki, H. (1998) Dominant-negative inhibition of connexin-mediated tumor suppression by mutant connexin genes. In: Werner, R., ed., *Gap Junctions*, Amsterdam, IOS Press, pp. 377–381
 341. Omori, Y., Duflot-Dancer, A., Mesnil, M. & Yamasaki, H. (1998) Role of connexin (gap junction) genes in cell growth control: approach with site-directed mutagenesis and dominant-negative effects. *Toxicol. Lett.*, **96/97**, 105–110
 342. Omori, Y. & Yamasaki, H. (1998) Mutated connexin43 proteins inhibit rat glioma cell growth suppression mediated by wild-type connexin 43 in a dominant-negative manner. *Int. J. Cancer*, **78**, 446–453
 343. Omori, Y. & Yamasaki, H. (1999) Gap junction proteins connexin32 and connexin 43 partially acquire growth-suppressive function in HeLa cells by deletion of their C-terminal tails. *Carcinogenesis*, **20**, 1913–1918
 344. Ouhlt, A., Nakazawa, H., Armstrong, B.K., Krick, A., Tan, E., Yamasaki, H. & English, D.R. (1998) UV-radiation-specific p53 mutation frequency in normal skin as a predictor of risk of basal cell carcinoma. *J. Natl Cancer Inst.*, **90**, 523–531
 345. Parkin, D.M. (1998) Epidemiology of cancer: global patterns and trends. *Toxicol. Lett.*, **102–103**, 227–234
 346. Parkin, D.M. (1998) The global burden of cancer. *Cancer Biol.*, **8**, 219–235
 347. Parkin, D.M., Kramárová, E., Draper, G.J., Masuyer, E., Michaelis, J., Neglia, J., Qureshi, S. & Stiller, C.A., eds (1998) *International Incidence of Childhood Cancer*, Vol. II (IARC Scientific Publications No. 144), Lyon, CIRC
 348. Parkin, D.M. & Pisani, P. (1999) Gastric cancer. In: Kramer, B.S., Gohagan, J.K. & Prorok, P.C., eds, *Cancer Screening. Theory and Practice*, New York, Marcel Dekker, pp. 515–529
 349. Parkin, D.M., Pisani, P. & Ferlay, J. (1999) Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int. J. Cancer*, **80**, 827–841
 350. Parkin, D.M., Pisani, P., Muñoz, N. & Ferlay, J. (1999) The global health burden of infection associated cancers. *Cancer Surv., Infections and Human Cancer*, **33**, 5–33
 351. Parkin, D.M. & Sankaranarayanan, R. (1999) Prevention of cervical cancer in developing countries. *Thai J. Obstet. Gynaecol.*, **11**, 3–20
 352. Parkin, D.M., Shanmugaratnam, K., Sobin, L., Ferlay, J. & Whelan, S., eds (1998) *Histological Groups for Comparative Studies* (IARC Technical Report No. 31), Lyon, CIRC
 353. Parkin, D.M., Wabinga, H., Namboze, S. & Wabwire-Mangen, F. (1999) AIDS-related cancers in Africa: maturation of the epidemic in Uganda. *AIDS* (sous presse)
 354. Parkin, D.M. & Ziegler, J. (1999) Malignant diseases. In: Strickland, G.T., ed., *Hunters Tropical Medicine*, 8th ed., Philadelphia, W.B. Saunders (sous presse)
 355. Partanen, T., Boffetta, P. & Weiderpass, E. (1998) Leukaemia, malignant lymphomas and multiple myeloma. In: Stellman, J.M., ed., *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, Vol. 1, 4th Ed., Genève, BIT, pp. 1.3–1.5
 356. Partanen, T., Boffetta, P. & Weiderpass, E. (1998) Malignant melanoma. In: Stellman, J.M., ed., *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, Vol. 1, 4th Ed., Genève, BIT, pp. 12.8–12.9
 357. Partanen, T., Kauppinen, T., Boffetta, P. & Weiderpass, E. (1998) Liver cancer. In: Stellman, J.M., ed., *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, Vol. 1, 4th Ed., Genève, BIT, pp. 4.9
 358. Partanen, T., Kauppinen, T., Boffetta, P. & Weiderpass, E. (1998) Pancreatic cancer. In: Stellman, J.M., ed., *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, Vol. 1, 4th Ed., Genève, BIT, pp. 4.10–4.11
 359. Partanen, T., Vainio, H., Boffetta, P. & Weiderpass, E. (1998) Renal-urinary cancers. In: Stellman, J.M., ed., *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, Vol. 1, 4th Ed., Genève, BIT, pp. 8.10–8.13
 360. Partanen, T., Vasama-Neuvonen, K., Pukkala, E., Weiderpass, E., Welp, E., Kauppinen, T., Paakkulainen, H., Mutanen, P. & Boffetta, P. (1998) Rintasyövällä voi olla työhön liittyviä vaaratekijöitä [Le cancer du sein peut avoir des facteurs de risque professionnels]. *Työ ja Ihminen (Work and Man)*, **12**, 161–166
 361. Pearce, N., Boffetta, P. & Kogevinas, M. (1998) Introduction to Cancer chapter. In: Stellman, J.M.,

- ed., *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, Vol. 1, 4th Ed., Genève, BIT, pp. 2.2–2.4
362. Pelet, A., Geneste, O., Edery, P., Pasini, A., Chappuis, S., Attié, T., Munnich, A., Lenoir, G., Lyonnet, S. & Billaud, M. (1998) Various mechanisms cause RET-mediated signaling defects in Hirschsprung's disease. *J. Clin. Invest.*, **101**, 1415–1423
 363. Peluso, M., Airolidi, L., Magagnotti, C., Florini, L., Munnia, A., Hautefeuille, A., Malaveille, C. & Vineis, P. (1999) White blood cell DNA adducts and fruit and vegetable consumption in bladder cancer. *Carcinogenesis* (sous presse)
 364. Peluso, M., Airolidi, L. & Malaveille, C. (1999) Fruit, vegetables, and DNA adducts in bladder cancer. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **40**, 150
 365. Peluso, M., Airolidi, L., Munnia, A., Martone, T., Coda, R., Malaveille, C., Giacomelli, G., Terrone, C., Casetta, G. & Vineis, P. (1998) White blood cell DNA adducts, smoking, and NAT2 GSTM1 genotypes in bladder cancer: a case-control study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **7**, 341–346
 366. Peraud, A., Watanabe, K., Schwechheimer, K., Yonekawa, Y., Kleihues, P. & Ohgaki, H. (1999) Genetic profile of the giant cell glioblastoma. *Lab. Invest.*, **79**, 123–129
 367. Petkova-Bocharova, T., Stoichev, I.I., Chernozemsky, I.N., Castegnaro, M. & Pfohl-Leschkowitz, A. (1998) Formation of DNA adducts in tissues of mouse progeny through transplacental contamination and/or lactation after administration of a single dose of ochratoxin A to the pregnant mother. *Environ. Mol. Mutagen.*, **32**, 155–162
 368. Petkova-Bocharova, T., Stoichev, I.I., Chernozemsky, I.N., Castegnaro, M. & Pfohl-Leschkowitz, A. (1998) OTA induces DNA adduct formation in kidney and liver of foetus and offspring mice through transplacental contamination. *Rev. Med. Vet.*, **149**, 661
 369. Peyton, C.L., Schiffman, M., Lörcincz, A.T., Hunt, W.C., Mielzynska, I., Bratti, C., Aton, S., Hildesheim, A., Morera, L.A., Rodriguez, A.C., Herrero, R., Sherman, M.E. & Wheeler, C.M. (1998) Comparison of PCR- and hybrid capture-based human papillomavirus detection systems by using multiple cervical specimen collection strategies. *J. Clin. Microbiol.*, **36**, 3248–3254
 370. Pfohl-Leschkowitz, A. & Castegnaro, M. (1999) L'ochratoxine A. In: Pfohl-Leschkowitz, A., ed., *Les Mycotoxines dans l'Alimentation. Evaluation et Gestion du Risque*, Paris, Tec & Doc, pp. 249–277
 371. Pfohl-Leschkowitz, A. & Castegnaro, M. (1999) Les fumonisines. In: Pfohl-Leschkowitz, A., ed., *Les Mycotoxines dans l'Alimentation. Evaluation et Gestion du Risque*, Paris, Tec & Doc, pp. 295–330
 372. Pfohl-Leschkowitz, A., Pinelli, E., Bartsch, H., Mohr, U. & Castegnaro, M. (1998) Sex- and strain-specific expression of cytochrome P450s in ochratoxin A-induced genotoxicity and carcinogenicity in rats. *Mol. Carcinogen.*, **23**, 76–85
 373. Pfohl-Leschkowitz, A., Pinelli, E., Mohr, U., Bartsch, H. & Castegnaro, M. (1998) Strain and sex specific genotoxic and carcinogenic response of OTA in rats is in part controlled by CYP-mediated metabolic reactions. *Rev. Med. Vet.*, **149**, 659
 374. Phillips, D.H. & Castegnaro, M. (1998) Inter-laboratory standardisation and validation of DNA adduct postlabelling methods. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 284–285
 375. Phillips, D.H. & Castegnaro, M. (1999) Standardization and validation of DNA adduct postlabelling methods: report of interlaboratory trials and production of recommended protocols. *Mutagenesis*, **14**, 301–315
 376. Pieper, A.A., Brat, D.J., Krug, D.K., Watkins, C.C., Gupta, A., Blackshaw, S., Verma, A., Wang, Z.Q. & Snyder, S.H. (1999) Poly(ADP-ribose)polymerase-deficient mice are protected from streptozotocin-induced diabetes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **96**, 3059–3064
 377. Pignatelli, B., Bancel, B., Estève, J., Malaveille, C., Calmels, S., Correa, P., Patricot, L.M., Laval, M., Lyandrat, N. & Ohshima, H. (1998) Inducible nitric oxide synthase, anti-oxidant enzymes and *Helicobacter pylori* infection in gastritis and gastric precancerous lesions in humans. *Eur. J. Cancer Prev.*, **7**, 439–447
 378. Pignatelli, B., Li, C.Q., Bancel, B., Toyokuni, S. & Ohshima, H. (1999) Oxidative stress in the human stomach infected with *Helicobacter pylori*: effect of bacterial eradication. In: Beger, H.G. & Link, K.H., eds, *2nd International Congress on Gastroenterological Carcinogenesis*, Ulm, March 25–27, 1999, Bologna, Italy, Monduzzi Editore, pp. 39–42
 379. Pinelli, E., Pipy, B., Castegnaro, M., Miller, D.J. & Pfohl-Leschkowitz, A. (1998) Fumonisin B1 stimulates arachidonic acid cascade by activation of mitogen-activated protein kinase. *Rev. Med. Vet.*, **149**, 651
 380. Pinelli, E., Poux, N., Garren, L., Pipy, B., Castegnaro, M., Miller, D.J. & Pfohl-Leschkowitz, A. (1999) Activation of mitogen-activated protein kinase by fumonisin B₁ stimulates cPLA₂ phosphorylation, the arachidonic acid cascade and cAMP production. *Carcinogenesis*, **20**, 1683–1688
 381. Pingault, V., Bondurand, N., Kuhlbrodt, K., Gehrich, D.E., Préhu, M.O., Puliti, A., Herbarth, B., Hermans-Borgmeyer, I., Legius, E., Matthijs, G., Amiel, J., Lyonnet, S., Ceccherini, I., Romeo, G., Smith, J.C., Read, A.P., Wegner, M. & Goossens, M. (1998) SOX10 mutations in patients with Waardenburg-Hirschsprung disease. *Nature Genet.*, **18**, 171–173
 382. Pisani, P., Parkin, D.M., Bray, F. & Ferlay, J. (1999) Estimates of the worldwide mortality of 25 cancers in 1990. *Int. J. Cancer*, **83**, 18–29
 383. Preston-Martin, S., Pogoda, J.M., Mueller, B.A., Lubin, F., Modan, B., Holly, E.A., Filippini, G., Cordier, S., Peris-Bonet, R., Choi, W., Little, J. & Arslan, A. (1998) Prenatal vitamin supplementation

- and paediatric brain tumors: huge international variation in use and possible reduction in risk. *Childs Nerv. Syst.*, **14**, 551–557
384. Preston-Martin, S., Pogoda, J.M., Mueller, B.A., Lubin, F., Modan, B., Holly, E.A., Filippini, G., Cordier, S., Peris-Bonet, R., Choi, W., Little, J. & Arslan, A. (1998) Results from an international case-control study of childhood brain tumors: the role of prenatal vitamin supplementation. *Environ. Health Perspect.*, **106**, 887–892
 385. Preston-Martin, S., Pogoda, J.M., Schlehofer, B., Blettner, M., Howe, G.R., Ryan, P., Ménégos, F., Giles, G.G., Rodvall, Y., Choi, N.W., Little, J. & Arslan, A. (1998) An international case-control study of adult glioma and meningioma: the role of head trauma. *Int. J. Epidemiol.*, **27**, 579–586
 386. Puget, N., Sinilnikova, O.M., Stoppa-Lyonnet, D., Audouyand, C., Pages, S., Lynch, H.T., Goldgar, D., Lenoir, G.M. & Mazoyer, S. (1999) An Alu-mediated 6-kb duplication in the *BRCA1* gene: a new founder mutation? *Am. J. Hum. Genet.*, **64**, 300–302
 387. Puget, N., Stoppa-Lyonnet, D., Sinilnikova, O.M., Pages, S., Lynch, H.T., Lenoir, G.M. & Mazoyer, S. (1999) Screening for germ-line rearrangements and regulatory mutations in *BRCA1* led to the identification of four new deletions. *Cancer Res.*, **59**, 455–461
 388. Puliti, A., Cinti, R., Betsos, N., Romeo, G. & Ceccherini, I. (1999) *HOX11L1*, a gene involved in peripheral nervous system development, maps to human chromosome 2p13.1-p12 and mouse chromosome 6C3-D1. *Cytogenet. Cell Genet.*, **84**, 115–117
 389. Puliti, A., Cinti, R., Seri, M., Ceccherini, I. & Romeo, G. (1999) Assignment of the mouse *Gdnfr-a*, the homologue of a new human *HSCR* candidate gene, to the telomeric region of mouse Chromosome 19. *Cytogenet. Cell Genet.*, **84**, 115–117
 390. Quoc, N.M., Hung, C., Kramarova, B. & Parkin, D.M. (1999) Incidence of childhood cancer in Ho Chi Minh City, Vietnam, 1995–1997. *Pediatr. Perinat. Epidemiol.* (sous presse)
 391. Quoc, N.M., Hung, N.C. & Parkin, D.M. (1998) Cancer incidence in Ho Chi Minh City, Viet Nam, 1995–1996. *Int. J. Cancer*, **76**, 472–479
 392. Rachet, B., Sasco, A.J., Abrahamowicz, M. & Benyamine, D. (1998) Prognostic factors for mortality in nasopharyngeal cancer, accounting for time-dependence of relative risks. *Int. J. Epidemiol.*, **27**, 772–780
 393. Rajower, I., Eichholzer, M., Reinli, K., Sasco, A.J., Charondière, U.R. & Riboli, E., eds (1998) *Ernährung und Krebs: Epidemiologische Beweislage*, Berne, Ligue suisse du Cancer
 394. Rapti, E., Jindal, S.K., Gupta, D. & Boffetta, P. (1999) Passive smoking and lung cancer in Chandigarh, India. *Lung Cancer*, **23**, 183–189
 395. Reis, R.M., Konu-Lebleblicioglu, D., Lopes, J.M., Kleihues, P. & Ohgaki, H. (1999) Genetic profile of the gliosarcoma. *Am. J. Pathol.* (sous presse)
 396. Riboli, E. & Kaaks, R. (1999) The challenge of multi-center cohort studies in the search for diet and cancer links. *Am. J. Epidemiol.* (sous presse)
 397. Rice, J.M. (1999) Carcinogenicity of dioxins in experimental animals and humans: Evaluations by the IARC Monographs. *Mutagen. Res.*, **21**, 191–196
 398. Rice, J.M., Baan, R.A., Blettner, M., Genevois-Charneau, C., Grosse, Y., McGregor, D.B., Partensky, C. & Wilbourn, J.D. (1999) Rodent tumors of urinary bladder, renal cortex, and thyroid gland in IARC Monographs evaluations of carcinogenic risk to humans. *Toxicol. Sci.*, **49**, 166–171
 399. Rieger, J., Ohgaki, H., Kleihues, P. & Weller, M. (1998) Human astrocytic brain tumors express *APO2L/TRAIL*. *Acta Neuropathol.*, **97**, 1–4
 400. Rolon, P.A., Smith, J.S., Muñoz, N., Klug, S.J., Herrero, R., Bosch, X., Llamasas, F., Meijer, C.J.L.M. & Walboomers, J.M.M. (1999) Human papillomavirus infection and invasive cervical cancer in Paraguay. *Int. J. Cancer* (sous presse)
 401. Romeo, G., Canzian, F., Corvi, R., Stark, M. & Yin, L. (1999) The concept of phenotypic diversity and allelic series: the case of mutations of the ret proto-oncogene associated with different diseases. *Forum Trends in Experimental and Clinical Medicine* (sous presse)
 402. Romeo, G., Ceccherini, I., Celli, J., Priolo, M., Betsos, N., Bonardi, G., Seri, M., Yin, L., Lerone, M., Jasonni, V. & Martucciello, G. (1998) Association of multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschsprung disease. *J. Intern. Med.*, **243**, 515–520
 403. Ronco, A., De Stefani, E., Boffetta, P., Deneo-Pellegrini, H., Mendilaharsu, M. & Leborgne, F.J. (1999) Vegetables, fruits, related nutrients and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr. Cancer* (sous presse)
 404. Roth, S., Partanen, T., Saitiala, T., Anttila, S., Ojajärvi, A., Hemminki, K., Vainio, H. & Husgafvel-Pursiainen, K. (1997) Molecular analysis of occupational cancer: infrequent p53 and ras mutations in renal cell cancer in workers exposed to gasoline. *Int. J. Cancer*, **73**, 492–496
 405. Rouault, J.P., Kuwabara, P.E., Sinilnikova, O.M., Duret, L., Thierry-Mieg, D. & Billaud, M. (1999) Regulation of dauer larva development in *Caenorhabditis elegans* by *daf-18*, a homologue of the tumour suppressor PTEN. *Curr. Biol.*, **9**, 329–332
 406. Saadatian, M., Goudable, J. & Riboli, E. (1999) Lipides et cancer. *Oléagineux Corps Gras Lipides (OCL)*, **6**, 242–252
 407. Saarikoski, S.T., Husgafvel-Pursiainen, K., Hirvonen, A., Vainio, H., Gonzalez, F.J. & Anttila, S. (1998) Localization of CYP1A1 mRNA in human lung by in situ hybridization: comparison with immunohistochemical findings. *Int. J. Cancer*, **77**, 33–39

