

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ



CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE
SUR LE CANCER

RAPPORT ANNUEL

1980

CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER
LYON

1980

ISBN 92 8 322080 3

IMPRIMÉ EN SUISSE

Centre international de Recherche sur le Cancer
150, cours Albert-Thomas
69372 Lyon Cedex 2, France

TABLE DES MATIÈRES

Personnel du CIRC	3
Introduction	11
Division de l'Epidémiologie et de la Biostatistique	17
Epidémiologie descriptive	18
Epidémiologie analytique	25
Surveillance des aspects de l'environnement liés au cancer humain (SEARCH)	48
Biostatistique	51
Division des Cancérogènes de l'Environnement	57
Extraction et coordination des données de cancérogénicité	59
Mécanismes de la cancérogénèse	71
Cancérogènes de l'environnement et facteurs d'hôte et analyse des cancérogènes de l'environnement	110
Programme de Formation à la Recherche et de Liaisons extérieures	152
Annexe 1. Etats participants et Représentants à la dix-neuvième session du Conseil de Direction du CIRC, 2-3 mai 1980	162
Annexe 2. Membres du Conseil scientifique à la seizième session, 12-14 février 1980	164
Annexe 3. Accords de recherche conclus par le CIRC avec diverses institutions et en cours d'exécution (juillet 1979-juin 1980)	165
Annexe 4. Spécialistes scientifiques collaborant avec le Centre	172
Annexe 5. Réunions et conférences-ateliers organisées par le CIRC en 1979-1980	181
Annexe 6. Travailleurs scientifiques et personnalités venus en visite au CIRC (juillet 1979-juin 1980)	183
Annexe 7. Conférenciers venus au CIRC (juillet 1979-juin 1980)	195
Annexe 8. Rapports techniques internes, 1979-1980	197
Annexe 9. Travaux publiés ou soumis pour publication par le personnel et les boursiers du CIRC	198

PERSONNEL DU CIRC¹

Bureau du Directeur

Directeur	D ^r J. HIGGINSON
Coordinateur du Programme scientifique	D ^r J.-F. DUPLAN
Assistant d'administration	Mme E. RIVIÈRE
Secrétaires:	Mlle M. MACWILLIAMS Mme A. RIVOIRE

Programme de Formation à la Recherche et de Liaisons extérieures

Chef du programme	D ^r W. DAVIS
Bibliothécaire	Mme A. NAGY-TIBORCZ
Assistant d'administration	Mlle M. DELORME
Assistant de bibliothèque	Mme L. OSSETIAN
Commis technicien	Mme M. COUDERT
Analyste de recherche	Mme M. SOULAT
Secrétaires:	Mme C. DÉCHAUX Mlle E. WELTON
Assistant photographe	M. G. MOLLON
Dessinateur	M. J. DÉCHAUX

¹ Au 30 juin 1980

Division de l'Epidémiologie et de la Biostatistique

Directeur	D ^r C. A. LINSELL
Assistant d'administration	Mme A. GESER
Secrétaire	Mlle A. SHANNON

Programme d'Epidémiologie descriptive

Chef du programme	D ^r C. S. MUIR
Spécialiste scientifique	D ^r M. STUKONIS (jusqu'en mars 1980)
Consultant	D ^r W. P. D. LOGAN
Boursier Corvissiano	D ^r GAO YU TONG (jusqu'en mars 1980)
Assistants techniques:	Mme J. NECTOUX Mlle S. WHELAN
Commis technicien	Mme E. DÉMARET
Secrétaires:	Mlle A.-M. CORRE Mme A. ROMANOFF

Programme de Biostatistique

Chef du programme	D ^r N. E. DAY
Statisticiens:	D ^r J. ESTÈVE D ^r J. WAHRENDORF (depuis avril 1980)
Consultant	D ^r N. BRESLOW (jusqu'en juillet 1979)
Analystes programmeurs:	Mlle B. CHARNAY M. X. NGUYEN-DINH
Programmeurs:	Mme M. GONZALEZ (à titre temporaire) M. C. SABAI (jusqu'en avril 1980)
Assistants statisticiens:	Mme A. ARSLAN-RESSICAUD Mlle D. MAGNIN

Secrétaire	Mlle J. HAWKINS
Commis statisticiens:	M. M. JABOULIN Mme B. KAJO-HUBNER

*Programme de Surveillance des Aspects de l'Environnement
liés au Cancer humain*

Chef du programme	D ^r C. AGTHE
Spécialiste scientifique	D ^r A. GESER
Consultant	Professeur P. COLE
Assistant technique	M. Y. NGUYEN-CONG (à titre temporaire depuis le 21 avril 1980)
Secrétaires:	Mlle D. ANSELL Mlle J. LEARMOUNT (jusqu'en mars 1980)

Programme d'Epidémiologie analytique

Chef du programme par intérim	D ^r C. A. LINSELL
Spécialistes scientifiques:	D ^r O. M. JENSEN (jusqu'en mai 1980) D ^r N. MUÑOZ D ^r F. P. PEERS D ^r F. REPETTO (jusqu'en septembre 1979) D ^r R. SARACCI D ^r L. SIMONATO D ^r A. J. TUYNS D ^r D. ZARIDZE
Spécialiste scientifique extérieur	D ^r N. W. CHOI (depuis mars 1980)
Consultant	D ^r O. JOLY
Assistant statisticien	Mme G. GAUTHIER (8 mai-12 juillet 1980)
Secrétaires:	Mme W. FÈVRE-HLAHOLUK Mlle J. HAWKEN Mlle K. PATRICK (depuis mai 1980) Mme C. WALKER (23 octobre 1979- 23 janvier 1980)

Division des Cancérogènes de l'Environnement

Directeur	D ^r L. TOMATIS
Secrétaire	Mme A. PERSONNAZ (jusqu'en juin 1980)

Programme d'Analyse des Cancérogènes de l'Environnement

Chef du programme	D ^r L. GRICIUTE (jusqu'en février 1980)
Chef du programme par intérim	D ^r H. BARTSCH (depuis mars 1980)
Spécialistes scientifiques:	D ^r M. CASTEGNARO D ^r M. FRIESEN M. H. OHSHIMA (depuis novembre 1979) M. G. TOUSSAINT (jusqu'en juin 1980) M. E. A. WALKER (jusqu'en juin 1980)
Techniciens:	M. J.-C. BÉRÉZIAT Mlle M.- C. BOURGADE Mme L. GARREN Mlle J. MICHELON D ^r B. PIGNATELLI
Secrétaires:	Mlle B. BAKER (jusqu'en septembre 1979) Mme M. M. COURCIER Mlle Y. GRANJARD Mme Z. SCHNEIDER

Programme des Cancérogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte

Chef du programme	D ^r H. BARTSCH
Spécialiste scientifique	M. C. MALAVEILLE
Spécialiste scientifique extérieur	Mme N. SABADIE
Boursier de recherche du CIRC	D ^r V. KHUDOLEY (jusqu'en mai 1980)
Techniciens:	M. A. BARBIN Mme G. BRUN Mlle A.-M. CAMUS Mme A. HAUTEFEUILLE
Secrétaires:	Mlle L. KITCHEN (jusqu'en septembre 1979) Mlle C. ROWSON

Programme des Mécanismes de la Cancérogenèse

Chef du programme	D ^r R. MONTESANO
Spécialistes scientifiques:	D ^r J. R. P. CABRAL Mme C. DESGRANGES-BLANC (jusqu'en décembre 1979) Mlle C. DREVON D ^r G. LENOIR D ^r A. LEVIN D ^r A. LIKHACHEV (depuis janvier 1980) Mme L. SAINT-VINCENT (jusqu'en mars 1980) D ^r P. SIZARET D ^r H. YAMASAKI
Consultant	Professeur R. SOHIER
Spécialistes scientifiques extérieurs:	Mlle C. BORDET M. T. OOKA
Boursier de l'OMS	D ^r LU SHIH-HSIN (jusqu'en février 1980)
Techniciens:	Mlle A.-M. AGUELON (depuis avril 1980) Mme M.-C. BERTHELON (jusqu'en décembre 1979) Mlle H. BRÉSIL Mme M. COMBRISON (jusqu'en décembre 1979) Mlle O. DEBLOCK Mme B. EUZÉBY Mme D. GALENDO Mlle C. GALLICE (jusqu'en août 1979) Mlle M. LAVAL Mme M.-F. LAVOUÉ Mme N. LYANDRAT Mlle N. MARTEL Mme G. MARTEL-PLANCHE Mme S. PAULY Mme C. PICCOLI Mme N. ROCHE (jusqu'en décembre 1979) Mme M. VALIÈRE (jusqu'en décembre 1979) Mme M. VUILLAUME
Assistant statisticien	Mlle C. BONNARDEL
Secrétaires:	Mlle P. COLLARD Mlle C. DERIOL Mlle J. MITCHELL
Etudiant diplômé	M. A. CALENDER

Aides de laboratoire:	M. R. DRAY (depuis avril 1980) Mlle M. ESSERTEL M. F. FARIA Mme J. FARINA Mme L. HERNANDEZ Mme E. JOLLY (jusqu'en décembre 1979) Mme M. LANOT Mlle M. MARANHÃO M. J. NOGUEIRA (à titre temporaire) Mme S. VEYRE
-----------------------	--

Programme d'Extraction et de Coordination des Données de Cancérogénicité

Chef du programme	M. J. D. WILBOURN
Spécialistes scientifiques:	D ^r R. ALTHOUSE (jusqu'en décembre 1979) Mlle L. HAROUN (depuis juin 1980)
Recherches bibliographiques:	Mme C. PARTENSKY Mme I. PETERSCHMITT
Assistant technique	Mme M.-J. GHESS
Assistant de bibliographie	Mme D. MIETTON
Secrétaires:	Mlle A. BEEVERS (depuis août 1979) Mlle I. LATHBURY (jusqu'en décembre 1979) Mlle J. REYNAUD Mlle J. SMITH

Division de l'Administration et des Finances

Directeurs:	M. W. A. PRICHARD (jusqu'au 30 juin 1980) M. K. SAITA (depuis le 16 juin 1980)
Administrateur (budget et finances)	M. T. MIRZA
Administrateur (finances et comptabilité)	M. G. W. DALSTON
Assistants (finances et comptabilité):	Mme M. CAFFO Mlle M. ROMATIER
Commis (finances et comptabilité):	M. C. AUGROS Mme F. FLORENTIN
Traducteur	M. Y. POLLET

Assistant (personnel)	Mme A. ESCOFFIER
Assistant (documents)	Mme J. NIELSEN-KOLDING
Administrateur (services intérieurs)	M. B. BORGSTRØM
Assistant (administration des bâtiments)	M. E. CATHY
Techniciens (entretien):	M. P. BARBIEUX M. J.-P. BONNEFOND M. G. THOLLY
Assistant (enregistrement et archives)	Mme P. MALINDINE
Commis (enregistrement et archives)	Mme M. GREENLAND
Assistant (fournitures)	Mme J. POPOFF
Commis (fournitures)	Mme A. TROCHARD
Services d'imprimerie:	M. D. GRAIZELY M. D. HORNEZ
Administrateur technique	M. P. CATTAND (jusqu'en septembre 1979)
Secrétaires:	Mme J. BAILLY Mme M.-H. CHARRIER Mme J. MARTINEZ Mme R. SEXTIER
Service de sténodactylographie:	Mme E. BRUSSIEUX Mme O. CAVOURA Mme G. DUPUIS (jusqu'en octobre 1979) Mlle S. GREENHILL Mme D. MARCOU Mme A. ZITOUNI
Autres services:	M. J.-M. AMALFITANO (depuis janvier 1980) M. G. BARBERO M. M. BAZIN M. J. DIKUNDUAKILA (jusqu'en janvier 1980) Mme R. KIBRISLIYAN M. C. MAGNIARD

INTRODUCTION

Comme les années précédentes, le Rapport annuel donne, dans sa première partie, un bref aperçu général des programmes et des objectifs du Centre. Les activités sont ensuite exposées plus en détail dans le rapport de chaque Division.

Observations générales

Outre les études classiques d'épidémiologie descriptive et analytique sur les stimuli cancérigènes, l'épidémiologie peut contribuer à améliorer la connaissance des mécanismes de la cancérogenèse. C'est ainsi qu'on peut inférer d'études sur le terrain d'éventuels mécanismes biologiques qui, s'ils sont compatibles avec les données obtenues en laboratoire, suggéreront peut-être l'arrière-plan biologique de quelques caractéristiques cancérologiques humaines; en outre, sont aujourd'hui mises à notre disposition des techniques plus perfectionnées, qu'on peut employer chez l'homme dans des enquêtes épidémiologiques de grande envergure pour vérifier des hypothèses étiologiques.

La notion d'un stimulus cancérogène spécifique, chimique ou physique, comme cause directe du cancer est bien appréhendée, et elle a fait l'objet d'études approfondies. Mais tous les agents cancérogènes ne déclenchent pas le processus cancérogène et ne sont pas génotoxiques, et l'«initiation» n'est pas toujours d'origine exogène, ni complète. L'idée que la cancérogenèse humaine est polyphasée et que de nombreux facteurs exogènes ou endogènes modulent le développement néoplasique tend à être généralement admise. Au nombre de ces agents modulateurs figurent les facteurs qui influent sur le métabolisme des cancérogènes, leur activation ou leur inactivation, la réparation de l'ADN, la «promotion» et l'inhibition et l'état immunitaire de l'hôte. Sur tous ces points, la recherche fondamentale s'est considérablement développée au cours de la dernière décennie. Nombre de ces facteurs impliquent une interaction entre influences environnementale et génétique. Aussi ne devrait-on pas envisager l'étiologie du cancer seulement sous l'angle d'une substance unique agissant par un mécanisme unique, mais plutôt comme une séquence d'événements où interviennent plusieurs facteurs, dont seuls quelques-uns ont été identifiés et étudiés.

La complexité du processus cancérogène a d'importantes incidences sur la lutte anticancéreuse et les stratégies de la recherche. Elle souligne les difficultés biologiques intrinsèques de l'extrapolation quantitative à l'homme du risque cancérogène à partir de l'animal ou de modèles *in vitro*, alors que les variables non mesurées sont si nombreuses et que l'on ignore le degré d'exposition des cellules cibles.

Il en va ainsi, en particulier, dans les études sur les faibles doses d'exposition où le développement, ou l'inhibition, du cancer pourrait dépendre au premier chef de facteurs modulateurs, exogènes et endogènes.

On a suggéré que le rôle de l'alimentation et du comportement dans le développement du cancer humain pourrait s'expliquer en partie par leurs effets sur l'état endocrinien ou la flore intestinale, par exemple. En outre, certains aspects de la sensibilité individuelle sont presque

Fig. 1 Nouveaux membres du Conseil scientifique



Professeur G. Della Porta
1980-1983



Professeur A. Georgii
1980-1983



Professeur B. Gustafsson
1980-1983

certainement liés à des différences d'activation métabolique des cancérogènes — contrôle environnemental ou héréditaire de l'induction enzymatique et modifications de la cancérogenèse dans sa dernière phase, par exemple. Il se pourrait donc qu'on puisse prévenir le cancer en intervenant dans un mécanisme cancérogène autrement que par l'élimination d'un « initiateur » déterminé. Chez l'homme, une telle approche supposerait des changements de divers aspects du mode de vie, et une chimioprévention. On a des raisons de croire que certains contraceptifs inhibent les cancers de l'endomètre et de l'ovaire. Le Centre a organisé plusieurs programmes et conférences-ateliers en vue d'élucider quelques-uns de ces problèmes biologiques qui se posent lorsqu'on cherche à définir plus objectivement le « mode de vie ».

Dans les études épidémiologiques, on s'est rarement attaché, en évaluant la cancérogénicité de substances chimiques particulières, à faire une distinction entre « promoteurs » et « initiateurs », et la série des *Monographies du CIRC* sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques ne s'y est pas davantage efforcée. Cette lacune est essentiellement imputable aux problèmes rencontrés lorsqu'on étudie les mécanismes par lesquels certains facteurs se trouvent être associés à un risque accru de cancer humain. Les répercussions sur le plan de la santé publique expliquent également qu'on n'ait pas tenté de faire cette distinction. La lutte contre les « promoteurs » peut nécessiter des stratégies de santé publique très différentes de celle contre les « initiateurs », car les premiers peuvent comprendre des agents très divers mettant en œuvre des mécanismes très dissemblables. Quoi qu'il en soit, la récente controverse sur les mécanismes intervenant dans l'activité cancérogène attribuée aux hormones et aux édulcorants artificiels montre bien la nécessité d'approfondir l'examen de cette distinction.

Le cancer comme problème socio-économique

L'association entre le tableau du cancer et l'échelle sociale est reconnue depuis plus de 40 ans, mais cette observation suscite aujourd'hui un renouveau d'intérêt. L'importance de cet effet social est bien plus grande que ne l'impliquent de simples différences d'exposition à des cancérogènes particuliers. Il est clair aujourd'hui que le niveau social est associé à maints aspects du mode de vie et à des habitudes culturelles connexes, et pas seulement à des expositions professionnelles généralement reconnues. Ces données traduisent d'importantes variations biologiques et métaboliques entre les groupes sociaux — variations qui contribueraient très probablement à expliquer certaines différences, dans le tableau du cancer, entre des groupes socio-économiques qui, à d'autres égards, peuvent être assez semblables. Ces mêmes données lancent un immense défi intellectuel au cancérologue et à l'épidémiologiste, pour des raisons tant scientifiques que sociologiques. Mais elles soulignent aussi les grandes difficultés d'une stratégie préventive sur le plan de la santé publique. Elles conduisent cependant à penser qu'un mode de vie sain, visant à réduire le risque de cancer, le serait également pour combattre d'autres maladies.

Possibilités de modifications du mode de vie

On a autrefois présumé que la population générale ne serait pas disposée à adopter des modes de vie profondément modifiés. Mais il apparaît de plus en plus que le public changera ses habitudes s'il est convaincu que cette modification sera bénéfique à sa santé; ce que montre l'évolution très considérable de la consommation de cigarettes dans certains groupes de population de maints pays, et la réduction de 50%, depuis 1963, de l'apport de graisses saturées, par exemple, signalée aux Etats-Unis. Cette diminution de la consommation de graisses saturées est due, pour une large part, aux progrès des recherches sur les maladies cardio-vasculaires et aux recommandations que les cardiologues ont ainsi été amenés à faire en matière d'alimentation.

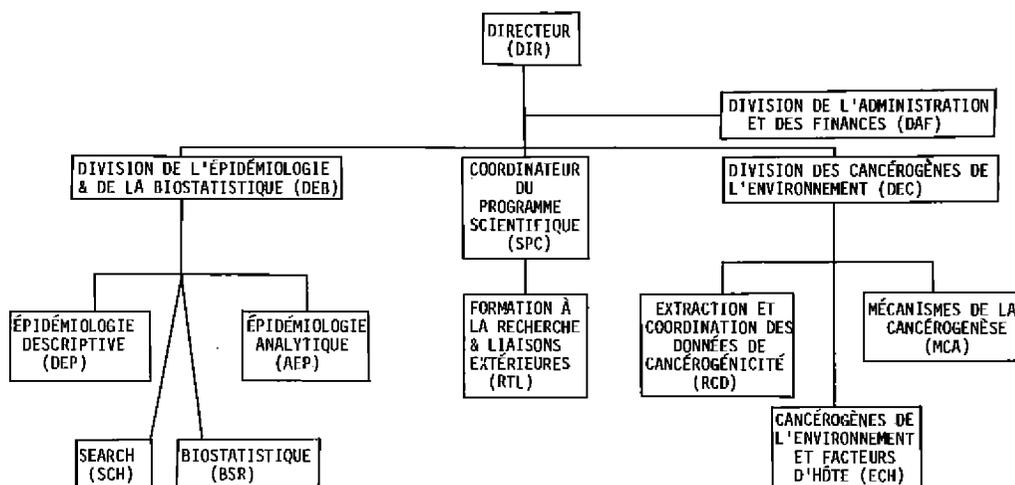


Fig. 2 Structure du Centre

Les cancérologues se sont, malheureusement, avérés bien plus conservateurs dans ce domaine de recherche. L'étude des maladies malignes est toutefois très complexe et il n'existe présentement pas de solution simple à cet égard. Les recherches nécessitant de vastes études de population ont souvent pâti de l'insuffisance des techniques, mais on peut aujourd'hui mesurer de très faibles concentrations des cancérogènes et de leurs métabolites dans l'organisme, de même que dans les aliments et le milieu ambiant. Ont été également élaborées des techniques qui permettent d'étudier les variations du métabolisme des cancérogènes et les substances chimiques dans les tissus humains et animaux moyennant différentes conditions; certains tests de mutagénicité peuvent être précieux en la matière. Les facteurs du mode de vie, dont l'étude n'était autrefois considérée que comme une possibilité théorique, peuvent donc s'avérer aujourd'hui biochimiquement mesurables.

Plusieurs hypothèses ont déjà été formulées, qu'on pourrait vérifier par des recherches méthodiques et intensives, bien que parfois fastidieuses, dans différents environnements. Ces études devraient permettre de mieux connaître les mécanismes de l'extrapolation du risque à partir de modèles *in vivo* ou *in vitro*, mais aussi d'exprimer les facteurs du mode de vie en termes de physiologie humaine. C'est dans cette perspective que le Centre s'emploie à élaborer un programme conjoint de recherches épidémiologiques et en laboratoire afin d'aborder de manière plus systématique l'étude de ces facteurs, à laquelle il semble exceptionnellement apte.

Organisation

Depuis sa création, le CIRC a consacré l'essentiel de ses ressources à des études pluridisciplinaires de cancérogénèse environnementale, comportant des recherches en laboratoire et sur le terrain. L'intégration des diverses disciplines dans les programmes de recherche et la collaboration d'instituts et de laboratoires extérieurs aux activités, se sont accomplies de manière pragmatique au fur et à mesure du développement des programmes. Le programme scientifique du Centre a progressivement revêtu trois aspects principaux:

1. établissement et exécution de programmes de recherche particuliers;
2. évaluation scientifique des données existantes;
3. enseignement et information.

Ces trois aspects répondent aux objectifs du CIRC, qui sont à la fois d'assurer un service et d'être un instrument international de recherche. Ils ont, en outre, permis d'effectuer des études pluridisciplinaires de cancérogenèse environnementale. Les projets du Centre ne visent pas seulement l'étiologie du cancer humain en elle-même, mais aussi des problèmes pratiques de prévention, moyennant, par exemple, l'évaluation de pesticides et de produits industriels et pharmaceutiques qui préoccupent tous les pays, industrialisés ou en développement.

Afin de rendre l'exécution du programme plus efficace, il a été décidé d'apporter certaines modifications aux anciennes structures «par service», qui sont maintenant regroupées comme suit:

- programmes concernant l'épidémiologie et la biostatistique
- recherches en laboratoire servant à compléter et à équilibrer les programmes d'épidémiologie, et
- recherche, enseignement et information en général.

Cette restructuration ne modifie pas fondamentalement les activités du Centre; elle n'est qu'une mesure administrative destinée à faciliter l'exécution et la coordination des programmes pluridisciplinaires. On trouvera le nouvel organigramme à la figure 2.

Tableau 1. Recettes et dépenses pour 1980^a

	Montant (US \$)	% du total
Recettes		
Budget statutaire	7 104 000	77,41
Recettes extra-budgétaires	2 073 000	22,59
	<u>9 177 000</u>	<u>100,—</u>
Dépenses		
<i>Activités intérieures</i>		
Personnel scientifique du Siège	3 137 000	34,18
Personnel administratif et services intérieurs	1 322 000	14,41
Administration des bâtiments	785 000	8,55
Recherches en laboratoire (fournitures et traitements du personnel)	1 141 000	12,43
Programme de publications et d'information	598 000	6,52
Autres dépenses (traitement de l'information, bibliothèque, réunions statutaires et scientifiques)	518 000	5,64
Total	<u>7 501 000</u>	<u>81,73</u>
<i>Activités extérieures</i>		
Recherches contractuelles et collectives	1 147 000	12,50
Bourses d'études	356 000	3,88
Voyages en mission	173 000	1,89
Total	<u>1 676 000</u>	<u>18,27</u>
Total général	<u>9 177 000</u>	<u>100,—</u>

^a Tous les chiffres cités sont des prévisions. Les indications concernant les recettes et les dépenses au titre du budget statutaire sont celles qui figurent dans le budget approuvé (GC/18/3) amendé, alors que les chiffres extra-budgétaires reposent sur les informations disponibles en septembre.

Financement

En 1980, les recettes du Centre se sont élevées à US \$9 177 000. Sur ce total US \$7 104 000 représentaient les contributions des Etats participants et US \$2 073 000 étaient procurés par des subventions et des contrats. La répartition détaillée est indiquée au tableau 1.

Personnel

En juin 1980, l'effectif du Centre, qui était de 150 personnes, comprenait 38 spécialistes scientifiques, 54 techniciens et 58 membres des services administratifs et de secrétariat. Treize spécialistes scientifiques extérieurs, consultants et boursiers ont contribué aux recherches du CIRC au cours de l'année.

Plusieurs changements ont affecté le personnel scientifique au cours des douze derniers mois. Le D^r Laima Gričiute, Chef du service des Cancérogènes de l'Environnement, a quitté le Centre au terme de six années. Trois épidémiologistes sont partis: le D^r O. M. Jensen, le D^r F. Repetto et le D^r M. Stukonis. La Division des Cancérogènes de l'Environnement a aussi enregistré plusieurs départs: D^r R. Althouse, Mme C. Desgranges-Blanc, Mme L. Saint-Vincent, M. G. Toussaint et M. E. A. Walker.

M. W. A. Prichard, Directeur de la Division de l'Administration et des Finances, a pris sa retraite. Il a été remplacé par M. Keiji Saita, précédemment Directeur du Programme de Soutien, au Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique.

DIVISION DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE ET DE LA BIostatISTIQUE

D^r C. A. LINSSELL (Directeur)

1. INTRODUCTION

Après la réorganisation du Centre en deux grandes Divisions, les programmes d'épidémiologie et de biostatistique ont été répartis entre quatre secteurs : Epidémiologie descriptive, Epidémiologie analytique, Surveillance des Aspects de l'Environnement liés au Cancer humain (SEARCH) et Biostatistique. Une nette séparation entre les différents aspects de l'épidémiologie moderne et de la biostatistique peut être difficile à justifier dans la pratique, mais pour la gestion au jour le jour de la Division, délimiter des secteurs de programme est nécessaire. Le regroupement des moyens d'investigation du Centre avait essentiellement pour but d'assurer une coordination des programmes au sein des disciplines et de développer les échanges interdisciplinaires entre activités sur le terrain et recherches en laboratoire.