408. Saarikoski, S.T., Reinikainen, M., Anttila, S., Karjalainen, A., Vainio, H., Husgafvel-Pursiainen, K. & Hirvonen, A. (1999) Role of NAT2 deficiency in susceptibility to lung cancer among asbestos-exposed individuals. *Pharmacogenetics* (sous presse)
409. Saarikoski, S.T., Voho, A., Reinikainen, M., Anttila, S., Karjalainen, A., Malaveille, C., Vainio, H., Husgafvel-Pursiainen, K. & Hirvonen, A. (1998) Combined effect of polymorphic GST genes on individual susceptibility to lung cancer. *Int. J. Cancer*, **77**, 516–521
410. Saarikoski, S.T., Voho, A., Reinikainen, M., Anttila, S., Karjalainen, A., Malaveille, C., Vainio, H., Husgafvel-Pursiainen, K. & Hirvonen, A. (1998) GST polymorphisms as modifiers of individual lung cancer risk. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **39**, 182
411. Sacerdote, C., Peluso, M., Munni, A., Malaveille, C. & Vineis, P. (1999) The choice of controls in a case-control study on WBC-DNA adducts and metabolic polymorphisms. *Biomarkers* (sous presse)
412. Saito, T., Schlegel, R., Andresson, T., Yuge, L., Yamamoto, M. & Yamasaki, H. (1998) Induction of cell transformation by mutated 16K vacuolar H⁺-ATPase (ductin) is accompanied by down-regulation of gap junctional intercellular communication and translocation of connexin 43 in NIH3T3 cells. *Oncogene*, **17**, 1673–1680
413. Sali, D. & Boffetta, P. (1999) Kidney cancer and occupational exposure to asbestos: a meta-analysis of occupational cohort studies. *Cancer Causes Control* (sous presse)
414. Sali, D., Boffetta, P., Andersen, A., Cherrie, J.W., Chang-Claude, J., Hansen, J., Olsen, J.H., Pesatori, A.C., Plato, N., Teppo, L., Westerholm, P., Winter, P. & Saracci, R. (1999) Non-neoplastic mortality of European workers who produce man-made vitreous fibres. *Occup. Environ. Med.*, **56**, 612–617
415. Sankaranarayanan, R. (1998) Health care auxiliaries in the detection and prevention of oral cancer. *Eur. J. Cancer*, **33**, 149–154
416. Sankaranarayanan, R., Babu, M., Binu, J.J., Gigi, T., Thara, S., Pisani, P., Manoj, P., Najeeb, K.R., Abraham, E., Sebastian, P., Iqbal, A., Sreedevi, A., Nair, M.K. & Parkin, D.M. (1999) Early findings from a community based cluster randomized controlled oral cancer screening trial in Kerala, India. *Cancer* (sous presse)
417. Sankaranarayanan, R., Becker, N. & Démaret, E., eds (1999) *Directory of On-Going Research in Cancer Prevention*, Lyon, CIRC
418. Sankaranarayanan, R., Black, R.J. & Parkin, D.M., eds (1999) *Cancer Survival in Developing Countries* (IARC Scientific Publications No. 145), Lyon, CIRC
419. Sankaranarayanan, R., Black, R.J., Swaminathan, R. & Parkin, D.M. (1999) An overview on cancer survival in developing countries. In: Sankaranarayanan, R., Black, R.J. & Parkin, D.M., eds, *Cancer Survival in Developing Countries* (IARC Scientific Publications No. 145), Lyon, CIRC, pp. 135–157
420. Sankaranarayanan, R., Démaret, E., Becker, N. & Wahrendorf, J. (1999) Directory of on-going research in cancer prevention. *Int. J. Cancer* (sous presse)
421. Sankaranarayanan, R., Masuyer, E., Swaminathan, R., Ferlay, J. & Whelan, S. (1998) Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res.*, **18**, 4779–4786
422. Sankaranarayanan, R., Shyamalakumari, B., Wesley, R., Amma, N.S., Parkin, D.M. & Krishnan Nair, M. (1998) Visual inspection with acetic acid in the early detection of cervical cancer and precursors. *Int. J. Cancer*, **80**, 161–163
423. Sankaranarayanan, R., Wesley, R., Somanathan, T., Dhakad, N., Shyamalakumari, B., Sreedevi, A.N., Parkin, D.M. & Krishnan Nair, M. (1998) Performance of visual inspection after acetic acid application (VIA) in the detection of cervical carcinoma precursors. *Cancer*, **83**, 2150–2156
424. Sankaranarayanan, R., Wesley, R., Somanathan, T., Dhakad, N., Shyamalakumari, B., Amma, N.S., Parkin, D.M. & Nair, M.K. (1998) Visual inspection of the uterine cervix after the application of acetic acid in the detection of cervical carcinoma and its precursors. *Cancer*, **83**, 2150–2156
425. Saracci, R. (1999) Epidemiology in progress: thoughts, tensions and targets. *Int. J. Epidemiol.*, **28**, S997–S999
426. Sasaki, K., Mironov, N., Yilmaz, A., Lahm, H., Odartchenko, N. & Yamasaki, H. (1998) Malignant transformation of simian virus 40 – immortalized human milk epithelial cells by chemical carcinogenesis accompanied by loss of heterozygosity on chromosome 1 but not microsatellite instability. *Mol. Carcinogen.*, **23**, 20–24
427. Sasco, A. (1999) Epidémiologie descriptive: les chiffres. Facteurs de risque. Approche épidémiologique du cancer bronchique. *Rev. Mal. Respir.*, **16**, 3S44–3S45
428. Sasco, A. (1999) Politique européenne anti-tabac. In: Delpierre, A., Scagliotti, G.V., Quoix, E. & Tonato, M., eds, *Le Cancer Bronchique Non    Petites Cellules*, Paris, Ed. Ecole Européenne d'Oncologie - Expression Française, pp. 95–99
429. Sasco, A.J. (1998) Le rôle du mode de vie et de l'environnement. *ADSP*, **25**, 27–30, 52
430. Sasco, A.J. (1998) Lung cancer prevention: the point of view of a public health epidemiologist. In: Martinet, Y., Hirsch, F.R., Martinet, N., Vignaud, J.M. & Mulshine, J.L., eds, *Clinical and Biological Basis of Lung Cancer Prevention*, Basel, Birkhäuser Verlag, pp. 297–304
431. Sasco, A.J. (1998) Tamoxifen, a human carcinogen or the share of common risk factors? *Eur. J. Cancer*, **34**, S43–S44
432. Sasco, A.J. (1998) Validity issues in study design. In: Stellman, J.M., ed., *Encyclopaedia of*

- Occupational Health and Safety*, 4th ed., Genève, BIT, pp. 28.19–28.22
433. Sasco, A.J. (1999) Épidémiologie et facteurs de la carcinogénèse mammaire et utérine. In: Boiron, M. & Marty, M., eds, *Eurocancer 99 – Compte rendu du XIIe Congrès, 2–4 Juin 1999, Paris*, Paris, John Libbey Eurotext, pp. 27–28
 434. Sasco, A.J. (1999) Evaluation of the carcinogenicity of selected antiestrogens: the IARC Monographs classification. *Primary Care Cancer, Suppl.*, 2, 33–39
 435. Sasco, A.J. (1999) Evolution of smoking among women in Europe. In: Lang, P. & Greiser, E., eds, *European Symposium on Smoking and Pregnancy*, Brème, Institut de Brème pour la recherche sur la prévention et la médecine sociale, pp. 13–22
 436. Sasco, A.J. (1999) Passive smoking, a methodological challenge, a public health reality. In: Sasco, A.J. & Dubois, G., eds, *Passive Smoking, the Health Impact. A European Report*, Paris, Programme "L'Europe contre le Cancer", pp. 9–22
 437. Sasco, A.J. (1999) Pharmacoprévention du cancer du sein par tamoxifène: devons-nous encore nous poser la question? *Rev. Epidemiol. Santé Publ.*, 47, 279–285
 438. Sasco, A.J. (1999) Tamoxifène et cancer de l'endomètre: un lien démontré, quelles implications? *Réf. Gynecol. Obstet.*, No. Special, 8–11
 439. Sasco, A.J. (1999) Women's smoking: health consequences. In: Joossens, L. & Sasco, A.J., eds, *Some Like It "Light". Women and Smoking in the European Union. European Report*, "L'Europe contre le Cancer", Réseau européen pour la prévention du tabagisme, pp. 9–22
 440. Sasco, A.J., Ahlbom, A., Berrino, F., Burns, P.A., Chilvers, C., van Leeuwen, F., Teissier, C. & Vecchio, D. (1998) Exposure to selected viruses in research laboratories (EVIL programme). In: Baig, S.S., ed., *Cancer Research Supported Under BioMed I*, Amsterdam, IOS Press, pp. 297–299
 441. Sasco, A.J., Berrino, F., Bouchardy, C., Fisch, T., Hardell, L., Iscovich, J. & Schaffer, P. (1998) A multicentric case-control study of selected second cancers following breast cancer. EuroDeucaTam Study. In: Baig, S.S., ed., *Cancer Research Supported Under Biomed I*, Amsterdam, IOS Press, pp. 294–296
 442. Sasco, A.J. & Dubois, G., eds (1999) *Passive Smoking, the Health Impact. A European Report*, Paris, Programme "L'Europe contre le Cancer"
 443. Sasco, A.J. & Gendreau, I. (1998) Épidémiologie actuelle des cancers de la vulve. *Contracept. Fertil. Sex.*, 26, 858–864
 444. Sasco, A.J., Gendreau, I. & Couris, C. (1998) Épidémiologie du cancer du pancréas ou la recherche étiologique au service de la clinique. *Cahiers Oncol.*, 7, 189–203
 445. Sasco, A.J., Gendreau, I., Verbier-Naneix, C., Soulier, J.L., Raffi, F., Satgé, D. & Robert, E. (1998) Neonatal neuroblastoma and in utero exposure to progestagens. *Int. J. Risk Safety Med.*, 11, 121–128
 446. Sasco, A.J. & Kleihues, P. (1998) Data protection in biomedical research – an international perspective with special emphasis on cancer registries and multicentric international epidemiological studies. *Commission d'Experts du Secret Professionnel en Matière de Recherche Médicale*, Janvier, 39–46
 447. Sasco, A.J., Mélihan-Cheinin, P., Ah-Song, R. & Hirsch, A. (1998) Evaluation et comparaison de la législation de contrôle du tabagisme dans les Etats membres de l'Union Européenne. *Rev. Epidemiol. Santé Publ.*, 46, 523–531
 448. Sasco, A.J. & Rachet, B. (1998) Le point sur l'étude du C.I.R.C. sur le risque de cancer pour les personnels des laboratoires publics de recherche dans les domaines biologique, médical et agronomique en Europe. *Bull. Inform. Assoc. Natl. Med. Trav. Ergonom. Person. Hop.*, 33, 18–19
 449. Sasco, A.J. & Rice, J.M. (1998) IARC evaluation of the carcinogenicity of antioestrogens. Basic facts and rationale for appropriate use in medicine (Editorial). *Presentations in Focus*, Medical Education Network, pp. 3–6
 450. Sasco, A.J. & Vainio, H. (1999) From in utero and childhood exposure to parental smoking to childhood cancer: a possible link and the need for action. *Hum. Exper. Toxicol.*, 18, 192–201
 451. Satarug, S., Haswell-Elkins, M.R., Sithithawom, P., Bartsch, H., Ohshima, H., Tsuda, M., Mairiang, P., Mairiang, E., Yongvanit, P., Esumi, H. & Elkins, D.B. (1998) Relationships between the synthesis of N-nitrosodimethylamine and immune responses to chronic infection with the carcinogenic parasite, *Opisthorchis viverrini*, in men. *Carcinogenesis*, 19, 485–491
 452. Satgé, D., Sasco, A.J., Carlsen, N.L.T., Stiller, C.A., Rubie, H., Hero, B., de Bernardi, B., de Kraker, J., Coze, C., Kogner, P., Langmark, F., Hakvoort-Cammel, F.G.A.J., Beck, D., von der Weid, N., Parkes, S., Hartmann, O., Lippens, R.J.J., Kamps, W.A. & Sommelet, D. (1998) A lack of neuroblastoma in Down syndrome: A study from 11 European countries. *Cancer Res.*, 58, 448–452
 453. Satgé, D., Sasco, A.J., Geneix, A. & Malet, P. (1998) Another reason to look for tumor suppressor genes on chromosome 21. *Genes Chromosom. Cancer*, 21, 1
 454. Satgé, D., Sasco, A.J. & Little, J. (1998) Neonatal tumours and drug use in pregnancy. *Pediatr. Perinat. Epidemiol.*, 12, 84–117
 455. Satgé, D.L.C., Jaubert, F., Nishi, M., Sasco, A.J. & Vekemans, M.J.J. (1998) Analysis of germ cell tumors in Down syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 63, A85
 456. Satia, J.A., Patterson, R.E., Herrero, R., Jin, F., Dai, Q., King, I.B., Chen, C., Kristal, A.R., Prentice, R.L. & Rossing, M.A. (1999) Study of diet, biomarkers and cancer risk in the United States, China and Costa Rica. *Int. J. Cancer*, 82, 28–32

457. Sauerbrei, W., Blettner, M., Schmoor, C., Bojar, H. & Schumacher, M. (1998) The effect of oral contraceptive use on the prognosis of node positive breast cancer patients. *Eur. J. Cancer*, **34**, 1348-1351
458. Scheppach, W., Bingham, S., Boutron-Ruault, M.C., Gerhardtsson de Verdier, M., Moreno, V., Nagengast, F.M., Reifen, R., Riboli, E., Seitz, H.K. & Wahrendorf, J. (1999) WHO consensus statement on the role of nutrition in colorectal cancer. *Eur. J. Cancer Prev.*, **8**, 57-62
459. Schiffman, M., Herrero, R., Hildesheim, A., Sherman, M.E., Bratti, M., Wacholder, S., Alfaro, M., Hutchinson, M., Morales, J. & Lorincz, A.T. (1999) HPV DNA testing with hybrid capture for cervical cancer screening: Results from the 9000 women in the NCI Guanacaste Project. *J. Am. Med. Assoc.* (sous presse)
460. Schiffman, M.H., Liaw, K.L., Herrero, R., Sherman, M.E. & Hildesheim, A. (1998) Epidemiologic support for a simplified view of cervical carcinogenesis. *Eurogin - Genital Infections & Neoplasia Update*, **1**, 2-6
461. Schlehofer, B., Blettner, M., Preston-Martin, S., Niehoff, D., Wahrendorf, J., Arslan, A., Ahlborn, A., Choi, W.N., Giles, G.G., Howe, G.R., Little, J., Ménégöz, F. & Ryan, P. (1999) The role of medical history in brain tumour development. Results from the International Adult Brain Tumour Study. *Int. J. Cancer*, **82**, 155-160
462. Schmid, G., Wang, Z.Q. & Wesierska-Gadek, J. (1999) Compensatory expression of p73 in PARP-deficient mouse fibroblasts as response to a reduced level of regularly spliced wild-type p53 protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **255**, 399-405
463. Schneider, D.L., Herrero, R., Bratti, C., Greenberg, M.D., Hildesheim, A., Sherman, M.E., Morales, J., Hutchinson, M.L., Sedlacek, T.V., Lorincz, A., Mango, L., Wacholder, S., Alfaro, M. & Schiffman, M. (1999) Cervicography screening for cervical cancer among 8460 women in a high-risk population. *Am. J. Obst. Gynecol.*, **180**, 290-298
464. Schorpp-Kistner, M., Wang, Z.Q., Angel, P. & Wagner, E.F. (1999) JunB is essential for mammalian placentation. *EMBO J.*, **18**, 934-948
465. Schuffenecker, I., Virally-Monod, M., Brohet, R., Goldgar, D., Conte-Devolx, B., Leclerc, I., Chabre, O., Boneu, A., Caron, J., Houdent, C., Modigliani, E., Rohmer, V., Schlumberger, M., Eng, C., Guillausseau, P.J., Lenoir, G.M. & Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine (1998) Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **83**, 487-491
466. Scott, H.S., Heino, M., Peterson, P., Mittaz, L., Lalioti, M.D., Betterle, C., Cohen, A., Seri, M., Lerone, M., Romeo, G., Collin, P., Salo, M., Metcalfe, R., Weetman, A., Papasavvas, M.P., Rossier, C., Nagamine, K., Kudoh, J., Shimizu, N., Krohn, K.J.E. & Antonarakis, S.E. (1998) Common mutations in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy patients of different origins. *Mol. Endocrinol.*, **12**, 1112-1119
467. Scotto, C., Mély, Y., Ohshima, H., Garin, J., Cochet, C., Chambaz, E. & Baudier, J. (1998) Cysteine oxidation in the mitogenic S100B protein leads to changes in phosphorylation by catalytic CKII-alpha subunit. *J. Biol. Chem.*, **273**, 3901-3908
468. Seri, M., Cusano, R., Forabosco, P., Cinti, R., Caroli, F., Picco, P., Bini, R., Brescia Morra, V., De Michele, G., Lerone, M., Silengo, M., Pela, I., Borroni, C., Romeo, G. & Devoto, M. (1999) Genetic mapping to 10q23.3-q24.2, in a large Italian pedigree, of a new syndrome showing bilateral cataracts, gastroesophageal reflux, and spastic paraparesis with amyotrophy. *Am. J. Hum. Genet.*, **64**, 586-593
469. Seri, M., Martucciello, G., Paleari, L., Bolino, A., Priolo, M., Salemi, G., Forabosco, P., Caroli, F., Cusano, R., Tocco, T., Lerone, M., Cama, A., Torre, M., Guys, J.M., Romeo, G. & Jasonni, V. (1999) Exclusion of the *Sonic Hedgehog* gene as responsible for Currarino syndrome and anorectal malformations with sacral hypodevelopment. *Hum. Genet.*, **104**, 108-110
470. Seri, M., Melchionda, S., Dreyer, S., Marini, M., Carella, M., Cusano, R., Piemontese, M.R., Caroli, F., Silengo, M., Zelante, L., Romeo, G., Ravazzolo, R., Gasparini, P. & Lee, B. (1999) Identification of *LMX1B* gene point mutations in Italian patients affected with nail-patella syndrome. *Int. J. Mol. Med.*, **4**, 285-290
471. Seri, M., Puliti, A., Bocciardi, R., Patrone, G., Yin, L., Pasini, B., Bolino, A., Lerone, M., Silengo, M., Martucciello, G., Devoto, M., Ceccherini, I. & Romeo, G. (1998) Mappatura e clonaggio di geni che causano malattie congenite frequenti ad ereditarietà complessa: il caso della malattia di Hirschsprung [Cartographie et clonage des gènes responsables de troubles congénitaux de transmission complexe : l'exemple de la maladie de Hirschsprung]. *Gastrolini*, **30**, 127-137
472. Settini, L., Comba, P., Carrieri, P., Boffetta, P., Magnani, C., Terracini, B., Andron, A., Bosia, A., Ciapini, C., De Santis, M., Desideri, E., Fedi, A., Luccoli, L., Maiozzi, C.P., Masina, A., Perazzo, P.L. & Axelsson, O. (1999) Cancer risk among female agricultural workers: a multi-site case-control study. *Am. J. Ind. Med.*, **36**, 135-141
473. Shen, N., Weiderpass, E., Anttila, A., Goldberg, M.S., Vasama-Neuvonen, K.M., Boffetta, P., Vainio, H.U. & Partanen, T.J. (1998) Epidemiology of occupational and environmental risk factors related to ovarian cancer. *Scand. J. Work Environ. Health*, **24**, 175-182
474. Sherman, M.E., Schiffman, M., Herrero, R., Kelly, D., Bratti, C., Mango, L.J., Alfaro, M., Hutchinson, M.L., Mena, F., Hildesheim, A., Morales, J., Greenberg, M.D., Balmaceda, I. & Lorincz, A.T.

- (1998) Performance of a semiautomated Papanicolaou smear screening system: results of a population-based study conducted in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer Cytopathol.*, **84**, 273-280
475. Sherman, M.E., Schiffman, M.H., Lorincz, A.T., Herrero, R., Hutchinson, M.L., Bratti, C., Zahniser, D., Morales, J., Hildesheim, A., Helgesen, K., Kelly, D., Alfaro, M., Mena, F., Balmaceda, I., Mango, L. & Greenberg, M. (1999) Cervical specimens collected in-liquid buffer are suitable for both cytologic screening and ancillary human papillomavirus testing. *Cancer Cytopathol.* (sous presse)
476. Shiao, Y. H., Rice, J.M., Anderson, L.M., Diwan, B.A. & Hard, G.C. (1998) von Hippel-Lindau gene mutations in N-nitrosodimethylamine-induced rat renal epithelial tumors. *J. Natl. Cancer Inst.*, **90**, 1720-1723
477. Shieh, W.M., Amé, J.C., Wilson, M.V., Wang, Z.Q., Koh, D.W., Jacobson, M.K. & Jacobson, E.L. (1998) Poly(ADP-ribose) polymerase null mouse cells synthesize ADP-ribose polymers. *J. Biol. Chem.*, **273**, 30069-30072
478. Shugart, Y. & Goldgar, D.E. (1999) Multipoint genomic scanning for quantitative loci: effects of map density, sibship size and computational approach. *Eur. J. Hum. Genet.*, **7**, 103-109
479. Shugart, Y.Y. & Goldgar, D.E. (1997) The performance of MIM in comparison with MAPMAKER/SIBS to detect QTLs. *Genet. Epidemiol.*, **14**, 897-902
480. Siemiatycki, J. & Boffetta, P. (1998) Invited commentary: Is it possible to investigate the quantitative relation between asbestos and mesothelioma in a community-based study? *Am. J. Epidemiol.*, **148**, 143-147
481. Sierra, R., Salas, P., Mora-Zuniga, F., Sanabria, M., Chinnock, A., Peña, S., Quiros, E., Mora, W., Mena, F., Altman, R. & Muñoz, N. (1998) Erradicacion de *Helicobacter pylori* en una poblacion de alto riesgo de cancer gastrico. *Acta Med. Costarricense*, **40**, 30-35
482. Silengo, M., Silvestro, L., Capizzi, G., Lerone, M., Seri, M., Rosaia, L. & Romeo, G. (1998) Ectodermal dysplasia, primary hypothyroidism, and agenesis of the corpus callosum: variable expression of a single syndrome? *J. Med. Genet.*, **35**, 157-158
483. Simbulan-Rosenthal, C.M., Haddad, B.R., Rosenthal, D.S., Weaver, Z., Coleman, A., Luo, R.B., Young, H.M., Wang, Z.-Q., Ried, T. & Smulson, M.E. (1999) Chromosomal aberrations in PARP^{-/-} mice: genome stabilization in immortalized cells by reintroduction of poly(ADP-ribose) polymerase cDNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 13191-13196
484. Simonato, L., Ballard, T., Bellini, P. & Winkelmann, R. (1998) Avoidable mortality in Europe 1955-1994: a plea for prevention. *J. Epidemiol. Commun. Health*, **52**, 624-630
485. Simonato, L., Zambon, P., Ardit, S., Della Sala, S., Guglielmo, F., Gaborieau, V., Gallo, G., Magarotto, G., Mazzini, R., Pasini, L. & Stracca Pansa, V. (1999) Lung cancer risk in Venice. A population-based case-control study. *Eur. J. Cancer Prev.* (sous presse)
486. Similnikova, O.M., Egan, K.M., Quinn, J.L., Boutrand, L., Lenoir, G.M., Stoppa-Lyonnet, D., Desjardins, L., Levy, C., Goldgar, D. & Gragoudas, E.S. (1999) Germline *brca2* sequence variants in patients with ocular melanoma. *Int. J. Cancer*, **83**, 325-328
487. Sioris, T., Husgafvel-Pursiainen, K., Karjalainen, A., Anttila, A., Kannio, A., Salo, J.A., Perhoniemi, V., Heikkilä, L. & Vainio, H. (1999) Survival in operable non-small cell lung cancer: role of p53 mutations, tobacco smoking and asbestos exposure. *Int. J. Cancer* (sous presse)
488. Sipowicz, M.A., Chomarat, P., Diwan, B.A., Anver, M.A., Awasthi, Y.C., Ward, J.M., Rice, J.M., Kasprzak, K.S., Wild, C.P. & Anderson, L.M. (1997) Increased oxidative DNA damage and hepatocyte overexpression of specific cytochrome P450 isoforms in livers of mice infected with *Helicobacter hepaticus*. *Am. J. Pathol.*, **151**, 933-941
489. Slimani, N., Deharvang, G., Charrondière, R.U., van Kappel, A.L., Ocké, M.C., Welch, A., Lagiou, A., van Liere, M., Agudo, A., Pala, V., Brandstetter, B., Andren, C., Stripp, C., van Staveren, W.A. & Riboli, E. (1999) Structure of the standardized computerized 24-h diet recall interview used as reference method in the 22 centers participating in the EPIC project. *Comput. Meth. Progr. Biomed.*, **58**, 251-266
490. Sorlie, T., Martel-Planche, G., Hainaut, P., Lewalter, J., Holm, R., Borresen-Dale, A.L. & Montesano, R. (1998) Analysis of p53, p16^{MTS}, p21^{WAF1} and H-ras in archived bladder tumours from workers exposed to aromatic amines. *Br. J. Cancer*, **77**, 1573-1579
491. Stellman, S.D., Demers, P.A., Colin, D. & Boffetta, P. (1998) Cancer mortality and wood dust exposure among participants in the American Cancer Society Cancer Prevention Study-II (CPS-II). *Am. J. Ind. Med.*, **34**, 229-237
492. Sun, Y., Eluf-Neto, J., Bosch, F.X., Muñoz, N., Walboomers, J.M.M., Meijer, C.J.L.M., Shah, K.V., Clayman, B. & Viscidi, R.P. (1999) Serum antibodies to human papillomavirus 16 proteins in women from Brazil with invasive cervical carcinoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **8**, 935-940
493. Sure, U., Tachibana, O., Biernat, W., von Ammon, K., Yonekawa, Y., Ohgaki, H., Kleihues, P. & Hegi, M.E. (1999) p53 Mutations are involved in the development of primary pediatric glioblastoma. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* (sous presse)
494. Sylla, A., Diallo, M.S., Castegnaro, J.J. & Wild, C.P. (1999) Interactions between hepatitis B virus infection and exposure to aflatoxins in the development of hepatocellular carcinoma: a

- molecular epidemiological approach. *Mutat. Res.*, **428**, 187–196
495. Sylla, B.S., Hung, S.C., Davidson, D.M., Hatzivassiliou, E., Malinin, N.L., Wallach, D., Gilmore, T.D., Kieff, E. & Mosialos, G. (1998) Epstein-Barr virus-transforming protein latent infection membrane protein 1 activates transcription factor NF- κ B through a pathway that includes the NF- κ B-inducing kinase and the I κ B kinases IKK α and IKK β . *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **95**, 10106–10111
 496. Szabo, C. & Ohshima, H. (1997) DNA damage induced by peroxynitrite: subsequent biological effects. *Nitric Oxide Biol. Chem.*, **1**, 373–385
 497. Tagger, A., Donato, F., Ribero, M.L., Chiesa, R., Portera, G., Gelatti, U., Albertini, A., Fasola, M., Boffetta, P. & Nardi, G. for the Brescia HCC Study (1999) Case-control study on hepatitis C virus (HCV) as a risk factor for hepatocellular carcinoma: the role of HCV genotypes and the synergism with hepatitis B virus and alcohol. *Int. J. Cancer*, **81**, 695–699
 498. Takahashi, M., Iwashita, T., Santoro, M., Lyonnet, S., Lenoir, G.M. & Billaud, M. (1999) Co-segregation of MEN2 and Hirschsprung's disease: the same mutation of *RET* with both gain and loss-of-function? *Hum. Mutat.*, **13**, 331–336
 499. Talmud, J., Sasco, A., Commandré, F., Bence, Y. & Malberti, R. (1999) Comportement des sportifs vis-à-vis du tabac. *Med. Sport*, **73**, 19–20
 500. Teschke, K., Ahrens, W., Andersen, A., Boffetta, P., Fincham, S., Finkelstein, M., Henneberger, P., Kauppinen, T., Kogevinas, M., Korhonen, K., Liss, G., Liukkonen, T., Osvoll, P., Savelle, A., Szadkowska-Stanczyk, L., Westberg, H. & Widerkiewics, K. (1999) Occupational exposure to chemical and biological agents in the nonproduction departments of pulp, paper, and paper product mills: an international study. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **60**, 73–83
 501. Thulke-Gross, M., Hergenhausen, M., Tilloy-Ellul, A., Lang, M. & Bartsch, H. (1998) Pyrazole-inducible proteins in DBA/2 mouse liver bind with high affinity to the 3'-untranslated regions of the mRNAs of coumarin hydroxylase (CYP2A5) and c-jun. *Biochem. J.*, **331**, 473–481
 502. Tilloy-Ellul, A., Raffalli-Mathieu, F. & Lang, M.A. (1999) Analysis of RNA-protein interactions of mouse liver cytochrome P4502A5 mRNA. *Biochem. J.*, **339**, 695–703
 503. Tohma, Y., Gratas, C., Biernat, W., Peraud, A., Fukuda, M., Yonekawa, Y., Kleihues, P. & Ohgaki, H. (1998) PTEN (MMAC1) mutations are frequent in primary (de novo) but not in secondary glioblastomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **57**, 684–689
 504. Tohma, Y., Gratas, C., van Meir, E.G., Desbaillets, I., Tenan, M., Tachibana, O., Kleihues, P. & Ohgaki, H. (1998) Necrogenesis and Fas/APO-1(CD95) expression in primary (de novo) and secondary glioblastomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **57**, 239–245
 505. Tong, W.M., Bises, G., Sheinin, Y., Ellinger, A., Genser, D., Potzi, R., Wrba, F., Wenzl, E., Roka, R., Neuhold, N., Peterlik, M. & Cross, H.S. (1998) Establishment of primary cultures from human colonic tissue during tumor progression: vitamin-D responses and vitamin-D receptor expression. *Int. J. Cancer*, **75**, 467–472
 506. Tong, W.M., Ellinger, A., Sheinin, Y. & Cross, H.S. (1998) Epidermal growth factor receptor expression in primary cultured human colorectal carcinoma cells. *Br. J. Cancer*, **77**, 1792–1796
 507. Tong, W.M., Hofer, H., Ellinger, A., Peterlik, M. & Cross, H.S. (1999) Mechanism of antimetastatic action of vitamin D in human colon carcinoma cells: relevance for suppression of epidermal growth factor-stimulated cell growth. *Oncol. Res.*, **11**, 77–84
 508. Tong, W.M., Kallay, E., Hofer, H., Hulla, W., Manhardt, T., Peterlik, M. & Cross, H.S. (1998) Growth regulation of human colon cancer cells by epidermal growth factor and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is mediated by mutual modulation of receptor expression. *Eur. J. Cancer*, **34**, 2119–2125
 509. Tong, W.M. & Wang, F. (1998) Alterations in rat pancreatic islet beta cells induced by Keshan disease pathogenic factors: protective action of selenium and vitamin E. *Metabolism*, **47**, 415–419
 510. Toniolo, P., Kaaks, R. & Lukanova, A. (1999) Steroid hormones, insulin and breast cancer. *J. Natl Cancer Inst. Monogr.* (sous presse)
 511. Toniolo, P., van Kappel, A.L., Akhmedkhanov, A., Ferrari, P., Kato, I., Shore, R.E. & Riboli, E. (1999) Serum carotenoids and breast cancer. *Am. J. Epidemiol.* (sous presse)
 512. Tonnesen, P., Paoletti, P., Gustavsson, G., Russell, M.A., Saracci, R., Gulsvik, A., Rijcken, B. & Sawe, U. (1999) Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE trial. *Eur. Respir. J.*, **13**, 238–246
 513. Touzé, A., El Mehdaoui, S., Sizaret, P.Y., Mougin, C., Muñoz, N. & Coursaget, P. (1998) The L₁ major capsid protein of human papillomavirus type 16 variants affects the yield of virus-like particles produced in an insect cells expression system. *J. Clin. Microbiol.*, **36**, 2046–2051
 514. Ung, A., Kramer, T.R., Schiffman, M., Herrero, R., Bratti, M.C., Burk, R.D., Swanson, C.A., Sherman, M.E., Hutchinson, M.L., Alfaro, M., Morales, J., Balmaceda, J. & Hildesheim, A. (1999) Soluble interleukin 2 receptor levels and cervical neoplasia: results from a population-based case-control study in Costa Rica. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **8**, 249–253
 515. Vainio, H. (1998) Biomarkers in metabolic subtyping – relevance for environmental cancer control. *Arch. Toxicol., Suppl.*, **20**, 303–310
 516. Vainio, H. (1998) Use of biomarkers – new frontiers in occupational toxicology and epidemiology. *Toxicol. Lett.*, **102–103**, 581–589

517. Vainio, H. (1999) Biomarkers in identification of susceptible subgroups and individuals. In: *Biomarkers and Risk Assessment in Environmental Health (Swedish Environmental Protection Agency, Report No. 4982)*, Agence suédoise de Protection de l'Environnement, pp. 58–63
518. Vainio, H. (1999) Biomarkers in the identification of risks, especially with regard to susceptible persons and subgroups [Editorial]. *Scand. J. Work Environ. Health*, **25**, 1–3
519. Vainio, H. (1999) Chemoprevention of cancer: a controversial and instructive story. *Br. Med. Bull.*, **55**, 593–599
520. Vainio, H. (1999) Fruits, vegetables and pesticides—do we know what we are eating? [Editorial]. *Scand. J. Work Environ. Health*, **25**, 161–162
521. Vainio, H. & Morgan, G. (1997) Aspirin for the second hundred years: new uses for an old drug. *Pharmacol. Toxicol.*, **81**, 151–152
522. Vainio, H. & Morgan, G. (1998) Cyclo-oxygenase 2 and breast cancer prevention. Non-steroidal anti-inflammatory agents are worth testing in breast cancer [Editorial]. *Br. Med. J.*, **317**, 828
523. Vainio, H. & Morgan, G. (1998) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the chemoprevention of gastrointestinal cancers. *Scand. J. Gastroenterol.*, **33**, 785–789
524. Vainio, H. & Rautalahti, M. (1998) An international evaluation of the cancer preventive potential of carotenoids. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **7**, 725–728
525. Vainio, H. & Rautalahti, M. (1998) Onko syöväntorjunnassa edistytty? [Des progrès en prévention du cancer?]. *Syöpä – Cancer*, **3**, 4–6
526. Vainio, H. & Rautalahti, M. (1999) An international evaluation of the cancer preventive potential of vitamin A. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **8**, 107–109
527. Vainio, H., Rosenberg, C., Hirvonen, A. & Norppa, H. (1999) International workshop on biomarkers for isocyanates. *Scand. J. Work Environ. Health*, **25**, 157–159
528. van Zeeland, A.A., de Groot, A.J.L., Hall, J. & Donato, F. (1999) 8-Hydroxydeoxyguanosine in DNA from leukocytes of healthy adults: relationship with cigarette smoking, environmental tobacco smoke, alcohol and coffee consumption. *Mutat. Res.*, **439**, 249–257
529. Vasama-Neuvonen, K., Pukkala, E., Paakkulainen, H., Mutanen, P., Weiderpass, E., Boffetta, P., Shen, N., Kauppinen, T., Vainio, H. & Partanen, T. (1999) Ovarian cancer and occupational exposures in Finland. *Am. J. Ind. Med.*, **36**, 83–89
530. Vena, J., Boffetta, P., Becher, H., Benn, T., Bueno-de-Mesquita, H.B., Coggon, D., Colin, D., Flesch-Janys, D., Green, L., Kauppinen, T., Littorin, M., Lynge, E., Mathews, J.D., Neuberger, M., Pearce, N., Pesatori, A.C., Saracci, R., Steenland, K. & Kogevinas, M. (1998) Exposure to dioxin and non-neoplastic mortality in the expanded IARC international cohort study of phenoxy herbicide and chlorophenol production workers and sprayers. *Environ. Health Perspect.*, **106**, 645–653
531. Verhaegh, G.W., Parat, M.O., Richard, M.J. & Hainaut, P. (1998) Modulation of p53 protein conformation and DNA-binding activity by intracellular chelation of zinc. *Mol. Carcinogen.*, **21**, 205–214
532. Viani, F., Siegrist, H.H., Pignatelli, B., Cederberg, C., Idstrom, J.P., Verdu, E.F., Fried, M., Blum, A.L. & Armstrong, D. (1999) The effect of intra-gastric acidity and flora on the concentration of N-nitroso compounds in the stomach. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* (sous presse)
533. Vineis, P., d'Errico, A., Malats, N. & Boffetta, P. (1999) Overall evaluation and research perspectives. In: Vineis, P., Malats, N., Lang, M., d'Errico, A., Caporaso, N., Cuzick, J. & Boffetta, P., eds, *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer* (IARC Scientific Publications No. 148), Lyon, CIRC, pp. 403–408
534. Vineis, P., Kogevinas, M., Simonato, L., Brennan, P. & Boffetta, P. (1999) Levelling-off of the risk of lung and bladder cancer in heavy smokers: an analysis based on multicentric case-control studies and a metabolic interpretation. *Mutat. Res.* (sous presse)
535. Vineis, P., Malats, N. & Boffetta, P. (1999) Why study metabolic susceptibility to cancer? In: Vineis, P., Malats, N., Lang, M., d'Errico, A., Caporaso, N., Cuzick, J. & Boffetta, P., eds, *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer* (IARC Scientific Publications No. 148), Lyon, CIRC, pp. 1–3
536. Vineis, P., Malats, N., Lang, M., d'Errico, A., Caporaso, N., Cuzick, J. & Boffetta, P., eds (1999) *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer* (IARC Scientific Publications No. 148), Lyon, CIRC
537. Vineis, P., Peluso, M., Airoidi, L. & Malaveille, C. (1999) Fruit, vegetables, and DNA adducts in bladder cancer. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **40**, 150
538. Virag, L., Scott, G.S., Antal-Szalmás, P., O'Connor, M., Ohshima, H. & Szabo, C. (1999) Requirement of intracellular calcium mobilization for peroxynitrite-induced poly(ADP-ribose) synthetase (PARS) activation and cytotoxicity. *Mol. Pharmacol.*, **56**, 824–833
539. Vital, A., Bringuier, P.P., Huang, H., San Galli, F., Rivel, J., Ansoborlo, S., Cazauran, J.M., Taillandier, L., Kleihues, P. & Ohgaki, H. (1998) Astrocytomas and choroid plexus tumors in two families with identical p53 germline mutations. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **57**, 1061–1069
540. Viviani, S., Jack, A., Hall, A.J., Maine, N., Mendy, M., Montesano, R. & Whittle, H.C. (1999) Hepatitis B vaccination in infancy in The Gambia: protection against carriage at 9 years of age. *Vaccine*, **17**, 2946–2950

541. Vizcaino, A.P., Moreno, V., Bosch, F.X., Muñoz, N., Barros-Dias, X.M., Borras, J. & Parkin, D.M. (1999) International trends in incidence of cervical cancer: II. Squamous cell carcinoma. *Int. J. Cancer* (sous presse)
542. Vizcaino, A.P., Moreno, V., Bosch, F.X., Muñoz, N., Barros-Dias, X.M. & Parkin, D.M. (1998) International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. *Int. J. Cancer*, **75**, 536–545
543. Vogel, E.W., Barbin, A., Lohman, P.H.M., Nivard, M.J.M., Stack, F.H. & Waters, M.D. (1998) Heritable and cancer risks of exposures to anticancer drugs: inter-species comparisons of covalent deoxyribonucleic acid-binding agents. *Mutat. Res.*, **400**, 509–540
544. Voss, S., Charrondière, U.R., Slimani, N., Kroke, A., Riboli, E., Wahrendorf, J. & Boeing, H. (1998) EPIC-SOFT, ein europäisches Computer-programm für 24-Stunden-Erinnerungsprotokolle. *Z. Ernährungswiss.*, **37**, 227–233
545. Wabinga, H.R., Parkin, D.M., Wabwire-Mangen, F. & Namboze, S. (1999) Temporal variation in the incidence of cancer in an African population of Kyadondo County, Uganda, 1960–1997. *Br. J. Cancer* (sous presse)
546. Wagner, E.F. & Wang, Z.-Q. (1999) Genetically modified mice as tools for cancer research. In: Russo, E., Cove, D., Edgar, L., Jaenisch, R. & Salamini, F., eds, *Development – Genetics, Epigenetics and Environmental Regulation*, Heidelberg, Springer-Verlag, pp. 471–485
547. Walboomers, J.M.M., Jacobs, M.V., Manos, M.M., Bosch, F.X., Kummer, J.A., Shah, K.V., Snijders, P.J.F., Peto, J., Meijer, C.J.L.M. & Muñoz, N. (1999) Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol.*, **189**, 12–19
548. Watanabe, K., Peraud, A., Gratas, C., Wakai, S., Kleihues, P. & Ohgaki, H. (1998) p53 and PTEN gene mutations in gemistocytic astrocytomas. *Acta Neuropathol.*, **95**, 559–564
549. Weiderpass, E., Partanen, T. & Boffetta, P. (1998) Nonmelanocytic skin cancer. In: Stellman, J.M., ed., *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, Vol. 1, 4th Ed., Genève, BIT, pp. 12.6–12.8
550. Weiderpass, E., Partanen, T., Kaaks, R., Vainio, H., Porta, M., Kauppinen, T., Ojajarvi, A., Boffetta, P. & Malats, N. (1998) Occurrence, trends and environment etiology of pancreatic cancer. *Scand. J. Work Environ. Health*, **24**, 165–174
551. Weiderpass, E., Pukkala, E., Kauppinen, T., Mutanen, P., Paakkulainen, H., Vasama-Neuvonen, K., Boffetta, P. & Partanen, T. (1999) Breast cancer and occupational exposures in women in Finland. *Am. J. Ind. Med.*, **36**, 48–53
552. Weidmann, C., Black, R.J., Masuyer, E. & Parkin, D.M. (1999) Incidence of non-Hodgkin's lymphoma in children between 1970 and 1990 in nine European countries. *Eur. J. Cancer*, **35**, 1235–1237
553. Weller, M., Kleihues, P., Dichgans, J. & Ohgaki, H. (1998) CD95 ligand: lethal weapon against malignant glioma? *Brain Pathol.*, **8**, 285–293
554. Welp, E.A., Weiderpass, E., Boffetta, P., Vainio, H., Vasama-Neuvonen, K., Petralia, S. & Partanen, T.J. (1998) Environmental risk factors of breast cancer. *Scand. J. Work Environ. Health*, **24**, 3–7
555. Wennborg, H., Yuen, J., Axelsson, G., Ahlbom, A., Gustavsson, P. & Sasco, A.J. (1999) Mortality and cancer incidence in biomedical laboratory personnel in Sweden. *Am. J. Ind. Med.*, **35**, 382–389
556. Wesierska-Gadek, J., Wang, Z.Q. & Schmid, G. (1999) Reduced stability of regularly spliced but not alternatively spliced p53 protein in PARP-deficient mouse fibroblasts. *Cancer Res.*, **59**, 28–34
557. Wild, C.P., Castegnaro, M., Ohgaki, H., Garren, L., Galendo, D. & Miller, J.D. (1997) Absence of a synergistic effect between fumonisin B₁ and N-nitrosomethylbenzylamine in the induction of oesophageal papillomas in the rat. *Natural Toxins*, **5**, 126–131
558. Wild, C.P., Daut, A.W. & Castegnaro, M. (1998) The molecular epidemiology of mycotoxin-related disease. In: Miraglia, M., van Egmond, H.P., Brera, C. & Gilbert, J., eds, *Mycotoxins and Phycotoxins – Developments in Chemistry, Toxicology and Food Safety*, Fort Collins, Colorado, Alaken, pp. 213–231
559. Wild, C.P. & Pisani, P. (1998) Carcinogen–DNA and –protein adducts as biomarkers of human exposure in environmental cancer epidemiology. *Cancer Detect. Prev.*, **22**, 273–283
560. Winkelmann, R.A., Okeanov, A., Gulak, L., Remennik, L., Rahu, M. & Storm, H.H., eds (1998) *Cancer Registration Techniques in the New Independent States of the former Soviet Union* (IARC Technical Report No. 35), Lyon, CIRC
561. Wolff, H., Saukkonen, K., Anttila, S., Karjalainen, A., Vainio, H. & Ristimäki, A. (1998) Expression of cyclooxygenase-2 in human lung carcinoma. *Cancer Res.*, **58**, 4997–5001
562. Wünsch-Filho, V., Moncau, J.E., Mirabelli, D. & Boffetta, P. (1998) Occupational risk factors of lung cancer in Sao Paulo, Brazil. *Scand. J. Work Environ. Health*, **24**, 118–124
563. Wynder, E., Hamm, J., Holli, K., Osborne, C.K., Powles, T.J. & Sasco, A.J. (1999) Breast cancer prevention interventions and concerns. *Primary Care Cancer*, Suppl. 2, 47–49
564. Yamakage, K., Omori, Y., Piccoli, C. & Yamasaki, H. (1998) Growth control of 3T3 fibroblast cell lines established from connexin 43-deficient mice. *Mol. Carcinogen.*, **23**, 121–128
565. Yamasaki, H., Krutovskikh, V., Mesnil, M., Tanaka, T., Zaidan-Dagli, M.L. & Omori, Y. (1999) Role of connexin (gap junction) genes in cell growth control and carcinogenesis. *C. R. Acad. Sci. Paris Sciences de la Vie*, **322**, 151–159
566. Yamasaki, H., Omori, Y., Krutovskikh, V., Zhu, W., Mironov, N., Yamakage, K. & Mesnil, M. (1999) Connexins in tumour suppression and cancer