Les scientifiques qui se livrent à des recherches épidémiologiques émanent de plusieurs disciplines : médecine clinique, administration de la santé publique, anatomopathologie et biostatistique, et tous ont un rôle à jouer pour assurer le succès des activités sur le terrain. La Division a la chance de posséder un personnel formé à diverses disciplines fondamentales, et la réorganisation actuelle devrait permettre de tirer un plein parti de leurs compétences, pour établir sur le terrain des programmes interdisciplinaires ayant accès aux laboratoires du Centre à Lyon. Lorsqu'on ne pourra effectuer au CIRC les recherches en laboratoire nécessitées par les activités sur le terrain, celles-ci seront conduites avec le concours de laboratoires nationaux appropriés.

Les épidémiologistes du Centre ont récemment étudié le concept aujourd'hui connu sous le nom de programme SEARCH. Ce programme vise essentiellement à promouvoir une mise en corrélation systématique des ressources du Centre en matière d'épidémiologie descriptive avec les séries de données environnementales collectées, et à stimuler des études de cas et de témoins à l'échelle internationale, en mettant l'accent sur les facteurs du mode de vie susceptibles d'être associés au risque de cancer. Afin de faciliter la mise en corrélation des données sur la fréquence du cancer et sur les facteurs d'environnement et du mode de vie, on a élaboré un programme élargi d'épidémiologie descriptive que le Conseil scientifique du Centre a examiné à sa 16^e session. Les postes et crédits nécessaires ont été obtenus, et une collaboration active s'est instaurée avec l'unité de la Diffusion des Renseignements statistiques de l'OMS. Les études d'épidémiologie analytique présentement conduites par le Centre seront intégrées au programme SEARCH en temps opportun, et, comme il est expliqué ci-après dans la section relative à ce programme, on a organisé dans plusieurs centres des études de cas et de témoins sur certains cancers. Le programme SEARCH ne compromettra pas les projets actuels ou futurs du programme d'épidémiologie analytique, car on prévoit que son financement sera principalement assuré par d'autres moyens que le budget ordinaire du Centre.

La série des *Monographies* du CIRC, qui traitait de cancérogènes chimiques particuliers, examine aussi maintenant les risques individuellement associés à des industries ou à des procédés industriels. Pour ce faire, on devra resserrer les liens entre le programme de la Division qui s'occupe du cancer professionnel et le programme de monographies de la Division des Cancérogènes de l'Environnement.

L'étude des risques professionnels dans l'industrie des fibres minérales artificielles abordant sa phase finale, on devra engager prochainement des discussions sur les futures activités du Centre en la matière. Ce programme, qui a examiné les risques dans plusieurs pays, plutôt que dans une seule entreprise ou un seul pays, a mis en évidence que le Centre peut aisément obtenir acceptation et crédibilité lorsqu'il traite un problème névralgique sur le plan sanitaire et économique.

Le mode de financement des centres de recherche du CIRC a été modifié, et l'on se limitera à l'avenir au soutien de programmes déterminés. Certains grands programmes d'épidémiologie analytique touchent à leur fin, ceux notamment qui concernent le cancer œsophagien en Iran, ainsi que le lymphome de Burkitt et le cancer du foie en Afrique. L'exécution de certains de leurs éléments se poursuit dans d'autres régions géographiques, en Extrême-Orient par exemple.

2. ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE (D^r C. S. Muir)

Le programme d'épidémiologie descriptive a pour but de dresser la carte de la fréquence du cancer dans le monde et d'améliorer la comparabilité des données d'incidence. L'existence de variations du risque de cancer selon les populations facilite l'élaboration et la vérification d'hypothèses étiologiques, par le Centre et d'autres organismes^{1,2}.

2.1 *Programme élargi*

Comme on l'a déjà indiqué, un programme élargi d'épidémiologie descriptive a été élaboré et soumis à un examen approfondi, au sein de la Division et à la 16^e session du Conseil scientifique. Ce programme englobe toutes les ressources disponibles en matière de données de morbidité et de mortalité. Il met l'accent sur l'obtention des données au niveau régional ou provincial, afin qu'on puisse établir des corrélations ou organiser des études de cohortes à l'aide de populations bien définies pouvant atteindre un million d'individus. Plusieurs registres du cancer ont déjà un certain nombre d'années d'existence et l'on recueille des données de mortalité depuis maintes décennies; aussi devrait-on pouvoir étudier l'évolution dans le temps et instituer des études de cohortes dans les populations choisies.

¹ Muir, C. S. & Nectoux, J. (1980) In: Fraumeni, J. F. & Schottenfeld, P., eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, New York, Plenum (sous presse).

² Day, N. E. (1980) In: Symington, T. & Carter, R. L., eds, *Scientific Foundations of Oncology, Supplement*, Londres, Heinemann Medical Books (sous presse).

2.2 Registres du cancer

a) Association internationale des Registres du Cancer (AIRC) (D^r C. S. Muir et Mlle S. Whelan)

Le Centre fait toujours office de secrétariat pour les travaux de l'Association (RA/73/016). Le nombre des membres a été porté à 110 en 1980 avec l'admission de trois registres ayant droit de vote — Louisiane, Etats-Unis d'Amérique (D^r E. T. Krementz); Utah, Etats-Unis d'Amérique (D^r J. L. Lyon) et Hawaii, Etats-Unis d'Amérique (D^r W. Rellahan); l'affiliation de trois registres non votants — Arkansas, Etats-Unis d'Amérique (D^r Ruth Steinkamp); Atlanta, Etats-Unis d'Amérique (D^r Margaret Child) et Columbia-Presbyterian Medical Centre, New York, Etats-Unis d'Amérique (D^r Mary McCrea Curnen); et celle de trois membres non votants s'intéressant à l'enregistrement du cancer — Professeur Bruce Armstrong, National Health and Medical Research Council, Unit of Epidemiology and Preventive Medicine, Perth, Australie-Occidentale; D^r A. Vloemans, Ministère de la Santé des Pays-Bas, et D^r T. Watts, Hôpital d'Enseignement universitaire, Lusaka, Zambie.

L'Association a organisé une réunion scientifique d'une durée de deux jours à Oslo, Norvège, en août 1980, sur le thème «Calcul des taux pour des groupes définis — appariement du numérateur et du dénominateur». Les participants ont examiné les problèmes que posent les différences entre zones urbaines et rurales, les petites régions géographiques, la profession, la classe sociale, les groupes ethniques ou religieux et les migrants. On se propose de tenir une autre réunion de l'Association (sur l'enregistrement du cancer et les systèmes de données concernant les malades) avant le 13^e Congrès de l'UICC qui doit avoir lieu à Seattle en 1982.

L'AIRC et le Centre collaborent à la préparation du volume IV de *Cancer Incidence in Five Continents* (voir la section 2.3 ci-après) et à une révision de la monographie sur l'*Enregistrement du cancer et ses techniques*³. Une étude descriptive collective du mélanome malin est en projet.

L'élection des membres du bureau de l'Association, en novembre 1979, a donné les résultats ci-après: Professeur P. Correa, Louisiane, Etats-Unis d'Amérique, Président; Professeur E. Saxén, Registre finlandais du cancer, Secrétaire général; Professeur Ed. 'B. Attah, Nigeria; D^r Joyce Ford, Australie; D^r I. Fujimoto, Japon; Professeur G. Riottton, Suisse; D^r J. Staszewski, Pologne; D^r E. A. Clarke, Canada; D^r J. Young, Etats-Unis d'Amérique; D^r A. P. Mirra, Brésil, représentants régionaux.

Registres soutenus par les programmes du Centre

b) Registre du Cancer de la mer Caspienne (voir la section 3.4 d) ci-après)

c) Registre du Cancer de Singapour (RA/76/009) (Professeur K. Shanmugaratnam, Mme A. Arslan et D^r N. E. Day)

Le Registre du Cancer de Singapour, créé en 1968, a poursuivi ses activités en 1980. Les données d'incidence dans les trois principaux groupes ethniques — Chinois, Malais et Indiens — au cours de la période 1973-1977 ont été soumises pour publication dans le volume IV de *Cancer*

³ MacLennan, R., Muir, C. S., Steinitz, R. & Winkler, A. (1977) *Cancer Registration and its Techniques* (CIRC, Publication scientifique, N° 25), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

Incidence in Five Continents. Une monographie exposant les résultats des 10 premières années d'enregistrement (1968-1977) est en préparation. Les analyses ont mis en relief des différences selon le groupe dialectal chinois et le lieu de naissance, et l'on a examiné l'évolution de l'incidence au cours de cette période.

d) *Enregistrement du cancer dans les pays «de langue latine»* (D^r A. J. Tuyns et Mme J. Nectoux)

Le groupe d'étude sur l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays «de langue latine» a tenu sa cinquième réunion les 15 et 16 mai 1980 à Viana do Castelo (Portugal), où le D^r J. M. de Carvalho dirige un registre qui couvre la partie septentrionale du pays.

La conférence inaugurale, «Les registres du cancer vus par un homme de la santé publique», a été prononcée par le D^r J. J. Viñes, Sous-Directeur général, Département de Médecine préventive et de Santé communautaire, Institut national de la Santé, Madrid, Espagne. Les 22 communications présentées traitaient des sujets suivants: cancer de la peau (coordinateur: D^r A. Zubiri, Registre du Cancer de Saragosse, Espagne), cancers stomacal et colo-rectal (D^r D. Serrao, Registre du Cancer de Porto, Portugal), cancers des enfants (D^r G. Pastore, Registre du Cancer de Turin, Italie) et facteurs nutritionnels dans les cancers des voies digestives (D^r J. Faivre, Registre des Tumeurs de Dijon, France).

e) *Avis donnés aux registres du cancer et autres organismes*

La publication de la monographie sur l'*Enregistrement du cancer et ses techniques* (voir la section 2.2 a) ci-dessus) a permis de répondre plus promptement à un grand nombre de questions sur l'enregistrement. Bien des demandes, cependant, émanent de personnes — dans les pays en développement en particulier — qui n'ont pas suffisamment réfléchi aux objectifs de leur futur registre.

Algérie: Le Centre a donné des avis pour l'analyse des données sur la fréquence relative du cancer du rhinopharynx recueillies en Algérie occidentale par Mme Fouzia Medjahed, Oran.

La documentation collectée en Algérie par le Professeur A. Yaker et le D^r N. Dekkar a maintenant été publiée dans sa totalité⁴.

France: D'étroits contacts ont été maintenus avec les registres du cancer fonctionnant dans les départements du Bas-Rhin, du Calvados, de la Côte-d'Or, du Doubs et de l'Isère.

Un nouveau «Service», qui s'occupe de mesurer la mortalité et la morbidité cancéreuses en France, a été créé à l'Institut national de la Santé et de la Recherche médicale (INSERM). Le D^r J.-F. Duplan préside le «Comité de Surveillance», dont le D^r A. J. Tuyns fait partie.

Le D^r Muir a assisté à la réunion du conseil d'administration du Registre bourguignon des Tumeurs digestives, et le D^r Tuyns à celle du conseil d'administration du Registre des Tumeurs de l'Isère. Le D^r Tuyns continue d'exercer les fonctions de conseiller auprès du Registre des Tumeurs des Voies digestives créé à Caen, Calvados.

Le Centre a fourni des informations au D^r Goldschmidt, Strasbourg, sur les tumeurs de Grawitz et autres cancers des voies urinaires.

⁴ Yaker, A. & Dekkar, N. (1980) *Profil de la morbidité cancéreuse en Algérie 1966-1975*. Alger Editions, S.N.G.D., pp. 1-136.

Libéria: Du 4 au 8 février, le D^r A. Sobo a fait une visite au Centre, où il a exposé les résultats du Registre du Cancer du Libéria. Des dispositions ont été prises pour envoyer Mme E. V. Benjamin, responsable du registre, au Tayside Regional Registry, Ecosse (D^r L. Cameron), aux fins de perfectionnement.

Royaume-Uni: Le Centre a renseigné le D^r L. G. Morgan, Clydach, Swansea, sur l'existence de données de mortalité dans la région de Bordeaux, à propos de la pulvérisation dans les vignobles de sulfate de cuivre contaminé par l'arsenic.

Suisse: L'Association suisse des Registres du Cancer a maintenant rassemblé les données de cinq registres pour les années 1974 à 1976, et le D^r A. J. Tuyns a collaboré à l'analyse des premiers résultats. Le groupe consultatif scientifique de l'Association va maintenant préparer à partir de ces données un document résumant les principales constatations.

f) *Fréquence relative*

Depuis sa création, le Centre encourage les anatomopathologistes et autres chercheurs qui recueillent des données de fréquence relative à exploiter cette documentation, en leur offrant ses conseils sur les méthodes d'analyse ou pour la présentation des données à publier. Dans le cadre d'un programme élargi d'épidémiologie descriptive, on envisage maintenant de rechercher méthodiquement ce genre d'informations dans les régions du monde où l'on ne semble pas devoir disposer avant un certain temps de données sur l'incidence du cancer, ni sur la mortalité par la maladie. Les informations reçues seraient mémorisées au Centre de manière uniforme et, une fois accumulée une documentation suffisante, on publierait une monographie contenant les renseignements de base avec un commentaire approprié. Le D^r E. P. van der Esch, de l'Institut du Cancer des Pays-Bas, Amsterdam, a fait office de conseiller pour ce projet.

g) *Tumeurs multiples* (Mme J. Nectoux)

Le codage des tumeurs multiples, synchrones ou métachrones, pose maints problèmes aux registres du cancer. Avec la prolongation de la survie et l'apparition éventuelle de nouvelles tumeurs, après une chimiothérapie par des agents potentiellement cancérigènes, la question prend une importance accrue. Dans un premier temps, on a créé un petit groupe de travail pour cerner le problème et examiner les plans de codage existants (D^r P. Schaffer, Registre des Tumeurs du Bas-Rhin, Strasbourg; D^r L. Raymond, Registre genevois des Tumeurs, Genève).

h) *Evolution du cancer dans le temps*

Plusieurs membres du personnel du Centre ont été priés de participer aux travaux, ou de présider des séances, d'un symposium sur l'évolution du cancer dans le temps, organisé par l'Association norvégienne contre le Cancer et qui s'est tenu à Oslo au début d'août 1980. Au nombre des communications présentées figuraient une évaluation générale du rôle de l'évolution dans le temps dans la détermination de l'étiologie du cancer⁵, un aperçu de l'évolution du mélanome malin de la peau⁶, une analyse comparative des tendances des cancers du larynx et du

⁵ Muir, C. S. In: Magnus, K., ed., *Time Trends in Cancer*, New York, Hemisphere (sous presse).

⁶ Muir, C. S. & Nectoux, J. In: Magnus, K., ed., *Time Trends in Cancer*, New York, Hemisphere (sous presse).

poumon⁷, et une étude de l'influence de l'évolution dans le temps, de l'effet de cohorte et du vieillissement sur l'incidence du cancer⁸.

i) Revues

Des études sur la pathologie géographique des cancers des voies digestives et sur l'épidémiologie du cancer du sein ont maintenant été publiées^{9,10}; est aussi parue une revue générale de l'évolution du cancer dans le temps en France¹¹.

j) Cancer du rein

Le Centre a préparé une étude sur la distribution géographique et les facteurs étiologiques du cancer du rein¹². Il est probable que plus de la moitié des tumeurs du parenchyme rénal et du bassinet sont associées chez l'homme à l'usage du tabac. L'incidence extraordinairement élevée de tumeurs du bassinet qu'on observe dans des régions localisées de Bulgarie et de Yougoslavie, tumeurs souvent associées à la néphropathie dite balkanique, demeure inexpiquée, malgré certains indices expérimentaux d'un éventuel rôle de la silice présente dans l'eau et de la contamination des denrées alimentaires par l'ochratoxine.

k) Mélanome malin

Au cours de la préparation d'une étude sur l'évolution dans le temps du mélanome malin cutané, il est apparu qu'on manquait de données sur l'incidence selon la sous-localisation et sur le type histologique selon le sexe pour divers climats et latitudes. Une enquête est en projet, qui vise à obtenir ces informations avec le concours des membres de l'Association internationale des Registres du Cancer. Parallèlement, on recueillera des renseignements sur les localisations non cutanées du mélanome malin. Le D^r E. P. van der Esch, anatomopathologiste à l'Institut du Cancer des Pays-Bas, Amsterdam, qui a participé à un vaste essai clinique sur cette tumeur, fait office de consultant.

2.3 Cancer Incidence in Five Continents, *Volume IV* (D^r C. S. Muir et Mlle S. Whelan; avec le concours du D^r J. A. H. Waterhouse et de Mlle J. Powell, Birmingham Cancer Registry, Royaume-Uni, RA/78/019).

On a maintenant reçu les données de 87 registres, couvrant 120 groupes ethniques, pour la préparation du volume IV de cette série, à paraître en 1981. Ces données sont en cours de traitement au Birmingham and West Midlands Regional Cancer Registry, Royaume-Uni, où l'on a

⁷ Tuyns, A. J. In: Magnus, K., ed., *Time Trends in Cancer*, New York, Hemisphere (sous presse).

⁸ Day, N. E. & Charnay, B. In: Magnus, K., ed., *Time Trends in Cancer*, New York, Hemisphere (sous presse).

⁹ Tuyns, A. J. & Repetto, F. (1979) *Rev. Epidemiol. Santé publ.*, 27, 465-477.

¹⁰ Tuyns, A. J. & Repetto, F. (1979) *Senologia*, 4, 241-249.

¹¹ Tuyns, A. J. & Repetto, F. (1980) *Rev. Praticien*, 30, 187-195.

¹² Muir, C. S. & Nectoux, J. (1980) In: Sufrin, G. & Beckley, S. A., eds, *Renal Adenocarcinoma (UICC Technical Report Series Vol. 49)*, Genève, pp. 133-155.

établi des programmes informatiques pour traduire la documentation brute et l'inclure dans les tableaux de taux d'indidence par âge, et corrigés de la structure d'âge, qui figurent dans le volume pour chaque population, selon localisation. Les données sont soumises à un strict contrôle de convergence par l'ordinateur, puis examinées en détail par le comité de rédaction, afin de satisfaire aux critères de qualité définis pour cette série.

L'importance de la fiabilité de l'enregistrement sera soulignée dans tout l'ouvrage. On y trouvera aussi des tableaux indiquant la proportion des enregistrements qui s'accompagnent d'une vérification histologique du diagnostic, le pourcentage de ceux qui reposent sur le seul certificat de décès et des corrélations avec les données de mortalité, par larges tranches d'âge et pour toutes les localisations.

Les principaux tableaux récapitulatifs présentent pour la première fois des taux cumulés pour les durées de vie de 0 à 64 ans et de 0 à 74 ans, outre un taux normalisé par rapport à la population mondiale et un taux normalisé tronqué pour le groupe d'âge de 35 à 64 ans qui figuraient déjà dans les volumes précédents. L'ouvrage ne contiendra pas de taux d'incidence corrigés de la structure d'âge d'une population européenne ou africaine.

Si les registres du cancer utilisent la Classification internationale des Maladies (CIM), beaucoup appliquent leurs «règles intérieures» pour classer des tumeurs particulières, celles en général dont le comportement est incertain. Les résultats d'une enquête complète sur les techniques de codage constitueront l'un des chapitres du volume IV. Le D^r L. Sobin, de l'unité du Cancer de l'OMS, collabore à ces travaux.

L'ouvrage fournit des données distinctes sur les régions urbaines et rurales pour 41 populations, et un chapitre consacré à ce sujet exposera cette documentation sous forme synoptique. Des taux urbains et ruraux corrigés de la structure d'âge et cumulés seront également incorporés aux principaux tableaux récapitulatifs.

Le Professeur K. Shanmugaratnam (Registre du Cancer de Singapour), qui représente l'Association internationale des Registres du Cancer au comité de rédaction, assure la coordination d'une étude sur la distribution de certains types histologiques des cancers de la vessie et de la glande thyroïde, ainsi que de la maladie de Hodgkin, étude pour laquelle 61 des registres participants ont promis leur concours.

2.4 *Commentaire sur Cancer Incidence in Five Continents* (D^r M. K. Stukonis et M. S. Sabai)

On continue la préparation d'une monographie qui présentera les données d'incidence contenues dans les trois premiers volumes de *Cancer Incidence in Five Continents*, notamment leur évolution dans le temps, à l'aide de diagrammes et de graphiques accompagnés d'un bref texte explicatif. Cette monographie s'adressera à l'administrateur médical, au scientifique non spécialisé ou au profane averti.

Les diagrammes du commentaire sont préparés par le Département de Mathématiques de l'Université de Namur, Namur, Belgique (Professeur E. Schiffers, RA/78/025).

Des extraits du commentaire, qui seront particulièrement utiles pour l'étude de l'évolution dans le temps et des différences géographiques, ont fait l'objet d'une publication¹³.

¹³Centre international de Recherche sur le Cancer (1979) *CIRC. Rapp. techn. intern.*, N° 79/004.

2.5 *Centre d'échanges d'informations sur les recherches en cours en épidémiologie du cancer* (D^r C. S. Muir, Mme A. Nagy-Tiborcz et Mme E. Démaret; avec le concours du Professeur G. Wagner, du D^r C. O. Köhler et de M. K. Schlaefer, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne)

Le centre d'échanges d'informations sur les recherches en cours en épidémiologie du cancer, créé en 1974 par le CIRC et le Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne (RA/74/003), bénéficie du soutien de l'International Cancer Research Data Bank du National Cancer Institute (Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique).

Le centre d'échanges a pour but de publier chaque année des informations sur les études en cours dans le domaine de l'épidémiologie du cancer au moyen du *Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology* et d'assurer un service spécial de recherche. Le terme «épidémiologie» a jusqu'ici été pris dans un sens assez large aux fins de cette publication, bien que le centre d'échanges ne demande pas de renseignements sur les essais cliniques, le diagnostic ou les campagnes de dépistage systématique, à moins qu'elles ne comportent une évaluation épidémiologique.

Les premier, deuxième et troisième répertoires contenaient respectivement 622, 908 et 1025 projets. Dans le répertoire de 1979¹⁴ figuraient 1092 projets notifiés; des exemplaires de cet ouvrage ont été envoyés à tous les directeurs de recherches ayant présenté des notices ainsi qu'à des ministères de la santé, revues médicales, centres de recherche cancérologique, registres du cancer, entreprises industrielles, bibliothèques, conseils de la recherche médicale, chercheurs et particuliers.

L'analyse montre que les Etats-Unis et le Royaume-Uni sont, de loin, les pays ayant notifié le plus grand nombre de projets, suivis par le Japon, le Canada et l'Australie. La contribution de l'Europe est, dans l'ensemble, accrue par rapport aux années antérieures, mais celles de l'Afrique, de l'Amérique du Sud et du Moyen-Orient n'ont guère varié.

Comme les années précédentes, les localisations le plus souvent étudiées étaient le poumon, le sein, l'appareil digestif, la vessie, le foie et le col utérin, alors que les cancers du pancréas, de la prostate ou le mélanome malin faisaient l'objet de très peu d'investigations, malgré leur importance dans maintes régions du monde.

Le centre d'échanges assure maintenant un service bien établi et beaucoup d'épidémiologistes le connaissent et l'utilisent. Les informations recueillies peuvent être obtenues grâce aux répertoires ou par l'intermédiaire de la base de données CANCERPROJ (sous-fichier de la CANCERLINE bien connue) et de RPROJ (sous-fichier de la TOXLINE). Le nombre croissant de répertoires vendus par le CIRC montre que le centre d'échanges et son service suscitent de plus en plus d'intérêt.

L'expédition de la correspondance pour le répertoire de 1980 a commencé en septembre 1979, et 2926 lettres d'invitation à participer au centre d'échanges ont été envoyées à des chercheurs de 103 pays. Le répertoire de 1980 renseigne sur 1261 projets entrepris dans 69 pays.

¹⁴ Muir, C. S. & Wagner, G., eds (1979) *Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology* (CIRC, Publication scientifique N° 28), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

3. ÉPIDÉMIOLOGIE ANALYTIQUE

3.1 *Etudes sur l'alcool et le cancer* (D^r A. J. Tuyns, D^r F. Repetto et D^r J. Estève)

Le Centre a entrepris depuis plusieurs années un vaste programme de recherches sur le rôle des boissons alcooliques dans le cancer, avec le soutien du National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) (Rockville, MD, Etats-Unis d'Amérique). L'expérience qu'il a acquise dans ce domaine particulier est largement reconnue, et les résultats de ses études ainsi que ceux d'autres travaux ont été examinés en diverses occasions¹⁵⁻¹⁷. Ce programme comporte plusieurs études épidémiologiques sur le cancer œsophagien, ou autres tumeurs des voies digestives, et sur le cancer du larynx, ainsi que des recherches en laboratoire.

- a) *Cancers œsophagien et autres en Normandie* (D^r A. J. Tuyns; avec le concours du D^r G. Péquignot, Section Nutrition de l'Institut national français de la Santé et de la Recherche médicale (INSERM), le Vésinet, France) (RA/75/015).

La collecte des données a maintenant pris fin et l'on a obtenu des informations complètes sur l'alimentation, la consommation d'alcool, les antécédents tabagiques ou autres, pour 744 cas de cancer œsophagien et 1976 témoins pris dans la population. Ces derniers représentent quelque 74% de la population cible. L'informatisation des données est en cours.

Les cas de cancer œsophagien font tout d'abord l'objet d'une évaluation et d'un contrôle en fonction des données de mortalité. Une analyse préliminaire indique que les taux comparatifs de mortalité, pour 100 000 personnes, s'établissent à 31,7 (hommes) et 1,5 (femmes) dans le Calvados, à 30,7 (hommes) et 1,8 (femmes) dans le département voisin de l'Orne, alors que les chiffres correspondants sont, pour la France, de 14,0 (hommes) et 1,0 (femmes). Dans les autres pays européens, les taux de mortalité masculine varient de 3 à 7 pour 100 000; dans les pays non européens pour lesquels on dispose de données de mortalité, les taux les plus élevés ont été observés en Uruguay (16,2), à Hong Kong (11,5), au Chili (9,5) et à Singapour (9,3).