- therapy. In: *Gap Junction-Mediated Intercellular Signalling in Health and Disease*, New York, Wiley, pp. 241–260
567. Yamasaki, H., Omori, Y., Zaidan-Dagli, M.L., Mironov, N., Mesnil, M. & Krutovskikh, V. (1999) Genetic and epigenetic changes of intercellular communication genes during multistage carcinogenesis. *Cancer Detect. Prev.*, **23**, 273–279
568. Yeole, B.B., Sankaranarayanan, R. & Jussawalla, D.J. (1998) Long-term survival from uterine cervical cancer in Mumbai (Bombay), India. *Int. J. Cancer*, **78**, 394–395
569. Yin, L., Ferrand, V., Laboué, M.F., Hayoz, D., Philippe, N., Seri, M., Giacchino, R., Hodgson, S., Sylla, B.S. & Romeo, G. (1999) SH2D1A mutation analysis for diagnosis of XLP in typical and atypical patients. *Hum. Genet.* (sous presse)
570. Yoshie, Y. & Ohshima, H. (1998) Synergistic induction of DNA strand breakage by catechol-estrogen and nitric oxide: implications for hormonal carcinogenesis. *Free Radical Biol. Med.*, **24**, 341–348
571. Zaridze, D., Maximovitch, D., Zemlyanaya, G., Aitakov, Z.N. & Boffetta, P. (1998) Exposure to environmental tobacco smoke and risk of lung cancer in non-smoking women from Moscow, Russia. *Int. J. Cancer*, **75**, 335–338
572. Zeeb, H. & Blettner, M. (1998) Adult leukaemia: what is the role of currently known risk factors? *Radiat. Environ. Biophys.*, **36**, 217–228
573. Zeise, L., Cardis, E., Hemminki, K. & Schwarz, M. (1999) Quantitative estimation and prediction of cancer risk: review of existing activities. In: Moolgavkar, S., Krewski, D., Zeise, L., Cardis, E. & Møller, H., eds, *Quantitative Estimation and Prediction of Human Cancer Risks* (IARC Scientific Publications No. 131), Lyon, CIRC, pp. 11–59
574. Zeleniuch-Jacquotte, A., Chajès, V., van Kappel, A.L., Riboli, E. & Toniolo, P. (1999) Long-term within- and between-subject variability of fatty acid composition in human serum phospholipids. *Eur. J. Clin. Nutr.* (sous presse)
575. Zhang, Z., Diwan, B.A., Anderson, L.M., Logsdon, D., Olivero, O.A., Haines, D.C., Rice, J.M., Yuspa, S.H. & Poirier, M.C. (1998) Skin tumorigenesis and Ki-ras and Ha-ras mutations in tumors from adult mice exposed in utero to 3'-azido-2',3'-dideoxy-thymidine. *Mol. Carcinogen.*, **23**, 45–51
576. Zhu, W., Yamasaki, H. & Mironov, N. (1998) Frequency of HPRT gene mutations induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine corresponds to replication error phenotypes of cell lines. *Mutat. Res.*, **398**, 93–99
577. Ziegler, A., Kastner, C. & Blettner, M. (1998) The generalised estimating equations: an annotated bibliography. *Biometr. J.*, **40**, 115–139
578. Zielinski, J.M., Krewski, D., Ashmore, P. & Cardis, E. (1999) The use of national registers of radiation exposure in occupational radiation risk assessment. *Eur. J. Cancer* (sous presse)
579. Zucman-Rossi, J., Legoux, P., Der Sarkissian, H., Cheret, G., Sor, F., Bernardi, A., Cazes, L., Giraud, S., Ollagnon, E., Lenoir, G. & Thomas, G. (1998) NF2 gene in neurofibromatosis type 2 patients. *Hum. Mol. Genet.*, **7**, 2095–2101

Index des auteurs

Les nombres correspondent à ceux de la liste des publications du personnel du CIRC, Annexe 8

- Abraham, E., 416
 Abrahamowicz, M., 392
 Abrahamson, J., 70
 Abu Seif, H.H., 14
 Abul Azm, T., 14
 Achatz, H., 117
 Agudo, A., 33, 34, 43, 68, 169, 170, 324, 489
 Aguelon, A.M., 299
 Aguzzi, A., 241
 A'Hern, R., 223
 Ahlbom, A., 440, 461, 555
 Ahn, B., 1
 Ahrens, W., 4, 33–35, 236, 249, 500
 Ah-Song, R., 447
 Airolidi, L., 274, 363–365, 537
 Aitakov, Z.N., 571
 Akhmedkhanov, A., 233–235, 511
 Alberti, L., 56
 Albertini, A., 149, 497
 Alexander, J., 158
 Alfaro, M., 193, 195, 196, 207, 459, 463, 474, 475, 514
 Alhaque, D., 291
 Alink, G.M., 158
 Altman, R., 481
 Amati, P., 80, 115, 186
 Amé, J.C., 477
 Amiel, J., 381
 Amuna, N.S., 422, 424
 Amoros, B., 82
 Andersen, A., 36, 48, 119, 256, 414, 500
 Anderson, D., 2
 Anderson, L.M., 114, 476, 488, 575
 Anderson, T.J., 254
 Andren, C., 489
 Andresson, T., 412
 Andrian, A., 472
 Angel, P., 464
 Angèle, S., 185
 Anh, C.T., 248
 Ansoborlo, S., 539
 Antal-Szalmas, P., 538
 Antonarakis, S.E., 466
 Antoniou, A., 254
 Anttila, A., 473, 487
 Anttila, S., 20, 205, 206, 404, 407–410, 561
 Anver, M.A., 114, 488
 Apjok, E., 21
 Arason, A., 163
 Ardit, S., 485
 Armstrong, B., 67
 Armstrong, B.K., 3, 344
 Armstrong, D., 532
 Arslan, A., 280, 383–385, 461
 Arveux, P., 294
 Asamoto, M., 252
 Ashmore, P., 578
 Assayag, M., 174
 Astakhova, L.N., 82
 Astashevsky, S.V., 73, 74
 Astre, C., 125
 Atawodi, S.E., 4
 Aton, S., 369
 Attié, T., 104, 362
 Aubert, J.P., 174
 Audoinaud, C., 386
 Auricchio, A., 5
 Auriol, S., 335, 336
 Avanzi, G., 274
 Awasthi, Y.C., 114, 488
 Axelrod, D., 126
 Axelson, O., 472
 Axelsson, G., 555
 Ayadi, H., 260
 Azizi, E., 218, 220
 Baan, R.A., 6, 398
 Babu, M., 416
 Bagnasco, M., 127
 Bailey, L., 126
 Balaguero, L., 129
 Ballabio, A., 5
 Ballard, T., 484
 Balls, M., 118
 Balmaceda, I., 193, 195, 474, 475, 514
 Bancel, B., 53, 377, 378
 Barbin, J., 80
 Barbin, A., 7–9, 53, 62, 153, 317, 543
 Barek, J., 10
 Bargero, G., 71
 Barkardottir, R., 163
 Barkardottir, R.B., 254
 Barlow, L., 21
 Barnas, C., 177
 Barnes, W., 198
 Barros-Dias, X.M., 541, 542
 Bartsch, H., 11, 53, 94, 153, 200, 269, 317, 328, 372, 373, 451, 501
 Basolo, F., 115
 Bassett, M.T., 111, 112
 Batura-Gabryel, H., 35
 Baudier, J., 467
 Bauters, C., 174
 Bay, J.O., 12, 13
 Beaubestre, C., 121, 122
 Becher, H., 530
 Beck, D., 452
 Becker, N., 417, 420
 Bedwani, R., 14
 Beedassy, B., 58
 Bégin, D., 273
 Behloradsky, B.H., 117
 Bellander, T., 15, 40
 Bellini, P., 484
 Bence, Y., 499
 Benedetti, S., 116
 Benhamou, E., 33, 34, 43
 Benhamou, S., 33–35, 68
 Benitez, J., 322
 Benn, T., 530
 Bennett, B.G., 21
 Bensimon, A., 303
 Bentley, D., 55
 Bentley, D.R., 117
 Benyamine, D., 392
 Berger, N., 115
 Bernard, J.L., 21
 Bernardi, A., 579
 Berrino, F., 440, 441
 Bessenay, F., 58
 Betsois, N., 5, 388, 402
 Betterle, C., 466
 Bhurgri, A., 16
 Bhurgri, Y., 16
 Bianchini, F., 17, 18, 106, 107, 329, 331
 Bidaud, C., 171
 Biernat, W., 19, 327, 493, 503
 Bignon, Y., 163
 Bignon, Y.J., 12, 13, 159, 254
 Billaud, M., 104, 171, 362, 405, 498
 Bilous, M., 69
 Binet, S., 57, 64
 Bingham, S., 458
 Bini, R., 468
 Binu, J.J., 416
 Biocca, M., 48
 Birch, J.M., 163
 Bises, G., 505
 Bishop, D.T., 163, 254
 Bishop, T., 322
 Björkhaug, L., 55
 Björkqvist, A.M., 20
 Black, R.J., 21–23, 294, 418, 419, 552
 Blackshaw, S., 376
 Blanchard, B., 150
 Blettner, M., 24, 25, 265, 385, 398, 457, 461, 572, 577
 Blum, A.L., 532
 Bocciardi, R., 5, 26, 471
 Boeing, H., 544
 Boffetta, P., 3, 4, 14, 15, 27–52, 66–68, 71–74, 76, 78, 119, 124, 130–138, 142–144, 147–149, 160, 164, 176, 178, 201, 216–220, 236, 242–245, 249, 256, 271–273, 277, 278, 292, 324, 355–361, 394, 403, 413, 414, 472, 473, 480, 491, 497, 500, 529, 530, 533–536, 549–551, 554, 562, 571
 Bogdanffy, M.S., 53
 Bogillot, O., 66
 Boillot, K., 172
 Boivin-Angèle, S., 53
 Bojar, H., 457
 Bolino, A., 54, 55, 117, 469, 471
 Bolm-Audorff, U., 66, 164, 271–273
 Bonaïti-Pellié, C., 159
 Bonardi, G., 402
 Bondurand, N., 381
 Boneu, A., 465
 Bongarzone, I., 56
 Bonifacj, C., 125
 Bonneau, D., 80, 186
 Bonnet, P., 57, 64
 Bonnier, P., 58
 Borg, A., 163

- Borok, M.Z., 111
 Borras, J., 541
 Borrello, M.G., 26, 56
 Borresen-Dale, A.L., 59, 490
 Borrone, C., 468
 Bosch, F.X., 60, 61, 98, 103, 110, 323, 492, 541, 542, 547
 Bosch, X., 400
 Bosch, X.F., 129
 Bosia, A., 472
 Bottone, L., 261
 Boturny, D., 62
 Bouchardy, C., 21, 63, 441
 Bouffet, E., 173
 Boukhny, A., 21
 Bourget, I., 26
 Boutrand, L., 486
 Boutron-Ruault, M.C., 458
 Bouwmeister, P.J., 158
 Bowman, F.P., 197
 Boyd, J., 322
 Boyle, P., 11
 Braga, C., 14
 Brandau, O., 117
 Brandstetter, B., 489
 Brandt, H., 57, 64, 172
 Brat, D.J., 376
 Bratti, C., 168, 193, 195, 369, 463, 474, 475
 Bratti, M., 459
 Bratti, M.C., 196–198, 207, 514
 Bray, F., 161, 382
 Brechot, C., 237
 Brennan, P., 38, 65–68, 77, 216, 217, 219, 220, 534
 Brescia Morra, V., 468
 Brésil, H., 95, 96
 Brewster, D., 21
 Bringuier, P.P., 69, 539
 Brinton, L.A., 195, 198
 Brohet, R., 465
 Brooksbank, R., 55
 Brooksbank, R.A., 117
 Brown, A., 186
 Brueske-Hohlfeld, L., 4, 35
 Brunet, J.S., 70
 Brunnemann, K.D., 300
 Brunner, D., 265
 Bruno, G., 71
 Bucella, E., 149
 Buémi, A., 294
 Bueno-de-Mesquita, H.B., 201, 530
 Buisson, N., 174
 Bulbulyan, M., 40
 Bulbulyan, M.A., 72–74
 Burdorf, A., 37
 Burk, R.D., 193, 514
 Burkart, V., 75
 Burns, P.A., 440
 Burstyn, I., 76–78
 Butler, J., 38, 68
 Buys, C.H.C.M., 171
 Bye, J.M., 117
 Caballero, J.D., 40
 Cadet, J., 17, 18
 Cadiot, G., 174
 Cadore, J.L., 255
 Cahn, A.P., 117
 Calender, A., 174
 Caligo, M.A., 322
 Camels, S., 79, 377
 Calvisi, D., 128
 Cama, A., 469
 Camus-Randon, A.M., 237
 Cannon-Albright, L., 322
 Cannon-Albright, L.A., 163
 Canzian, F., 80, 128, 186, 260, 289, 401
 Capen, C.C., 81
 Capizzi, G., 482
 Caplan, L.S., 300
 Caporaso, N., 536
 Carbone, M., 199
 Cardenas, F., 195, 197
 Cardis, E., 82–87, 222, 250, 308, 309, 573, 578
 Carella, M., 290, 470
 Carli, P.M., 21, 294
 Carlsen, N.L.T., 452
 Caroli, F., 54, 109, 261, 468–470
 Caron, J., 465
 Caron, P., 174
 Carpentieri, M.L., 5
 Carrieri, P., 472
 Carrington, M., 198
 Carzoglio, J., 130, 133
 Carzoglio, J.C., 131, 132
 Casetta, G., 365
 Casson, A.G., 257
 Castagnola, E., 55
 Castegnaro, J.J., 494
 Castegnaro, M., 10, 57, 64, 88–97, 121, 122, 172, 276, 301, 302, 320, 367, 368, 370–375, 379, 380, 557, 558
 Castelletto, R., 100
 Castellsagué, X., 61, 98–100, 103
 Cathomas, G., 202
 Catterall, W.A., 54
 Cau, H.D., 248
 Cavallo-Perin, P., 71
 Cazauran, J.M., 539
 Cazes, L., 579
 Ceccarelli, F., 15, 40
 Ceccherini, I., 5, 381, 388, 389, 402, 471
 Cederberg, C., 532
 Celan, I., 330
 Celli, I., 109
 Celli, J., 402
 Chabre, O., 174, 465
 Chajes, V., 101, 102, 574
 Chambaz, E., 467
 Chang-Claude, J., 48, 66, 119, 163, 164, 254, 256, 271, 272, 414
 Changuina, O.V., 73
 Chanson, P., 174
 Chaouki, N., 103
 Chapelain, G., 294
 Chappuis, S., 362
 Chappuis-Flament, S., 104
 Charpin, C., 58
 Charrondière, R.U., 489
 Charrondière, U.R., 140, 141, 393, 544
 Chary, J.F., 255
 Chazotte, L., 329, 330
 Chazotte-Aubert, L., 105–107
 Chelule, P., 92
 Chemin, I., 108
 Chen, C., 456
 Cheret, G., 579
 Chernozemsky, I.N., 367, 368
 Cherrie, J.W., 119, 414
 Chiarelli, I., 109
 Chichareon, S., 110, 129
 Chiesa, R., 149, 497
 Chilvers, C., 440
 Chimelli, L., 203
 Chinnock, A., 481
 Chirenje, M.Z., 111
 Chisari, F.V., 108
 Choi, N.W., 280, 385
 Choi, W., 383, 384
 Choi, W.N., 461
 Chokunonga, B., 111, 112
 Chomarat, P., 113, 114, 488
 Chongsuvivatwong, V., 110
 Ciapini, C., 472
 Ciere, S., 158
 Cinti, R., 55, 115, 303, 388, 389, 468
 Cirenei, N., 116
 Clayman, B., 492
 Coates, M., 67
 Cochet, C., 467
 Coda, R., 274, 365
 Coebergh, J.W.W., 21
 Coffey, A., 55
 Coffey, A.J., 117
 Cogan, V.Y., 74
 Coggon, D., 48, 530
 Cohen, A., 466
 Colella, S., 167
 Coleman, A., 483
 Colin, C., 143
 Colin, D., 40, 67, 73, 74, 491, 530
 Collin, P., 466
 Collombel, C., 319
 Colombo, B.M., 116
 Comba, P., 273, 472
 Combes, R., 118
 Commandré, F., 499
 Consonni, D., 119
 Constant, J.-F., 62
 Constantinescu, V., 4, 35
 Conte-Devolx, B., 165, 174, 465
 Cordier, S., 66, 271, 272, 280, 383, 384
 Cornelisse, C.J., 254
 Correa, P., 377
 Corvi, R., 115, 401
 Cotton, S., 280
 Cougard, P., 174
 Couris, C., 444
 Coursaget, P., 120, 513
 Courtois, Y., 121, 122
 Coze, C., 452
 Creaven, M., 55, 303
 Crosignani, P., 21
 Cross, H.S., 505–508
 Crowley-Nowick, P.A., 196, 197
 Cruise, P.J., 77
 Csokay, B., 322
 Cuccato, S., 115
 Curren, R., 118
 Cusano, R., 55, 468–470
 Cuzick, J., 536
 Cvacka, J., 10
 d'Adda di Fagagna, F., 123
 Dai, L.C., 248
 Dai, Q., 456
 Dalgleish, A.G., 261
 Daly, M., 70
 Daly, P.A., 254
 Damour, O., 231, 319
 Dante, R., 268
 Darby, S., 68
 Darby, S.C., 33, 34
 Daudt, A.W., 558
 Daurès, J.P., 125

- Davidson, D.M., 495
 Davis, D.L., 126, 145
 Davis, J.R., 55, 117
 Dawson, T.M., 270
 Dawson, V.L., 270
 Dazord, A., 165
 de Bernardi, B., 452
 De Flora, S., 127
 de Groot, A.J.L., 528
 de Groot, P., 57, 64
 de Kraker, J., 452
 de la Orden-Rivera, V., 236
 De Lignières, B., 152
 De Méo, M., 10, 90
 De Michele, G., 468
 De Miglio, M.R., 128
 de Résende, S., 159
 de SanJosé, S., 129
 De Santis, M., 472
 de St Basile, G., 117
 De Stefani, B., 100, 130–138, 144, 403
 De Vita, G., 104, 171
 Deacon, J., 103, 110, 323
 Deerasamee, S., 139
 Defranco, E., 62
 Deharveng, G., 140, 141, 489
 Delemer, B., 174
 Deletorious, T.G., 339
 Delisle, M.J., 260
 Della Sala, S., 485
 Démaret, E., 23, 417, 420
 DeMarini, D., 146
 Demers, P.A., 142, 143, 176, 273, 491
 Demidchik, E.P., 82
 Den Tonkelaar, I., 230
 Deneo-Pellegrini, H., 130–133, 135, 137, 138, 144, 403
 Der Sarkissian, H., 579
 d'Errico, A., 124, 533, 536
 d'Errico, M.R., 146
 Desbaillets, I., 504
 Desideri, E., 472
 Desjardins, L., 486
 Devilee, P., 163, 254
 Devoto, M., 54, 468, 471
 Dhakad, N., 423, 424
 Di Resta, I., 199
 Diallo, M.S., 494
 Dichgans, J., 553
 Dinse, G.E., 145
 Dirheimer, G., 91
 Diwan, B.A., 114, 476, 488, 575
 Dizdarevic, T., 40
 Dnistrian, A.M., 233–235
 Doerfler, W., 313
 Dogliotti, E., 146
 Donato, F., 17, 66, 147–149, 271, 272, 497, 528
 Douki, T., 18
 Draper, G.J., 347
 Dreyer, S., 470
 Dubois, G., 442
 Ducrocq, C., 150
 Duffield, A., 289
 Duflot-Dancer, A., 151, 340, 341
 Dunham, A., 117
 Duret, L., 405
 Durham, C., 266, 267
 Durham, J., 117
 Duron, F., 174
 Dutton, M.F., 92
 Dybing, E., 81
 Easton, D., 322
 Easton, D.F., 163, 254
 Edery, P., 362
 Edwards, R.P., 196
 Eeles, R., 223
 Egan, K.M., 486
 Eglisson, V., 254
 Eichholzer, M., 393
 Eisinger, F., 152, 159
 El Akroud, E., 305
 El Ghazi, A., 103
 El Ghissassi, F., 153, 154
 El Gueddari, B., 103
 El Kwesky, F., 14
 El Mehdaoui, S., 513
 Elkins, D.B., 451
 Ellinger, A., 505–507
 Elmstahl, S., 18, 155
 Eluf-Neto, J., 492
 Emperauger, B., 174
 Emy, P., 174
 Endres, M., 156
 Eng, C., 465
 English, D.R., 344
 Ermatinger, S.V., 196
 Españaol, S., 40
 Espié, M., 152, 157
 Essers, A.J.A., 158
 Essioux, L., 159
 Estève, J., 94, 377
 Esumi, H., 451
 Eubanks, J., 54
 Byfjord, J., 163
 Fabiánová, E., 160
 Faivre, J., 294
 Farid, L.M., 254
 Fasola, M., 149, 497
 Fassler, R., 117
 Faure, H., 17
 Fazioli, R., 147
 Fedi, A., 472
 Fenoglio, D., 261
 Feo, F., 128
 Ferlay, J., 139, 161, 162, 294, 349, 350, 352, 382, 421
 Feron, V., 250
 Ferrand, V., 569
 Ferrari, P., 511
 Ferraris, A., 261
 Ferro, G., 33, 34, 68, 119
 Festin, M.R., 323
 Fichtinger-Schepman, A.M.J., 39
 Fierro, L., 134
 Filippini, G., 280, 383, 384
 Fincham, S., 500
 Fink, F.M., 247
 Finkelstein, M., 500
 Finocchiaro, G., 116
 Fisch, T., 21, 441
 Fischbach, M., 118
 Fischer, S., 26
 Flesch-Janys, D., 530
 Fleury, C., 255
 Flinterman, M.B., 257
 Flores, T., 180
 Florini, L., 363
 Forabosco, P., 468, 469
 Forastiere, F., 47
 Ford, D., 163, 254
 Fornwald, L.W., 114
 Fortes, C., 4, 33–35, 68, 324
 Fortuny, J., 164
 Fossa, S.D., 39
 Foulkes, W., 223
 Foulkes, W.D., 70
 Franceschi, S., 14, 98, 218
 Franco, B., 55, 117
 Frappart, L., 268
 Fraumeni, J.F., 198
 Frenzel-Beyme, R., 48, 119
 Freyer, G., 165
 Fried, M., 532
 Friesen, M.D., 4, 253
 Froment, O., 53
 Fujii, H., 202
 Fujisawa, H., 166, 167
 Fukuda, M., 503
 Fusco, A., 104
 Fusenig, N., 118
 Futreal, P.A., 70
 Gaborieau, V., 35, 47, 249, 485
 Galendo, D., 92, 557
 Gallo, G., 485
 Gallone, G., 71
 Gannon, F.H., 338
 Garber, J., 322
 Garber, J.E., 70
 Garcia-Closas, M., 168
 Garcia-Closas, R., 169, 170
 Garcia-Gomez, M., 40
 Garin, J., 467
 Garren, L., 90, 92, 380, 557
 Gasparini, P., 290, 470
 Gaudi, S., 55
 Gaudray, P., 174
 Gaynor, M., 126
 Gayther, S.A., 163
 Geneste, O., 171, 362
 Genevois, C., 172
 Genevois-Charneau, C., 398
 Gennaro, V., 48
 Genser, D., 505
 Gerber, M., 125
 Gerhardsson de Verdier, M., 458
 Gérin, M., 273
 Gerken, M., 68
 Gershoni-Barach, R., 322
 Ghadirian, P., 70
 Giachino, R., 55, 569
 Giacomelli, G., 365
 Giannini, R., 115
 Gigi, T., 416
 Giglia, G., 173
 Gignoux, M., 294
 Gilbert, I., 337
 Giles, G.G., 385, 461
 Gilibert, I., 106, 107, 329, 331, 336
 Gilmore, T.D., 495
 Giraud, S., 174, 579
 Girodet, C., 159
 Godwin, A., 70
 Godwin, A.K., 322
 Goedert, J.J., 237
 Goldberg, M., 37
 Goldberg, M.S., 473
 Goldgar, D., 163, 174, 175, 223, 254, 260, 322, 386, 465, 478, 479, 486
 Gomez, V., 195
 Gonzalez, C.A., 33, 34, 164, 169, 170, 271, 272, 324
 Gonzalez, F.J., 407
 Goossens, M., 381
 Gordon, I., 176
 Gore, M.J., 223
 Gorski, A.I., 222
 Goudable, J., 406
 Goudet, P., 174