Diverses études en laboratoire ont été entreprises simultanément au Centre François-Baclesse et au CIRC, et l'on en a publié les résultats¹⁸. Des échantillons des différentes boissons alcooliques consommées dans la région — cidre de pomme et ses distillats notamment — ont été prélevés chez des détaillants ou des agriculteurs; on a également examiné plusieurs distillats produits en laboratoire dans des conditions expérimentales. Lorsqu'on a recherché la présence de certaines nitrosamines dans ces échantillons, on en a découvert de petites quantités, surtout dans la bière, boisson relativement peu consommée en Normandie ou en Bretagne.

Les épreuves de mutagénicité pratiquées sur les boissons à base de cidre de pomme et sur les autres boissons alcooliques vendues dans le commerce (bière exceptée) ont révélé une faible réponse qu'on ne peut attribuer ni aux nitrosamines, ni aux hydrocarbures aromatiques polycycliques, mais à certains autres composés non encore identifiés.

¹⁵ Tuyns, A. J. (1979) *Fermented Food Beverages in Nutrition*, New York, Academic Press, pp. 427-437.

¹⁶ Tuyns, A. J. (1979) *Cancer Res.*, 39, 2840-2843.

¹⁷ Tuyns, A. J. (1980) *Cancer Epidemiology and Prevention*, Philadelphie, Saunders (sous presse).

¹⁸ Tuyns, A. J., Castagnaro, M., Toussaint, G., Walker, E. A., Griciute, L. L., Le Talaec, J. Y., Loquet, C., Guérain, J. & Drilleau, J. F. (1980) *Bull. Cancer*, 67, 15-28.

Les résultats de ces études contredisent la masse de données selon lesquelles la consommation de boissons alcooliques détermine par elle-même une augmentation considérable du risque de cancer des voies aérodigestives supérieures et du foie.

b) Rapports entre l'alcool et d'autres maladies (D^r A. J. Tuyns)

On a précédemment montré que le risque de cirrhose ascitique était une fonction de l'ingestion journalière d'alcool, exprimée en grammes¹⁹. Des recherches ont maintenant été entreprises pour déterminer si les diverses boissons alcooliques sont pareillement cirrhogènes; les résultats préliminaires semblent indiquer que tel n'est pas le cas.

L'enquête entreprise à Rouen sur l'éventualité d'une relation entre l'alimentation, la consommation d'alcool et de tabac et l'infarctus aigu du myocarde se poursuit, également avec le concours du D^r G. Péquignot (RA/77/028).

c) Cancer du tube digestif en Belgique (D^r A. J. Tuyns)

Cette étude repose sur la constatation que les cancers de l'estomac et du rectum sont bien plus fréquents dans les provinces flamandes que dans les provinces wallonnes du pays. Comme les habitudes alimentaires de ces deux sous-groupes de population diffèrent quelque peu, elles font l'objet d'une étude rétrospective de cas et de témoins dans les provinces de Flandre-Orientale et de Liège. Le Laboratoire d'Epidémiologie de l'Ecole de Santé publique de Bruxelles (Mme L. Ravet-Ramioul) (RA/78/014) assure la coordination de cette étude.

d) Cancer du larynx en Europe méridionale (D^r A. J. Tuyns, D^r F. Repetto et D^r J. Estève; avec le concours des chercheurs ci-après: D^r B. Terracini, Institut de Pathologie, Université de Turin, Italie (RA/78/017); D^r F. Berrino, Institut national du Cancer, Milan, Italie (RA/78/018); D^r A. Zubiri, Registre du Cancer de Saragosse, Saragosse, Espagne (RA/78/015); D^r A. del Moral Aldaz, Département de la Santé de Navarre, Pampelune, Espagne (RA/78/016)).

Le cancer du larynx est associé à l'usage du tabac et à la consommation d'alcool. Le rôle de cette dernière n'est estimé important que chez les grands fumeurs, mais il demeure incertain chez les petits fumeurs. Cette hypothèse s'appuie, toutefois, sur des études conduites dans des populations consommant généralement beaucoup de tabac mais peu d'alcool. Il reste à confirmer le deuxième élément des prémisses, à savoir l'absence d'un effet de l'alcool chez les petits fumeurs ou les non-fumeurs; c'est ce qui est étudié présentement dans des populations qu'on sait consommer des quantités relativement modérées de tabac mais beaucoup d'alcool, notamment en France, en Espagne et en Italie. Ces trois pays occupent la première place en Europe pour la mortalité masculine par cancer du larynx (fig. 1), alors qu'ils accusent des taux moyens de cancer du poumon (fig. 2).

L'étude a pour objet de préciser les rôles respectifs du tabac et de l'alcool en fonction de la qualité et de la quantité du produit consommé. Elle comporte une évaluation de l'alimentation, à l'aide d'une version du questionnaire classique précédemment utilisé pour les études sur le cancer

¹⁹ Péquignot, G., Tuyns, A. J. & Berta, J. L. (1978) *Int. J. Cancer*, 7, 113-120.

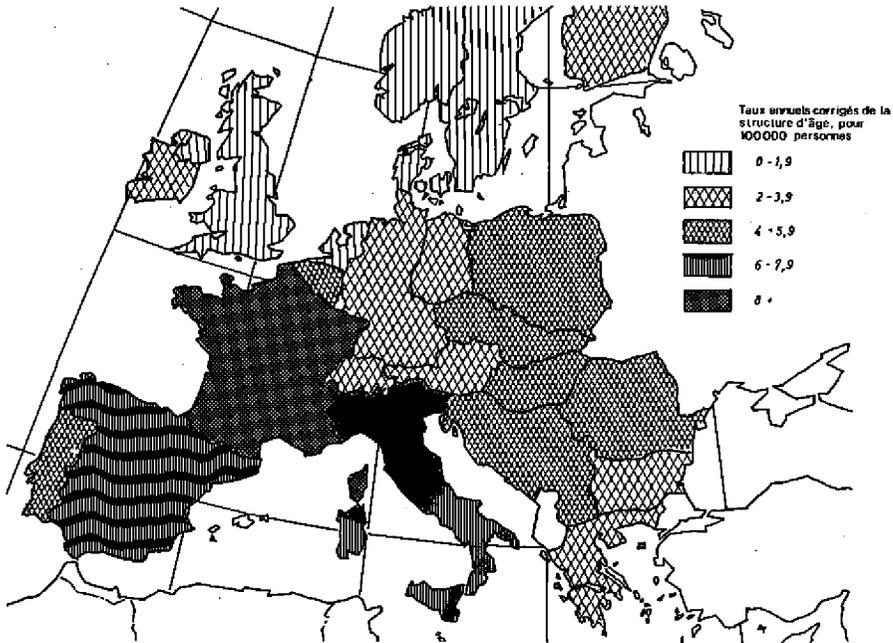


Fig. 1 Taux de mortalité masculine par cancer du larynx en Europe, 1975-1976

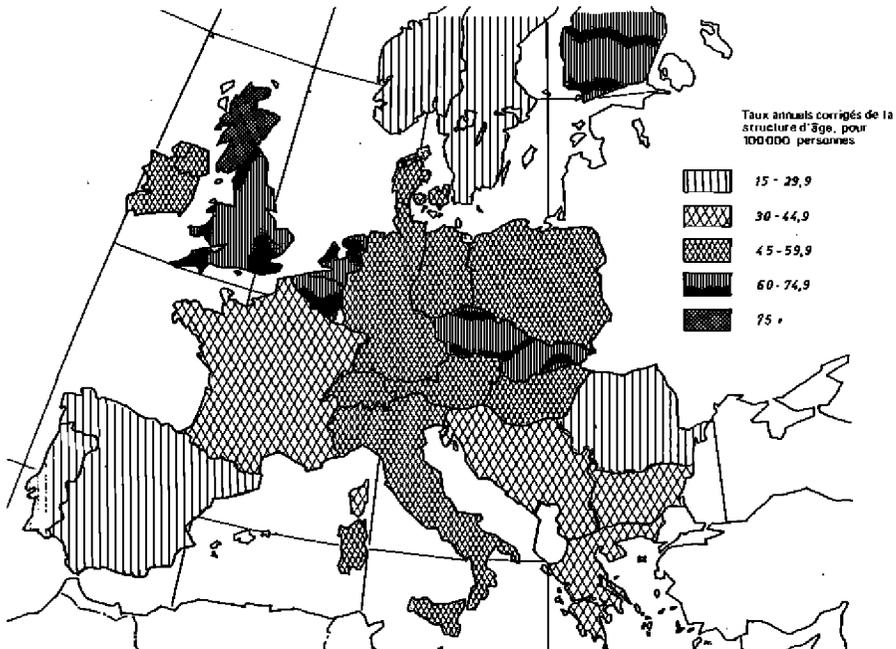


Fig. 2 Taux de mortalité masculine par cancer du poumon en Europe, 1975-1976

œsophagien. On s'emploie aussi à recueillir les antécédents professionnels afin de vérifier l'influence de certaines expositions suspectes. Le questionnaire clinique a été établi par le D^r W. Lehmann, du Département d'Oto-rhino-laryngologie, Hôpital cantonal de Genève.

Six centres participent à l'étude: Turin et Varèse (Italie), Saragosse et Pampelune (Espagne), Genève (Suisse) et Caen (France). Le D^r H. Sancho-Garnier et le D^r H. Benhamou, de l'Institut Gustave-Roussy (Villejuif, France), contribuent à la mise à l'épreuve du questionnaire clinique employé pour déterminer la localisation précise de la tumeur laryngienne.

La collecte des données sur les malades et les groupes témoins est en cours dans tous les centres. A Caen, où l'on effectuait déjà une étude sur le cancer œsophagien (voir la section 3.2 a) ci-dessus), la phase initiale (interrogatoire des malades et des témoins choisis dans la population) a pris fin.

Les problèmes inhérents à une étude qui englobe plusieurs régions, dont les habitudes culturelles et les langues diffèrent, nécessitent le maintien d'étroits contacts entre les directeurs de recherches, lesquels ont tenu des réunions à Genève (17-18 octobre 1979), à Milan (7-8 février 1980) et à Porto (12-14 mai 1980). Par ailleurs, un séminaire de perfectionnement a été organisé au Centre, du 14 au 18 avril 1980, à l'intention des enquêteurs/diététiciens participant aux activités sur le terrain.

L'évolution dans le temps de la mortalité et de la morbidité par cancer du larynx a fait l'objet d'un examen: on observe une progression générale de ce cancer dans la plupart des pays, parallèlement à celle du cancer du poulmon, bien que la pente du cancer du larynx soit moins accusée. Une étude de cohorte a montré que l'augmentation du cancer du larynx affectait des générations plus récentes, comparativement au cancer du poulmon, et les femmes plutôt que les hommes. Ces caractéristiques évolutives sont compatibles avec le rôle prépondérant de l'usage du tabac et des boissons, mais elles ne peuvent mettre en évidence le mode d'action; ce qu'on espère préciser grâce à l'étude rétrospective de cas et de témoins mentionnée ci-dessus.

e) Cancer primitif du foie à Genève, Suisse (D^r A. J. Tuyns)

Une enquête épidémiologique, qui vise à élucider l'incidence inhabituellement élevée de cancer primitif du foie qu'on observe à Genève, est réalisée avec le concours de M. L. Raymond, du Registre genevois des Tumeurs (RA/76/012).

L'étude préliminaire, effectuée par le D^r M. Voirol et le D^r F. Infante, des 22 premiers cas de cancer primitif du foie, a révélé une consommation moyenne d'alcool de 85 g par jour pour les malades présentant également une cirrhose, et de 45 g pour les témoins; chez les malades exempts de cirrhose, le chiffre était de 87 g et chez les témoins de 44 g.

3.2 Evénements prénatals et cancer des enfants (D^r N. Muñoz; avec le concours du D^r N. Wald, Department of the Regius Professor of Medicine, Radcliffe Infirmary, Oxford, Royaume-Uni, et du D^r A. Pasca, Institut de Microbiologie, Faculté de Médecine, Pécs, Hongrie).

Deux, ou plus, échantillons prénatals de sérum ont été recueillis sur plus de 30 000 femmes enceintes, à Oxford, Royaume-Uni, et à Pécs, Hongrie. On s'emploie à identifier, par couplage des données, les malformations congénitales et les cancers apparaissant chez leurs descendants. Cette étude permettra d'associer des infections virales sérologiquement confirmées à la présence de malformations congénitales et de cancer des enfants.

3.3 Cancer du foie

a) Swaziland (D^r F. G. Peers et D^r N. Muñoz)

Cette étude a pour objectif primordial d'évaluer les effets des mesures tendant à réduire la contamination des aliments par l'aflatoxine sur l'incidence du cancer du foie au Swaziland. Elle s'attachera également à élucider l'histoire naturelle du virus de l'hépatite B dans cette population.

Sous l'égide du Ministère de l'Agriculture du Swaziland, un programme s'efforce depuis plusieurs années de réduire la contamination des récoltes par l'aflatoxine. Après l'étude effectuée par le Centre, en 1968, sur le cancer du foie et l'aflatoxine au Swaziland, des projets d'amélioration des méthodes de stockage ont été entrepris en 1972. On estime que ce programme a englobé 45% des exploitations rurales du pays. Avec le concours du Service d'Echantillonnage des Céréales du Ministère de l'Agriculture, on a procédé à un échantillonnage aléatoire stratifié des récoltes du Swaziland. Malgré la difficulté de recruter localement le personnel de laboratoire nécessaire, l'analyse de ces échantillons se poursuit pour la recherche de la contamination par l'aflatoxine. Le Gouvernement du Swaziland a construit spécialement des laboratoires et bureaux pour ce projet du Centre, et l'accord conclu entre le CIRC et le Programme des Nations Unies pour l'Environnement a permis d'équiper ces laboratoires. Une fois analysés les échantillons recueillis au cours de l'enquête actuelle, on pourra estimer les effets des mesures prises au cours des dix dernières années sur la contamination par l'aflatoxine.

L'enregistrement du cancer ayant repris au Swaziland, plus de 100 cas y ont été notifiés au cours d'une période expérimentale allant de juillet à décembre 1979. Bien que cet enregistrement se soit surtout limité aux cancers ayant fait l'objet d'un diagnostic clinique, on s'efforce tout spécialement d'assurer au pays un service d'histopathologie; ce qui devrait améliorer la valeur de l'étude actuelle mais aussi fournir au Swaziland un service médical permanent et indispensable. L'épreuve de l'alpha-foetoprotéine, qui est pathognomonique pour le cancer du foie, a été instituée au laboratoire du Centre. L'analyse préliminaire de la période expérimentale d'enregistrement conduit à penser que la fréquence du cancer du foie n'a pas sensiblement varié depuis son évaluation entre 1964 et 1968.

Une enquête sur la prévalence des marqueurs de l'hépatite B avait été réalisée en 1973, au moyen d'échantillons de sang présentés au Laboratoire central de Santé publique et à la Banque de Sang de Manzini. Une récente analyse de ces 669 sérums a fait apparaître que la prévalence des sujets porteurs de l'antigène de surface de l'hépatite B était de 14,5% chez les hommes et de 9,4% chez les femmes. On n'a pas observé de différences importantes entre les quatre régions géographiques du Swaziland où l'on avait antérieurement enregistré de sensibles variations de la fréquence du cancer du foie. Afin d'entreprendre cette analyse et d'aider à une répartition géographique exacte des cas de cancer dans ces quatre régions, on a établi un répertoire des exploitations agricoles du Swaziland. Au nombre des futures études visant à définir l'histoire naturelle de l'hépatite infectieuse au Swaziland, figure une enquête sur la prévalence des marqueurs de l'hépatite B, qui est liée à l'enquête de la United States Agency for International Development sur les maladies d'origine hydrique; cette enquête sera menée dans la population générale des quatre régions topographiques aux fins de comparaison avec celle de 1973. Cinq cents femmes enceintes seront soumises à une étude sur la transmission périnatale de l'infection par le virus de l'hépatite B et l'on suivra pendant un an les enfants des mères porteuses de l'antigène en vue de détecter tout indice éventuel d'hépatite.

- b) *Etude de cohorte sur le virus de l'hépatite B et le cancer du foie* (D^r N. Muñoz, avec le concours des chercheurs ci-après: Professeur Phoon Wai On et Mlle Jong Lee Chen, Département de Médecine sociale et de Santé publique, Université de Singapour, Singapour; D^r Ong Yong Wan, Directeur de la Banque de Sang, Singapour; D^r Oon Chong Jin, Département de Médecine interne, Université de Singapour, Singapour (RA/79/021)).

Cette étude vise à déterminer le risque de cancer primitif du foie chez les Chinois porteurs de l'antigène de surface de l'hépatite B, moyennant une surveillance prospective. Pour l'identification des membres de la cohorte, on utilise les sources suivantes:

i) *Banque de sang*

On a identifié 2704 Chinois du sexe masculin âgés de plus de 38 ans sur la liste originale informatisée des donneurs de sang. Sur ce nombre, 39 (1,4%) ont fait l'objet d'une suspension comme donneurs après s'être avérés positifs pour l'antigène de surface de l'hépatite B, par électro-synérèse. Les autres seront invités par lettre à faire un nouveau don de sang et l'on recherchera l'antigène dans leur sérum par hémagglutination passive inversée. En outre, des échantillons de sang de 403 Chinois du sexe masculin âgés de plus de 38 ans ont été recueillis et testés pour la recherche de l'antigène de surface de l'hépatite B par hémagglutination passive inversée. On a procédé à des tests de la fonction hépatique dans tous les cas d'antigénémie.

ii) *Association antituberculeuse de Singapour (SATA)*

Des échantillons de sang sont prélevés sur des malades atteints de tuberculose, ou soupçonnés de l'être, aux fins d'épreuves courantes en laboratoire. Depuis mai 1980 l'Association a procuré des fractions aliquotes de 167 sérums pour les tests du virus de l'hépatite B.

iii) *Foyers pour personnes âgées*

On a rendu visite à trente foyers gouvernementaux hébergeant 2500 résidents; mais il apparaît que très peu de ceux-ci répondront aux critères d'inclusion dans cette étude, car la plupart ont plus de 60 ans.

iv) *Groupe d'Action pour les Personnes âgées, Singapour (SAGE)*

Ce groupe compte quelque 2000 membres. Le Département de Médecine sociale a offert d'y détecter l'antigène de surface de l'hépatite B, et au cours du premier mois 29 sujets ont été incorporés à l'étude.

v) *Omnipraticiens*

Quelque 20 omnipraticiens prodiguant leurs soins à des Chinois du sexe masculin de Singapour ont accepté de collaborer et de fournir des échantillons de sang pour la détection de l'antigène de surface de l'hépatite B. Le Département de Médecine sociale offrira de pratiquer des tests de la fonction hépatique pour les malades qui s'avéreront positifs.

- c) *Etudes périnatales sur le virus de l'hépatite B et le cancer du foie* (D^r N. Muñoz; avec le concours du D^r E. Domingo et du D^r A. Lingao, Département de Médecine interne, Hôpital général des Philippines, Manille)

i) *Transmission périnatale du virus de l'hépatite B*

Cette étude a pour objet d'évaluer la prévalence et les facteurs prédisposants de la transmission périnatale du virus de l'hépatite B chez les enfants philippins nés de mères porteuses du virus, comparativement aux mères qui en sont exemptes. Elle portera sur 500 mères au total. Les échantillons de sang seront prélevés sur la mère au moment de l'accouchement et sur le cordon ombilical. On estime que 10% environ des mères s'avéreront porteuses de l'antigène de surface de l'hépatite B. Une surveillance des enfants sera organisée et l'on effectuera des prises de sang à l'âge de 1, 3, 6, 9 et 12 mois.

ii) *Etude des parents de malades présentant un cancer hépatocellulaire et de malades témoins*

Cette étude a pour but de comparer le profil sérologique, pour le virus de l'hépatite B, des parents et, si possible, des frères ou sœurs de malades atteints de cancer hépatocellulaire à celui des parents et des frères ou sœurs témoins. Elle portera sur les parents et les frères ou sœurs de 50 malades atteints de cancer hépatocellulaire et de 50 malades témoins. Deux années seront nécessaires pour recruter ce nombre de sujets dans les hôpitaux généraux de Manille, de Cebu et de Roxas.

d) *Marqueurs de l'hépatite B dans le cancer du foie*

i) *Etude sérologique* (D^r N. Muñoz et D^r P. Sizaret; avec le concours du D^r D. Trichopoulos, Département d'Hygiène et d'Epidémiologie, Ecole de Médecine de l'Université d'Athènes, Athènes)

L'étude sur l'association entre les marqueurs de l'hépatite B et l'alphafoetoprotéine dans le cancer du foie en Grèce a maintenant pris fin²⁰. Le Professeur Trichopoulos a fait office de consultant du CIRC en Egypte, où, selon les informations disponibles, une faible fréquence de cancer hépatocellulaire serait associée à des faibles niveaux de contamination des denrées alimentaires par l'aflatoxine, mais à une forte prévalence de l'antigène de surface de l'hépatite B. Il a confirmé que, au vu des données de fréquence relative, le cancer hépatocellulaire est réellement une maladie rare en Egypte. Plusieurs études sérologiques indiquent que la prévalence de l'antigène de surface de l'hépatite B est probablement inférieure à 5% chez les adultes et à 10% chez les enfants. Sa fréquence relativement élevée chez les enfants semble être un phénomène récent. Il a été confirmé que les aliments étaient peu contaminés par l'aflatoxine en Egypte, en sorte que la situation existant dans ce pays ne paraît pas contredire l'association entre le virus de l'hépatite B et le cancer hépatocellulaire.

ii) *Etudes sur tissu hépatique fixé* (D^r N. Muñoz; avec le concours des chercheurs ci-après; D^r N. C. Nayak, Institut panindien des Sciences médicales, Nouvelle Delhi; D^r C. Quenum, Université de Dakar, Sénégal; D^r C. Cuello, Universidad del Valle, Cali, Colombie; D^r A.-M. Mandard, Centre régional François-Baclesse, Caen, France) (RA/77/020)

Ont été inclus dans cette étude des échantillons hépatiques nécropsiques de 904 sujets. On a enregistré, à l'aide d'une formule standard, des données démographiques de base et des

²⁰ Trichopoulos, D., Sizaret, P., Tabor, E., Gerety, R. J., Martel, N., Muñoz, N. & Theodoropoulos, G. (1980) *Cancer*, 46, 736-740.

Tableau 1. Proportion de maladies du foie orcéino-positives dans les pays à risque élevé, intermédiaire ou faible de cancer hépatocellulaire

Région	Cancer hépatocellulaire		Cirrhose						Maladies diverses		Total		
			alcoolique		non alcoolique		non spécifique					Total	
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	Nombre		
Risque élevé	91	71,4	5	0	17	58,8	17	52,9	39	48,7	42	4,8	172
Risque intermédiaire	69	79,7	7	0	8	62,5	66	66,6	81	60,5	71	2,8	221
Risque faible	117	30,8	141	2,8	37	21,6	46	21,7	224	9,8	170	0,6	511
Total	277	56,3	153	2,6	62	37,1	129	48,8	344	26,2	283		904

informations sur l'usage des boissons, les caractéristiques cliniques et histopathologiques et le nombre de blocs de paraffine. Les coupes de foie ont été colorées avec le même lot d'orcéine, pour la recherche de l'antigène de surface de l'hépatite B, dans un laboratoire de référence ou dans des laboratoires locaux d'anatomopathologie; le laboratoire de référence a ensuite réexaminé toutes les lames positives et un échantillon aléatoire des lames négatives.

Trois groupes principaux de maladies hépatiques ont été étudiés: 1) cancer hépatocellulaire, 2) cirrhose et 3) affections hépatiques diverses telles que maladies parasitaires, cancer métastatique du foie et maladies métaboliques.

Les échantillons provenaient de pays classés en trois groupes en fonction du risque de cancer hépatocellulaire; groupe à risque élevé: Sénégal, Nigeria, Singapour (Chinois), Philippines; groupe à risque intermédiaire: Japon, Inde, Grèce, Espagne; groupe à risque faible: Etats-Unis d'Amérique, Mexique, Jamaïque, Colombie, Brésil, Royaume-Uni, France, Australie. Le tableau I résume les résultats obtenus. Ces études tissulaires confirment l'association, entre le virus de l'hépatite B et le cancer hépatocellulaire, que plusieurs enquêtes séro-épidémiologiques ont mise en évidence, dans toutes les régions géographiques. On observe dans les trois groupes de pays une association positive entre ce virus et la cirrhose non alcoolique, mais non avec la cirrhose alcoolique. La prévalence de l'antigène de surface de l'hépatite B dans les cas de cancer hépatocellulaire et de cirrhose non alcoolique était plus forte dans les régions à risque élevé ou intermédiaire que dans les régions à risque faible.

3.4 Cancer œsophagien (D^r N. Muñoz et D^r N. Day)

- a) *Etude collective sur les lésions précancéreuses de l'œsophage* (avec le concours du D^r R. H. Caselletto et du D^r R. Drut, Université nationale de La Plata, Argentine, ainsi que du D^r A.-M. Mandard, Centre régional François-Baclesse, Caen, France)

La collecte des œsophages de sujets décédés de maladies autres que le cancer œsophagien se poursuit dans des régions accusant des incidences différentes. Comme les occasions d'obtenir du matériel assez tôt après le décès sont rares, l'étude progresse lentement, mais il importe d'observer ce critère car l'évaluation histologique n'est pas possible en présence de modifications autolytiques.

On a reçu les échantillons nécropsiques de 210 sujets, mais 127 seulement convenaient pour l'étude. Ces échantillons ont été distribués aux anatomopathologistes participants et l'évaluation histopathologique des lésions selon un protocole uniforme sera bientôt achevée.

- b) *Etude collective sur le dépistage des lésions précancéreuses de l'œsophage dans la région iranienne à haut risque* (avec le concours des chercheurs ci-après: Professeur M. Crespi et D^r A. Grassi, Institut Regina Elena, Rome; D^r A. Nadim et D^r B. Aramesh, Institut de Recherches en Santé publique, Téhéran; D^r A. Mojtabai et D^r C. Amiri, Institut du Cancer, Téhéran).

L'évaluation endoscopique et histologique des lésions précancéreuses de l'œsophage chez 430 membres d'une population iranienne à haut risque est maintenant terminée²¹. Une enquête semblable dans une région à risque faible est en préparation.

²¹ Crespi, M., Muñoz, N., Grassi, A., Aramesh, B., Amiri, G., Mojtabai, A. & Casale, V. (1979) *Lancet*, ii, 217-221.

Ces études conduisent à penser que la première lésion survenant dans le développement du cancer œsophagien est une œsophagite chronique, avec modifications atrophiques et dystrophiques de l'épithélium, à laquelle succèdent une dysplasie, un cancer *in situ* et finalement un épithélioma invasif. L'œsophagite apparaît de bonne heure et sa gravité s'accroît avec l'âge.

- c) *Etude collective sur les lésions précancéreuses de l'œsophage dans une population à haut risque de la République populaire de Chine* (avec le concours des chercheurs ci-après: D^r Li Ping Wu, D^r Chu Chuan Yen, D^r Wang Kao Ching, D^r Li Jun Yao, D^r Su Fang Zheng, D^r Cai Hai Ying et D^r Liu Fu Sheng, Institut du Cancer de Beijing, Beijing; D^r Yang Wen Hsien, Professeur Shen Chum, D^r Qiu Song Lang, D^r Si Je Qiao, D^r Yang Kwan Re et D^r Huang Ha, Ecole de Médecine et Institut du Cancer du Ho-nan, Ho-nan, République populaire de Chine; Professeur M. Crespi et D^r A. Grassi, Institut Regina Elena, Rome).

Cette étude a porté sur 523 habitants de la commune de Cheng Guan, Comté de Lin. Un tiers d'entre eux avaient été examinés cinq ans plus tôt par la technique chinoise du ballon, et l'on avait diagnostiqué la dysplasie à l'examen cytologique. Un deuxième tiers était constitué de témoins appariés selon l'âge et le sexe et dont la cytologie œsophagienne s'était révélée normale lors de la même enquête. Le troisième tiers n'avait pas été inclus dans l'enquête cytologique cinq ans auparavant. Pour chaque sujet, on a rempli un questionnaire sur les données démographiques de base, l'usage du tabac, de l'alcool et les habitudes alimentaires ainsi que sur la symptomatologie, puis procédé à un examen physique et endoscopique avec cytologie et biopsies orientées. Des cheveux ont été prélevés sur tous les individus pour la recherche du zinc, et un échantillon a fait l'objet d'une prise de sang. Une œsophagite chronique a été constatée chez 90% des sujets (bénigne, 56%; modérée, 28%; grave, 6%). Les caractéristiques endoscopiques et histologiques de l'œsophagite chronique étaient analogues à celles observées en Iran. La gravité de cette lésion augmente avec l'âge et les formes modérées et graves étaient plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes. L'incontinence du cardia était relativement rare (13%), comme en Iran, et 7,6% des sujets présentaient des varices œsophagiennes. On a diagnostiqué une dysplasie chez 39 malades (7,5%), un cancer œsophagien chez 10 (2%) et un épithélioma glandulaire du fundus chez trois sujets. Un seul autre cancer gastrique a été décelé, au niveau de l'antra. Sur les 10 cancers œsophagiens, six étaient situés à la jonction de l'œsophage et de l'estomac. L'évaluation cytologique et histologique de ces lésions se poursuit, et on s'emploie à déterminer leurs éventuelles relations avec des carences nutritionnelles particulières (vitamine A, riboflavine et zinc). En cas de découverte d'associations positives, il sera possible d'effectuer des études d'intervention dans cette population.

Une enquête épidémiologique et endoscopique analogue est envisagée dans une région de faible incidence du cancer œsophagien et dans d'autres régions à haut risque de la République populaire de Chine dont les environnements diffèrent totalement.

d) *Cancer œsophagien en Iran*

- i) *Registre du Cancer de la mer Caspienne* (M. P. Ghadirian, Université de Téhéran, Téhéran)

Le registre du cancer a été moins actif que les années précédentes, mais l'enregistrement se poursuit. On s'emploie à présenter de manière uniforme les données pour la décennie s'étendant de

juillet 1968 à juin 1978 et à éliminer celles qui font double emploi. Une analyse complète de cette documentation est prévue.

ii) *Etudes sur le terrain* (D^r B. Aramesh, M. P. Ghadirian et D^r G. Stein)

Les études commencées en juin, mais prématurément interrompues en novembre 1978, comportaient la collecte d'échantillons biologiques, qui ont été entreposés à l'Université de Téhéran jusqu'au début de 1980. Ces échantillons, finalement expédiés au Centre dans les premiers mois de 1980, font présentement l'objet des études suivantes :

1) *Epreuves de mutagenicité des urines* (Mlle A. Camus et Mme A. Hautefeuille, Division des Cancérogènes de l'Environnement)

Dans le cadre d'une étude pilote, on a recherché la présence de métabolites mutagènes dans des échantillons d'urine à l'aide d'une méthode décrite par Yamasaki et Ames²².

2) *Métabolites de la morphine dans les urines* (D^r C. Gorodetzky, National Institute on Drug Abuse, Lexington, KY, Etats-Unis d'Amérique)

Des échantillons d'urine ont été envoyés au National Institute on Drug Abuse des Etats-Unis pour le dosage qualitatif et quantitatif des métabolites de la morphine. Ces épreuves mettront peut-être en évidence des variations régionales dans l'usage de l'opium.

3) *Détermination du temps de demi-transformation de l'antipyrine* (Professeur M. Roberfroid, Université libre de Bruxelles, Louvain, Belgique; D^r A. H. Conney, Hoffmann La Roche Inc., Nutley, NJ, Etats-Unis d'Amérique)

Les premiers échantillons de salive de 50 individus âgés de 6 à 19 ans ont été envoyés au Professeur Roberfroid, auquel le D^r A. Conney a fourni des anticorps marqués. Les résultats sont en cours d'analyse. Ces épreuves permettent d'évaluer indirectement l'aptitude du foie à métaboliser les substances chimiques.

3.5 *Cancer gastrique et nitrosamines* (D^r N. Muñoz; avec le concours des chercheurs ci-après: M. E. Walker, D^r M. Castegnaro et D^r H. Oshima, Division des Cancérogènes de l'Environnement; Professeur M. Crespi, Institut Regina Elena, Rome (RA/79/016); D^r C. Walters, British Food Manufacturing Industry Research Association, Kent, Royaume-Uni)

Cette étude a pour objet de comparer les possibilités de formation *in vivo* des composés N-nitrosés dans la muqueuse gastrique de sujets présentant une gastrite atrophique chronique, une muqueuse gastrique normale ou une gastrite superficielle. L'étude pilote visant à déterminer les conditions les plus favorables pour la collecte, la conservation et les tests du suc gastrique, du sang et des urines se poursuit. On a recueilli des échantillons de 47 malades, soit 32 atteints de gastrite atrophique chronique et 15 présentant une muqueuse normale ou une gastrite superficielle. Les résultats préliminaires indiquent régulièrement qu'il n'existe pas de différences entre les trois échantillons prélevés sur le même malade (à jeun, une heure et trois heures après un repas normal).

²² Yamasaki, E. & Ames, B. N. (1977) *Proc. natl. Acad. Sci. USA*, **74**, 3555-3559.

La concentration de nitrosamines volatiles est plus forte chez les malades atteints de gastrite atrophique chronique que chez les témoins, mais on note d'importantes variations à l'intérieur de chaque groupe. Afin d'évaluer l'ampleur des variations individuelles, on s'emploie à recueillir des échantillons de cinq malades pendant cinq jours consécutifs. L'analyse des composés *N*-nitrosés totaux sera réalisée au cours de la prochaine phase. Il faudra, estime-t-on, analyser des échantillons d'au moins 30 autres sujets avant de pouvoir procéder à une évaluation et déterminer si cette étude doit être étendue à des régions à risque élevé ou faible de cancer gastrique.

3.6 *Conséquences lointaines des pesticides sur la santé humaine en Colombie* (D^r N. Muñoz et D^r N. Day; avec le concours des chercheurs ci-après: D^r L. Tomatis, Division des Cancérogènes de l'Environnement; D^r E. Guerrero et D^r M. Restrepo, Institut national de la Santé, Bogota (RA/79/012); D^r J. Ospina, Institut national du Cancer, Bogota; D^r J. Davies, Department of Epidemiology and Public Health, University of Miami, Miami, Etats-Unis d'Amérique; D^r J. Litvak, Bureau régional de l'OMS pour les Amériques, Washington DC).

Plusieurs pesticides sont tératogènes ou cancérogènes chez l'animal d'expérience, mais on ne sait presque rien de leurs effets lointains sur la santé humaine. L'un des pays du monde qui emploient le plus de pesticides est la Colombie, où ces substances sont largement utilisées depuis 25 ans au moins. On a identifié plusieurs groupes soumis à une forte exposition professionnelle: personnes exposées dans les usines fabriquant les pesticides, qui les chargent sur les avions ou qui les utilisent en milieu agricole, aux fins des campagnes sanitaires ou pour la floriculture. L'effectif de ces groupes est évalué à 25 000 individus. Deux études principales ont été proposées: sur les effets tératogènes éventuels des pesticides, moyennant une étude de cas et de témoins menée dans le cadre d'une étude rétrospective de cohorte; sur les effets cancérogènes des pesticides dans le cadre d'une étude rétrospective de cohorte faisant appel à trois grandes sources d'information — usines fabriquant des pesticides, entreprises effectuant des pulvérisations aériennes et campagnes sanitaires.

Une étude de faisabilité a montré qu'on peut inclure 5000 sujets âgés de 15 à 35 ans dans l'enquête de tératogénicité. Le nombre théorique d'enfants présentant d'importantes malformations congénitales est de 100 dans cette cohorte. Comme on prévoit que les changements d'emploi y seront nombreux, une étude prospective, plutôt que rétrospective, est à envisager. Pour l'enquête de cancérogénicité on a constaté qu'il est possible d'examiner une cohorte de 2000 hommes âgés de 20 à 25 ans. Dans cette population, le nombre théorique des cancers — foie, tissus mous, lymphomes et tumeurs cervicales — pour lesquels existent certains indices, cliniques ou expérimentaux, d'une association avec l'exposition aux pesticides est faible; mais une association sera décelée si le risque relatif est très élevé. Dans les deux études, on déterminera l'exposition en interrogeant les sujets et en dosant les pesticides, ou leurs métabolites, dans des échantillons de sang, d'urine et d'air. Les interviews avec questionnaire seront validées par une analyse des archives industrielles et médicales. L'étude de faisabilité a montré que chaque entreprise possède des archives sur l'exposition aux pesticides en fonction du type de substance et de la durée d'exposition, et qu'on peut retrouver les dossiers de 70% des malades venus consulter pour soins médicaux. Les questionnaires à utiliser dans les deux études ont été préalablement testés dans un sous-échantillon aléatoire de 100 membres de chaque groupe professionnel.

Le Centre supervisera les études épidémiologiques définitives, pour lesquelles on a préparé, en consultation avec le Bureau régional de l'OMS pour les Amériques, un projet à présenter aux organismes de financement.

3.7 *Etude de cas et de témoins sur le cancer du poumon chez les Cubains* (D^r O. Joly et D^r N. Muñoz; avec le concours du D^r M. Caraballoso, Institut d'Oncologie et de Radiobiologie, La Havane) (RA/77/016)

On a élargi cette étude en vue d'examiner le risque de cancer du poumon selon le type histologique et la variété de tabac fumé par les Cubains des deux sexes. Tous les nouveaux cas, masculins et féminins, de cancer du poumon apparus dans la ville de La Havane au cours d'une période de deux ans y ont été inclus, ainsi que deux témoins appariés, un hospitalier et l'autre pris dans le voisinage. Un comité d'anatomopathologistes est chargé d'examiner les lames cytologiques ou coupes histologiques.

Au total, 596 femmes soupçonnées atteintes de cancer du poumon ont été interrogées; pour 166 d'entre elles le diagnostic a été confirmé par examen cytologique ou histologique, et pour 156 autres par examen radiologique seulement. On a interrogé 982 hommes soupçonnés atteints de cancer du poumon; pour 382 d'entre eux, le diagnostic a été confirmé par examen cytologique ou histologique, et pour 250 autres par examen radiologique seulement.

La collecte des questionnaires des cas et témoins sera bientôt achevée et l'analyse devrait commencer à la fin de la présente année.

L'analyse chimique n'a pas révélé de sensibles différences entre les cigarettes cubaines et les cigarettes de référence quant à la teneur en goudrons. Toutefois, les cigarettes cubaines produisent plus d'oxyde de carbone et d'acide carbonique mais contiennent moins de nicotine.

3.8 *Etudes sur l'étiologie du lymphome de Burkitt* (D^r A. Geser)

a) *Etude prospective sur le lymphome de Burkitt dans le district de West Nile*
Institut ougandais de Recherches virologiques, Entebbe

Directeur des recherches: D^r S. Etyono

i) *Dépistage du lymphome de Burkitt (BL)*

Le dépistage du BL ayant été interrompu pendant la plus grande partie de 1979, il n'est pas possible de savoir si la diminution de l'incidence signalée dans le précédent *Rapport annuel*²³ s'est poursuivie. Comme c'est là, de toute évidence, un aspect important, on espère que, dès que les conditions locales le permettront, l'Institut ougandais de Recherches virologiques reprendra ses activités sur le terrain dans le West Nile, notamment le dépistage du BL et l'enregistrement des cas. L'Institut réactivera également les enquêtes sur le paludisme dans la région afin de déterminer si la parasitémie paludéenne continue de régresser, comme l'indiquaient nos enquêtes au cours de la période 1972-1977.

²³ Centre international de Recherche sur le Cancer (1979) *Rapport annuel, 1979*, Lyon, p. 78.

L'existence d'une agrégation spatio-temporelle des cas de BL a été invoquée comme argument en faveur d'une étiologie environnementale ou même infectieuse, mais à l'issue de l'étude prospective menée dans le district ougandais de West Nile, on a saisi l'occasion de passer en revue les observations effectuées en Ouganda et en Tanzanie²⁴. Il apparaît que l'agrégation spatio-temporelle n'est pas une caractéristique épidémiologique constante du BL, ce qui indique que l'observation antérieure était peut-être un artefact dû à des modifications dans les techniques de diagnostic.

L'épidémiologiste ougandais qui a collaboré à l'étude du BL dans le West Nile, le D^r G. Olwit, suit présentement un cours de formation en épidémiologie à la London School of Hygiene and Tropical Medicine; il devrait reprendre ses activités à l'Institut ougandais de Recherches virologiques à partir d'octobre 1980. Le D^r Olwit se livre à une analyse détaillée de l'étude de la mortalité infantile effectuée en liaison avec l'étude prospective du BL dans le West Nile. Ses résultats semblent confirmer que le taux de mortalité infantile était, en fait, plus faible que prévu chez les enfants du West Nile que nous avons suivis de 1972 à 1978.

ii) *Virus d'Epstein Barr (EBV) et lymphome de Burkitt (BL)*

Comme l'indiquait le *Rapport annuel*²⁵ précédent, on a recherché les activités d'anticorps anti-EBV dans 3360 sérums recueillis au cours de l'étude conduite dans le district de West Nile: contre l'antigène de la capsid virale, l'antigène précoce et l'antigène nucléaire. Les résultats sont en cours d'analyse, en collaboration avec le Programme de Biostatistique, l'objectif principal étant de déterminer si l'infection par l'EBV varie suivant l'âge et le sexe, d'un endroit à l'autre et dans le temps, d'une manière compatible avec l'hypothèse selon laquelle le virus joue un rôle étiologique dans le BL.

Dans les sérums de deux autres malades BL (préalablement soumis à la prise de sang) qui avaient été détectés après 1977 dans le West Nile, ainsi que dans des sérums témoins, on a recherché au Centre la présence d'anticorps anti-EBV, et des tests seront entrepris parallèlement au laboratoire du D^r Henle, à Philadelphie.

Les taux d'anticorps anti-EBV mesurés à haute et à faible altitude dans le West Nile et le North Mara ont fait l'objet d'une étude particulière²⁶. La prévalence des anticorps anti-EBV et les titres d'anticorps sont très analogues dans les basses-terres et sur les hauts plateaux d'Afrique orientale, bien que l'incidence du BL diffère si nettement entre les deux régions; observation qui ne confirme pas l'hypothèse selon laquelle l'infection par l'EBV serait étiologiquement liée au BL.

iii) *Essai de prophylaxie antipaludique et incidence du lymphome de Burkitt (BL), Région de Mara, Tanzanie*

Shirati Mission Hospital, Musoma, Tanzanie (RA/71/007) (RA/77/008)

Directeur des recherches: D^r G. Brubaker

L'exécution de ce projet, entrepris en commun par le Gouvernement tanzanien, la Division du Paludisme de l'OMS et le CIRC, devrait continuer jusqu'à la fin de 1982. Le dépistage des cas de BL est poursuivi activement dans le North Mara et dans le South Mara. Parallèlement, un essai de prophylaxie antipaludique est en cours dans le North Mara. L'objectif est d'abaisser la prévalence de la parasitémie paludéenne du niveau de quelque 40% à moins de 10%, afin de déterminer si cette régression entraînera une diminution de l'incidence du BL dans la région.

²⁴ Siemiatycki, J., Brubaker, G. & Geser, A. (1980) *Int. J. Cancer*, 25, 197-203.

²⁵ Centre international de Recherche sur le Cancer (1979) *Rapport annuel, 1979*, Lyon, p. 81.

²⁶ Geser, A., Brubaker, G. R. & Olwit, G. (1980) *Rev. Epidemiol. Santé publique* (sous presse).

1) *Dépistage du BL*

Dans le North Mara, le dépistage est assuré par un surveillant, membre du Shirati Hospital, assisté des huit distributeurs de médicaments du projet antipaludique qui se rendent sans interruption dans tous les villages. En 1979, cinq cas de BL, confirmés à l'examen histologique, ont été détectés dans le North Mara. Le tableau 2 indique le nombre de cas de BL et l'incidence pour 100 000 personnes au cours de la période 1964–1979 ; on constate que la régression de l'incidence du BL, perceptible à partir de 1974, se poursuit. Cette diminution est statistiquement significative, mais, de toute évidence, elle ne résulte pas de nos efforts pour combattre le paludisme dans la région, puisqu'ils n'ont pas encore obtenu les effets souhaités (voir ci-après).

Tableau 2. Nombres de malades atteints de lymphome de Burkitt (BL) de 1964 à 1979 et taux annuels d'incidence pour 100 000 personnes dans le North Mara, Tanzanie

Année	Nombre de cas dans le North Mara	Population des basses-terres du North Mara ^a	Incidence du BL pour 100 000 personnes dans le North Mara
1964	6	132 510	4,5
1965	7	136 090	5,1
1966	9	139 770	6,4
1967	4	143 590	2,8
1968	8	147 420	5,4
1969	6	151 400	4,0
1970	4	155 490	2,6
1971	11	159 680	6,9
1972	7	164 000	4,3
1973	7	168 420	4,2
1974	5	172 970	2,9
1975	5	177 640	2,8
1976	6	182 440	3,3
1977	2	187 360	1,1
1978	2	192 430	1,0
1979	5	197 400	2,5
Total	95	159 680 ^b	3,8

^a Chiffre calculé à partir du recensement de 1967 en Tanzanie, étant présumé un accroissement annuel de 2,7 % de la population

^b Chiffre à la moitié de l'année 1971

Dans le South Mara, le dépistage du BL est confié à un «scout» qui se rend systématiquement dans tous les centres de santé pour détecter les sujets soupçonnés atteints et les amener au Shirati Hospital aux fins de diagnostic et de traitement. Quatre personnes suspectes ont été décelées dans le South Mara en 1979, mais, comme on n'a pas recueilli d'échantillons pour la confirmation histologique, le nombre définitif de cas confirmés demeure inconnu.

2) *Prophylaxie antipaludique*

Comme il a été indiqué l'an dernier²⁷, la distribution de chloroquine n'a pas permis de réduire la parasitémie paludéenne dans le North Mara. Lors d'une réunion tenue au Centre en octobre

²⁷ Centre international de Recherche sur le Cancer (1979) *Rapport annuel, 1979*, Lyon, p. 80.

1979, les membres du CIRC participant au projet et des paludologues ont examiné les causes de cet échec. Ils ont conclu qu'il pouvait s'expliquer soit par une ingestion insuffisante de chloroquine, soit par une augmentation de la résistance à ce produit chez les parasites locaux du paludisme. Afin de vérifier la première hypothèse, on a décidé de doubler la dose de chloroquine, qui est passée d'environ 5 mg/kg à quelque 10 mg/kg, deux fois par mois, et ce depuis décembre 1979.

Pour vérifier la deuxième hypothèse — augmentation de la résistance à la chloroquine dans le North Mara — le D^r Draper, de la London School of Hygiene and Tropical Medicine, a conduit une enquête sur la sensibilité à ce médicament chez les enfants du North Mara, en novembre et décembre 1979. Les résultats des épreuves *in vitro*, effectuées à l'aide de la microtechnique du D^r Draper, ont montré que la sensibilité à la chloroquine n'était pas moindre qu'ailleurs chez les parasites du paludisme recueillis sur un échantillon aléatoire d'enfants du North Mara âgés de 0 à 9 ans. Un test *in vitro*, pratiqué par le D^r Draper sur 90 enfants du North Mara présentant une parasitémie, a révélé que 80% d'entre eux environ éliminaient leurs parasites dans les sept jours suivant l'ingestion des comprimés de chloroquine (10 mg/kg). Un manque de sensibilité à la chloroquine n'est donc pas responsable de l'échec de la prophylaxie antipaludique dans la population que nous étudions.

La surveillance continue de la parasitémie paludéenne dans le North Mara et le South Mara révèle qu'un effet modéré s'exerce peut-être sur le paludisme dans le North Mara depuis le début de 1980. On trouvera au tableau 3 les résultats des enquêtes sur le paludisme. Depuis février, la prévalence de la parasitémie s'avère inférieure d'environ 30% dans le North Mara, comparative-ment au South Mara, ce qui peut indiquer que le doublement de la dose de chloroquine dans le North Mara n'est peut-être pas maintenant sans effet. Il se peut aussi, bien entendu, que ces différences traduisent des variations dans les précipitations entre le North Mara et le South Mara, mais selon les indications données par le D^r Brubaker, les chutes de pluie ont été jusqu'ici comparables cette année dans les deux districts.

Tableau 3. Prévalence de la parasitémie paludéenne dans le North et le South Mara, Tanzanie, janvier-mai 1980

Mois	North Mara			South Mara		
	Nbre total de sujets examinés	Nbre de sujets présentant une parasitémie	%	Nbre total de sujets examinés	Nbre de sujets présentant une parasitémie	%
Jan.	427	117	27	69	11	16
Fév.	444	136	31	74	36	49
Mar.	414	64	15	76	16	21
Avr.	337	82	24	49	22	45
Mai	348	106	31	24	13	54
Total	1970	505	26	296	98	33

Etant donné l'absence d'une résistance générale à la chloroquine chez les parasites locaux du paludisme, il apparaît que les enfants soumis à l'essai ne reçoivent probablement pas leurs comprimés aussi régulièrement qu'ils le devraient. Nous avons donc procédé à une enquête approfondie dans un échantillon de villages du North Mara afin de déterminer combien d'enfants participent régulièrement à la distribution de chloroquine. Les réponses fournies par les enfants et/ou leurs mères indiquaient que près de 85% des sujets âgés de 0 à 9 ans participaient à toutes les

séances de distribution de médicaments organisées par leur président d'ilot (10 habitations) (*balosi*). Mais en contrôlant les registres de distribution de chloroquine tenus par les *balosis*, on s'est aperçu que ceux-ci organisent les distributions de manière plutôt irrégulière et que l'an dernier ils ont omis environ un tiers en moyenne des opérations prévues. Il se pourrait fort bien, par conséquent, que cette irrégularité réduise la quantité de chloroquine absorbée bien que, manifestement, les enfants et leurs parents acceptent, et même offrent volontiers, de participer à ce projet.

Le D^r Brubaker et ses collaborateurs s'efforcent maintenant d'amener les *balosis* à respecter scrupuleusement leur calendrier de distribution. La surveillance continue de la parasitémie paludéenne dans la région d'enquête révélera si cette mesure s'avère ou non efficace.

3.9 Cancer du gros intestin (D^r O. M. Jensen et D^r D. G. Zaridze)

Ce programme vise à étudier les relations entre les facteurs alimentaires, les lésions «précurseurs» et la fréquence du cancer du gros intestin. Il est mis en œuvre au moyen d'études analytiques axées sur: a) les aspects biochimiques des aliments et du contenu intestinal; et b) les aspects histologiques des lésions «précurseurs», polypes en particulier.

Un élément important de ces deux catégories d'études est l'élaboration de techniques normalisées de mesure, des composants alimentaires par exemple, et l'évaluation des lésions histologiques.

- a) *Etude internationale des caractéristiques alimentaires et fécales en fonction des cancers colo-rectaux et autres* (D^r O. M. Jensen et D^r D. G. Zaridze; avec le concours du D^r P. Helms, Université d'Aarhus, Aarhus, Danemark, du D^r R. Seppänen, Institut des Assurances sociales, Helsinki, et du D^r R. Williams, MRC Dunn Nutrition Unit, Cambridge, Royaume-Uni)

Le cancer du gros intestin est associé à des facteurs existant dans les sociétés opulentes et l'on observe une corrélation internationale entre cette tumeur et la consommation de graisses ou de viandes. On a suggéré que les acides gras à chaîne longue des aliments d'origine animale ou les acides biliaires endogènes seraient convertis par la flore intestinale en «promoteurs» de la cancérogenèse de l'intestin. On a également avancé que les fibres alimentaires exerceraient un effet protecteur en diluant le contenu intestinal et, peut-être, en modifiant le métabolisme bactérien, ou autre, dans l'intestin.

Le Centre a pu réunir des groupes de chercheurs venus de laboratoires nationaux pour vérifier certains aspects de ces hypothèses dans des populations accusant des différences d'incidence plus importantes que celles observées à l'échelon national; il a supervisé le plan d'étude et organisé la collecte de données et de matériel biologique d'une manière uniforme dans chaque population²⁸.

Les résultats d'études antérieures, qui visaient à comparer une population rurale finlandaise à une population urbaine danoise, semblaient indiquer un éventuel rôle protecteur des fibres alimentaires²⁹. On a maintenant répété cette étude et, notamment, collecté d'autres renseignements

²⁸ IARC Intestinal Micro-ecology Group (1977) *Lancet*, ii, 207.