- Graff, E., 265
 Gragoudas, E.S., 486
 Grancho, M., 13
 Gratas, C., 177, 503, 504, 548
 Greco, A., 51, 56
 Green, L., 530
 Greenberg, M., 195, 198, 475
 Greenberg, M.D., 193, 207, 463, 474
 Greiser, E., 66
 Grigoriadis, A.E., 338
 Griseri, P., 5
 Grobbee, D.E., 230
 Groopman, J.D., 253
 Grosche, B., 24
 Grosclaude, P., 294
 Grosse, Y., 398
 Gry, J., 158
 Guastella, D.B., 270
 Guglielmo, F., 485
 Guichard, S., 174
 Guigal, P.M., 255
 Guillausseau, P.J., 465
 Gulak, L., 560
 Gullberg, B., 155
 Gulsvik, A., 512
 Gunnarsdottir, H.K., 178
 Gupta, A., 376
 Gupta, D., 394
 Gustavsson, G., 512
 Gustavsson, P., 555
 Gusterson, B.A., 254
 Guys, J.M., 469
 Haddad, B.R., 483
 Haelterman, M., 229
 Hainaut, P., 59, 79, 105, 146, 154, 177, 179–183, 188–192, 200, 237, 295–297, 306, 307, 326, 490, 531
 Haines, D.C., 575
 Hailes, N., 163, 254
 Hakvoort-Cammel, F.G.A.J., 452
 Hall, A.J., 540
 Hall, J., 12, 13, 17, 184, 185, 224, 225, 528
 Hallmann, G., 102, 101
 Hamann, U., 163, 254
 Hamm, J., 563
 Han, B.S., 1
 Hande, M.P., 123
 Hansel, S., 90
 Hansen, J., 36, 119, 236, 414
 Harach, H.R., 80, 186
 Hard, G.C., 476
 Hardell, L., 273, 441
 Hardie, L.J., 257
 Harris, A., 117
 Harris, C.C., 180
 Hartmann, O., 452
 Hassan, S.H., 16
 Haswell-Elkins, M.R., 451
 Hatzivassiliou, E., 495
 Hautefeuille, A., 11, 269, 274, 363
 Hayes, R.B., 273
 Hayoz, D., 569
 Heath, P., 117
 Heederik, D.J.J., 201
 Hegi, M.E., 493
 Heikkilä, L., 487
 Heikkilä, P., 78
 Heino, M., 466
 Heinrich, J., 47, 249
 Heintz, J.M., 320
 Heitzmann, F., 55, 303
 Helgesen, K., 195, 475
 Heller, B., 75
 Hemminki, K., 404, 573
 Henk, J.M., 223
 Henneberger, P., 500
 Herbarth, B., 381
 Herceg, Z., 75, 187
 Hergenbahn, M., 200, 501
 Hermans-Borgmeyer, I., 381
 Hernandez, T., 146, 180, 192, 326
 Hernandez-Boussard, T., 188–191
 Hero, B., 452
 Herrera, J.E., 198
 Herrero, R., 98, 110, 168, 193–198, 207, 369, 400, 456, 459, 460, 463, 474, 475, 514
 Herman, J., 158
 Hertz-Picciotto, L., 256
 Hildesheim, A., 168, 193, 195–198, 207, 369, 459, 460, 463, 474, 475, 514
 Hirsch, A., 447
 Hirvonen, A., 199, 407–410, 527
 Hoar Zahm, S., 178, 244, 245
 Hodgson, S., 569
 Hoel, D.G., 145
 Hofer, H., 507, 508
 Hoffman, B.E., 270
 Hoffman, L., 289
 Hofstra, R.M.W., 171
 Holli, K., 563
 Hollstein, M., 180, 181, 200
 Holly, D.A., 280
 Holly, E.A., 383, 384
 Holm, R., 490
 Hooiveld, M., 201
 Houdent, C., 465
 Hours, M., 66, 164, 271, 272
 Hovi, T., 199
 Howe, G.R., 385, 461
 Howell, G., 55
 Howell, G.R., 117
 Hrstkova, H., 21
 Huang, D., 55
 Huang, H., 202–204, 539
 Huckle, E., 117
 Hulla, W., 508
 Hulten, K., 101, 102
 Hung, C., 390
 Hung, N.C., 391
 Hung, S.C., 495
 Hunt, W.C., 369
 Husgafvel-Pursiainen, K., 20, 205, 206, 404, 407–410, 487
 Hutchinson, M., 193, 195, 459
 Hutchinson, M.L., 207, 463, 474, 475, 514
 Idstrom, J.P., 532
 Ilc, K., 115
 Ilychova, S.A., 74
 Iqbal, A., 416
 Iscovich, J., 216–221, 441
 Ito, E., 321
 Ivanov, E., 21
 Ivanov, V.K., 82, 222
 Iwashita, T., 498
 Jack, A., 540
 Jackson, P.E., 253
 Jackson, S.P., 123, 312
 Jackson-Lewis, V., 270
 Jacobs, M.V., 110, 129, 323, 547
 Jacobson, E.L., 477
 Jacobson, M.K., 477
 Jacquemier, J., 254
 Jahn, I., 47
 Jansen, L.A.M., 299
 Jasonni, V., 402, 469
 Jaubert, F., 455
 Jefferies, S., 223
 Jin, F., 456
 Jindal, S.K., 394
 Jöckel, K.H., 33, 34, 43, 47, 66, 68, 164, 249, 271, 272
 Johnson, E., 246
 Jones, A.B., 117
 Jongmans, W., 224, 225
 Joossens, L., 226, 227
 Jouvet, A., 173
 Jugovic, D., 247
 Jussawalla, D.J., 568
 Kaaks, R., 18, 101, 102, 125, 228–230, 396, 510, 550
 Kaldor, J., 39
 Kallassy, M., 231
 Kallay, E., 508
 Kamps, W.A., 452
 Kannio, A., 205, 206, 487
 Kaplan, F.S., 338
 Kaplanski, C., 232
 Karjalainen, A., 20, 199, 205, 206, 408–410, 487, 561
 Kasprzak, K.S., 488
 Kastner, C., 577
 Kato, I., 233–235, 511
 Kauppinen, T., 78, 236, 243, 357, 358, 360, 500, 529, 530, 550, 551
 Kawanishi, S., 106, 107
 Kazerouni, N., 244, 245
 Keizer, H.J., 39
 Kelly, D., 474, 475
 Kesminiene, A., 82
 Khlát, M., 63
 Kieff, E., 495
 Kilkenny, M., 83
 Kim, D.J., 1
 Kim, J., 318
 King, I.B., 456
 King, M.C., 322
 Kinzler, K.W., 253
 Kirk, G.D., 237
 Kirkland, D., 118
 Kirnarsky, Y., 266
 Kivipensas, P., 263, 264
 Kjaerheim, K., 160, 178, 238
 Kleihues, P., 69, 166, 167, 173, 203, 204, 239–241, 318, 326, 327, 366, 395, 399, 446, 493, 503, 504, 539, 548, 553
 Kleijer, W.J., 225
 Klijn, J.G.M., 254
 Klug, S.J., 400
 Knuutila, S., 20
 Kobal, A., 40
 Koeman, J.H., 158
 Koenig, K., 233, 234, 235
 Kogevinas, M., 41, 48, 50, 66, 136, 164, 201, 236, 242–245, 248, 271–273, 278, 361, 500, 530, 534
 Kogner, P., 452
 Koh, D.W., 477
 Kolb, H., 75

- Kolstad, H., 48
 Konogorov, A.P., 82
 Konstandi, M., 246
 Konu-Leblebicioglu, D., 395
 Korhonen, K., 500
 Kovar, H., 247
 Kraimps, J.L., 80, 186
 Kramarova, E., 248, 390, 347
 Kramer, T.R., 514
 Krauss, M., 33, 34
 Kreienbrock, L., 33, 34, 249
 Kreuzer, M., 33, 34, 43, 47, 68, 249
 Krewski, D., 250, 308, 309, 578
 Kriauciunas, R., 21
 Krickler, A., 344
 Kriech, A.J., 57, 64
 Krishnan Nair, M., 422, 423
 Kristal, A.R., 456
 Krohn, K.J.E., 466
 Kroke, A., 544
 Kromhout, H., 76–78, 236, 244, 245
 Krug, D.K., 376
 Krutovskikh, V., 251, 252, 565–567
 Kudo, R., 321
 Kudoh, J., 466
 Kuhlbrodt, K., 381
 Kuiper, H.A., 158
 Kummer, J.A., 547
 Kunkl, A., 261
 Kurrer, M., 166
 Kuttann, F., 152
 Kuwabara, P.E., 405
 La Vecchia, C., 14
 Laboué, M.F., 569
 Lacour, B., 21
 Lafontaine, M., 57, 64
 Laget, M., 10, 90
 Lagioui, A., 489
 Lahm, H., 426
 Laken, S.J., 253
 Lakhani, S.R., 254
 Lakin, N.D., 225
 Lalioti, M.D., 466
 Laloo, F., 322
 Lamartine, J., 55, 303
 Lancia, F., 261
 Landolph, J., 118
 Lang, M., 501, 536
 Lang, M.A., 246, 502
 Langgassner, J., 21
 Langmark, F., 21, 452
 Lanoë, D., 159
 Lansdorp, P.M., 123
 Lanyi, A., 55, 117
 Laplace, V., 13
 Lasne, C., 118
 Lasset, C., 152, 254
 Laval, M., 377
 Le Ninivin, A., 255
 Lea, C.S., 256
 Lea, S., 4, 35
 LeBoeuf, R., 118
 Leborgne, F.J., 403
 Lechevrel, M., 257, 258
 Leclerc, A., 273
 Leclerc, L., 465
 Lee, B., 470
 LeFrançois, L., 53
 Legius, E., 381
 Legoux, P., 259, 579
 Legrand, M.F., 259
 Lejeune, C., 58
 Lemon, S.J., 267
 Lenner, P., 102
 Lenner, P.G., 101
 Lenoir, G., 55, 70, 104, 117, 163, 165, 171, 174, 247, 254, 259, 266–268, 279, 339, 362, 386, 387, 465, 486, 498, 579
 Leprat, F., 174
 Lerman, C., 70, 266, 267
 Lerone, M., 402, 466, 468, 469, 471, 482
 Lesueur, F., 80, 186, 260, 289
 Leversha, M., 117
 Levi, F.G., 21
 Levillain, P., 80, 186
 Levy, C., 486
 Levy, L.M., 111, 112
 Lewalter, J., 490
 Lhomme, J., 62
 Li Pira, G., 261
 Li, C.Q., 262, 378
 Liaw, K.L., 460
 Liede, A., 70
 Ligneau, B., 165
 Limsila, T., 300
 Limson, G.M., 323
 Lindblom, A., 163
 Lindgård, F., 155
 Linnainmaa, K., 199, 263, 264
 Lippens, R.J.J., 452
 Liss, G., 500
 Little, J., 280, 383, 384, 385, 454, 461
 Littorin, M., 530
 Liukkonen, T., 500
 Livshits, G., 265
 Llamosas, F., 400
 Logsdon, D., 575
 Lohman, P.H.M., 543
 Longy, M., 159
 Lopes, J.M., 204, 395
 Lopez-Abente, G., 66
 Lorincz, A., 207, 459, 463, 474, 475
 Lörinçz, A.T., 369
 Lothe, R.A., 59
 Lowenfels, A.B., 11
 Lubin, F., 383, 384
 Luccoli, L., 472
 Luce, D., 273
 Lukanova, A., 510
 Lundberg, I., 48
 Luo, R.B., 483
 Lyandrat, N., 377
 Lynch, H., 163
 Lynch, H.T., 70, 266, 267, 279, 386, 387
 Lynch, J., 266
 Lynch, J.F., 267
 Lyngé, E., 48, 164, 271, 272, 530
 Lyonnet, S., 362, 381, 498
 Mace-Lesech, J., 294
 Magagnotti, C., 274, 363
 Magarotto, G., 485
 Magdiniér, F., 268
 Magnani, C., 21, 273, 472
 Magne, V., 294
 Mahler-Araujo, B.M., 202, 203
 Maine, N., 540
 Maiozzi, C.P., 472
 Mairiang, E., 451
 Mairiang, P., 451
 Maisonneuve, P., 11
 Malakhova, I.V., 82
 Malats, N., 124, 533, 535, 536, 550
 Malaveille, C., 11, 269, 274, 275, 363–365, 377, 409–411, 537
 Malberti, R., 499
 Malet, P., 453
 Malinin, N.L., 495
 Mallone, S., 68, 249
 Manca, F., 261
 Mandich, P., 54
 Mandir, A.S., 270
 Mango, L., 195, 463, 475
 Mango, L.J., 474
 Manhardt, T., 508
 Mann, K., 295
 Mannetje 't, A., 66, 164, 271, 272, 273
 Manoj, P., 416
 Manos, M.M., 547
 Maqueda Blasco, J., 236
 Margaryan, A.G., 74
 Marini, M., 470
 Marion, M.-J., 53
 Marquardt, H., 118
 Marselos, M., 246
 Martel, N., 231
 Martel-Planche, G., 490
 Martin, M., 198
 Martin, N., 139, 300
 Martin, P.M., 58
 Martinez-Garcia, C., 18
 Martinot, S., 255
 Martone, T., 274, 275, 365
 Martucciello, G., 402, 469, 471
 Martuzzi, M., 84, 85
 Marzin, D., 276
 Masina, A., 472
 Masuda, M., 332
 Masuyer, E., 21, 347, 421, 552
 Mathews, J.D., 530
 Matos, E., 277, 278
 Matsuda, M., 202
 Matthijs, G., 381
 Mattiuz, P.L., 109
 Mattson, K., 20, 199
 Mauchaza, B.G., 111, 112
 Maugard, C., 159
 Maugard, C.M., 163
 Maximovitch, D., 571
 Maynadić, M., 38
 Mazoyer, S., 279, 386, 387
 Mazzini, R., 485
 McCormick, J., 118
 McCredie, M., 69, 280
 McGowan, L., 198
 McGregor, D., 2, 93, 281–288, 398
 McKay, J.D., 289
 McManus, R., 254
 McShane, L.M., 197
 Meijer, C.J.L.M., 103, 110, 129, 323, 400, 492, 547
 Meindl, A., 117
 Melchionda, S., 290, 470
 Mélihan-Cheinin, P., 447
 Meling, G.I., 59
 Melot, T., 247
 Mély, Y., 467
 Mena, F., 474, 475, 481
 Mendes, A., 33, 34
 Mendilaharsu, M., 130–138, 144, 403
 Mendy, M., 237, 540
 Ménégos, F., 21, 294, 385, 461
 Menet, E., 186

- Méplan, C., 295–297
 Merabishvili, V.M., 21
 Merle, P., 237
 Merler, E., 15, 37, 40, 42, 273, 291
 Merletti, F., 33, 34, 43, 47, 71, 249, 274, 292
 Mesnil, M., 116, 151, 293, 340, 341, 565–567
 Metcalfe, R., 466
 Meyrier, A., 174
 Miccoli, P., 115
 Michaelis, J., 21, 347
 Michalet, X., 303
 Michelson, J., 10, 90, 94
 Mielzynska, I., 369
 Mihatsch, M.J., 69
 Miligi, L., 291
 Miller, A.B., 298
 Miller, B.T., 196
 Miller, D.J., 379, 380
 Miller, J.D., 557
 Mirabelli, D., 236, 562
 Mironov, N., 299, 426, 566, 567, 576
 Mitacek, E.J., 300
 Mittaz, L., 466
 Mizumoto, H., 321
 Modan, B., 280, 383, 384
 Modighiani, E., 465
 Mograbi, B., 26
 Mohr, U., 94, 372, 373
 Molinier, B., 301, 302
 Moller, H., 308
 Moncau, J.E., 562
 Mondellini, P., 56
 Monier, K., 303
 Montesano, R., 180, 189–191, 237, 257, 304–307, 490, 540
 Moolgavkar, S., 87, 308, 309
 Mora, W., 481
 Morales, J., 193, 195, 207, 459, 463, 474, 475, 514
 Mora-Zuniga, F., 481
 Morele, Y., 57, 64
 Moreno, V., 458, 541, 542
 Morera, L.A., 168, 196, 197, 369
 Morgan, G., 310, 311, 521–523
 Moroz, G., 21
 Morrison, C., 312
 Morthby, E., 158
 Mortel, R., 198
 Mosialos, G., 495
 Moskowitz, M.A., 156
 Moslehi, R., 70
 Mougin, C., 513
 Mower, H.F., 330
 Mueller, B., 280
 Mueller, B.A., 383, 384
 Mukeria, A., 4, 35
 Müller, L., 118
 Munnes, M., 313
 Munnia, A., 363, 365, 411
 Munnich, A., 362
 Muñoz, N., 60, 61, 98–100, 103, 110, 120, 129, 194, 314–316, 323, 350, 400, 481, 492, 513, 541, 542, 547
 Muranyi-Kovacs, L., 95, 96, 276
 Murat, A., 174
 Murken, J., 117
 Muroi, M.R., 128
 Mutanen, P., 360, 529, 551
 Nagamine, K., 466
 Nagengast, F.M., 458
 Nair, J., 317
 Nair, M.K., 416, 424
 Najeeb, K.R., 416
 Nakamura, M., 167, 318
 Nakazawa, H., 231, 319, 344
 Nakazawa, K., 319
 Nambouze, S., 353, 545
 Namer, M., 152
 Namura, S., 156
 Narbonne, J.F., 320
 Nardi, G., 149, 497
 Narod, S., 163, 266, 267
 Narod, S.A., 70
 Needham, L.L., 201
 Neglia, J., 347
 Nei, H., 321
 Neuberger, M., 530
 Neuhausen, S., 163, 254
 Neuhausen, S.L., 322
 Neuhold, N., 505
 Ngelangel, C., 129, 323
 Niccoli, P., 174
 Niehoff, D., 461
 Nishi, M., 455
 Nivard, M.J.M., 543
 Norppa, H., 527
 Nunge, H., 57, 64
 Nyberg, F., 4, 33–35, 43–45, 47, 68, 324
 Ocké, M.C., 489
 O'Connor, M., 538
 Odartchenko, N., 426
 Offit, K., 322
 Ohgaki, H., 19, 69, 108, 166, 167, 173, 177, 202–204, 239–241, 318, 325–327, 366, 395, 399, 493, 503, 504, 539, 548, 553, 557
 Ohshima, H., 1, 18, 79, 105–107, 150, 262, 300, 328–337, 377, 378, 451, 467, 496, 538, 570
 Oikawa, S., 106, 107
 Ojajarvi, A., 206, 550
 Ojajärvi, A., 205, 404
 Okeanov, A., 560
 Olah, E., 322
 Olivera, L., 132
 Olivero, O.A., 575
 Ollagnon, E., 259, 579
 Ollikainen, T., 199
 Olmsted, E.A., 338
 Olopade, O.I., 70
 Olschwang, S., 339
 Olsen, J., 48, 119
 Olsen, J.H., 36, 256, 414
 Omori, Y., 340–343, 564–567
 Ohashi, T., 117
 Opezz, L., 261
 Oreggia, F., 134–136, 138
 Ormiston, W., 254
 Osborne, C.K., 563
 Osorio, A., 322
 Osvoll, P., 500
 Ouhit, A., 344
 Paakkulainen, H., 360, 529, 551
 Pagano, G., 71
 Pages, S., 386
 Pagès, S., 159, 387
 Pala, V., 489
 Paleari, L., 469
 Pannett, B., 236
 Paoletti, P., 512
 Papasavvas, M.P., 466
 Parat, M.O., 531
 Parkes, S., 452
 Parkin, D.M., 16, 21, 22, 63, 111, 112, 139, 161, 162, 221, 248, 345–354, 382, 390, 391, 416, 418, 419, 422–424, 541, 542, 545, 552
 Parshkov, E.M., 82
 Partanen, T., 48, 205, 206, 355–360, 404, 529, 549–551
 Partanen, T.J., 473, 554
 Partensky, C., 284, 287, 398
 Pascale, R.M., 128
 Pasini, A., 104, 362
 Pasini, B., 26, 56, 471
 Pasini, L., 485
 Pass, H.I., 199
 Patricot, L.M., 377
 Patrone, G., 313, 471
 Patterson, D.G.J., 201
 Patterson, R.E., 456
 Pavitt, R., 117
 Pearce, N., 46, 361, 530
 Pedersen, D., 236
 Peeters, P.H.M., 230
 Peis, J.L., 174
 Pela, L., 468
 Pelet, A., 362
 Peluso, M., 363–365, 411, 537
 Peña, S., 481
 Peraud, A., 19, 327, 366, 503, 548
 Perazzo, P.L., 472
 Perhoniemi, V., 487
 Peris-Bonet, R., 280, 383, 384
 Pernin, D., 13
 Perrin-Vidoz, L., 279
 Pershagen, G., 33, 34, 43, 47, 324
 Pesatori, A.C., 48, 256, 414, 530
 Peterlik, M., 505, 507, 508
 Peterson, P., 466
 Petkova-Bocharova, T., 367, 368
 Peto, J., 163, 254, 547
 Petralia, S., 554
 Petrova, N., 40
 Peyton, C.L., 369
 Pfohl-Leszkowicz, A., 94, 97, 172, 320, 367, 368, 370–373, 379, 380
 Philip, I., 247
 Philip, T., 152
 Philippe, N., 569
 Phillips, D.H., 374, 375
 Piana, L., 58
 Picco, P., 468
 Piccoli, C., 151, 564
 Piemontese, M.R., 290, 470
 Pieper, A.A., 376
 Pierotti, M.A., 26, 56
 Pignatelli, B., 150, 262, 269, 330, 377, 378, 532
 Pilipsevitch, N.N., 82
 Pinelli, B., 372, 373, 379, 380
 Pingault, V., 381
 Pipy, B., 379, 380
 Pisani, P., 162, 348–350, 382, 416, 559
 Pitkevitch, V.A., 222