²⁹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1977) *Rapport annuel*, 1977, Lyon, pp. 37-40.

sur la ration alimentaire et l'excrétion fécale des acides biliaires suspects, dans des populations urbaines et rurales du Danemark (Copenhague, Them) et de Finlande (Helsinki, Parrikalen), sous la direction, respectivement, du D^r P. Helms (RA/77/027) et du D^r R. Seppänen (RA/77/030).

L'analyse préliminaire a donné les résultats suivants: 1) En ce qui concerne l'apport journalier moyen de graisses, aucune tendance parallèle à l'incidence du cancer du côlon n'est apparue. 2) On a constaté une différence significative entre les régions quant à l'apport total de fibres alimentaires, lequel était inversement proportionnel à l'incidence du cancer du gros intestin. 3) Il existait une corrélation positive entre la concentration des acides biliaires dans les selles et l'incidence du cancer du gros intestin, contrairement aux résultats de la première étude. D'autres paramètres comme la bactériologie fécale, la mutagénicité fécale et les phénols urinaires ne s'avéraient pas associés à l'évolution de l'incidence du cancer du côlon dans ces quatre populations. Cette étude de quatre populations scandinaves, où l'incidence du cancer du côlon diffère dans un rapport qui excède légèrement un à trois, corrobore l'hypothèse selon laquelle, pour un niveau donné d'apport de graisses, les fibres alimentaires exercent un effet qui modifie le risque.

- b) *Risque de cancer du gros intestin chez les conjoints* (D^r O. M. Jensen ; avec le concours du D^r J. Ericsson, Registre suédois du Cancer, Stockholm, et du D^r A. M. Bollander, Registre suédois des Décès, Stockholm)

On peut présumer que des conjoints suivent le même régime et ont les mêmes habitudes alimentaires. Avec le concours des Registres suédois du Cancer et des Décès, on s'est employé à déterminer le risque de cancer du gros intestin chez les conjoints des malades décédés de cancer du côlon et du rectum en 1961. Le risque de cancer colo-rectal n'était pas accru pour les conjoints des sujets atteints de cancer du gros intestin ; ni celui de maladies supposées être étiologiquement liées à ce cancer, si l'on exceptait une augmentation marginale des cardiopathies chez les femmes³⁰.

Rien ne prouvait, dans cette étude, que les conjoints partageaient effectivement le même régime alimentaire pendant toute la durée de leur mariage. De nouvelles recherches sont à entreprendre pour déterminer si l'on peut, dans ce genre d'enquête, réellement présumer une exposition uniforme. Les résultats de cette étude n'excluent pas la possibilité que l'alimentation préconjugale (au cours de l'enfance ou de l'adolescence) joue un rôle dans l'étiologie du cancer du côlon.

- c) *Polypes colo-rectaux à Lyon* (D^r O. M. Jensen et D^r D. G. Zaridze ; avec le concours du Professeur R. Lambert, Division d'Epidémiologie, Centre national de la Recherche scientifique, Lyon, France)

Les polypes adénomateux du côlon et du rectum sont considérés comme des lésions précancéreuses, qui apparaissent en moyenne quelque 10 ans avant les tumeurs invasives et ont probablement avec celles-ci des facteurs étiologiques communs. Cette étude aura pour but de comparer, à celles de témoins, les habitudes alimentaires de personnes présentant des polypes du gros intestin diagnostiqués par endoscopie et histologiquement vérifiés.

³⁰ Jensen, O. M., Sigtryggsson, P., Nguyen-Dinh, X., Bollander, A. M., Vercelli, M. & MacLennan, R. (1980) *Lancet*, i, 1161.

- d) *Anatomopathologie du gros intestin dans des séries nécropsiques* (D^r O. M. Jensen, D^r D. G. Zaridze et D^r J. Estève; avec le concours du D^r N. M. Gibbs, St Luke's Hospital, Guildford, Royaume-Uni)

Cette étude collective tend à établir des corrélations entre les variations d'un éventuel précurseur, ou de la pathologie associée, et celles de l'incidence des cancers du côlon et du rectum, entre les polypes colo-rectaux et le cancer en particulier. Du matériel nécropsique a été recueilli, selon des protocoles normalisés, dans les régions ci-après, énumérées dans l'ordre décroissant d'incidence du cancer du gros intestin: Aberdeen, Ecosse (D^r J. Simpson, D^r S. Ewen et D^r J. Clark); Tromsø, Norvège (D^r H. Stalsberg et D^r J. Eide), et Kuopio, Finlande (D^r G. Koskela). L'évaluation histologique «à l'aveugle» des lames d'un échantillon aléatoire est achevée, et l'analyse statistique est en cours.

3.10 *Etudes de l'environnement industriel* (D^r R. Saracci)

Ce programme vise à apporter de nouvelles informations sur les cancers dus aux expositions professionnelles ou apparentées dans l'environnement. Les moyens ci-après sont présentement employés à cette fin:

- i) vérification d'hypothèses sur les expositions professionnelles, grâce à des études spéciales de témoins ou de cohortes, conduites à l'échelle internationale pour accroître la taille des populations examinées et donc les chances de détecter un effet;
- ii) détermination du rôle éventuel de facteurs environnementaux, professionnels ou apparentés, dans l'étiologie de certains cancers;
- iii) étude des variations spatio-temporelles, entre pays et à l'intérieur d'un même pays, de certains cancers, en fonction d'indicateurs de la profession et de la classe sociale.

Les projets suivants sont en cours d'exécution:

a) *Dangers des fibres minérales pour la santé*

- i) *Production de fibres minérales artificielles* (D^r R. Saracci, D^r L. Simonato, D^r A. Geser et D^r J. Estève; avec le concours des chercheurs ci-après; Professeur E. D. Acheson, School of Medicine, Southampton, Royaume-Uni (RA/78/021); D^r O. M. Jensen, Registre danois du Cancer, Copenhague (RA/78/020); D^r P. Westerholm, Landsorganisation i Sverige, Stockholm; D^r S. Krantz, Conseil national de la Sécurité et de l'Hygiène professionnelles, Stockholm (RA/79/001); D^r K. Magnus, Registre norvégien du Cancer, Oslo (RA/78/022); D^r P. A. Bertazzi, Clinique du Travail, Milan, Italie (RA/80/002))

Les fibres minérales artificielles — laine de verre et laine minérale en particulier — sont de plus en plus utilisées pour le renforcement des matières plastiques et, ce qui importe davantage, pour l'isolation thermique et acoustique, en tant que substituts de l'amiante. Aussi importe-t-il de déterminer si ces fibres, qui s'avèrent cancérigènes lorsqu'on les instille dans la cavité pleurale de l'animal d'expérience, provoquent le cancer chez l'homme.

Une étude rétrospective de cohorte sur les dangers des fibres minérales pour la santé est en cours dans 13 unités de production situées dans sept pays d'Europe occidentale (Danemark, Finlande, Italie, Norvège, République fédérale d'Allemagne, Royaume-Uni, Suède). La collecte des données a commencé au cours du deuxième semestre de 1978, à l'aide d'un protocole commun comportant des adaptations locales. En premier lieu, ont été établis l'état nominatif et les antécédents professionnels de tous les travailleurs employés à quelque moment dans chaque usine. Tout travailleur employé pendant plus d'un an a ensuite fait l'objet d'un contrôle pour déterminer la cause du décès indiquée sur le certificat de décès. Dans la plupart des entreprises, la fréquence du cancer est également déterminée grâce aux archives du registre du cancer.

Tableau 4. Etude rétrospective de cohorte sur les fibres minérales artificielles

	Laine minérale	Laine de verre	Filament continu	Total
Nbre d'usines	7	4	2	13
Etude de la mortalité	7	4	2	13
Etude de l'incidence du cancer	6	3	-	9
Enquête environnementale	6	4	2	12
Années-homme	45 900	64 400	18 000	128 300
Années-homme (≥ 20 ans)	6 270	5 900	1 580	13 750

Dans 12 des 13 usines (une ayant été fermée), l'Institute of Occupational Medicine, Edimbourg, Ecosse (M. J. Dodgson et D^r A. Seaton) a évalué les concentrations des fibres véhiculées par l'air et leur distribution selon la taille aux différents postes de travail. Le tableau 4 résume certains caractères essentiels de cette étude internationale. La phase de collecte des données se termine, et les informations recueillies sont présentement envoyées au CIRC aux fins d'analyse centrale, après divers contrôles à l'échelon national. On comparera la mortalité et la fréquence du cancer chez les travailleurs exposés aux fibres minérales dans les unités de production à celles observées dans la population générale des régions où les usines sont situées. Des groupes de travailleurs soumis à des expositions d'intensité et de durée différentes seront également comparés. L'analyse aura lieu dans les derniers mois de 1980 et en 1981, et les résultats en seront connus pour la fin de 1981.

- ii) *Utilisateurs de fibres minérales artificielles* (D^r R. Saracci, D^r A. Geser, D^r N. Day et D^r L. Simonato; avec le concours du D^r A. Englund et de M. G. Engholm, «Bygghälsan», Fondation suédoise pour la Sécurité et l'Hygiène professionnelles dans l'Industrie de la Construction, Stockholm)

Cette étude de cas et de témoins est soutenue financièrement par «Bygghälsan» et le Fonds suédois pour le Milieu de Travail. Elle a pour but d'évaluer le risque auquel les travailleurs sont exposés dans des professions, comme le bâtiment, la construction et la démolition, où l'on sait que les concentrations de fibres sont plus fortes que dans l'industrie des fibres minérales artificielles.

Le Centre a entrepris, au début de 1980, une analyse préliminaire de la mortalité chez les travailleurs de ces industries jusqu'en 1978. Il apparaît maintenant nécessaire de réexaminer les

archives du registre du cancer pour cette population afin de déterminer l'exactitude des certificats de décès, et d'étudier spécialement en détail les cas de mésothéliome et tous les autres décès où un diagnostic de mésothéliome pourrait être admis.

- iii) *Mésothéliome en Turquie centrale* (D^r R. Saracci, D^r L. Simonato ; avec le concours du D^r Y. I. Baris, Département des Maladies pulmonaires, Université Hacettepe, Ankara) (RA/78/012)

L'endémicité du mésothéliome dans certaines régions rurales d'Anatolie centrale, Turquie, a été signalée en 1978 par des chercheurs du Département des Maladies pulmonaires, Université Hacettepe, Ankara³¹. L'étude de cette endémie, où le risque semble être bien plus élevé que dans toute exposition professionnelle à l'amiante, présente un grand intérêt du point de vue scientifique et de la santé publique. Comme n'y sont impliqués ni procédé industriel, ni exposition manifeste à l'amiante, la présence locale d'une fibre minérale a semblé fournir l'hypothèse la plus raisonnable.

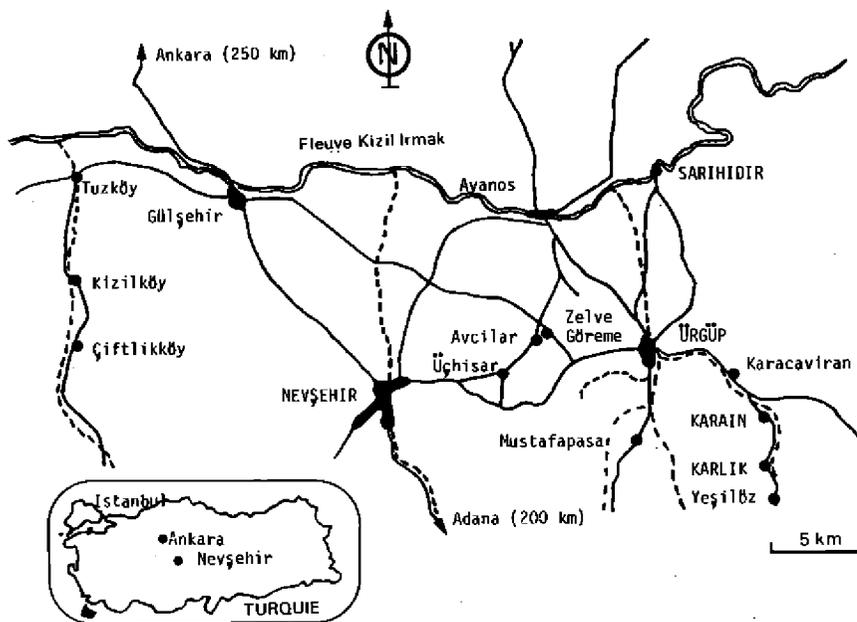


Fig. 3 Villages turcs où la fréquence du mésothéliome pleural a été étudiée

On a procédé à une enquête, avec le concours du D^r Baris et de la Medical Research Council Pneumoconiosis Unit, Penarth, Royaume-Uni. Deux villages du district d'Ürgüp (province de Nevşehir) ont été étudiés: Karain (575 habitants), où l'on a signalé une très forte incidence de mésothéliome pleural³¹, et Karlık (479 habitants), village le plus proche de Karain, distant de 3 km environ par la route, où la maladie est inconnue (fig. 3).

³¹ Baris, Y. I., Sahin, A. A., Ozesmi, M., Kerse, I., Ozen, E., Kolacan, B., Altinörs, M. & Göktepe, A. (1978) *Thorax*, 33, 181-192.

Les données démographiques sur la structure de la population, les naissances et décès ont été extraites des registres locaux (1970-1978). On a invité les adultes âgés de 20 ans ou plus à remplir un questionnaire (avec enregistrement de certains antécédents familiaux, résidentiels et professionnels), et on les a soumis à une radiographie pulmonaire. Les clichés ont été interprétés «à l'aveugle» par un groupe de quatre spécialistes, utilisant la classification radiologique UICC/OIT pour la pneumoconiose. Il a été procédé à une deuxième interprétation d'une sous-série de clichés. Comme c'est l'une des rares occasions où la classification UICC/OIT a été employée dans une population générale, plutôt que professionnelle, on s'emploie à évaluer en détail cette méthode d'interprétation des clichés radiographiques, et notamment sa variabilité pour un même observateur et entre observateurs. Au cours de l'enquête, des échantillons d'air et d'eau ont été prélevés aux fins de comptage des fibres, de détermination de leur taille et d'identification des éléments chimiques. L'analyse préliminaire des données recueillies ne fait pas apparaître d'importantes différences dans les concentrations de fibres minérales véhiculées par l'air entre les deux villages.

En 1980, d'autres échantillons environnementaux seront prélevés et l'on procédera à une enquête environnementale et démographique dans un troisième village, Sarihidir, où ont été identifiées des roches relativement riches en fibres de la famille des zéolites. L'évaluation de ces investigations devrait permettre de déterminer si une «hypothèse fibre» simple peut raisonnablement expliquer l'endémicité du mésothéliome dans les villages étudiés, ou s'il convient de rechercher une étiologie plus complexe.

b) *Etudes en laboratoire intéressant le cancer du poumon* (voir la section 4.6 a) du rapport de la Division des Cancérogènes de l'Environnement).

i) Avec le concours du D^r C. Giuntini, du Conseil national italien de la Recherche (Université de Pise), le Centre s'attache à évaluer les tests de la fonction pulmonaire capables de révéler précocement les effets des particules inhalées. On a analysé en détail une série de 18 tests de ce genre, pratiqués sur 60 fumeurs asymptomatiques et 60 non-fumeurs, pour déterminer ceux qui différencient le mieux les deux groupes, et un article exposant les résultats et la méthodologie de cette étude est en préparation.

ii) On se propose d'utiliser les données disponibles sur les tests de la fonction pulmonaire afin de comparer les altérations de cette fonction et l'activité d'aryl-hydrocarbure hydroxylase (AHH) dans des pièces opératoires de poumon.

iii) Le métabolisme de la mono-oxygénase microsomique pulmonaire a été déterminé chez 105 cancéreux.

c) *Monographies du CIRC sur l'Evaluation de la Cancérogénicité pour l'Homme des Substances chimiques* (D^r R. Saracci et D^r L. Simonato).

Le D^r Saracci et le D^r Simonato assurent le secrétariat pour la partie épidémiologique de ce programme (voir p. 59), lequel, en 1980, a publié les volumes 22 à 25. Ils ont participé à l'évaluation des dangers de l'exposition à un environnement chimique complexe, comme il s'en trouve dans les situations professionnelles; à partir de quoi sera maintenant préparée une nouvelle série de *Monographies*. L'une des principales insuffisances des données rassemblées pour la série de *Monographies* tient au manque d'informations sur les expositions humaines. La nécessité d'une

approche méthodique dans la collecte et l'évaluation des données résultant des études épidémiologiques sur les différents cancérigènes et les expositions professionnelles est à nouveau soulignée. Certains aspects du programme SEARCH (voir ci-après) ont trait à ce problème.

d) *Mortalité par cancer en fonction de la profession et de la classe sociale* (D^r W. P. D. Logan et D^r C. S. Muir).

Cette étude historique des tendances et des relations entre le cancer, la profession et la classe sociale se poursuit, sur la base des *Decennial Occupational Cancer Mortality Supplements* du Registrar General of England and Wales³².

Plusieurs comparaisons internationales de relations socio-économiques étant maintenant achevées, on peut vérifier la convergence des associations entre profession et classe sociale. C'est ainsi que, sur le plan international, le risque de cancer œsophagien tend à être plus faible dans les groupes de niveau socio-économique élevé et *vice versa*, la tendance s'avérant la même pour le cancer de l'estomac. En revanche, on n'observe pas de courbe régulière pour le côlon. Pour le cancer du poumon, la mortalité ou l'incidence sont, presque sans exception, plus faibles dans les groupes de niveau socio-économique élevés ; chez les femmes, les caractéristiques sont les mêmes, mais moins accusées.

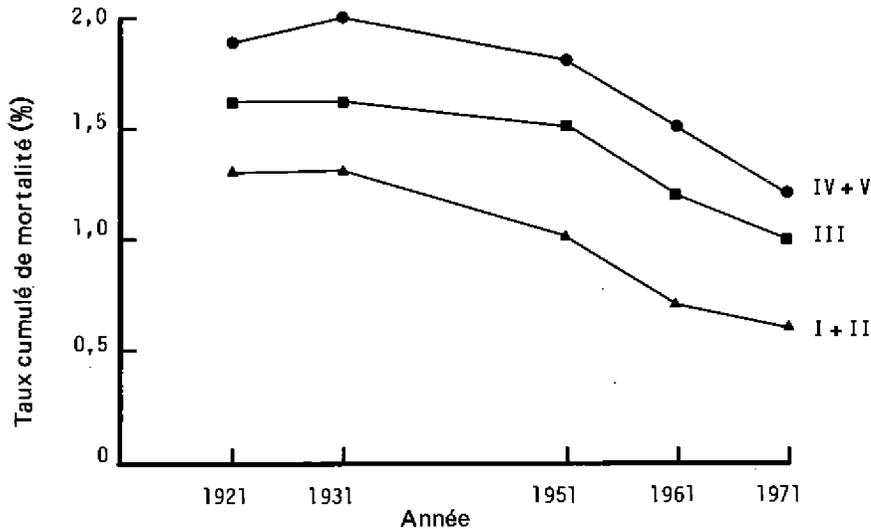


Fig. 4 Taux cumulés de mortalité masculine par cancer en Angleterre et au pays de Galles de 1931 à 1971, selon la classe sociale

³² Muir, C. S. & Wagner, G., eds (1980) *Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology (CIRC, Publication scientifique N° 35)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

Depuis 1931, on constate un gradient systématique du risque général de cancer selon la classe sociale en Angleterre et au pays de Galles, les taux comparatifs de mortalité (SMRs) étant plus élevés chez les pauvres : 75 pour la classe sociale I et 131 pour la classe sociale V en 1971. Chez les femmes mariées, ce gradient n'est pas apparu avant 1961, et la pente est moins forte; alors que chez les femmes célibataires il n'est pas observé de tel gradient.

Afin d'illustrer le genre d'informations que présente la monographie, on peut citer le cancer de l'estomac comme l'une des formes de la maladie le plus souvent observées dans une classe sociale relativement défavorisée. Cette constatation a été faite régulièrement en Angleterre et au pays de Galles, depuis 1921 chez les hommes et depuis 1931, date de la première parution de telles données, chez les femmes mariées. La tendance est analogue chez les femmes célibataires. La régression pratiquement universelle du cancer de l'estomac est maintenant un fait bien établi. On notera avec intérêt qu'en Angleterre et au pays de Galles les taux cumulés de mortalité ont diminué pour ces trois groupes au cours de la période 1931-1971, la réduction étant proportionnellement à peu près la même dans chaque groupe. Chez les hommes (fig. 4), la réduction s'observe dans toutes les classes sociales, également dans des proportions presque identiques.

L'examen de chaque localisation cancéreuse est maintenant achevé et la publication de cette étude est prévue pour 1981.

e) *Epidémiologie du cancer professionnel à l'intention des médecins du travail et spécialistes d'hygiène industrielle: cours donnés au Centre (D^r W. Davis et D^r R. Saracci).*

L'approche épidémiologique des maladies professionnelles — cancer notamment — revêt une importance croissante comme instrument de recherche et comme moyen de surveillance sanitaire sur le lieu de travail. Deux cours ont été organisés au Centre en 1980 afin d'initier des médecins du travail et spécialistes d'hygiène industrielle aux concepts fondamentaux dans ce domaine (voir p. 155).

4. SURVEILLANCE DES ASPECTS DE L'ENVIRONNEMENT LIÉS AU CANCER HUMAIN (SEARCH) (D^r C. Agthe)

La réorganisation du Centre impliquait la création d'un nouveau programme de Surveillance des Aspects de l'Environnement liés au Cancer humain (SEARCH).

4.1 *Historique*

Le projet de réseau international de surveillance du cancer a été pour la première fois examiné dans le *Rapport annuel* du Centre pour 1976³³. Le Directeur y soulignait que «la situation actuelle exige qu'on s'engage durablement à recueillir des données environnementales sur le cancer humain». Il y mettait également en relief la nécessité de l'étude épidémiologique du mode de vie et l'utilité de comparer pays industrialisés et non industrialisés.

³³ Centre international de Recherche sur le Cancer (1976) *Rapport annuel, 1976*, Lyon, pp. 24-27.

Lors d'une réunion des directeurs de plusieurs registres du cancer tenue en novembre 1977 à Lyon, des projets d'étude de faisabilité ont été présentés. En 1978, on a entrepris de telles études pour évaluer les catégories de données environnementales disponibles dans trois régions: Birmingham (Royaume-Uni), Singapour et Bombay. Il existe beaucoup de données de ce genre, a-t-on conclu, mais elles sont souvent difficiles à localiser. Néanmoins, ces enquêtes ont confirmé l'impression générale selon laquelle les données environnementales dont on dispose devraient servir d'éléments de base pour plusieurs études de corrélation, comme il est exposé ci-après dans la section relative au programme «extensif».

Au début de 1979, le Centre a chargé le Dr C. Agthe de poursuivre le développement du programme: nombre d'experts de diverses disciplines ont été consultés au cours de l'année, et leurs propositions sont incluses dans le plan d'activité actuel.

4.2 Le programme

Le programme de Surveillance des Aspects de l'Environnement liés au Cancer humain (SEARCH) est conçu comme une étape vers «la création d'un mécanisme pour l'identification systématique des risques associés à des dangers environnementaux ou environnements particuliers» (CIRC, Conseil scientifique 1977, SC/13/WP/3). Il comprend deux éléments fondamentaux:

- a) l'élément «extensif», constitué d'études de corrélation qui s'appuient sur des données concernant la fréquence du cancer et les facteurs d'environnement; et
- b) l'élément intensif, qui comprend une série d'études de cas et de témoins sur un nombre déterminé de facteurs intervenant dans le cancer.

a) Le programme SEARCH «extensif»

L'élément «extensif» utilisera les données disponibles sur la fréquence du cancer pour effectuer des études de corrélation et, si possible, certaines données environnementales pour établir une évolution dans le temps. Ces études seront conduites méthodiquement dans certains pays ou régions afin de déterminer la régularité et la force de toute association susceptible d'être mise en évidence.

S'il existe des données d'incidence ou de mortalité pour des sous-régions nationales, on s'efforcera d'obtenir des informations environnementales pour lesdites sous-régions. L'emploi de sous-régions permet de mettre plus aisément en évidence des différences dans la fréquence du cancer et les paramètres environnementaux, ce qui aidera à identifier les facteurs de risque.

b) Le programme SEARCH intensif

L'élément intensif du programme comportera plusieurs études de cas et de témoins, coordonnées et normalisées, qui seront entreprises dans un petit nombre de régions comptant de 700 000 à 2 millions d'habitants. Il mettra l'accent sur les facteurs du mode de vie dans des environnements différents. On étudiera simultanément plusieurs cancers et maints facteurs du mode de vie ainsi que le milieu ambiant. Une fois chaque enquête analysée, on révisera les questionnaires utilisés dans les études de cas et de témoins, afin d'affiner les hypothèses à vérifier dans la prochaine série d'études.

Le programme examinera les facteurs qu'on estime être étiologiquement liés au cancer humain, afin de déterminer le risque relatif de ces facteurs et d'analyser leur influence éventuelle en tant que causes de confusion. On appréciera, en outre, le rôle éventuel de facteurs que les indices expérimentaux et/ou l'observation chez l'homme rendent suspects. Enfin, seront évalués des facteurs qui ne l'ont pas encore été, à savoir ceux qu'on pourrait rationnellement considérer comme pouvant être liés à une augmentation ou à une diminution du risque de cancer, mais pour lesquels on ne possède pour l'instant que très peu ou pas d'indices.

c) Interdépendance des deux éléments du programme

Les études de corrélation sont particulièrement utiles pour analyser les facteurs du milieu ambiant, alors que les études de cas et de témoins se prêtent mieux aux recherches sur le mode de vie. Il est très souhaitable, mais non indispensable, d'entreprendre également des études de corrélation dans les régions où la série d'études de cas et de témoins est en cours, pour mieux apprécier l'influence éventuelle des modifications du milieu ambiant. Ainsi, les deux programmes se compléteront ; et l'on peut accorder plus de crédit à une hypothèse confirmée par deux méthodes et dans des environnements choisis.

4.3 Relations entre le programme SEARCH et les autres programmes du Centre

Les activités actuelles dans le domaine de l'épidémiologie descriptive fourniront au programme SEARCH «extensif» les données sur la fréquence du cancer qui lui sont indispensables. Ces données seront également analysées sous l'angle de l'évolution dans le temps, connaissance utile pour les études de corrélation.