- Plato, N., 36, 119, 236, 414
 Plesko, I., 21
 Pogoda, J.M., 383–385
 Pohlabein, H., 33, 34, 43, 68
 Poirier, M.C., 575
 Poliakov, S.M., 82
 Pompe-Kim, V., 21, 40
 Ponder, B.A.J., 56, 163, 254
 Porchet, N., 174
 Porfirio, B., 109
 Porru, S., 147, 164, 271, 272
 Porta, G., 55, 117, 303
 Porta, M., 550
 Portera, G., 149, 497
 Potischman, N.W., 195
 Potzi, R., 505
 Poux, N., 380
 Powles, T.J., 563
 Préhu, M.O., 381
 Prentice, R.L., 456
 Presneau, N., 13
 Preston-Martin, S., 280, 383–385, 461
 Priolo, M., 5, 402, 469
 Proye, C., 174
 Przedborski, S., 270
 Pugeat, M., 174
 Puget, N., 279, 386, 387
 Pukkala, E., 21, 360, 529, 551
 Puliti, A., 381, 388, 389, 471
 Puoti, M., 148
 Pykkänen, L., 205
 Quattrone, A., 54
 Quinn, J.L., 486
 Quintana, M.J., 100
 Quiros, E., 481
 Quoc, N.M., 390, 391
 Qureshi, S., 347
 Rachet, B., 392, 448
 Radons, J., 75
 Raffalli-Mathieu, F., 502
 Raffi, F., 445
 Rafnsson, V., 178
 Rahim, A., 16
 Rahu, M., 21, 560
 Rajower, I., 393
 Randon-Camus, A.M., 246
 Randone, D., 274
 Ranft, U., 164, 271, 272
 Rapiti, E., 394
 Rautalahti, M., 524–526
 Ravanat, J.L., 17
 Ravazzolo, R., 470
 Raverdy, N., 294
 Raymond, L., 21
 Read, A.P., 381
 Rebbeck, T.R., 70, 163
 Reguer, G., 299
 Reifen, R., 458
 Reinikainen, M., 408–410
 Reinli, K., 393
 Reis, R., 204
 Reis, R.M., 166, 167, 395
 Remennik, L., 560
 Renganathan, E., 14
 Renwick, A.G., 158
 Repacholi, M., 86
 Rhodes, S., 117
 Ribero, M.L., 149, 497
 Ribieras, S., 268
 Riboli, E., 18, 33, 34, 101, 102, 140, 141, 155, 169, 170, 229, 230, 233–235, 393, 396, 406, 458, 489, 511, 544, 574
 Rice, J.M., 81, 113, 114, 287, 288, 397, 398, 449, 476, 488, 575
 Richard, M.J., 296, 297, 531
 Richiardi, L., 292
 Ried, T., 483
 Rieger, J., 318, 399
 Rijcken, B., 512
 Riou, J.P., 174
 Ristimäki, A., 561
 Rivedal, E., 118
 Rivel, J., 539
 Robert, E., 445
 Robert-Nicoud, M., 303
 Robinson, A., 180
 Roché, H., 152
 Rodier, M., 174
 Rodriguez, A.C., 196, 197, 369
 Rodriguez-Tome, P., 180, 191
 Rodvall, Y., 385
 Roesch, F., 249
 Rognum, T.O., 59
 Rohmer, V., 174, 465
 Roka, R., 505
 Rolland, A., 151
 Rolon, P.A., 100, 400
 Romain, S., 58
 Romeo, G., 5, 26, 54–56, 80, 109, 115, 117, 128, 186, 260, 261, 289, 290, 303, 313, 381, 388, 389, 401, 402, 466, 468–471, 482, 569
 Ronco, A., 131, 132, 136, 138, 144, 403
 Rosaia, L., 482
 Rösch, F., 47
 Rosenberg, C., 527
 Rosenthal, D.S., 483
 Ross, M.T., 117
 Rossi, B., 26
 Rossier, C., 466
 Rossing, M.A., 456
 Roth, S., 404
 Rouault, J.P., 405
 Roussille, F., 95, 96
 Roy, P., 39
 Rubie, H., 452
 Rubio, J., 333
 Russell, M.A., 512
 Ryan, P., 385, 461
 Saadian, M., 406
 Saarikoski, S.T., 407–410
 Sabatier, P., 255
 Sabbioni, E., 118
 Sacerdote, C., 411
 Sahuc, F., 319
 Saito, T., 321, 412
 Sala, M., 244, 245
 Salandre, J., 174
 Salas, P., 481
 Salemi, G., 469
 Sali, D., 48, 413, 414
 Sällsten, G., 40
 Salo, J.A., 487
 Salo, M., 466
 Salvador, T., 227
 San Galli, F., 539
 Sanabria, M., 481
 Sankaranarayanan, R., 16, 22, 351, 415–424, 568
 Sankila, A., 202, 203
 Sankila, R., 161
 Santamaria, M., 110, 323
 Santoro, M., 104, 171, 498
 Saracci, R., 33, 34, 36, 43, 45, 48–50, 119, 155, 243, 414, 425, 512, 530
 Sarasin, A., 173
 Sarfati, E., 174
 Sarid, R., 218
 Sasaki, K., 426
 Sasco, A.J., 58, 126, 145, 152, 157, 227, 255, 392, 393, 427–450, 452–455, 499, 555, 563
 Satarug, S., 451
 Satgé, D., 445, 452–454
 Satgé, D.L.C., 455
 Satia, J.A., 456
 Sauerbrei, W., 25, 457
 Saukkonen, K., 561
 Sauter, G., 69
 Savelle, A., 236, 500
 Sawe, U., 512
 Saxon, L., 197
 Scali, J., 125
 Schaffer, P., 21, 294, 441
 Schenone, A., 54
 Scheppach, W., 458
 Scherneck, S., 163, 254
 Schiffman, M., 168, 196–198, 207, 369, 459, 463, 474, 514
 Schiffman, M.H., 193, 195, 460, 475
 Schill, W., 66
 Schlegel, R., 412
 Schlehofer, B., 385, 461
 Schlumberger, M., 165, 260, 465
 Schmid, G., 33, 34, 462, 556
 Schmitz, B., 313
 Schmoor, C., 457
 Schneider, D.L., 463
 Schofield, A., 163, 322
 Schorpp-Kistner, M., 464
 Schraub, S., 21
 Schubert, E., 322
 Schuffenecker, I., 465
 Schüller, G., 21
 Schumacher, M., 457
 Schurra, C., 303
 Schuster, V., 117
 Schwab, M., 322
 Schwartz, M., 233–235
 Schwartz, P., 198
 Schwarz, M., 87, 573
 Schwechheimer, K., 366
 Scott, D.R., 198
 Scott, G.S., 538
 Scott, H.S., 466
 Scott, R.J., 163, 254, 322
 Scotto, C., 467
 Sebastian, P., 416
 Sedlacek, T.V., 463
 Ségouffin-Cariou, C., 104
 Seitz, H.K., 458
 Seitz, S., 163
 Sengstag, C., 232
 Serafini, P., 117
 Seri, M., 54, 55, 109, 117, 261, 290, 389, 402, 466, 468–471, 482, 569
 Serin, D., 152
 Serova, O., 159, 266, 267, 322
 Serova-Sinilnikova, O., 174, 279, 339
 Serra, C., 66, 164, 271, 272
 Settini, L., 472
 Shah, K.V., 492, 547
 Shanmugaratnam, K., 352
 Shaw-Smith, C.J., 117
 Sheinin, Y., 505, 506

- Shen, N., 473, 529
 Sherman, M., 193
 Sherman, M.E., 168, 195, 207, 369, 459, 460, 463, 474, 475, 514
 Shiao, Y.H., 476
 Shieh, W.M., 477
 Shimizu, N., 466
 Shore, E.M., 338
 Shore, R.E., 233–235, 511
 Shrimpton, D.H., 158
 Shugart, Y., 174, 478, 479
 Shyamalakumari, B., 422–424
 Siegrist, H.H., 532
 Siemiatycki, J., 37, 480
 Sierra, R., 481
 Silengo, M., 468, 470, 471, 482
 Silvestro, L., 482
 Simbulan-Rosenthal, C.M., 270, 483
 Simile, M.M., 128
 Simonato, L., 23, 33–35, 43, 47, 249, 484, 485, 534
 Sinilnikova, O.M., 386, 387, 405, 486
 Sioris, T., 205, 487
 Sipowicz, M.A., 114, 488
 Sithithaworn, P., 451
 Sizaret, P.Y., 513
 Skovlund, E., 59
 Slagle, B.L., 113
 Slimani, N., 140, 141, 489, 544
 Sloane, J.P., 254
 Smith, D.P., 56
 Smith, G.C.M., 312
 Smith, J.C., 381
 Smith, J.S., 400
 Smulson, M.E., 270, 483
 Smyth, E., 254
 Snijders, P.J.F., 547
 Snyder, C., 266, 267
 Snyder, S.H., 376
 Sobin, L., 352
 Sobol, H., 159, 163, 254
 Somanathan, T., 423, 424
 Sommelet, D., 452
 Sontipong, S., 139
 Sor, F., 579
 Sorlie, T., 490
 Soulier, J.L., 445
 Southgate, D.A.T., 140, 141
 Speijers, G.J.A., 158
 Spence, A., 48
 Spiethoff, A., 53
 Sportouch, M.H., 90
 Spurr, N.K., 254
 Sreedevi, A., 416
 Sreedevi, A.N., 423
 Sriamporn, S., 139
 Srinivasan, J., 54
 Sripilung, H., 139
 Srivatanakul, P., 139
 Stack, F.H., 543
 Staiano, A., 5
 Stark, M., 55, 260, 289, 401
 Steel, C.M., 254
 Steenland, K., 530
 Steinmann, J., 94
 Stellman, S.D., 143, 248, 491
 Stengrevics, A., 21
 Stewart, J., 69
 Stiller, C.A., 21, 347, 452
 Stingl, L., 75, 312
 Stoichev, I.I., 367, 368
 Stoppa-Lyonnet, D., 12, 159, 163, 254, 322, 386, 387, 486
 Storfer-Isser, A., 254
 Storm, H., 21, 23, 222, 560
 Stoter, G., 39
 Stracca Pansa, V., 485
 Stratton, M., 163, 322
 Stratton, M.R., 254
 Strickland, P.T., 253
 Stripp, C., 489
 Struewing, J., 163
 Struewing, J.P., 254
 Suitala, T., 404
 Sumegi, J., 55, 117
 Sun, Y., 492
 Sure, U., 493
 Suttajit, M., 300
 Swaminathan, R., 419, 421
 Swanson, C., 195
 Swanson, C.A., 514
 Swenberg, J., 53
 Sylla, A., 494
 Sylla, B., 117
 Sylla, B.S., 55, 303, 495, 569
 Szabo, C., 496, 538
 Szadkowska-Stanczyk, I., 500
 Szeszenia-Dabrowska, N., 160
 Szyfter, K., 6
 Tachibana, O., 493, 504
 Tagger, A., 149, 497
 Taillandier, L., 539
 Takahashi, M., 498
 Talaska, G., 269
 Talmud, J., 499
 Tammilehto, L., 20, 199
 Tan, E., 344
 Tanaka, N., 118
 Tanaka, T., 565
 Taniere, P., 177
 Tartare-Deckert, S., 171
 Tchirkov, A., 13
 Teare, M.D., 163
 Teissier, C., 440
 Tenan, M., 504
 Teppo, L., 36, 48, 256, 414
 Terracini, B., 21, 275, 472
 Terrone, C., 365
 Teschke, K., 500
 Teugels, E., 322
 Thara, S., 416
 Thierry-Mieg, D., 405
 Thomas, D.B., 112
 Thomas, G., 247, 259, 579
 Thompson, H., 5
 Thulke-Gross, M., 501
 Tillmann, T., 94
 Tilloy-Ellul, A., 501, 502
 Tinley, S., 266
 Tobias, A., 273
 Tocco, T., 469
 Tohma, Y., 177, 503, 504
 Toikkanen, J., 236
 Tong, W.M., 123, 505–509
 Tonin, P., 163, 267
 Tonin, P.N., 70
 Toniolo, P., 233–235, 510, 511, 574
 Tonnesen, P., 512
 Torhorst, J., 21
 Torre, G., 115
 Torre, M., 469
 Touzé, A., 513
 Toyokuni, S., 378
 Tozzi, A., 5
 Trédaniel, J., 33, 34, 51
 Trepo, C., 237, 53
 Trillet-Lenoir, V., 165
 Tsuda, H., 252
 Tsuda, M., 451
 Tsyb, A.F., 82, 222
 Tulbure, R., 21
 Turc-Carel, C., 247
 Tuyns, A.J., 229
 Tzonou, A., 66, 164, 271, 272
 Tzvetansky, C.G., 21
 Uhrhammer, N., 12, 13
 Uloyan, S.M., 74
 Umbach, D.M., 145
 Ung, A., 514
 Vahakangas, K., 182, 183
 Vainder, M., 265
 Vainio, H., 20, 50, 127, 158, 199, 205, 206, 263, 264, 311, 359, 404, 407–410, 450, 487, 515–527, 529, 550, 554, 561
 Vainio, H.U., 473
 Valle, M.T., 261
 Vallotton, M., 174
 van de Vijver, M., 254
 van den Brandt, P.A., 158
 van Dijk-Knijnenburg, H.C.M., 39
 van Kappel, A.L., 18, 101, 102, 489, 511, 574
 van Leeuwen, F., 440
 van Liere, M., 489
 van Meir, E.G., 504
 van Noord, P.A.H., 230
 van Oosterom, A.T., 39
 van Staveren, W.A., 489
 van Zeeland, A.A., 528
 Vantygheem, M.C., 174
 Vasama-Neuvonen, K., 360, 529, 551, 554
 Vasama-Neuvonen, K.M., 473
 Vases, H., 163
 Vasseur, P., 118
 Vatanasapt, V., 139
 Vaudin, M., 117
 Vecchio, D., 440
 Vekemans, M.J.J., 455
 Velic, I., 317
 Vena, J., 530
 Venitt, S., 288
 Venter, D., 254
 Verbier-Naneix, C., 445
 Verdu, E.F., 532
 Verhaegh, G., 154
 Verhaegh, G.W., 297, 531
 Verma, A., 376
 Verrelle, P., 13
 Viani, F., 532
 Vitoria, C.G., 100
 Vigano, E., 56
 Vilensky, M., 277, 278
 Villalbi, J.R., 227
 Vincent, R., 236
 Vincis, P., 66, 124, 269, 271, 272, 274, 275, 291, 363, 365, 411, 533–537
 Virag, L., 538
 Virally-Monod, M., 465
 Viscidi, R.P., 492
 Vital, A., 539
 Vittozzi, L., 158
 Viviani, S., 540
 Vizzaino, A.P., 541, 542
 Vogel, E.W., 543
 Vogelstein, B., 253
 Voho, A., 409, 410

- Volorio, S., 109
 von Ammon, K., 493
 von Deimling, A., 327
 von der Weid, N., 452
 Voss, S., 544
 Vourch, C., 303
 Vuillaume, M., 13, 225
 Wabinga, H., 353
 Wabinga, H.R., 545
 Wabwire-Mangen, F., 353, 545
 Wacholder, S., 193, 195, 459, 463
 Waechter, C., 156
 Wagner, E.F., 75, 312, 338, 464, 546
 Wagner-Costalas, J., 70
 Wahrendorf, J., 66, 164, 265, 271, 272, 420, 458, 461, 544
 Wakai, S., 548
 Walboomers, J.M.M., 98, 103, 110, 129, 323, 400, 492, 547
 Wallach, D., 495
 Wang, F., 509
 Wang, Z.Q., 75, 123, 156, 187, 200, 270, 312, 338, 376, 462, 464, 477, 483, 546, 556
 Wanner, P., 63
 Ward, J.M., 488
 Watanabe, K., 327, 366, 548
 Waterlot, C., 174
 Waters, M.D., 543
 Watkins, C.C., 376
 Watson, P., 266
 Wautot, V., 174
 Weaver, Z., 483
 Weber, B., 163, 254
 Weber, B.L., 70
 Webster, D., 117
 Weetman, A., 466
 Wegener, K., 53
 Wegner, M., 381
 Weiderpass, E., 39, 52, 355–360, 473, 529, 549–551, 554
 Weidmann, C., 552
 Welch, A., 489
 Weller, M., 318, 399, 553
 Welp, E., 48, 360
 Welp, E.A., 554
 Wennborg, H., 555
 Wenzl, E., 505
 Wesh, H., 53
 Wesierska-Gadek, J., 462, 556
 Wesley, R., 422–424
 Westberg, H., 500
 Westby, M., 261
 Westerholm, P., 36, 119, 256, 414
 Wheeler, C.M., 369
 Whelan, S., 352, 421
 Whitley, E., 33, 34, 249
 Whittle, H.C., 540
 Wichmann, H.E., 33, 34, 43
 Widerkiewics, K., 500
 Wiestler, O.D., 241
 Wilbourn, J., 50, 81, 287, 398
 Wild, C.P., 62, 92, 108, 113, 114, 232, 257, 258, 307, 488, 494, 557–559
 Wilkinson, J., 117
 Williamson, J., 289
 Wilson, M.V., 477
 Winck, C., 33, 34
 Winkelmann, R., 219, 220, 484, 560
 Winkvist, A., 101, 102
 Winter, P., 414
 Winter, P.D., 256
 Wissel, H., 57, 64
 Wolf, C.R., 257
 Wolff, H., 561
 Woodward, A., 86, 309
 Wozniak, L., 19
 Wray, P., 117
 Wrba, F., 505
 Wünsch-Filho, V., 562
 Wynder, E., 563
 Yamakage, K., 564, 566
 Yamamoto, M., 412
 Yamasaki, H., 116, 118, 151, 231, 251, 252, 293, 299, 321, 340–344, 412, 426, 564–567, 576
 Yang, Q., 200
 Yasargil, M.G., 327
 Yeole, B.B., 568
 Yermilov, V., 333
 Yilmaz, A., 426
 Yin, L., 55, 115, 117, 303, 401, 402, 471, 569
 Yonekawa, Y., 166, 167, 203, 204, 327, 366, 493, 503
 Yongvanit, P., 451
 Yoshie, Y., 333–337, 570
 Young, H.M., 483
 Young, R., 236
 Yu, T.W., 2
 Yuen, J., 555
 Yuge, L., 412
 Yuspa, S.H., 575
 Zahniser, D., 475
 Zahniser, D.J., 207
 Zaidan-Dagli, M.L., 565, 567
 Zaidi, S.H.M., 16
 Zaki, A., 14
 Zambon, P., 33, 34, 249, 485
 Zaridze, D., 40, 73, 74, 571
 Zasloff, M.A., 338
 Zatonski, W., 21
 Zeeb, H., 24, 572
 Zeise, L., 87, 250, 308, 309, 573
 Zelada-Hedman, M., 163
 Zelante, L., 290, 470
 Zeleniuch-Jacquotte, A., 233–235, 574
 Zemlyanaya, G., 571
 Zhang, C.X., 174
 Zhang, X.X., 290
 Zhang, Z., 575
 Zhu, W., 566, 576
 Zhu, W.B., 299
 Ziegler, A., 577
 Ziegler, J., 354
 Zielinski, J.M., 578
 Zima, J., 10
 Zollo, M., 55, 109, 117
 Zoubek, A., 247
 Zucman-Rossi, J., 247, 259, 579