D'étroites liaisons seront maintenues entre le programme SEARCH intensif et le programme d'épidémiologie analytique du Centre. Les statisticiens du CIRC joueront un rôle important dans cette activité, étant donné la complexité de l'analyse des données, due à l'ampleur et au caractère multifactoriel de l'étude.

4.4 Mise en œuvre

La réorganisation du Centre a permis d'affecter au programme SEARCH, en janvier 1980, le D^r A. Geser, épidémiologiste qui faisait jusqu'alors partie du service des Cancérogènes biologiques.

Le programme décrit ci-dessus a été présenté en février 1980 au Conseil scientifique, qui a débattu des avantages des études épidémiologiques visant à vérifier des hypothèses étiologiques précises, comparativement aux méthodes reposant sur la détection d'associations inattendues. Le Conseil a approuvé le programme SEARCH et suggéré qu'il devrait compléter et non éclipser le programme d'Epidémiologie analytique, ni perturber l'équilibre général des activités du Centre.

A sa session de mai 1980, le Conseil de Direction a ouvert un nouveau crédit pour maintenir le programme de base actuel jusqu'à la fin de 1980 et en 1981, mais en notant qu'on recherchera des fonds additionnels auprès d'autres sources de financement que le budget ordinaire, pour couvrir les dépenses une fois que le programme sera pleinement entré en exécution.

En 1980, on s'est rendu dans divers pays pour y déterminer les régions pouvant être incluses dans le programme. Parallèlement, on s'emploie à recueillir des données environnementales auprès de sources internationales afin de les mettre en corrélation avec les données sur la mortalité par cancer existant à l'échelon national. Des études de corrélation plus affinées, englobant des sous-régions nationales, seront entreprises en collaboration avec le programme intensif lorsqu'un nombre suffisant de régions auront exprimé leur désir de participation.

5. BIOSTATISTIQUE (D^r N. E. Day)

Après avoir passé 11 mois au Centre, en qualité de consultant, le Professeur N. E. Breslow a repris ses fonctions au Department of Biostatistics, University of Washington, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique. Le D^r N. E. Day a regagné le CIRC en septembre 1979, à l'issue de son congé sabbatique au National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique.

L'arrivée du D^r J. Wahrendorf, en avril 1980, a marqué une nouvelle étape dans le développement du Programme de Biostatistique. Le D^r Wahrendorf est chargé d'élaborer des méthodes statistiques pour l'analyse des expériences de cancérogenèse et il fait office de consultant auprès de la Division des Cancérogènes de l'Environnement pour la série des *Monographies du CIRC*, ainsi que pour les épreuves actuelles et futures de cancérogénicité. Il participe également à l'analyse des études sur le cancer du gros intestin (voir la section 3.9 ci-dessus).

Après l'étude de plusieurs solutions possibles pour la gestion informatique du Centre, un ordinateur VAX 11/780 a été acheté à la Digital Equipment Corporation en janvier 1980. La conversion nécessaire des programmes et le transfert des données sont achevés. La mise en œuvre du logiciel et des procédures correspondantes sera terminée pour la fin du troisième trimestre de 1980. Cette réorganisation des moyens informatiques devrait permettre une approche plus souple du service consultatif de biostatistique, sans en accroître le coût.

5.1 *Evaluation des programmes de dépistage du cancer du col utérin* (D^r N. E. Day, M. X. Hguyen-Dinh et Mme A. Arslan)

Avec le concours de l'unité du Cancer de l'OMS, à Genève, et du Bureau régional pour l'Europe de l'OMS, une réunion a été organisée à Copenhague du 3 au 5 décembre 1979. Y ont participé des représentants de programmes de dépistage du cancer du col utérin et de registres du cancer du Canada, des Etats-Unis d'Amérique, de Finlande, d'Islande, de Norvège, du Royaume-Uni, de Suède et de Suisse.

Un nombre considérable de programmes de dépistage ayant maintenant plus de 15 années d'existence, il a été estimé qu'une analyse coordonnée de leurs résultats pourrait faciliter une évaluation unifiée du test de Papanicolaou lui-même, et de différentes stratégies de détection.

L'attention pourrait se concentrer sur les deux questions fondamentales suivantes:

1. Quelle protection le test de Papanicolaou, régulièrement pratiqué, assure-t-il à une femme contre le développement d'un cancer invasif, cliniquement apparent, du col utérin?
2. Quelles sont les conséquences d'une stratégie de dépistage déterminée dans une population, sur la morbidité et la mortalité ultérieures dans ladite population? En d'autres termes, qui doit être soumis au dépistage, à quel âge et avec quelle fréquence?

La réunion avait pour but de déterminer si une approche commune était possible et, dans l'affirmative, de définir les premières mesures à prendre.

Elle a estimé qu'en premier lieu il fallait, dans un effort collectif, faire porter l'étude sur les caractéristiques opérationnelles directement observables d'un programme de dépistage. Ultérieurement, on pourrait rechercher si d'éventuelles variations dans les définitions des diverses lésions précancéreuses et précliniques, qu'utilise chaque programme de dépistage, pourraient expliquer toute différence susceptible d'être observée dans les résultats.

Les programmes ci-après sont convenus de tenter de présenter leurs données de manière uniforme: Aberdeen, Royaume-Uni (D^r E. MacGregor), Finlande (D^r M. Hakama), Islande (D^r G. Johannesson), Comté d'Ostfold, Norvège (Professeur P. Kolstad et Mlle A. Hougen), Stockholm (D^r F. Pettersson) et Toronto, Canada (D^r A. Clarke).

L'analyse des résultats islandais a été mise à jour³⁴.

5.2 *Etude radiologique internationale sur le cancer du col utérin* (D^r J. Estève et Mlle D. Magnin).

Une étude internationale a été organisée il y a 20 ans pour examiner le risque de leucémie radio-induite chez les femmes ayant fait l'objet d'un traitement au radium et/ou aux rayons X pour un cancer du col utérin. Cette étude comportait la surveillance clinique de plus de 30 000 malades traitées dans 30 centres de radiothérapie de neuf pays³⁵.

Lors de deux réunions tenues au Centre, les 4 et 5 octobre 1979 et les 14 et 15 mai 1980, on a décidé de réactiver cette enquête et de l'élargir en y incluant des registres du cancer couvrant toute une population. Cette réactivation vise en premier lieu à apprécier le risque de maladies malignes autres que la leucémie, notamment pour les régions non pelviennes de l'organisme, et ensuite à réévaluer les résultats négatifs concernant la leucémie en étendant l'étude à des régions qui ont des moyens de surveillance plus systématiques et en augmentant la durée de la surveillance.

Les premières études proposées à ces réunions sont en cours, à savoir:

a) *Etudes de dosimétrie* (D^r M. Stovall, M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute, Houston, TX, Etats-Unis d'Amérique)

Ces études ont pour but d'examiner la dose d'irradiation que reçoivent différents organes de l'organisme au cours de différents traitements, ainsi que l'exactitude avec laquelle ces doses peuvent être estimées.

b) *Etudes de cohorte dans les registres du cancer*

Participent actuellement à ces activités les registres du cancer suivants: Danemark, Finlande, Norvège, Slovénie (Yougoslavie), South Thames (Royaume-Uni), New Brunswick (Canada), Connecticut (Etats-Unis d'Amérique) et Suède. D'autres registres du Canada, du Royaume-Uni et des Etats-Unis d'Amérique sont pressentis. Ces études devraient prendre fin en décembre 1980.

³⁴ Johannesson, G., Geirsson, G., Day, N. & Tulinius, H. (1980) *Acta pathol. scand.* (sous presse).

³⁵ Boice, J. D. & Hutchinson, G. B. (1980) *J. natl Cancer Inst.*, **65**, 115-129.

c) *Etudes de cas et de témoins dans le cadre de la cohorte du registre du cancer*

Les études de cohorte en cours ne renseigneront pas avec précision sur la dose. Afin de parvenir à une estimation plus exacte des relations entre le risque et la dose, on projette d'étudier le traitement reçu par toutes les femmes atteintes d'une deuxième tumeur et par une série témoin de femmes qui ne l'ont pas été. On pourra ainsi évaluer avec exactitude la dose d'irradiation organique, à partir des résultats des études de dosimétrie. Sera tout d'abord entreprise une étude de cas et de témoins sur la leucémie.

d) Surveillance des femmes incluses dans la série clinique initiale jusqu'à la fin de 1980, dans les cliniques où les premières études de faisabilité ont montré qu'elle était possible.

Une réunion est prévue en décembre 1980 pour faire le point des activités.

5.3 *Immunogénétique du cancer du rhinopharynx (NPC) (Professeur S. H. Chan, Université de Singapour, Singapour) (RA/70/017).*

La collecte d'antisérums maternels pour la recherche des antigènes HLA des loci A, B, C et DR se poursuit.

Le D^r Chan a maintenant typé 313 cas de NPC nouvellement diagnostiqués dans les trois principaux groupes dialectaux chinois, ainsi que 497 individus normaux, dont 167 présentant des symptômes rhinopharyngés mais dont l' biopsie s'avérait négative. On peut maintenant décrire les relations entre le risque de NPC et les antigènes des loci A et B: les trois antigènes associés à l'augmentation du risque sont A2, B17 et BW46 (ex-SIN2).

Trente-quatre familles de malades NPC ont fait l'objet d'un typage permettant d'attribuer des haplotypes au cas considéré. En outre, des données sur les conjoints et enfants de sujets ayant subi une transplantation rénale, ou présentant diverses affections, ont mis en évidence 423 haplotypes non-NPC.

L'association entre A2 et BW46, qu'on sait exister dans la population chinoise en général, est beaucoup plus nette chez les malades NPC, ce qui conduit à penser que c'est le haplotype qui importe. A2 ne semble être un facteur de risque qu'en présence de BW46, et BW46 qu'en présence de A2. Le risque relatif pour le haplotype A2 BW46 est de 2,79.

On s'emploie à analyser au Centre les effets du phénotype et des titres d'anticorps contre le virus d'Epstein-Barr sur la survie, association suggérée par des travaux préliminaires, ainsi que les interactions entre l'âge et le risque associé au profil HLA.

5.4 *Etude SASIB (Scandi-Afro-Swiss-Immuno-Breast) sur le cancer du sein (D^r L. Muenz, Biometry Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique; Mlle D. Magnin; avec le concours du D^r J. Stjernsward, Berne).*

Le Programme de Biostatistique continue d'assurer le traitement informatique et l'analyse statistique pour cet essai collectif international de la radiothérapie du cancer du sein de stade II. Les chercheurs et représentants des cliniques participant à l'étude se sont réunis à Berne en février 1980.

Ils ont décidé que chacune des 455 malades sera suivie pendant cinq ans à partir de la date de son inclusion dans l'étude, et que donc la durée de celle-ci s'étendra sur quelque trois autres années.

5.5 *Cancers du sein et de l'ovaire en Islande (D^r M. Gonzalez).*

Le Centre poursuit sa collaboration avec le Registre islandais du Cancer (D^r H. Tulinius). On trouvera au tableau 5 les principaux résultats de l'étude sur le risque familial de cancer du sein³⁶, qui font nettement apparaître une augmentation en fonction du degré de parenté. Aucun excédent significatif n'est observé chez les personnes liées au probant par mariage. Une étude est en cours sur le cancer ovarien et les facteurs associés à la procréation.

Tableau 5. Risque familial de cancer du sein en Islande: nombres observé et théorique de parentes de malades présentant un cancer du sein qui ont elles-mêmes été atteintes de ce cancer

	Nbre observé	Nbre théorique	O/T	Valeur P ^a
Mères	30	15,13	1,98	< 0,001
Sœurs	50	16,90	2,96	< 0,001
Filles	3	1,74	1,72	NS
Grand-mères maternelles	5	7,37	0,68	NS
Grand-mères paternelles	11	6,12	1,80	NS
Tantes maternelles	38	26,27	1,45	< 0,02
Tantes paternelles	41	26,49	1,55	< 0,01
Cousines	46	36,58	1,26	NS
Parentes par alliance	53	51,36	1,03	NS

^a NS - non significatif

5.6 *Elaboration de méthodes statistiques à appliquer en épidémiologie du cancer.*

a) *Etudes de cas et de témoins (D^r N. E. Day, Professeur N. E. Breslow et M. C. Sabai)*

Pendant son séjour au Centre, le Professeur Breslow a achevé une monographie sur l'analyse des études de cas et de témoins, qui est en cours d'impression³⁷.

On envisage maintenant de préparer une deuxième monographie qui traitera de l'analyse des études de cohorte.

³⁶ Tulinius, H., Day, N. E., Sigvaldason, H., Bjarnason, O., Johannesson, G., Gonzalez, M., Grimsdottir, K. & Bjarnadottir, G. (1980). In: Gelboin, H. V., MacMahon, B., Matsushima, T., Sugimura, T., Takayama, S. & Takebe, H., eds, *Genetic and Environmental Factors in Experimental and Human Cancer*, Tokyo, Japan Scientific Societies Press, pp. 303-312.

³⁷ Breslow, N. E. & Day, N. E. (1980) *Statistical Methods for Cancer Epidemiology*, Volume I: *The Analysis of Case-Control Studies (CIRC, Publication scientifique N° 32)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

b) *Modèles pour l'évaluation des programmes de dépistage* (D^r N. E. Day et M. X. Nguyen-Dinh)

L'élaboration de modèles statistiques réalistes permet de mieux comprendre comment le dépistage intervient dans les processus pathologiques. Ces modèles fournissent une base quantitative pour prévoir les modifications de la morbidité et de la mortalité pouvant résulter des programmes de dépistage. Collaborent à cette activité le D^r J. D. F. Habbema, Université Erasme, Rotterdam, Pays-Bas, et le D^r S. D. Walter, Yale University, New Haven, CN, Etats-Unis d'Amérique, qui a fait un séjour d'un mois au Centre en qualité de boursier ICRET.

c) *Techniques d'agrégation* (D^r J. Estève)

On a testé par simulation un modèle logistique linéaire, avec des composants aléatoires, qui servira pour l'évaluation de l'agrégation familiale dans le cancer du sein. Une publication rendant compte des résultats de ces recherches est en préparation.

d) *Evaluation statistique des expériences de cancérogénicité* (D^r J. Wahrendorf)

Avec le concours de M. R. Peto, Oxford University, Royaume-Uni, il a été établi des directives pour effectuer des tests simples et sensibles des effets cancérogènes dans les expériences de longue durée sur l'animal³⁸. Ces directives seront révisées en fonction des observations formulées par leurs lecteurs et utilisateurs.

La préparation d'un manuel de méthodes statistiques pour l'analyse des expériences sur l'animal dans la recherche cancérologique est à présent envisagée. Le Centre réunira un groupe de travail international restreint au début de 1981.

e) *Modèles pour l'étiologie du cancer du sein*

Il est possible de décrire les relations complexes entre le risque de cancer du sein, l'âge et l'activité reproductrice sous forme d'un modèle biphasé simple du développement tumoral. Le D^r S. Moolgavkar, du Fox Chase Institute, Philadelphie, PA, Etats-Unis d'Amérique, a fait un séjour d'un mois au Centre, au titre de boursier ICRET, pour aider à ajuster ce modèle aux données épidémiologiques³⁹.

Les résultats obtenus ont été présentés à une réunion sur l'épidémiologie du cancer du sein organisée à Leeds Castle, Royaume-Uni, sous les auspices de l'UICC. A la suite de cette réunion, on s'emploie à examiner dans quelle mesure ce modèle correspond aux modèles biologiques du développement du cancer du sein⁴⁰, et comment les prévisions qui s'en inspirent pourraient être testées épidémiologiquement.

³⁸ Peto, R., Pike, M. C., Day, N. E., Gray, R. G., Lee, P. N., Parish, S., Peto, J., Richards, S. & Wahrendorf, J. (1980). In: *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Supplement 2, *Long-term and Short-term Screening Assays for Carcinogens: a Critical Appraisal*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 311-426.

³⁹ Moolgavkar, S. H., Day, N. E. & Stevens, R. G. (1980) *J. natl Cancer Inst.*, 65, 559-569.

⁴⁰ Bulbrook, R. D. (1979) In: Miller, E. C., Miller, J. A., Hirono, I., Sugimura, T. & Takayama, S., eds, *Naturally Occurring Carcinogens, Mutagens and Modulators of Carcinogenesis*. Tokyo, Japan Scientific Societies Press, pp. 331-336.

5.7 Collaboration avec les autres programmes du Centre

a) *Epidémiologie analytique*

Le Programme de Biostatistique continue d'apporter son aide pour le traitement des données et l'analyse statistique de l'étude de cas et de témoins sur le cancer du larynx (voir la section 3.1 d) ci-dessus).

M. G. Engholm, de «Bygghälsan», Stockholm, a fait un séjour de trois semaines au Centre pour y collaborer avec le Programme de Biostatistique à l'analyse des résultats de l'étude sur les fibres minérales artificielles dans l'industrie suédoise du bâtiment (voir la section 3.10 a) ii)); la collecte des données fournies par cette étude se poursuit.

b) *Epidémiologie descriptive*

Le Centre achètera du matériel de représentation graphique qu'il reliera à son ordinateur VAX pour aider à l'analyse des données d'incidence et de mortalité contenues dans *Cancer Incidence in Five Continents*. Le transfert au Centre des données organisées par le Département de Mathématiques de l'Université de Namur, Namur, Belgique (Professeur E. Schifflers, RA/78/025) sera réalisé pour la fin de l'année.

c) *Programme SEARCH*

Des avis ont été donnés sur les aspects statistiques du programme SEARCH.

d) *Extraction et coordination des données de cancérogénicité*

L'ampleur que prend le *Bulletin de l'enquête sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité* (voir la section 2.3 du rapport de la Division des Cancérogènes de l'Environnement) pose des problèmes de production. Jusqu'ici, le *Bulletin* était imprimé au Centre par photolithographie offset, à partir d'un exemplaire spécialement préparé. Le Programme de Biostatistique a été prié de donner ses avis pour l'informatisation de cette publication. Il a procédé à une étude de faisabilité et recommandé l'acquisition d'un système de traitement de texte relié à l'ordinateur du Centre.

6. SPÉCIALISTE SCIENTIFIQUE EXTÉRIEUR (D^r N. W. Choi)

Le D^r N. W. Choi, de l'Université du Manitoba, Canada, a fait au Centre un séjour de sept mois, au cours duquel il a exercé les fonctions de conseiller pour le programme du Professeur R. Lambert, du Centre d'Epidémiologie du CNRS, Lyon. En association avec des épidémiologistes de la Division, le D^r Choi s'est occupé de préparer une étude de cohorte sur les migrants islandais au Canada et une autre étude sur les risques de cancer chez les employés d'une entreprise canadienne d'extraction et de fonderie de cuivre et de zinc. Il a aussi participé activement aux programmes de recherche de la Division, en vue d'intégrer son département à certains de ces programmes à son retour au Canada.

DIVISION DES CANCÉROGÈNES DE L'ENVIRONNEMENT

D^r L. TOMATIS (Directeur)

1. INTRODUCTION

Depuis le 1^{er} janvier 1980, soit après la restructuration du Centre, les activités précédemment conduites par les services des Cancérogènes chimiques, des Cancérogènes de l'Environnement et des Cancérogènes biologiques sont regroupées au sein de la Division des Cancérogènes de l'Environnement. Cette Division nouvellement créée comprend maintenant quatre grands programmes: mécanismes de la cancérogenèse; extraction et coordination des données de cancérogénicité; cancérogènes de l'environnement et facteurs d'hôte; analyse des cancérogènes de l'environnement. La Division a pour objectif de mettre au point, recueillir, analyser et diffuser des informations utiles pour la prévention primaire du cancer humain. On trouvera successivement ci-après les rapports concernant les différents programmes; les principaux aspects des activités de la Division peuvent cependant se résumer comme suit:

- i) identification des substances chimiques cancérogènes et évaluation de leur cancérogénicité pour l'homme; identification des risques cancérogènes résultant d'expositions aux mélanges complexes de substances, lesquels se rencontrent souvent;
- ii) mise en place d'un réseau de laboratoires nationaux collaborant aux épreuves de cancérogénicité éventuelle des substances chimiques environnementales ainsi qu'à l'amélioration des techniques d'expérimentation;
- iii) élaboration de critères permettant d'évaluer l'intérêt des résultats expérimentaux pour prévoir les dangers auxquels l'homme est exposé, parallèlement à des études coordonnées visant à améliorer la connaissance des mécanismes de la cancérogenèse;
- iv) évaluation du rôle éventuel des différences entre espèces et entre individus dans la réponse à l'exposition aux cancérogènes, l'accent étant mis sur le rôle des facteurs d'hôte;
- v) élaboration et application de méthodes d'analyse chimique pour la détection des cancérogènes dans l'environnement humain et obtention de données sur la présence de ces cancérogènes;
- vi) poursuite d'études visant à élucider le rôle du virus d'Epstein-Barr (EBV) en tant qu'agent oncogène.

En octobre 1980, 23 volumes des *Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques* avaient été publiés et deux étaient en cours d'impression. Au total, 537 substances, groupes de substances ou procédés industriels ont été évalués ou réévalués. Pour 39 substances ou procédés industriels, une association positive avec le cancer humain a été constatée ou fortement soupçonnée. Chaque fois que les données humaines ne

permettaient pas d'apprécier la cancérogénicité d'un composé, on a procédé à une évaluation en se fondant sur les indices existant chez l'homme et l'animal d'expérience. Le fait que l'on ne disposait d'études sur l'homme que pour 14% des substances évaluées dans les *Monographies* souligne, à nouveau, la rareté généralisée des données épidémiologiques, comparativement aux données expérimentales. C'est ainsi que pour quelque 100 substances accusant des indices suffisants de cancérogénicité chez l'animal d'expérience, il n'existait pas de données concernant l'être humain.

On a, cette année, élargi le champ des *Monographies* de manière à y inclure l'évaluation des risques cancérogènes résultant d'expositions à des mélanges complexes de substances — situations qui se rencontrent souvent dans les populations humaines. Le premier Groupe de travail chargé d'explorer ce nouveau domaine s'est réuni en juin 1980 pour évaluer les expositions existant dans les industries du bois et du cuir. Des associations causales ont été observées entre le cancer humain et certaines expositions dans les fabriques de meubles et de chaussures.

L'enquête sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité s'est poursuivie. Le *bulletin d'information n° 8* a été publié et diffusé en octobre 1979; on a récemment expédié un nouveau questionnaire en vue de préparer le *bulletin d'information n° 9*, qui devrait pouvoir être distribué au début de 1981.

Afin d'établir des critères permettant d'améliorer les résultats expérimentaux des épreuves de cancérogénicité et de les rendre universellement acceptables, le Centre, la Medizinische Hochschule de Hanovre et la Commission des Communautés européennes ont réuni conjointement un Groupe d'experts, lesquels étaient chargés de rédiger des normes fondamentales pour la conduite et la notification des épreuves de cancérogénicité de longue et de courte durée ainsi que des tests apparentés. Les conclusions de cette réunion sont maintenant parues en tant que publication du Centre^{1,2}. On espère que l'application de ces directives par les laboratoires nationaux participant au réseau du Centre pour l'expérimentation des substances chimiques de l'environnement contribuera à améliorer les techniques expérimentales et donc à en faire généralement accepter les résultats. Le réseau de laboratoires collaborateurs comprend actuellement 12 laboratoires nationaux de 10 pays. Ces laboratoires soit soumettent des substances environnementales à des épreuves de cancérogénicité et/ou à des tests apparentés, soit participent à des études qui visent à élaborer et à améliorer la méthodologie des tests ou à valider ceux qui sont déjà en usage. Le CIRC participe aussi directement à certaines de ces activités internationales.

L'élaboration de critères permettant de mieux évaluer l'intérêt des résultats expérimentaux sous l'angle du risque humain se poursuit, parallèlement aux études sur les mécanismes fondamentaux de la cancérogenèse. Pour extrapoler valablement à l'homme les résultats de l'expérience, une meilleure connaissance du processus cancérogène est indispensable. On s'est particulièrement intéressé aux études sur le rôle du métabolisme et des processus de réparation de l'ADN dans les réponses spécifiques d'organe et d'espèce aux cancérogènes, ainsi que sur le rôle de la réparation de l'ADN dans les réponses aux cancérogènes liées à la dose. D'autres investigations ont porté sur les mécanismes de « promotion », et notamment les effets des « promoteurs » tumoraux sur la surface cellulaire et la différenciation cellulaire.

¹ Montesano, R., Bartsch, H. & Tomatis, L., eds (1980) *Molecular and Cellular Aspects of Carcinogen Screening Tests*, (CIRC, Publication scientifique n° 27), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

² CIRC (1980) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Supplement 2, *Long-term and short-term screening assays for carcinogens; a critical appraisal*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

On a poursuivi l'exécution du programme qui vise à élucider le rôle de l'EBV en tant qu'agent oncogène, en apportant des moyens de laboratoire aux activités entreprises sur le terrain concernant le lymphome de Burkitt et en continuant les investigations sur le rôle des produits géniques EBV dans le processus de transformation. Un nouveau projet qui se propose d'étudier les marqueurs cytogénétiques et l'association entre l'EBV et le lymphome de Burkitt non endémique a été entrepris.

La Division a commencé des études qui ont pour but de caractériser les anticorps spécifiques d'agents cancérigènes ou de produits d'addition à l'ADN de cancérigènes, en vue d'élaborer une méthode de surveillance des expositions humaines aux agents cancérigènes.

Aux fins du programme d'élaboration et de normalisation de méthodes pour la détection et l'analyse des cancérigènes existant dans l'environnement humain, ont été mises au point de nouvelles techniques de détection des nitrosamines non volatiles, et l'on a organisé des études collectives afin d'assurer la fiabilité des méthodes actuelles de détection des nitrosamines volatiles et d'autres cancérigènes. A cet égard est paru dans la série *Recueil de méthodes d'analyse des cancérigènes*¹, un nouveau volume qui traite des hydrocarbures aromatiques polycycliques, et l'on a fixé des priorités pour la préparation d'autres manuels.

Dans le cadre d'un projet concernant la destruction des déchets cancérigènes de laboratoire et la sécurité de manipulation des cancérigènes, le Centre a préparé une monographie sur la décontamination des déchets contaminés par les aflatoxines. On s'emploie à recueillir les données existant sur les techniques de dégradation et la chimie des cancérigènes, et des études collectives visent à déterminer l'efficacité des méthodes de destruction présentement utilisées.

Une collaboration permanente entre les laboratoires du Centre et de nombreux laboratoires nationaux a permis de développer l'étude qui cherche à évaluer les différences interindividuelles dans le métabolisme des cancérigènes. En outre, des expériences en cours ont pour but de vérifier la corrélation entre le temps de demi-transformation de l'antipyrine et l'activité d'enzyme microsomique hépatique, afin de déterminer si l'on pourrait mettre au point un test qui permettrait d'estimer l'aptitude de chaque sujet humain à activer la métabolisation des cancérigènes.

Les activités de la Division sont étroitement liées au rôle de chef de file pour la cancérogénèse qui est dévolu au Centre dans le cadre du Programme international de l'OMS sur la Sécurité des Substances chimiques.

2. EXTRACTION ET COORDINATION DES DONNÉES DE CANCÉROGÉNÉCITÉ⁴

2.1 *Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques* (D^r L. Tomatis, M. J. D. Wilbourn, Mlle L. Haroun et Mme C. Partensky)

Le programme de *Monographies* a pour objet d'identifier les substances chimiques potentiellement cancérigènes dans l'environnement et d'évaluer leur cancérogénicité pour l'homme.

¹ Castegnaro, M., Bogovski, P., Kuntz, H. & Walker, E. A., eds (1979) *Environmental Carcinogens Selected Methods of Analysis*, Volume 3, *Analysis of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Environmental Samples* (CIRC, Publication scientifique n° 29), Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

⁴ Le programme de *Monographies* et l'*Enquête* sont partiellement financés par le National Cancer Institute des Etats-Unis d'Amérique (contrat n° NO1 CP 45608).

Son exécution comporte trois phases essentielles: 1) collecte de données sur l'évaluation de la cancérogénicité des substances auxquelles on sait l'homme exposé; 2) évaluation critique de ces données par des groupes d'experts internationaux en cancérogenèse chimique, épidémiologie et autres disciplines connexes; et 3) publication et diffusion des données et des évaluations en tant que *Monographies*. Les analyses critiques des données visent à aider les autorités nationales ou internationales à prendre des décisions en matière de mesures préventives, et à définir les domaines où de nouveaux efforts de recherche sont nécessaires.

Trois Groupes de travail se sont réunis à Lyon au cours de l'année écoulée et les volumes 23 à 25 des *Monographies*⁵⁻⁷ sont le fruit de leurs travaux. Les monographies contenues dans le volume 23 réévaluent la cancérogénicité de quatre métaux, arsenic, béryllium, chrome et plomb, qui étaient déjà examinés dans les volumes 1 et 2^{8,9}. Le Groupe de travail a conclu que plusieurs dérivés de l'arsenic inorganique sont étiologiquement associés aux cancers de la peau et du poumon chez l'homme et qu'il existe des *indices suffisants* d'un effet cancérogène chez les hommes professionnellement exposés aux dérivés du chrome pendant la production de chromate. On a certaines raisons de croire que l'exposition professionnelle au béryllium augmente le risque de cancer du poumon chez l'homme et des *indices suffisants* montrent que le métal béryllium et plusieurs dérivés du béryllium sont cancérogènes chez l'animal d'expérience. Cette conjugaison de données expérimentales et humaines, a conclu le Groupe, indique que le béryllium doit être soupçonné de cancérogénicité pour l'homme. Les données expérimentales et épidémiologiques sur le plomb métallique et les dérivés du plomb organique étant soit indisponibles, soit insuffisantes, il n'a pas été possible d'évaluer la cancérogénicité de ces substances. Des *indices suffisants* montraient que le sous-acétate, l'acétate et le phosphate de plomb sont cancérogènes chez l'animal d'expérience.

Les expressions *indices suffisants* et *indices limités* (voir ci-après) de cancérogénicité indiquent le degré de preuve dont on dispose et non l'intensité de l'effet cancérogène. Elles sont définies avec précision dans le préambule des *Monographies*⁶.

Le volume 24 contient des monographies sur 16 préparations pharmaceutiques diverses (voir le tableau I), dont trois (phénacétine, chlorhydrate de phénoxybenzamine et réserpine) avaient déjà été examinées¹⁰⁻¹². Pour la plupart de ces médicaments on observait des *indices suffisants* ou *limités* de cancérogénicité chez l'animal d'expérience, ce qui indiquait la nécessité d'autres études expérimentales et épidémiologiques. Le Groupe de travail a également conclu qu'il existe des *indices limités* montrant que l'abus de mélanges analgésiques contenant de la phénacétine provoque le cancer du bassinet chez l'homme, bien qu'on ne puisse préciser quel(s) composant(s) exerce(nt) cet effet.

On a, cette année, étendu le programme de *Monographies* à l'évaluation des risques cancérogènes résultant d'expositions à des mélanges complexes de substances. Les expositions survenant sur le lieu de travail ont été choisies comme point de départ pour cette expansion. Le Groupe de travail réuni en juin 1980 a évalué les dangers que comportent les branches ci-après des

⁵ Centre international de Recherche sur le Cancer (1980) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, 23: *Some Metals and Metallic Compounds*, Lyon.

⁶ Idem (1980) Ibid, 24: *Some Pharmaceutical Drugs*, Lyon.

⁷ Idem (1981) Ibid, 25: *Wood, Leather and Some Associated Industries*, Lyon (sous presse).

⁸ Centre international de Recherche sur le Cancer (1972) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, 1, Lyon.

⁹ Idem (1973) Ibid, 2: *Some Inorganic and Organometallic Compounds*, Lyon.

¹⁰ Centre international de Recherche sur le Cancer (1975) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man*, 9: *Some Aziridines, N-,S- & O-Mustards and Selenium*, Lyon.

¹¹ Idem (1976) Ibid, 10: *Some Naturally Occurring Substances*, Lyon.

¹² Idem (1977) Ibid, 13: *Some Miscellaneous Pharmaceutical Substances*, Lyon.

Tableau 1. Substances et industries examinées dans les *Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques*, Volumes 23, 24 et 25

Substance	Volume	Substance	Volume
Acétate chromique	23	Méthoxsalène	24
Acide arsanilique	23	Meuble et ébénisterie (industrie)	25
Acide diméthylarsinique	23	Nafénopine	24
Acide méthaneearsonique, sel disodique	23	Oxide chromique	23
Acide méthaneearsonique, sel monosodique	23	Panfuran S	24
Arsenic	23	Pâte à papier et papier (industrie)	25
Arsenic (pentoxyde d')	23	Phénacétine	24
Arsenic (sulfure d')	23	Phénazopyridine et son chlorhydrate	24
Arsenic (trioxyde d')	23	Phénelzine et son sulfate	24
Arsine	23	Phénoxybenzamine et son chlorhydrate	24
Barium (chromate de)	23	Phosphate chromique	23
Bertrandite	23	Plomb	23
Béryllium	23	Plomb (acétate de, et son trihydrate)	23
Béryllium (acétate de)	23	Plomb (arséniate de)	23
Béryllium-aluminium (alliage)	23	Plomb (carbonate de)	23
Béryllium (carbonate de)	23	Plomb (chlorure de)	23
Béryllium-cuivre (alliage)	23	Plomb (chromate de)	23
Béryllium-cuivre-cobalt (alliage)	23	Plomb (chromate, oxyde de)	23
Béryllium (fluorure de)	23	Plomb (naphténate de)	23
Béryllium (hydrate de)	23	Plomb (nitrate de)	23
Béryllium-nickel (alliage)	23	Plomb (oxyde de)	23
Béryllium (oxyde de)	23	Plomb (phosphate de)	23
Béryllium (phosphate de)	23	Plomb (sous-acétate de)	23
Béryllium (silicate de)	23	Plomb (tétroxyde de)	23
Béryllium (sulfate de et son tétrahydrate)	23	Potassium (arséniate de)	23
Béryll (minerai)	23	Potassium (arsénite de)	23
Bois (bûcheronnage et sciage)	25	Potassium (chromate de)	23
Calcium (arséniate de)	23	Potassium (dichromate de)	23
Calcium (chromate de)	23	Proflavine, son dichlorhydrate, hémisulfate et monochlorhydrate)	24
Charpenterie et menuiserie	25	Résérpine	24
Chaussure (fabrication et réparation)	25	Rifampicine	24
Chlorure chromique	23	Sodium (arséniate de)	23
Chrome	23	Sodium (arsénite de)	23
Chrome-carbonyle	23	Sodium (cacodylate de)	23
Chrome potassium (sulfate de)	23	Sodium (chromate de)	23
Chrome (sulfate de)	23	Sodium (dichromate de)	23
Chrome (trioxyde de)	23	Spironolactone	24
Chromite (minerai)	23	Strontium (chromate de)	23
Clofibrate	24	Sulfafurazole (sulphisoxazole)	24
Cobalt-chrome (alliage)	23	Sulfaméthoxazole	24
Cuir (industrie du, autre que la fabrication de chaussures et le tannage)	25	Sulfate chromique basique	23
Cuir (tannage et traitement)	25	Tétra-éthylplomb	23
Dapsone	24	Tétra-méthylplomb	23
Dihydroxyméthylfuratrizine	24	Zinc-béryllium (silicate de)	23
Ferro-chrome	23	Zinc (chromate de)	91
Hydralazine et son chlorhydrate	24	Zinc (chromate, hydrate de)	23
		Zinc-potassium (chromate de)	23
		Zinc (jaune de)	23

industries du bois, du cuir et activités connexes : bûcheronnage et sciage ; fabrication de meubles et ébénisterie ; charpenterie et menuiserie ; fabrication de pâte à papier et de papier ; tannage et traitement du cuir ; fabrication et réparation de chaussures ; fabrication d'objets en cuir (autres que chaussures et tannage). Les *Monographies* contiennent un aperçu historique et une description de chaque industrie, ainsi que des résumés des études de cas individuels ou épidémiologiques existantes. Y figurent également des données sur la toxicité pour l'homme des poussières de bois et de cuir. Le Groupe a conclu que, dans certaines professions de l'industrie du meuble ou de la chaussure, il existe un risque accru de cancer nasal, principalement chez les personnes exposées à de fortes concentrations de poussières de bois ou de cuir. Les données épidémiologiques disponibles ne permettaient pas d'évaluer exactement le risque cancérigène professionnel dans les autres industries.

Le préambule des *Monographies*, qui indique les critères appliqués afin d'évaluer la cancérigénicité pour l'homme de chaque substance chimique, a été remanié et l'on y a incorporé des directives pour la préparation des monographies sur les expositions professionnelles. Ce préambule révisé et les monographies sur les industries du bois, du cuir et activités connexes paraîtront en tant que volume 25 des *Monographies*⁷.

Le tableau 1 énumère les substances chimiques ou industries examinées dans les volumes 23, 24 et 25 des *Monographies*. Un article récent¹¹ dresse l'inventaire des substances évaluées dans les volumes 1 à 16 des *Monographies* ; les *Rapports annuels* pour 1978 et 1979^{14, 15} donnaient la liste des composés examinés dans les volumes 17 à 22.

Plus de 200 scientifiques venus de 25 pays ont participé à la préparation des 25 premiers volumes des *Monographies*. Le tableau 2 énumère les membres des Groupes de travail et les observateurs présents aux réunions qui ont donné lieu à la publication des volumes 23, 24 et 25. Les listes des experts ayant fait partie des Groupes de travail antérieurs ont été précédemment publiées¹⁴⁻¹⁸.

Les 25 premiers volumes de la série comprennent des monographies où sont évaluées ou réévaluées 537 substances, groupes de substances, procédés industriels ou industries. Pour 39 d'entre eux, une association positive avec le cancer humain a été observée ou fortement soupçonnée (tableau 3). Cette liste résume les conclusions d'un Groupe de travail spécial réuni à Lyon, en janvier 1979, afin d'examiner les substances évaluées dans les volumes 1 à 20 des *Monographies* et pour lesquelles existaient certaines données de cancérigénicité chez l'homme (voir le Supplément n° 1 aux *Monographies*)¹⁹, ainsi que celles des Groupes de travail qui ont préparé les volumes 21 à 25.

Pour les 498 autres substances, groupes de substances, procédés industriels ou industries, les données épidémiologiques s'avéraient insuffisantes, ou faisaient défaut, pour évaluer une cancérigénicité chez l'homme. Mais dans 493 cas il s'agissait de substances testées chez l'animal d'expérience et l'on possédait des *indices suffisants* montrant que 130 étaient cancérigènes chez

¹¹ Tomatis, L., Agthe, C., Bartsch, H., Huff, J., Montesano, R., Saracci, R., Walker, E. & Wilbourn, J. (1978) *Cancer Res.*, **38**, 877-885.

¹⁴ Centre international de Recherche sur le Cancer (1978) *Rapport annuel 1978*, Lyon, pp. 83-87.

¹⁵ Centre international de Recherche sur le Cancer (1979) *Rapport annuel 1979*, Lyon, pp. 91-93.

¹⁶ Centre international de Recherche sur le Cancer (1974) *Rapport annuel 1974*, Lyon, pp. 76-78.

¹⁷ Centre international de Recherche sur le Cancer (1976) *Rapport annuel 1976*, Lyon, pp. 92-94.

¹⁸ Centre international de Recherche sur le Cancer (1977) *Rapport annuel 1977*, Lyon, pp. 94-97.

¹⁹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1979) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Supplement 1: *Chemicals and Industrial Processes Associated with Cancer in Humans*, Lyon.

Tableau 2. Experts ayant contribué à la préparation des monographies publiées dans les volumes 23, 24 et 25 des *Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques*

- Professeur E. D. Acheson, MRC Unit of Environmental Epidemiology, Southampton General Hospital, Southampton, SO9 4XY, Royaume-Uni
- Dr R. Althouse, University of Oxford Clinical Medical School, Radcliffe Hospital, Oxford, Royaume-Uni
- Dr B. K. Armstrong, NH & MRC Research Unit of Epidemiology and Preventive Medicine, Department of Medicine, The Queen Elizabeth II Medical Centre, Nedlands, Western Australia, Australie
- F. B. Blackwell, Head, Adhesion, Soling & Chemical Testing Department, Shoe & Allied Trades Research Association, Satra House, Rockingham Road, Kettering, NN16 9JH, Royaume-Uni
- Dr W. J. Blot, Environmental Epidemiology Branch, Landow Building C307, National Cancer Institute, Bethesda, MD 2005, Etats-Unis d'Amérique
- Dr D. Brink, Forest Products Laboratory, University of California, 47th Street and Hoffman Boulevard, Richmond, CA 94804, Etats-Unis d'Amérique
- Dr E. Buiatti, Centre pour les Maladies sociales et la Médecine préventive, Via Alessandro Volta 171, 50131 Florence, Italie
- Professeur F. Carnevale, Institut de Médecine du Travail, Centre hospitalier et clinique de Borgo Roma, 37100 Vérone, Italie
- Dr P. Decoufle, Associate Professor of Biostatistics and Epidemiology, School of Health Related Professions, University of Arizona, Tucson AZ 85724, Etats-Unis d'Amérique
- Dr G. Della Porta, Division d'Oncologie expérimentale, Institut national pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Milan, Italie
- Professeur B. Drettner, Département d'Oto-rhino-laryngologie, Hôpital universitaire, 14186 Huddinge, Suède
- Dr F. L. Dzhioev, Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS
- Dr A. Englund, Bygghalsan, Boîte postale 26055, 10041 Stockholm
- J. Fajen, National Institute for Occupational Safety and Health, Robert A. Taft Laboratories, 4676 Columbia Parkway, Cincinnati, OH 45226, Etats-Unis d'Amérique
- Dr B. A. Fowler, Laboratory of Organ Function and Toxicology, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique
- Dr G. D. Friedman, Department of Medical Methods Research, Kaiser-Permanente Medical Care Program, Oakland, CA, Etats-Unis d'Amérique
- Dr A. Furst, Institute of Chemical Biology, University of San Francisco, Harney Science Center, San Francisco, CA, Etats-Unis d'Amérique
- G. Gavend, Chef du Service de Tannerie, Centre technique du Cuir, 181 avenue Jean-Jaurès, BP 1, 69342 Lyon Cedex 2, France
- Dr J. M. Harrington, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres
- Dr P. F. Infante, Office of Carcinogen Identification and Classification, Occupational Safety and Health Administration, US Department of Labor, Washington DC
- Dr C. A. Johnson, British Pharmacopoeia Commission, Londres
- Professeur A. Jori, Institut de Recherches pharmacologiques 'Mario Negri', Milan, Italie
- Dr M. Kuratsune, Département de la Santé publique, Faculté de Médecine de l'Université de Kyushu, Fukuoka, Japon
- Dr A. G. Levis, Institut de Biologie animale, Université de Padoue, Padoue, Italie
- Dr R. Mäkinen, Directeur, Institut régional de Médecine du Travail, Pormestarinkatu 1, 53100 Lappeenranta 10, Finlande
- Dr G. Matanoski, Department of Epidemiology, School of Hygiene and Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, Etats-Unis d'Amérique
- Dr S. Milham, Population Studies Unit LB-15, Department of Social & Health Services, Olympia, WA 98504, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur N. Nelson, Institute of Environmental Medicine, New York University Medical Center, New York, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur D. Neubert, Institut de Toxicologie et de Pharmacologie embryonnaire, Université libre de Berlin, RFA
- Dr G. Nordberg, Département de Santé communautaire et de Médecine environnementale, Ecole de Médecine, Université d'Odense, Odense, Danemark
- Professeur R. Preussmann, Institut de Toxicologie et de Chimiothérapie, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, RFA
- Professeur C. Rappe, Département de Chimie organique, Université d'Umeå, 90297 Umeå, Suède
- Dr J. K. Reddy, Department of Pathology, Northwestern University, The Medical School, Chicago, IL, Etats-Unis d'Amérique
- Dr D. P. Rounbehler, New England Institute for Life Science, 125 Second Avenue, Waltham, MA 02154, Etats-Unis d'Amérique

Dr J. P. Seiler, Station de Recherche fédérale pour la Fructiculture, la Viticulture et l'Horticulture, Wädenswil, Suisse

Dr S. Shapiro, Drug Epidemiology Unit, Boston University Medical Center, Cambridge, MA, Etats-Unis d'Amérique

Dr T. H. Shepard, Department of Pediatrics, University of Washington, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique

Dr R. M. Stern, Industrie danoise de la Soudure, Glostrup, Danemark

Dr F. W. Sunderman, Jr, Department of Laboratory Medicine and Pharmacology, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, CT, Etats-Unis d'Amérique

Dr B. Teichmann, Institut central de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences de la RDA, Berlin-Buch, RDA

Dr B. Terracini, Institut d'Anatomie et d'Histopathologie, Via Santina 7, 10126 Turin, Italie

Dr B. Toth, The Eppley Institute for Research in Cancer, The University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, Etats-Unis d'Amérique

Dr M. Valsecchi, Bureau sanitaire de la Commune de Mantoue, Syndicat de Médecine du Travail, à Montecchio Maggior (Vicence), Via Vincenti 9, 37100 Vérone, Italie

Dr S. Venitt, Chemical Carcinogenesis Division, Institute of Cancer Research, Pollards Wood Research Station, Chalfont St Giles, Buckinghamshire, Royaume-Uni

Mme L. M. Williams, HM Factory Inspectorate, East Midlands Area, 5th floor, Belgrave House, Greyfriars, Northampton, NN1 2LQ, Royaume-Uni

Dr N. M. Woolhouse, Department of Biochemistry, University of Ghana Medical School, Accra, Ghana

Représentant de l'Organisation mondiale de la santé

Dr J.-F. Bertaux, Préparations pharmaceutiques, Organisation mondiale de la santé, Genève, Suisse

Représentants du National Cancer Institute, Etats-Unis d'Amérique

Dr T. P. Cameron, Division of Cancer Cause and Prevention, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique

Dr H. F. Kraybill, Scientific Coordinator for Environmental Cancer, National Cancer Institute, Division of Cancer Cause and Prevention, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique

Dr J. I. Munn, Division of Cancer Cause and Prevention, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique

M. D. Tidwell, Division of Cancer Cause and Prevention, National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique

Représentants de la Commission des Communautés européennes

Dr A. Berlin, Commission des Communautés européennes, Direction de la Santé et de la Sécurité, Kirchberg, Luxembourg

Mme M.-T. van der Venne, Commission des Communautés européennes, Direction de la Santé et de la Sécurité, Kirchberg, Luxembourg

Représentants du SRI International

Dr J. G. T. Johansson, Life Sciences Division, SRI International, Menlo Park, CA, Etats-Unis d'Amérique

Dr O. H. Johnson, Chemical-Environmental Program, SRI International, Menlo Park, CA, Etats-Unis d'Amérique

Représentant du Conseil européen des Fédérations de l'Industrie chimique

Dr E. Loser, Bayer AG, Institut de Toxicologie, Wuppertal, RFA

Représentant de la Manufacturing Chemists' Association, Etats-Unis d'Amérique

Dr. R. L. O'Connell, Corporate Health Affairs, Olin Corporation, Stamford, CT, Etats-Unis d'Amérique

Représentant de la Pharmaceutical Manufacturers' Association, Etats-Unis d'Amérique

Dr J. M. Price, Norwich-Eaton Pharmaceuticals, Norwich, NY, Etats-Unis d'Amérique

Représentant de l'American Paper Institute / National Forest Products Association

Dr J. D. Wendlick, Corporate Industrial Hygienist, Weyerhaeuser Company, Tacoma, WA 98477, Etats-Unis d'Amérique

Représentant de la Fédération mondiale des Associations des Centres de Toxicologie clinique et des Centres antipoisons

Mme C. Vigneau, Fédération mondiale des Associations des Centres de Toxicologie clinique et des Centres antipoisons, Centre international de Recherche sur le Cancer, Lyon, France

Tableau 3. Substances chimiques, groupes de substances chimiques, industries ou procédés industriels associés (ou fortement soupçonnés d'être associés) à l'induction du cancer chez l'homme (d'après les volumes 1 à 25 des *Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques*)

I Substances chimiques, groupes de substances chimiques, industries ou procédés industriels qui sont cancérogènes pour l'homme

- | | |
|--|--|
| 1. Alcool isopropylique (fabrication d', par le procédé de l'acide fort) | 10. Chaussure (fabrication et réparation) ^a |
| 2. Amiante | 11. Chrome et certains dérivés du chrome |
| 3. Amino-4 biphenyle | 12. Diéthylstilboestrol |
| 4. Arsenic et dérivés de l'arsenic | 13. Gaz moutarde |
| 5. Auramine (fabrication d') | 14. Hématite (extraction) (radon ?) |
| 6. Benzène | 15. Mclphalan |
| 7. Benzidine | 16. Meuble et ébénisterie (industrie) ^a |
| 8. <i>N, N</i> -Bis (chloro-2 éthyl) naphthylamine-2 | 17. Naphthylamine-2 |
| 9. Bis (chlorométhyl) éther et chlorométhyl-méthyl-éther (qualité technique) | 18. Nickel (raffinage) |
| | 19. Oestrogènes conjugués ^a |
| | 20. Suif, goudrons et huiles |
| | 21. Vinyle (chlorure de) |

II Substances chimiques ou groupes de substances chimiques qui sont probablement cancérogènes pour l'homme

Sous-groupe A – Indices humains de degré supérieur

- | | |
|---|---|
| 1. Aflatoxines | 4. Cyclophosphamide |
| 2. Cadmium et certains dérivés du cadmium | 5. Nickel et certains dérivés du nickel |
| 3. Chlorambucil | 6. Tris (aziridiny-1) phosphine (sulfure de) (thiotépa) |

Sous-groupe B – Indices humains de degré inférieur

- | | |
|---|-------------------------------------|
| 1. Acrylonitrile | 7. Diméthylcarbamoyle (chlorure de) |
| 2. Amitrole | 8. Diméthyle (sulfate de) |
| 3. Auramine | 9. Ethylène (oxyde d') |
| 4. Béryllium et certains dérivés du béryllium | 10. Fer dextrane |
| 5. Biphenyles polychlorés | 11. Oxymétholone |
| 6. Carbone (tétrachlorure de) | 12. Phénacétine |

^a Ajouté à la suite de la réunion du Groupe de travail spécial du CIRC tenue en janvier 1979.

l'animal (tableau 4). Il existait des *indices limités* de cancérogénicité chez l'animal d'expérience pour 143 autres de ces substances. Pour les 220 substances restantes, les données ne permettaient pas d'apprécier la présence ou l'absence d'un effet cancérogène chez l'animal d'expérience.