Index des Matières

-A-

- Acétaminophène** (*voir* **Paracétamol**)
- Acétoménaphnone**, 26
- Accords de Recherche collective**, 198
- Aciclovir**, 26
- N-Acétyltransférase**, 47, 48
- Acide ascorbique** (*voir* **Vitamine C**)
- Acrylonitrile**, 20, 21
- Adduits à l'ADN** (*voir* **ADN**)
- Administration et Finances, Division de l'**, 192
- ADN**
 - adduits à l',
 - analyse par postmarquage, 152
 - après chimiothérapie, 56
 - après exposition aux condensats de vapeurs de bitume, 30
 - avec le chlorure de vinyle, 153
 - avec le cisplatine, 56
 - et cancer de la vessie, 47
 - éthéno-adduits, 153–154
 - lésions, 101
 - après chimiothérapie, 56
 - induites par des espèces azotées réactives, 117
 - oxydantes, 119
 - voir aussi* **Mutations**
 - mitochondrial, 96
 - protéines de liaison, 129, 130
 - réparation, 93, 101–103, 129, 130, 133, 153
- Aflatoxines**
 - et cancer du foie, 65
 - et virus de l'hépatite B, 65–68, 139
 - exposition, 140
 - métabolisme, 65
- Afrique**
 - cancers liés au VIH, 6, 53–55
 - consommation de tabac, 46
 - incidence du cancer, 15
 - registres du cancer, 6–7, 12
 - (*voir aussi* *les différents pays*)
- Afrique du Sud**, 6, 29, 152, 165
- Air, pollution de l'**, 89
- Alcool**
 - cancers imputables à l'alcool, 14
 - et cancer de la cavité buccale, 93, 94
 - et cancer de l'estomac, 61
 - et cancer de l'œsophage, 58
 - et cancer du larynx, 93, 94
 - et cancer du foie, 67
- Alcoylants, agents**, 56, 60
- Alcoylguanines** (*voir* **Méthyl-O⁶ guanine**)
- Alcoyltransférases**, 93
- Algérie**, 6, 46, 71
- Alimentaires, facteurs** (*voir* **Facteurs**)
- Alimentation** (*voir* **Facteurs alimentaires**)
- Allemagne**
 - Centre allemand de recherche sur le cancer (DKFZ), 142, 158, 163
 - études des cancers professionnels, 30, 37, 38
 - étude sur les téléphones portables, 53
 - nutrition et cancer, 36, 37, 38, 40
- Alliages métalliques** (*voir* **Implants**)
- American Cancer Society**, 30
- Amérique du Sud** (*voir* *les différents pays*)
- Amiante**, 29, 32, 33, 35, 46, 92
- Amifostine**, 136
- 2-Amino-1-méthyl-6-phénylimidazo[4,5-b]-pyridine (PhIP)**, 150
- Amsacrine**, 26
- Analyse**
 - de l'ADN, 150
 - de la PhIP, 150
 - de l'exposition à la fumée de tabac, 151
 - des caroténoïdes, 40
 - des éthéno-adduits, 153–154
 - des fumonisines, 152
 - des sphingolipides, 152
 - du postmarquage, 152, 153, 154
- Androgènes**, 36, 40
- Angiome néonatal**, 18
- Angiosarcome**, 32 (*voir aussi* **Cancer du foie**)
- Animalerie**, 170, 187
- Anticancérogènes phénoliques**, 46
- Anticorps**
 - dirigés contre
 - Helicobacter pylori*, 61
 - Opisthorchis viverrini*, 66
 - les PAV du VPH, 71, 77, 95
 - C. trachomatis*, 72
- Antinéoplasiques, agents** (*voir aussi* **Chimiothérapie**)
 - destruction des, 145
 - lésions de l'ADN, 56, 57
- Anti-oxydants**, 92, 112, 113, 114, 141

Antrum cardiacum, 26
Apoptose, 85, 121, 123
Arabie saoudite, 7
Argentine, 8, 77, 92, 94
Arsenic, 89
Ascorbique, acide (voir **Vitamine C**)
Asie, 7–8, 12 (voir aussi *les différents pays*)
Asphalte, vapeurs d', 30 (voir aussi **Bitume**)
Association internationale des registres du cancer, 1
Astrocytomes, 81–86
Ataxie télangiectasie, 101–103
ATM (voir **Gène ATM**)
Atrazine, 23
Australie, 15
 cancer buccal, 94
 étude sur les téléphones portables, 53
 tendances du cancer du col, 79

-B-

Bactéries, 14 (voir aussi *Helicobacter pylori*)
Bahrém, 7
Base de données européenne sur l'incidence et la mortalité par cancer (voir **EUROCIM**)
 β -carotène, 39, 42, 141 (voir aussi **Caroténoïdes**)
Bélarus, 49, 50, 109
Belgique, 2
Bibliothèque, 169
Bidis, 46
Biologie, Personnels des laboratoires de recherche en (voir **Expositions professionnelles**)
Bitume, vapeurs de, 30 (voir aussi **Asphalte**)
Bléomycine, 26
Bolivie, 9
Bois (industrie du), 30
Bourses de formation à la recherche, 160–164 (voir aussi **Formation**)
Bésil, 58, 71, 92, 93, 94
Bulgarie, 155
Burkitt, lymphome de, 55 (voir aussi **Lymphome**)
1,3-Butadiène, 20
«Bystander», effet (voir **Communication intercellulaire**)

-C-

Cadhérine, 124, 125–126
Cadmium, 89, 134
Canada
 études sur les téléphones portables, 53

 manuel de coloscopie, 148
 tendances chronologiques des cancers
 gastriques et œsophagiens, 64
 travailleurs du nucléaire, 49
Cancer (voir aussi *les différentes localisations*)
 dépistage précoce (voir **Dépistage**)
 deuxième, 56–57, 94, 142
 d'étiologie connue, 14, 33, 34
 fardeau mondial, 13
 incidence (voir **Incidence du cancer**)
 prévention, 138–149
 registre (voir **Registres du cancer**)
 survie, 12, 18–19
Cancer cérébral, 79–86
 chez l'adulte, 80
 astrocytome, 81–86
 chez l'enfant, 80
 dans l'industrie du bois et du cuir, 30
 glioblastome, 80, 82, 84
 gliome, 80, 83
 gliosarcome, 83
 et chlorure de vinyle, 32
 et téléphones portables, 52–53
 gène *Fas*, 85
 médulloblastome, 83
 méningiome, 80
Cancer cutané, 33, 95–97
Cancer de l'endomètre, 15, 22, 40, 57
Cancer de l'œsophage, 58–60
 adénocarcinome, 58
 carcinome épidermoïde, 58
 consommation de viande, 92
 mutations du gène *p53*, 58–59
 pathologie moléculaire, 58–60
Cancer de l'ovaire,
 après un cancer du sein, 57
 composante génétique, 104–106
 et expositions professionnelles, 33
 facteurs nutritionnels et hormonaux, 40–41
Cancer de la cavité buccale, 92 (voir aussi
 Cancer de la tête et du cou, **Cancer du larynx**, **Cancer des sinus**)
 chimioprévention, 142
 dépistage, 149
 et tabagisme, 46, 92
 et virus du papillome humain, 94–95
Cancer de la conjonctive, 54
Cancer de la peau (voir **Cancer cutané**)
Cancer de la prostate, 8, 12, 30, 35, 36, 40, 44
Cancer de la tête et du cou, 52, 93–95, 109 (voir
 aussi **Cancer du larynx**, **Cancer des sinus**,
 Cancer de la cavité buccale)

- Cancer de la thyroïde**, 25
 après l'accident de Tchernobyl, 50, 51
 cartographie génétique, 109
 non médullaire, 109
- Cancer de la vessie**,
 et anti-cancérogènes phénoliques, 46–47
 et enzymes cancérogène-métabolisantes, 47–48
 et industrie du caoutchouc, 33
 et tabac, 87
 professionnel, 34, 35
- Cancer de l'estomac**, 60–65
 au Brésil, 92
 chimioprévention, 140–141
 dépistage, 61
 et alimentation, 61
 et catégorie sociale, 61
 et *Helicobacter pylori*, 60–65
 incidence, 63–64
 lésions précancéreuses, 140
- Cancer des sinus**, 30, 33 (*voir aussi* **Cancer de la tête et du cou**, **Cancer du larynx**, **Cancer de la cavité buccale**)
- Cancer des voies urinaires**, 22, 86–89 (*voir aussi* **Cancer de la vessie**)
- Cancer du col utérin**, 69–79
 dépistage, 147
 et expositions professionnelles, 33
 histoire naturelle, 74–76
 incidence, 13, 79
 lié au VPH, 69–79
 survie, 18–19
 vaccin anti-VPH, 141–142
- Cancer du côlon-rectum**,
 et alimentation, 36, 44
 et expositions professionnelles, 33
 et facteurs hormonaux, 40
 incidence, 13
 monoxyde d'azote, 114
 survie, 19
- Cancer du foie**, 65–69
 analyses moléculaires, 66–67
 carcinome hépatocellulaire, 65, 67, 120
 cholangiocarcinome, 66
 et aflatoxines, 65, 66
 et chlorure de vinyle, 32
 et fumonisines, 67
 et NOSi, 115
 et virus de l'hépatite, 14, 65–67, 138–140
 incidence, 13, 66
 prévention, 138–140
 survie, 19
- Cancer du larynx**, 33, 92, 93 (*voir aussi* **Graisse**, **Cancer de la tête et du cou**, **Cancer des sinus**, **Cancer de la cavité buccale**)
- Cancer du nez et des sinus**, 33
 exposition aux poussières de bois et de cuir, 30
- Cancer du poumon**, 89–93
 chez les non-fumeurs, 33, 46, 89–90, 92–93
 chez les travailleurs des fibres minérales
 artificielles, 28–29
 dans l'industrie bouchère, 34
 dans l'industrie du bois et du cuir, 30
 en Amérique latine, 92
 en Inde, 92
 en Thaïlande, 89
 et exposition au mercure, 31
 et maladie de Hodgkin, 56
 et stress oxydatif, 116–117
 et tabagisme, 89–93
 et tabagisme passif, 33, 46, 89–90, 92–93
 incidence, 14
 mutations du gène *p53*, 92–93
 survie, 19
 tendances, 155
- Cancer du rein**, 15, 35, 67, 86
- Cancer du rhinopharynx**, 55
- Cancer du sein**, 99–100
 dépistage, 146–147
 et alimentation, 36, 42–43, 44
 et expositions professionnelles, 33, 35
 et facteurs hormonaux, 40–41, 99–100
 et radiosensibilité, 101–103
 et rayonnements, 24–26, 34
 études génétiques, 15–16, 104–107
 gène *ATM*, 102–103
 gènes *BRCA*, 16, 104–107
 histoire naturelle, 99
 incidence, 13
 survie, 19
 traitement par le tamoxifène, 57
- Cancer du sinus nasal**, 33
- Cancer du testicule**, 56 (*voir aussi* **Cisplatine**)
- Cancer Incidence in Five Continents**, 10
- CANCERmondial**, 159
- Cancérogènes**
 déchets, 145–146
 évaluation du risque, 20–27
 Identification et d'évaluation, Service d', 190
 métabolisme (*voir* **Polymorphisme génétique**)
 sécurité de manipulation, 145
- Cancérogenèse**
 mécanismes, 101–137
 tests de cancérogénicité, 20, 158–159

- Cancérogénèse, Service d'étude sur les étapes de la**, 190
- Cancérogénicité** (*voir aussi Monographies*)
épreuves de, 23–24
- Cancers du nouveau-né**, 17–18
- CANREG, logiciel**, 4, 8, 9, 157
- Caoutchouc, industrie du**, (*voir aussi Expositions professionnelles, Styène, Leucémie, Lymphome*), 27, 33
- Carcinome hépatocellulaire (CHC)** (*voir Cancer du foie*)
- Caroténoïdes**, 39, 42, 119
- Cartographie génétique**,
pour le cancer papillaire de la thyroïde, 108–109
pour le cancer du sein, 15, 104–107
autres gènes que les *BRCA 1* et 2, 107
pour le syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X, 107–108
- Caspases**, 133
- Cavité buccale** (*voir Cancer de la cavité buccale*)
- Cédéroms**, 10, 158, 170
- Cellulaire**
communication, 119–127
cycle, 101, 118, 136
prolifération, 130
- Cellules** (*voir Communication intercellulaire*)
- Champs statiques**, 52 (*voir aussi Radiofréquences et Très basses fréquences*)
- Chili**, 9, 77
- Chimio-prévention**, 140, 143–145
cancer de la cavité buccale, 142–143
lésions gastriques, 140–141
Service de, 191
- Chimiothérapie**
lésions de l'ADN à la suite d'une, 56–57
- Chine**, 7, 19, 58, 66, 68, 111
- Chlamydia**, 72, 74
- Chloroprène**, 21, 35
- Chlorothalonil**, 23
- Cholangiocarcinome**, 66 (*voir Cancer du foie*)
- Chromosome**
anomalies, 130, 131
gène du cancer de la thyroïde, 109
gène du cancer du sein, 107
instabilité, 101
- Cigarette** (*voir Tabac*)
- Cisplatine** (*voir aussi Cancer du testicule*), 56
- Classification histopathologique des tumeurs**, 158
- Classification internationale des Maladies (CIM)**, 3
- Cobalt métallique**, 24
- Colombie**, 9, 19, 70, 71
- Communication intercellulaire**, 119–127
effet de toxicité de proximité, 124–125
- Congo**, 6
- Conjonctive**, 54 (*voir Cancer de la*)
- Connexines**, 119–125
- Conseil de Direction du CIRC**, 172–177
- Conseil scientifique du CIRC**, 178–181
- Contraceptifs**, 21, 74
- Corée** (*voir République de Corée*), 8, 77
- Corps étrangers** (*voir Implants*)
- Costa Rica**, 19, 75, 77
- Côte d'Ivoire**, 6, 12, 19
- Cours** (*voir Formation*)
- Cuba**, 9, 19, 44, 94, 149
- Cuir, industrie du**, 30
- Cyclamates**, 23
- Cytochrome P450**, 31, 69
- D-**
- Danemark**, 29, 37, 53, 79
études du cancer professionnel, 29
nutrition et cancer, 37
- Déchets cancérogènes**, 145–146
- Dégradation des déchets cancérogènes**, 145
(*voir aussi Sécurité*)
- Dépistage**, 146–149
du cancer buccal, 149
du cancer du col utérin, 147–149
du cancer du sein, 146–147
- Deuxièmes cancers après chimiothérapie**, 49–50
après cancer du sein, 57
après maladie de Hodgkin, 56
après cancer de la tête et du cou, 142, 143
après cancer du larynx, 94, 143
après cancer du testicule, 56
- Développement, pays en**,
cancers imputables à des causes précises, 14
enregistrement du cancer, 5–9, 138
études de la survie, 13, 19
études du dépistage, 146–149
études professionnelles, 92, 93–94
- Dichlorométhane**, 21
- Didanosine**, 26
- Dioxines**, 28, 97
- Directory of Agents being Tested for Carcinogenicity*, 158
- Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology*, 158
- Down, syndrome de** (*voir Trisomie*)

-E-**Eau oxygénée**, 20, 118**EGFR**, gène (*voir* **Gène EGFR**)**Electromagnétiques, champs**, 52–53**Endocriniens, facteurs** (*voir* **Hormones**)**Endomètre**, 15, 22, 40, 57 (*voir aussi* **Cancer de l'endomètre**)**Enfant**

cancer de la thyroïde, 50

cancers de l', 16–18

leucémie, 51

lymphome de Burkitt, 55

lymphome non hodgkinien, 54

neuroblastome, 17

tabagisme, 45

tabagisme passif, 90

tumeurs cérébrales, 80

Enzymes (*voir aussi* **Cytochrome P450**, **Glutathion S-transférase**)

anti-oxydantes, 114

carcinogéno-métabolisantes, 48, 69, 88, 89, 92

nitrosantes, 110–119

réparation de l'ADN, 93, 129–130

EPIC (Etude prospective européenne sur le cancer et la Nutrition) (*voir* **Etude prospective**)**Epidémiologie des cancers environnementaux**, **Service d'**, 182**Epidémiologie descriptive**, **Service d'**, 184**Epidémiologie du cancer**

cours en, 165–166, 168

Epidémiologie génétique du cancer, **Service d'**, 185**Epidémiologie pour la prévention du cancer**, **Service d'**, 191**Epoxyde-hydrolase**, 31, 65**Epstein-Barr, virus d' (VEB)**, 55, 107**Espagne**

cancer de la cavité buccale, 94

cancer du col utérin, 70

études des cancers professionnels, 29

nutrition et cancer, 38, 119

prévalence du VPH, 77

travailleurs du nucléaire, 49

Estomac (*voir* **Cancer de l'estomac**)**Etats-Unis d'Amérique**

cancer de l'estomac, 64

cancer de l'œsophage, 64

étude sur les téléphones portables, 53

études des cancers professionnels, 29

familles à cancer du sein, 104–105

nutrition et cancer, 41, 42

tendances du cancer du col utérin, 79

Ethanol (*voir* **Alcool**)**Ethéno-adduits**, 153–154**Etoposide**, 26**Etude prospective européenne sur le cancer et la Nutrition (EPIC)**, 36–40**Etudes familiales** (*voir* **Prédispositions génétiques**)**Etudes sur le terrain et d'intervention**, **Service des**, 183**EUCAN**, 3, 11–12**EUROCIM**, 2, 3, 10, 11**Europe** (*voir aussi* **Union européenne**)

amiante, 32

base de données d'incidence et de mortalité, 10

cancer de la vessie, 87

cancer du poumon, 90–92

étude sur la leucémie chez l'enfant, 51–52

fardeau des cancers professionnels, 32–33

législation anti-tabac, 45

nutrition et cancer, 36–40

pourcentage des cancers imputables à une cause connue, 14

réseau de registres du cancer, 1–5, 10

tabagisme, 45

(*voir aussi les différents pays*)**Expositions professionnelles**, 27–35

amiante, 32, 35

cancers imputables à une cause connue, 14, 33, 34

chlorure de vinyle, 31

des femmes, 33

en Amérique latine, 92

en Inde, 92

et cancer du poumon, 28, 33, 34, 90–92

herbicides, 28

industrie bouchère, 34

industrie des fibres minérales artificielles, 28, 35

industrie du bois, 30

industrie du caoutchouc, 33

industrie du cuir, 30

industrie du papier et de la pâte à papier, 29

industrie nucléaire, 48–49

mercure, 31

personnel des laboratoires de recherche, 32

vapeurs d'asphalte, 30–31

-F-

- Facteurs alimentaires**, 35–44
 aflatoxines, 140
 anti-cancérogènes phénoliques, 46
 cancer du côlon-rectum, 36
 cancers imputables à une cause connue, 14
 et cancer de l'estomac, 60
 et cancer du sein, 36
 et stress oxydatif, 119
 étude EPIC, 36–40
 études prospectives, 35
 fumonisines, 152
 poisson, 36, 39
 questionnaire, 37, 38
voir aussi Viande, Fruits, Légumes, Vitamines)
- Facteurs endocriniens** (*voir Hormones*)
- Facteurs endogènes de risque de cancer**, Service des, 186
- Facteurs viraux et héréditaires de la cancérogenèse**, Service des, 189
- Fédération de Russie**,
 accident de Tchernobyl, 49–51
 cancer de la cavité buccale, 94
 cancer du poumon, 91–93
 deuxième cancers, 56
 exposition au chloroprène, 35
 travailleurs du nucléaire, 48–49
- Femmes, expositions professionnelles des** (*voir Expositions professionnelles*)
- Feutre chapelier**, (*voir aussi Mercure*) 31
- Fibres minérales artificielles**, 33, 35 (*voir aussi Amiante*)
- Fidji**, 9
- Finlande**
 cours, 165
 étude sur les téléphones portables, 53
 études professionnelles, 29, 30, 32, 33
 tabagisme, 45
 travailleurs du nucléaire, 48–49
- Flavonoïdes**, 46
- Foie** (*voir Cancer du foie*)
 douve du (*voir Opisthorchis viverrini*)
- Formation** (*voir aussi Bourses*)
 à la manipulation de substances dangereuses, 145–146
 cours, 2, 145, 165–168
 enregistrement du cancer, 1, 2
 manuel, 168
 transfert technique, 168
- France**
 Association pour la Recherche sur le Cancer, 97, 102

- cancer de l'estomac, 64
 cancer de l'œsophage, 64
 cancer du poumon, 93
 Département du Rhône, 45
 données sur le cancer, 3
 étude sur le tamoxifène, 57
 étude sur les téléphones portables, 53
 études des cancers professionnels, 29, 30, 32
 familles à cancer du sein, 104–105
 Hôpital E. Herriot, 165
 Institut National de la Recherche et de la Sécurité (INRS), 165
 Lyon, 18
 nutrition et cancer, 38, 44
 tabagisme, 45
 Tours, 142
 travailleurs du nucléaire, 49
- Fruits, consommation de**, 36, 42, 47, 48, 90
(voir aussi Facteurs alimentaires et Protecteurs, agents)
- Fumée de tabac dans l'environnement**, 18, 33, 46, 89–90 (*voir aussi Tabac, Tabagisme passif*)
- Fumonisinés**, 67, 152

-G-

- Gambie**, 6, 19, 68, 138
- Ganciclovir**, 125
- Gastrite**, 111–113, 141 (*voir aussi Cancer de l'estomac*)
- Gastro-intestinal, appareil** (*voir Cancer de l'œsophage, de l'estomac, du côlon-rectum*)
- Gène ATM**, 101–103
- Gène EGFR**, 82–83
- Gène MDM2**, 59, 81, 82
- Gène NBS**, 101
- Gène p21^{WAF1}**, 59, 96
- Gène p53**
 fonction, 101
 interactions avec la PARP, 130
 mutations du 134–137
 base de données, 137
 dans les tumeurs cérébrales, 80–84
 dans les tumeurs cutanées, 95–97
 dans les tumeurs de l'œsophage, 58
 dans les tumeurs du foie, 67, 68, 139
 dans les tumeurs du poumon, 93
 dans les tumeurs du rein, 88
 souris nullizygotes, 131
 polymorphismes, 71, 75
 protéine, 117, 134
- Gène PTEN**, 81–83

Gène *SH2D1A*, 108

Gènes tumoro-suppresseurs (*voir les différents gènes*)

Génomique, instabilité (*voir Instabilité*)

Glioblastome, 85 (*voir Cancer cérébral*)

Gliome, 79–81 (*voir Cancer cérébral*)

Glutathion *S*-transférase, 48, 65, 69, 87, 93

Graisie, 42–43 (*voir aussi Cancer du larynx*)

Grèce, 38

Guam, 9

Guatemala, 9

Guinée, 6

-H-

Helicobacter pylori, 60–64, 110–115, 140

Hépatite B, virus de l' (VHB), 14, 138

et aflatoxines, 65–67, 138

et cancer du foie, 65

étude de vaccination, 138–139

souris transgéniques, 67

Hépatite C, virus de l' (VHC), 14, 138

Hépatocarcinome (*voir Cancer du foie*)

Herbicides, 28, 97

Herpèsvirus humain N° 8, 54

Hexachloroéthane, 23

Hodgkin, maladie de, 54–55

deuxièmes cancers après traitement pour, (*voir aussi Lymphome*)

Hongrie, 91, 94, 155

Hormones, 40–41

4-Hydroxy-1-(3-pyridyl)-1-butanone, 151

All-*trans*-N-(4-Hydroxyphényl) rétinamide, 144

contraception et cancer du col utérin, 21, 74

et cancer du sein, 37, 99–100

Hydrazine, 20

Hydroxyurée, 26

Hyperméthylation, 129

Hypopharynx, 94 (*voir aussi Facteurs*

alimentaires et Cancer du larynx)

-I-

IARC Handbooks of Cancer Prevention, 143–145, 157

IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 20–27, 156, 160

IARCPress, 156

IARCTools, logiciel, 5

Immunodéficience acquise, Syndrome d' (*voir Virus de l'immunodéficience humaine, voir aussi Afrique*)

Implants, 23–24

alliages, 23, 24

Incidence du cancer, 10

Afrique, 15

cancer de l'enfant, 16–18

dans les populations migrantes, 16

Europe, 10

fardeau mondial, 13

projections, 155

tendances, 12–13, 79, 155

(*voir aussi les différentes localisations*)

Inde,

cancer de la cavité buccale, 94, 142, 149

cancer de la vésicule biliaire, 99

cancer du col utérin, 71, 147–148

cancer du poumon, 90–92

cancers professionnels, 92

chimio-prévention, 142–143

consommation de tabac, 45–46

dépistage du cancer, 147–149

deuxièmes cancers, 56

incidence du cancer, 12, 13

registres du cancer, 7

survie des cancéreux, 18–19

Industrie (*voir Expositions professionnelles*)

Infections (*voir les différents agents infectieux*)

pourcentage des cancers imputables aux

infections, 14

Inflammations, 110–112

Informatique, 169

et registres du cancer, 4–5

Instabilité génomique, 129–131

Insuline, 40

Interactions gènes-virus, 55

Intercellulaire, communication, 119–127

Interleukine 8, 110

International Association of Cancer Registries, 1

International Incidence of Childhood Cancer, 1, 157

Internet, 159–160

sites sur la Toile

base de données *p53*, 137

CANCERmondial, 159

Directory of On-going Research in Cancer Prevention, 158–159

IACR, 1

monographies du CIRC, 20

RERC, 3

Intervention, études d',

chimio-prévention, 140, 142–145

hépatite B et cancer du foie, 138–140

Intestin, gros (*voir Cancer du Côlon-rectum*)

Iode, isotopes de l', 50

Ionisants, rayonnements (voir Rayonnements)**Iran**, 8, 58**Irlande**, 32**Israël**, 30, 45, 53, 56–57, 98**Italie**

cancer de l'estomac, 64

cancer de la cavité buccale, 94

cancer de la vessie, 86

cancer du poumon, 93

cours, 2, 166, 167

deuxièmes cancers, 56, 58

étude sur les téléphones portables, 53

études des cancers professionnels, 29, 31, 32, 33

nutrition et cancer, 38, 41, 42

-J-**Japon**, 29, 64, 79**-K-****Kaposi, sarcome de**, 54, 56, 98**Kenya**, 6**-L-****Laboratoires biologiques, travailleurs**, 32 (*voir aussi Expositions professionnelles*)**Laine de roche/laine de laitier**, 29**Lait (produits laitiers)**, 43**Larynx (voir Cancer du larynx)****Légumes, consommation de**, 36, 42, 47, 48, 62, 90 (*voir aussi Facteurs alimentaires*)**Lésions précancéreuses (voir Cancer de l'estomac et Cancer de la cavité buccale)****Leucémie**

après chimiothérapie, 56

après l'accident de Tchernobyl, 51

chez l'enfant, 51

deuxièmes cancers, 56

et rayonnements, 25

et téléphones portables, 52

survie, 19

Leucoplasie, 142**Libye**, 6**d-Limonène**, 23**Lipides, peroxydation des**, 153 (*voir Peroxydation*)**Lituanie**, 49**Logiciels (voir Canreg, EUCAN, EUROCIM, IARCtools)****Lymphome (voir aussi Burkitt, lymphome de, Hodgkin, maladie de)**

après l'accident de Tchernobyl, 51

et cancers lymphohématopoïétiques, 34

en Europe, 98

et herbicides, 28, 97

et VIH, 54

incidence chez l'enfant, 51

syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X, 108

-M-**Malawi**, 6, 12**Mali**, 6, 71**Manipulation des cancérogènes**, 145–146 (*voir Sécurité*)**Manufacture de papier**, 29–30**Maroc**, 46, 71**MDM2 (voir Gène MDM2)****Mécanismes de la cancérogenèse, Service des**, 187**Mécanismes de la cancérogénicité**, 101–137**Médicaments (voir aussi les différents produits)**

anti-cancéreux, 26, 56, 57, 145

anti-convulsivants, 80

antiviraux, 26

Médulloblastome, 83**Mélatamine**, 23**Mélanome**, 32, 33, 35, 57 (*voir aussi Cancer cutané*)

oculaire, 104, 106

Ménadiol, phosphate de, 26**Ménadione**, 26**Méningiome**, 80**Mercure**, 31**Mésothéliome**, 32**Mesure de l'exposition (voir Analyse)****Méthyle tert-butyle éther**, 23**O⁶-Méthylguanine-ADN méthyltransférase**, 93**Mexique**, 77**Microsatellites**, 127–129**Migrants**, 16**Mitochondrial, ADN**, 95–96 (*voir ADN*)**Mitoxantrone**, 26**Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme (voir IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans)****Mono-oxygénase (voir Cytochrome P450)****Monoxyde d'azote**, 114, 116, 117, 132

synthétase du, 110–112, 114–116

Mortalité du cancer

- dans les populations migrantes, 16
- en Europe, 3
- fardeau dans le monde, 13
- imputable au tabagisme, 14
- projections, 3, 155

Mutateur, phénotype (voir Phénotype)**Mutations,**

- connexines, 121–122
- des séquences microsatellitaires, 127
- gène *APC*, 69, 83, 115
- gène *ATM*, 102
- gène *p53*, 134–137
 - base de données, 137
 - dans les tumeurs cérébrales, 81–86
 - dans les tumeurs cutanées, 95–97
 - dans les tumeurs du poumon, 93
 - dans les tumeurs du rein, 88
 - dans les tumeurs œsophagiennes, 58
- gènes du cancer du sein, 104–107

Mycotoxines (voir Aflatoxines, Fumonisines, Ochratoxine A)**Myélome multiple, 33****Myéloperoxydase, 111, 118****-N-****Nasopharynx (voir Cancer du Rhinopharynx)****Neurinome, 52****Neuroblastome chez l'enfant, 17****Neutrons, 25–26****New York University Women's Health Study, 41****Nickel (voir Implants)****Niger, 6****Nigeria, 6, 55, 78, 148****Nimègue, syndrome de, 101, 133****Nitratation, 116, 118****3-Nitrotyrosine, 111, 112, 115, 154****NO (voir Monoxyde d'azote)****Norvège, 29, 32, 53****Nouvelle-Calédonie, 9, 166****Nouvelle-Zélande, 29, 53, 79****Nucléaire, industrie (voir Expositions professionnelles)****Nucléosides chlorés, 118****Nullizygotes, souris (voir Souris)****Nutrition (voir Facteurs alimentaires, Alimentation)****Nutrition et le Cancer, Service d'études sur la, 183****-O-****Obésité, 14–15, 40****Ochratoxine A, 87–88****Œsophage (voir Cancer de l'œsophage)****Oman, 8****Oncogènes (voir Gènes *MDM*, *ras*, *RET* et Gènes tumoro-suppresseurs)*****Opisthorchis viverrini*, 66****Ouganda, 6, 12, 19, 46, 54****-P-*****p21^{WAF1}* (voir Gène *p21^{WAF1}*)*****p53* (voir Gène *p53*)****Pakistan, 8, 12****Panama, 9****Papier et de la pâte à papier, industrie du, 29–30****Papillome humain, virus du (voir Virus)****Paracétamol, 23****Paraguay, 9, 71****Pathologie moléculaire, Service de, 189****Pays-Bas**

- cancer de l'estomac, 64

- cancer de l'œsophage, 64

- études des cancers professionnels, 28, 30, 32

- nutrition et cancer, 37, 40

Peau, cancer de la (voir Cancer cutané)**Pérou, 9, 71, 77****Peroxydation lipidique, 153–154****Peroxynitrite, 110, 115****Personnel du CIRC, 182****Pesticides (voir Herbicides)****Phénacétine, 88****Phénolphtaléine, 26*****o*-Phénylphénol, 23****Phénotype mutateur, 127–129****Philippines,**

- cancer du col utérin, 71–72, 73

- dépistage du cancer du sein, 146

- enregistrement du cancer, 8

- survie des cancéreux, 19

PhIP (voir 2-amino-1-méthyl-6-phénylimidazo[4,5-*b*]-pyridine)**Phytoménadione, 26****PISC (voir Sécurité chimique)****Poisson, 36, 39, 42, 62****Pologne, 29, 91, 93, 94, 155****Poly(ADP-ribose) polymérase, 129–134****Polymères, 23–24**

- Polymorphisme génétique,**
 métabolisme hormonal, 44
 métabolisme xénobiotique, 47–48, 65, 67, 86, 89
 microsatellites, 110
 myéloperoxydase, 111, 118
p53, 59, 71, 75
- Polynésie française,** 9
- Postmarquage,** 152, 153
- Poumon** (*voir Cancer du poumon*)
- Prédisposition génétique,** 15, 103–110
 cancer de l'ovaire, 104–106
 cancer de la prostate, 44
 cancer de la tête et du cou, 109
 cancer de la thyroïde, 108–109
 cancer de la vessie, 86–87
 cancer du sein, 104–107
 cancers liés au tabac, 47
 carcinome rhinopharyngé, 55
 et étude EPIC, 40
 maladie de Hodgkin, 55
 tumeurs cérébrales, 85–86
- Prédispositions génétiques au cancer, Service des,** 188
- Prévalence,**
 cancer, 13
Helicobacter pylori, 62
 Virus du papillome humain, 76
- Prévention du cancer,** 138–149
- Progestatifs,** 21
- Programme de détection précoce** (*voir Dépistage*)
- Prostate, cancer de la** (*voir Cancer de la prostate*)
- Protecteurs, agents** (*voir Anti-oxydants, Chimio-prévention, Vitamines*)
- Protéine Fas,** 60, 85
- Prothèse,** 23–24
- Publications,** 156–160
 du personnel du CIRC, 224–249
 Programme des, 156–160
 sur support électronique, 159
- Publications scientifiques, Série des,** 157

-R-

- Radiofréquences,** 52 (*voir aussi Champs statiques, Très basses fréquences*)
- Rapports internes,** 157–158
- Rapports techniques, Série des,** 157
- Rayons γ ,** 24–25
- Rayons X,** 25–26

Rayonnements

- accident de Tchernobyl, 48–50
 cancer de la thyroïde, 50–51
 cancers imputables aux, 14
 champs électromagnétiques des radiofréquences, 52
 champs électromagnétiques, 52
 et cancer du sein, 24–26, 33
 évaluation du risque, 21, 25–26
 exposition chronique à de faibles niveaux de dose, 49
 ionisants, 25, 48–52
 sensibilité cellulaire aux, 101, 103
 ultraviolets, 95–96
- Rayonnements et cancer, Service d'étude,** 191
- Recherche collective, Accords de** (*voir Accords de Recherche collective*)
- Recherche, Bourses de formation à la** (*voir Bourses*)
- Registres**
 du cancer, 1–13
 Afrique, 5–7
 Asie, 7–8
 Association internationale des, 1
 dans la Communauté européenne, 1–3
 et ordinateurs, 4–5
 formation, 2, 5
 liste, 158
 soutien aux registres dans les pays en développement, 5–9, 138–139
- Rein, tumeurs du,** 15, 20–21, 34, 86 (*voir Cancer du rein*)
- Rétinoïdes,** 142, 144
- Rétinol,** 143–144
- Réunions et ateliers,** 214–219
- République de Corée,** 8, 76–77
- Roumanie,** 91, 93–94
- Royaume-Uni**
 cancer de l'estomac, 60–61
 cancer de l'œsophage, 58
 cancer de la cavité buccale, 94
 étude sur les téléphones portables, 52
 études des cancers professionnels, 27–35
 nutrition et cancer, 35
 tendances du cancer du col utérin, 79
- Russie, Fédération de** (*voir Fédération*)

-S-

- Saccharine,** 23
- Salivaire, glande,** 52
- Sarcome des tissus mous,** 24, 29, 32, 97–98

- Sécurité chimique, Programme international,**
146
- Sécurité dans la manipulation des cancérrogènes,**
145–146
- Sein, cancer du,** 99–100 (*voir* **Cancer du Sein;**
voir aussi **Implants**)
- Sénégal,** 46
- Sexuellement transmissibles, infections, (*voir*
Virus du papillome humain, Virus de
l'immunodéficience humaine)**
- SH2D1A,** 107–108 (*voir* **Gène SH2D1A**)
- SIDA (*voir* **Virus de l'immunodéficience**
humaine)**
- Silice,** 34
- Silicone (Implants mammaires),** 24
- Simazine,** 23
- Singapour,** 8, 19, 79
- Sinus nasal,** 33 (*voir* **Cancer du sinus**)
- Slovaquie,** 48, 51, 79, 91, 94, 155
- Slovénie,** 31, 79
- Soudan,** 94
- Souris nullizygotes,** 107, 115, 130, 153
- Souris transgéniques,** 67, 69, 122, 130, 134
- Spectrométrie de masse,** 150
- Sphingolipides,** 67, 152
- Statut socio-économique et cancer,** 61
- Stress oxydatif,** 63, 110–119
- Styrène,** 35 (*voir aussi* **Caoutchouc, Leucémie,**
Lymphome)
- Suède**
cancer du poumon, 93
étude sur les téléphones portables, 52
études des cancers professionnels, 28–30
nutrition et cancer, 36, 40, 119
tendances du cancer du col utérin, 79
- Suisse,** 49, 57, 64
- Superoxyde-dismutase,** 48, 112, 113
- Survie des cancéreux,** 13, 18, 19
- Swaziland,** 6
- Syndrome lymphoprolifératif lié au**
chromosome X (XLP), 107
- Système informatique pour les registres du**
cancer (*voir* **CANREG)**
- T-**
- Tabac,** 44–48
cancers imputables au tabac, 14
chez les adolescents, 45
cigares, 90–91
consommation en Afrique, 46
consommation en France, 45
consommation en Inde, 45–46
et cancer de l'estomac, 64
et cancer de l'œsophage, 58
et cancer de la cavité buccale, 94
et cancer de la tête et du cou, 109
et cancer de la vessie, 67
et cancer du larynx, 94
et cancer du poumon, 89–93, 155
et cancer du rein, 88
et prédisposition individuelle au cancer, 47, 93
et stress oxydatif, 116
mesure de l'exposition, 151
mesures anti-tabac, 45
non fumé, 46
pipe, 90–91
polymorphisme du métabolisme des
cancérrogènes, 48, 88, 93
tabagisme et lésions de l'ADN, 88
tabagisme passif, 18, 33, 46, 89–90, 93
- Tabagisme (*voir* **Tabac**)**
- Tabagisme passif (*voir* **Tabac**)**
- Tamoxifène,** 57
- Tanzanie,** 6
- TCDD (*voir* **Dioxine**)**
- Tchèque, République,** 155
- Tchernobyl, accident de,** 49–52
- Télangiectasie oculaire,** 103
- Téломérase,** 96
- Téniposide,** 26
- Tendances du cancer,** 12, 79, 155
- Testicule, cancer du (*voir* **Cancer du testicule**)**
- Tête et du cou, cancer de la,** 52, 93–95, 109
- Thaïlande,**
cancer de l'estomac, 64
cancer de l'œsophage, 58
cancer du col utérin, 71
cancer du foie, 65–66
cancer du poumon, 89
cours, 168
enregistrement du cancer, 8
incidence du cancer, 12
prévalence du VPH, 76–77
survie des cancéreux, 19
- Thyroïde, cancer de la (*voir* **Cancer de la**
thyroïde)**
- Tissus mous (*voir* **Sarcome des tissus mous**)**
- Titane, dioxyde de,** 35
- Tocophérols,** 39, 41, 119
- Transgéniques, souris (*voir* **Souris**)**
- Travailleurs (*voir* **Expositions professionnelles**)**
- Très basses fréquences,** 52 (*voir aussi*
Radiofréquences, Champs statiques)

Trinité, 9

Trisomie, 17

Tunisie, 7, 46

Turquie, 8, 12

-U-

Ukraine, 31, 50

Ultraviolets, rayonnements (*voir*
Rayonnements)

Union européenne,
«L'Europe contre le Cancer», 2
«Biomed», 32, 57

Uruguay, 92

-V-

Vaccination, 138–140, 141–142

Vaccins

anti-hépatite B, 138

anti-VPH, 141

Vanuatu, 9

Vapeurs d'asphalte (*voir* Asphalte)

Vapeurs de bitume (*voir* Bitume)

Venezuela, 61, 112, 140

Vésicule biliaire, 15, 99

Vessie, Cancer de la (*voir* Cancer de la vessie et
Cancer des voies urinaires)

Viande, consommation de, 36, 62, 92 (*voir aussi*
Facteurs alimentaires et Expositions
professionnelles)

Viet Nam, 8, 12, 19, 64, 76, 97

Vinyle, chlorure de, 31, 153

Virus, 53–55 (*voir aussi les différents virus*)

Virus de l'immunodéficience humaine, 6, 26, 54,
55

Virus du papillome humain

et cancer de l'œsophage, 59

et cancer de la cavité buccale, 94–95

et cancer du col utérin, 69–79, 147

et cancer du larynx, 93

prévalence, 70, 72, 147

types, 73

vaccination, 141

Virus Herpès Simplex, 72

Visite, chercheurs en, 162, 194–197

Vitamines, 80

A, 143–144

C (acide ascorbique), 114, 141

E (α-tocophérol), 114, 141

K, 26

Voies urinaires (*voir* Cancer des voies urinaires)

-X-

**X, syndrome lymphoprolifératif lié au
chromosome (XLP) (*voir* Syndrome)**

Xeroderma pigmentosum, 85

Xénobiotiques (*voir* Polymorphismes)

-Y-

Yémen, 8

-Z-

Zalcitabine, 26

Zidovudine, 26

Zimbabwe, 7, 12, 19, 54

Zinc, 134