2.2 Groupe de travail chargé d'établir des normes fondamentales pour les épreuves de cancérogénicité de longue et de brève durée

En juin 1979, la Medizinische Hochschule, Hanovre, le CIRC et la Commission des Communautés européennes, Bruxelles, ont organisé conjointement une réunion qui était chargée de définir des normes fondamentales pour les épreuves visant à déterminer si les substances chimiques sont des agents cancérogènes (voir également la section 3.2 a), p. 72). Les recommandations de ce Groupe de travail ont été publiées en tant que Supplément n° 2 des *Monographies*²;

Tableau 4. Substances chimiques évaluées dans les 25 premiers volumes des *Monographies du CIRC* et pour lesquelles il existe des *indices suffisants* de cancérogénicité chez l'animal d'expérience^a

Composé	Volume des <i>Monographies</i> et numéro de la page
1. Actinomycines	10, 29
2. <i>ortho</i> -Amino-azotoluène	8, 61
3. Amino-2 (nitro-5 furyl-2)-5 thiadiazole-1, 3, 4	7, 143
4. Aramite	5, 39
5. Azasérine	10, 73
6. Azote (moutarde à l', et son chlorhydrate)	9, 193
7. Azote (moutarde à l') (<i>N</i> -oxyde de et son chlorhydrate)	9, 209
8. Benzo[<i>a</i>]anthracène	3, 45
9. Benzo[<i>b</i>]fluoranthène	3, 69
10. Benzo[<i>a</i>]pyrène	3, 91
11. Béryllium (oxyde de)	1, 17; 23, 143
12. Béryllium (phosphate de)	1, 17; 23, 146
13. Béryllium (sulfate de)	1, 17; 23, 146
14. Bleu Trypan (qualité commerciale)	8, 267
15. β -Butyrolactone	11, 225
16. Cadmium (chlorure de)	2, 74; 11, 39
17. Cadmium (oxyde de)	2, 74; 11, 39
18. Cadmium (sulfate de)	2, 74; 11, 39
19. Cadmium (sulfure de)	2, 74; 11, 39
20. Calcium (chromate de)	2, 100; 23, 212
21. Calcium (chromate de, fritté)	23, 302
22. Chlordécone (Képone)	20, 67
23. Chloroforme	20, 401
24. Chrome (trioxyde de, fritté)	23, 302
25. Citrus Red N° 2	8, 101
26. Cycasine	1, 157; 10, 121
27. Daunomycine	10, 145
28. <i>N,N'</i> -Diacétylbenzidine	16, 293
29. Diamino-4,4' diphényl-éther	16, 301
30. Diamino-2,4 toluène	16, 83
31. Dibenz[<i>a,h</i>]acridine	3, 247
32. Dibenz[<i>a,h</i>]acridine	3, 254
33. Dibenz[<i>a,h</i>]anthracène	3, 178
34. 7 <i>H</i> -Dibenzo[<i>c,g</i>]carbazole	3, 260
35. Dibenzo[<i>a,e</i>]pyrène	3, 207
36. Dibenzo[<i>a,h</i>]pyrène	3, 207
37. Dibenzo[<i>a,i</i>]pyrène	3, 215
38. Dibromo-1,2 chloro-3 propane	15, 139; 20, 83
39. Dichloro-3,3' benzidine	4, 49
40. Dichloro-3,3' diamino-4,4' diphényléther	16, 309
41. Dichloro-1,2 éthane	20, 429
42. Diépoxybutane	11, 115
43. Diéthyl-1,2 hydrazine	4, 153
44. Diéthyle (sulfate de)	4, 277
45. Dihydrosafrol	1, 170; 10, 233
46. Diméthoxy-3,3' benzidine (<i>o</i> -Dianisidine)	4, 41
47. <i>para</i> -Diméthylamino-azobenzène	8, 125
48. <i>trans</i> -[(Diméthylamino)méthylimino]-2- [(nitro-5 furyl-2)-2 vinyl]-5 oxadiazole-1, 3, 4	7, 147
49. Diméthyl-3,3' benzidine (<i>o</i> -Tolidine)	1, 87
50. Diméthyl-1, 1 hydrazine	4, 137
51. Diméthyl-1, 2 hydrazine	4, 145

^a Non compris les substances associées à l'induction du cancer chez l'homme (voir le tableau 3)

Tableau 4 (suite)

Composé	Volume des <i>Monographies</i> et numéro de la page
52. Dioxane-1,4	11, 247
53. Ethinyloestradiol	6, 77; 21, 233
54. Ethylène (dibromure d')	15, 195
55. Ethylène-thio-urée	7, 45
56. Ethylméthane-sulfonate	7, 245
57. (Formyl-2 hydrazino)-2(nitro-5 furyl-2)-4 thiazole	7, 151
58. Glycidaldéhyde	11, 175
59. Hexachlorobenzène	20, 155
60. Hexaméthylphosphoramidate	15, 211
61. Hydrazine	4, 127
62. Indène 1, 2, 3- <i>cd</i> pyrène	3, 229
63. Isosafrol	1, 169; 10, 232
64. Lasiocarpine	10, 281
65. Merphalan	9, 167
66. Mestranol	6, 87; 21, 257
67. Méthoxsalène + lumière ultraviolette	24, 101
68. Méthyl-2 aziridine	9, 61
69. Méthylazoxyméthanol et son acétate	1, 164; 10, 131
70. Méthylène-4,4'bis (chloro-2 aniline)	4, 65
71. Méthylène-4,4'bis (méthyl-2 aniline)	4, 73
72. Méthyle (iodure de)	15, 245
73. Méthyle (méthanesulfonate de)	7, 253
74. <i>N</i> -Méthyl- <i>N</i> '-nitro- <i>N</i> '-nitrosoguanidine	4, 183
75. Méthylthiouracile	7, 53
76. Mirex	5, 203; 20, 283
77. Mitomycine C	10, 171
78. Monocrotaline	10, 291
79. (Morpholinométhyl)-5((nitrofurfurylidène-5)-aminol-3-oxazolidinone-2	7, 161
80. Nafénopine	24, 125
81. Nickel (sous-sulfure de)	2, 126; 11, 75
82. Niridazole	13, 123
83. Nitro-5 acénaphthène	16, 319
84. [(Nitro-5 furfurylidène)amino]-1-imidazolidinone-2	7, 181
85. <i>N</i> -[(Nitro-5-furyl-2)-4-thiazolyl-2]acétamide	1, 181; 7, 185
86. <i>N</i> -Nitrosodi- <i>n</i> -butylamine	4, 197; 17, 51
87. <i>N</i> -Nitrosodiéthanolamine	17, 77
88. <i>N</i> -Nitrosodiéthylamine	1, 107; 17, 83
89. <i>N</i> -Nitrosodiméthylamine	1, 95; 17, 125
90. <i>N</i> -Nitrosodi- <i>n</i> -propylamine	17, 177
91. <i>N</i> -Nitroso- <i>N</i> -éthylurée	1, 135; 17, 191
92. <i>N</i> -Nitrosométhyléthylamine	17, 221
93. <i>N</i> -Nitroso- <i>N</i> -méthylurée	1, 125; 17, 227
94. <i>N</i> -Nitroso- <i>N</i> -méthyluréthane	4, 211
95. <i>N</i> -Nitrosométhylvinylamine	17, 257
96. <i>N</i> -Nitrosomorpholine	17, 263
97. <i>N</i> -Nitrososarcosine	17, 281
98. <i>N</i> -Nitrosopipéridine	17, 287
99. <i>N</i> -Nitrosopyrrolidine	17, 313
100. <i>N</i> -Nitrososarcosine	17, 327
101. Oestradiol-17 β et ses esters	6, 99; 21, 279
102. Oestrone et ses esters	6, 123; 21, 343
103. Orangé à l'huile SS	8, 165
104. Panfuran-S	24, 77
105. Phénazopyridine et son chlorhydrate	24, 163
106. Phénoxybenzamine et son chlorhydrate	24, 185
107. Plomb (acétate de)	1, 40; 23, 327
108. Plomb (chromate de)	23, 208

Tableau 4 (*suite*)

Composé	Volume des <i>Monographies</i> et numéro de la page
109. Plomb (phosphate de)	1, 40; 23, 327
110. Plomb (sous-acétate de)	1, 40; 23, 327
111. Ponceau MX	8, 189
112. Ponceau 3R	8, 199
113. Propane-1,3 sultone	4, 253
114. β -Propiolactone	4, 259
115. Propylthiouracile	7, 67
116. Safrol	1, 169; 10, 231
117. Sodium (saccharinate de)	22, 113
118. Stéigmatocystine	1, 175; 10, 245
119. Streptozotocine	4, 221; 17, 337
120. Strontium (chromate de)	23, 215
121. Testostérone et ses esters	6, 209; 21, 519
122. Thioacétamide	7, 77
123. Thiourée	7, 95
124. Toxaphène (camphènes polychlorés)	20, 327
125. Tris(dibromo-2,3 propyl) phosphate	20, 575
126. Uracile (moutarde à l')	9, 235
127. Uréthane	7, 111
128. Violet benzilé 4B	16, 153
129. Zinc béryllium (silicate de)	23, 146
130. Zinc (chromate de)	23, 215

ces directives seront utiles aux Groupes de travail qui évaluent la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques car elles faciliteront l'évaluation critique des études publiées sur les épreuves biologiques de longue durée et les tests de courte durée, ainsi que l'appréciation statistique des résultats obtenus.

2.3 *Rôle éventuel des facteurs d'environnement dans l'étiologie du cancer humain*

Institut national pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Milan, Italie (RA/78/009)

Directeurs des recherches: Professeur U. Veronesi et D^r P. Berrino

Ce programme a pour but d'élaborer une méthodologie pour mesurer le risque que comportent les expositions professionnelles aux diverses substances évaluées dans les *Monographies*. Ont été examinées les substances qu'on sait être cancérogènes pour les voies respiratoires. On a adopté une approche cas-témoins dans laquelle la catégorisation de l'exposition se fonde sur les antécédents professionnels. Les professions sont définies conformément à la classification de l'OIT, et les travailleurs sont classés en sujets «exposés», «éventuellement exposés» ou «non exposés» à chaque substance.

Cette méthodologie a été appliquée dans deux études de cas et de témoins sur le cancer du poumon — une étude restreinte de population (81 cas et 111 témoins) et une étude hospitalière plus importante (150 cas et 300 témoins). Il a été tenu compte de l'âge, de l'usage du tabac et de la classe sociale comme facteurs de confusion. Les risques relatifs d'exposition professionnelle à une ou plusieurs substances associées au cancer du poumon varient, dans ces études, de 1,5 à 2.5.

Deux grandes études de cas et de témoins sont en cours sur les cancers du poumon et du larynx; l'une devrait s'achever au début de 1981 et l'autre à la fin de 1982. Les cas sont extraits du Registre du Cancer de Varèse, et les résultats obtenus conviendront pour l'évaluation des risques professionnels.

2.4 *Enquête sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité* (Mme M.-J. Ghess, D^r H. Bartsch, M. J. Wilbourn et D^r L. Tomatis)

Etant donné la durée prolongée et le coût élevé des épreuves de cancérogénicité, le Centre a entrepris, en 1973, avec le National Cancer Institute des Etats-Unis d'Amérique, une enquête internationale sur les instituts qui soumettent des substances chimiques à des tests de cancérogénicité de longue durée.

Ce projet a pour principaux objectifs d'éviter toute répétition inutile des recherches, d'améliorer la communication entre chercheurs et de recenser les moyens d'investigation disponibles ainsi que les substances en cours d'expérimentation. Les données fournies par le questionnaire sont rassemblées; on y ajoute les synonymes et les numéros d'enregistrement du Chemical Abstracts Service et les *bulletins d'information* sont envoyés aux laboratoires participants, ou distribués, sur demande, par le Service de Distribution et de Vente de l'OMS. Les *bulletins* énumèrent les substances étudiées en fonction des données suivantes: espèce animale, souches et nombre d'animaux, voies d'exposition et doses, stade des expériences, directeur(s) des recherches et références aux comptes rendus publiés des études achevées.

Les résultats de l'enquête sont ordonnés alphabétiquement par pays, dans chaque pays par ville, et dans chaque ville par institut. Pour chaque institut, les substances en cours d'expérimentation sont classées par ordre alphabétique. Huit *bulletins d'information* ont jusqu'ici été publiés.

a) *Bulletin d'information n° 8*

Le *bulletin d'information n° 8* est paru en août 1979²⁰. Il contient les données reçues de 101 instituts de 21 pays sur 1105 substances chimiques. Y sont également énumérés 348 rapports publiés sur 320 substances.

Parmi les composés faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité de longue durée, 239 (21%) ont déjà été examinés dans les 23 premiers volumes des *Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques*. Pour 22 de ces 239 substances, groupes de substances ou procédés industriels, une association positive avec le cancer humain a été observée ou fortement soupçonnée, et pour 61 de ces 239 substances, des *indices suffisants* de cancérogénicité chez l'animal d'expérience ont été mis en évidence. Cette enquête servira utilement de guide pour le choix des substances des futures monographies, parmi les 866 que le programme de *Monographies* n'a pas encore examinées.

Tableau 5. Principales catégories d'utilisation des substances chimiques énumérées dans le *bulletin d'information N° 8* concernant l'Enquête sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité

Catégorie d'utilisation	Nombre de substances ^a
Absence de données sur l'utilisation et/ou la production ^b	361
Préparations pharmaceutiques et/ou médicaments vétérinaires	233
Substances industrielles	119
Intermédiaires chimiques	111
Substances chimiques agricoles et pesticides	102
Substances produites mais dont l'usage exact n'est pas connu	85
Substances naturelles	67
Additifs alimentaires (homme et animal), aromatisants et matériaux d'emballage	67
Colorants, pigments et encres d'imprimerie	64
Substances utilisées pour la fabrication de matières plastiques, de caoutchouc et/ou de produits textiles	52
Solvants et émulsionnants	44
Cosmétiques et parfums	41
Agents chimiothérapeutiques	28
Minéraux et fibres naturelles	25
Contaminants et/ou impuretés	8

^a Certaines substances entrent dans plus d'une catégorie d'utilisation.

^b Les substances entrant dans cette catégorie comprennent des analogues ou dérivés de cancérogènes connus, d'éventuels médicaments anticancéreux, des produits de *N*-nitrosation de médicaments et autres substances et des combinaisons de substances chimiques.

²⁰ Ghess, M.-J., Bartsch, H. & Tomatis, L., eds (1979) *Information Bulletin on the Survey of Chemicals Being Tested for Carcinogenicity, n° 8*, Lyon.

Quelque 67% (744/1105) des substances faisant l'objet d'épreuves sont aujourd'hui produites et utilisées, ou se rencontrent à l'état naturel. Pour 33% (361/1105) d'entre elles, on n'a pas découvert de données concernant l'emploi ou la production; certaines peuvent être des composés n'ayant d'intérêt que pour le laboratoire.

Le tableau 5 indique les principales catégories d'utilisation²¹ des 1105 composés énumérés dans le *bulletin d'information n° 8*.

b) Plans d'avenir

Le questionnaire préparatoire au *bulletin d'information n° 9* a été expédié en juillet 1980 à tous les anciens participants ainsi qu'à tout chercheur ou institut nouvellement identifié comme soumettant des substances chimiques à des épreuves de cancérogénicité de longue durée.

A partir d'octobre 1980, toutes les réponses reçues depuis juillet 1980 seront incorporées au *bulletin d'information n° 9*, qu'on mettra au point et qu'on distribuera au début de 1981.

3. PROGRAMME DES MÉCANISMES DE LA CANCÉROGÈNE (D^r R. Montesano)

3.1 Introduction

Lors de la restructuration du Centre, en janvier 1980, a été établi un programme des mécanismes de la cancérogénèse qui englobe une part des activités précédemment conduites par le service des Cancérogènes chimiques et la totalité de celles de l'ancien service des Cancérogènes biologiques.

Ce programme a deux objectifs principaux: 1) améliorer la qualité et l'efficacité des épreuves de cancérogénicité; et 2) coordonner les études sur certains aspects de la cancérogénèse.

Plusieurs projets précédemment exécutés par l'ancien service des Cancérogènes biologiques seront donc poursuivis et, dans le même temps, les activités évolueront vers de nouveaux objectifs appropriés à la mission générale du Centre.

Le programme comporte en particulier l'organisation et la potentialisation d'un réseau de laboratoires nationaux collaborant aux épreuves des substances chimiques de l'environnement et à l'amélioration de leur méthodologie; ainsi que la réalisation d'études, moyennant une étroite coopération entre les laboratoires du Centre et les laboratoires nationaux, dans les domaines ci-après: rôle de la réparation de l'ADN et des processus métaboliques dans la spécificité selon l'organe et l'espèce de la réponse cancérogène; oncogénicité *in vitro*, à l'aide, notamment, de cellules épithéliales; mutagenèse mammalienne; mécanisme de la «promotion» tumorale; préparation d'anticorps spécifiques contre les produits d'addition à l'ADN des cancérogènes et

²¹ Utilisations vérifiées à l'aide des ouvrages suivants: Windholz, M., ed. (1976) *The Merck Index*, 9th ed., Rahway, N. J., Merck & Co.; Chemical Information Services, SRI International (1978) *1978 Directory of Chemical Producers, Western Europe*, Menlo Park, CA; US Environmental Protection Agency, (1979) *Toxic Substances Control Act (TSCA) Chemical Substance Inventory*, Office of Toxic Substances, Washington DC.

contre les cancérogènes chimiques, afin de surveiller l'exposition humaine individuelle aux agents cancérogènes; rôle de l'EBV en tant qu'agent oncogène, l'accent étant mis sur le lymphome de Burkitt (BL) non endémique et sur l'importance des modifications chromosomiques associées au BL.

Le programme consacre une part importante de ses efforts à l'élaboration de critères permettant de mieux comprendre l'intérêt des résultats expérimentaux pour prévoir les risques de cancer chez l'homme; tâche qui nécessite inévitablement une connaissance plus approfondie des mécanismes de la cancérogenèse. Les activités conduites dans le cadre du Programme des Mécanismes de la Cancérogenèse sont étroitement coordonnées avec celles du Programme des Cancérogènes de l'Environnement et Facteurs d'Hôte et du Programme d'Analyse des Cancérogènes de l'Environnement, et tous trois apportent un soutien indispensable à la Division de l'Epidémiologie et de la Biostatistique.

3.2 Réseau international d'épreuves de cancérogénicité

Un programme d'expérimentation des substances chimiques de l'environnement est en cours d'exécution depuis plusieurs années; il comporte des activités intérieures, d'ampleur limitée, conduites dans les laboratoires du Centre et, en bien plus large proportion, des activités extérieures. Ces dernières comprennent principalement les épreuves coordonnées pratiquées dans plusieurs laboratoires nationaux collaborateurs, épreuves de longue ou de courte durée qui visent à déterminer l'éventuelle cancérogénicité et/ou mutagénicité des substances chimiques.

A l'heure actuelle, 12 laboratoires de 10 pays participent à des épreuves de cancérogénicité de substances chimiques de l'environnement ou à la mise au point et à la validation de tests de courte durée (voir la section 3.2 *b*) ci-dessous). Fait partie intégrante de ce programme l'adoption de normes fondamentales pour l'exécution des épreuves de cancérogénicité de longue et de courte durée et pour l'analyse et la notification de leurs résultats (voir la section 3.2 *a*) ci-dessous).

a) Etablissement de normes fondamentales pour l'exécution des épreuves de cancérogénicité de longue et de courte durée et des tests apparentés

Pour la réalisation et l'expansion de ce programme, et pour assurer le succès des efforts internationalement déployés, il importe tout d'abord de s'entendre sur l'acceptabilité et la reproductibilité des résultats qu'obtiennent les divers laboratoires participant aux épreuves de cancérogénicité.

C'est dans cette intention que le CIRC a réuni, avec le concours de la Medizinische Hochschule de Hanovre (RFA) et de la Communauté économique européenne, un Groupe de travail spécial de quelque 100 experts, venus de 15 pays, qui étaient chargés d'examiner la conduite des épreuves de cancérogénicité de longue et de courte durée ainsi que des tests apparentés, et d'établir les normes fondamentales à respecter pour l'exécution de ces épreuves et la notification de leurs résultats. Les représentants des grands instituts nationaux et internationaux participant à l'évaluation toxicologique des substances chimiques de l'environnement ont assisté à cette réunion.

Afin de tenir compte des acquisitions les plus récentes en cancérogenèse chimique, on a consacré la première partie de la réunion à un examen des bases moléculaires et cellulaires des

épreuves de détection des cancérogènes. Le compte rendu de cette partie de la réunion a été publié dans la série des *Publications scientifiques du CIRC*²².

Dans une deuxième publication², figurent les rapports des 11 sous-groupes qui ont étudié les épreuves biologiques de cancérogénicité de longue durée et les tests de courte et moyenne durée. Ces rapports contiennent des normes fondamentales à respecter pour les épreuves de cancérogénicité de longue durée, les tests de mutagenèse au moyen de bactéries, de cellules mammaliennes, de levure et de moisissures, de *Drosophila* et de mammifères totaux, pour la transformation en culture cellulaire, pour l'altération et la réparation de l'ADN dans les cellules mammaliennes et pour les altérations cytogénétiques. Deux rapports traitent des normes fondamentales concernant les systèmes d'activation métabolique dans les épreuves de mutagenèse *in vitro* et des raisons de recourir à des épreuves de courte durée pour obtenir des indices de cancérogénicité. En outre, une volumineuse annexe fournit des directives pour l'organisation des épreuves de cancérogénicité et l'analyse de leurs résultats. Cette annexe a été préparée par un groupe de statisticiens de manière à pouvoir être comprise et utilisée par les biologistes et anatomopathologistes.

On espère que ce projet, comme les efforts analogues entrepris dans divers pays par divers organismes, qui tous étaient représentés à la réunion de Hanovre, renforcera encore la coopération, et que des échanges permanents d'informations seront maintenus entre laboratoires collaborateurs. C'est à cette condition seulement qu'on pourra améliorer la qualité des tests et mettre effectivement en place un réseau international d'épreuves de cancérogénicité.

b) *Etudes de cancérogénicité*

Les laboratoires nationaux participant aux divers tests effectués par le réseau international d'épreuves de cancérogénicité sont indiqués ci-après, ainsi que les épreuves de cancérogénicité réalisées dans les laboratoires du Centre. Deux laboratoires nationaux se sont récemment joints au réseau: l'Institut d'Oncologie, Académie médicale, Sofia, Bulgarie (Directeur des recherches: D^r I. Chernozemsky) et l'Institut d'Oncologie de l'Université de Gênes, Gênes, Italie (Directeur des recherches: D^r L. Rossi).

- i) *Hydrazide maléique* (D^r R. Cabral, D^r V. Ponomarkov; avec le concours du D^r G. T. Van Esch, Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas (RA/74/006))

Des groupes de souris C57BL ont reçu de l'hydrazide maléique (pur à 99%) soit par voie sous-cutanée (dans la tricapyryline) aux jours 1, 7, 14 et 21 après la naissance (dose totale: 55 mg), soit par voie buccale (dans l'huile d'olive) à la dose hebdomadaire de 510 mg/kg pendant la durée de leur vie. Ces expériences sont maintenant achevées. L'incidence tumorale n'est pas apparue sensiblement accrue dans ces conditions d'expérience.

Des rats Wistar, mâles et femelles, ont absorbé pendant 28 mois des aliments contenant 1% et 2% d'hydrazide maléique (pur à 99%). On n'observe pour l'instant aucun indice d'effet cancérogène.

- ii) *Magenta, para-rosaniline et phényl-β-naphtylamine*
Ecole de Médecine, Hanovre, République fédérale d'Allemagne (RA/73/033)
Directeur des recherches: Professeur U. Mohr

²² Montesano, R., Bartsch, H. & Tomatis, L., eds (1980) *Molecular and cellular Aspects of Carcinogen Screening Tests* (CIRC. Publication scientifique n° 27). Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer.

Des groupes de 40 hamsters dorés de Syrie — mâles et femelles — ont reçu par voie intra-gastrique, deux fois par semaine et pendant toute leur vie, 400 mg/kg de magenta, 300 mg/kg de *para*-rosaniline ou 37,5 mg/kg de phényl- β -naphtylamine. Les animaux ont été observés pendant toute leur vie et l'on n'a pas constaté de différence d'incidence tumorale entre les divers groupes ou comparativement aux animaux témoins²³.

iii) *Oxyde de styrène* (D^r V. Ponomarkov, D^r R. Cabral)

Une dose unique de 200 mg/kg poids corporel d'oxyde de styrène a été administrée par voie buccale à des rattes BDIV au 17^e jour de gestation. A partir du sevrage, les descendants ont reçu, par voie buccale, une dose hebdomadaire de 100 mg/kg poids corporel pendant 100 semaines. Tous les survivants ont été sacrifiés après 120 semaines. L'évaluation histologique est en cours.

iv) *Bromo-5 désoxy-uridine (BUdR)* (D^r R. Cabral, D^r V. Ponomarkov)

La BUdR a été administrée par voie intra-péritonéale à des rattes BDVI le 21^e jour de gestation et à raison de 10 mg par animal. L'expérience se poursuit.

La substance a été également administrée par voie intra-péritonéale à 50 rattes BDVI le 21^e jour de gestation et à raison de 20 mg par animal, et les descendants des mères traitées ont reçu une dose de 0,01 mg/g de BUdR les 1^{er}, 3^e, 5^e et 7^e jours après leur naissance. Cette expérience se poursuit.

Les expériences antérieures ayant montré que la BUdR induit des lésions rénales, on a examiné l'éventualité d'une interaction avec un autre agent, l'éthylméthanesulfonate (EMS), qu'on sait provoquer des tumeurs du rein. Ainsi, 177 rats BDVI nouveau-nés ont reçu par voie sous-cutanée une dose de 0,1 mg/g de BUdR les 1^{er}, 3^e et 5^e jours après leur naissance; un deuxième groupe de 68 rats BDVI nouveau-nés a reçu, par voie sous-cutanée, une dose de 0,3 mg/g de BUdR le 1^{er} jour après leur naissance; des groupes de jeunes rats BDVI ont reçu, par voie intra-péritonéale, 100 mg/kg ou 50 mg/kg d'EMS le 10^e jour après leur naissance; et des groupes de jeunes rats BDVI ont reçu, par voie sous-cutanée, 0,3 mg/g de BUdR le 1^{er} jour après leur naissance, puis, par voie intra-péritonéale, 50 mg/kg d'EMS le 10^e jour. On dispose de témoins traités au solvant ou non traités. Toutes ces expériences sont en cours.

v) *Pesticides et médicaments*

Institut national de la Santé publique, Budapest (RA/75/014)

Directeur des recherches: D^r M. Börzsönyi

La dinitrosopipérazine, dérivé *N*-nitrosé de la triforine, s'est avérée être cancérigène pour les souris Swiss adultes et pour leurs descendants exposés dans les conditions périnatales et pendant la période d'allaitement²⁴.

Une nitrosation *in vitro* et *in vivo* du trimorphamide, pesticide en cours d'élaboration, a été mise en évidence. La spectrométrie infrarouge et de masse a montré que le dérivé *N*-nitrosé était la *N*-nitrosomorpholine, substance fortement mutagène dans les souches TA1535 et TA100 de *S. typhimurium*²⁵. Des études de cancérogénicité de longue durée sont en cours sur des souris

²³ Green, U., Holste, J. & Spikermann, A. R. (1979) *J. Cancer Res. clin. Oncol.* **95**, 51-55.

²⁴ Börzsönyi, M., Török, G., Pintér, A., Surján, A., Nádasdi, L. & Roller, P. (1980) *Cancer Res.* **40**, 2925-2927.

²⁵ Börzsönyi, M., Surján, A., Pintér, A., Török, G., Csik, M., Támas, J., Fetter, J. & Ferencz, A. (1980) In: *N-Nitroso Compounds: Analysis, Formation and Occurrence (CIRC, Publication scientifique n° 31)*, Lyon.

exposées pendant la période prénatale, ou durant l'allaitement, au trimorphamide et au nitrite de sodium.

On a montré que l'anti-oxydant bis-diméthyl-2,2 méthane-4 acide sulfonique sel de sodium-dihydro-1,2 quinoléine méthane 6-6 (MTDQ-DA) inhibe la nitrosation de la morpholine *in vivo*. Sont en cours des expériences de longue durée sur l'animal qui visent à étudier l'éventuel effet inhibiteur de cet anti-oxydant sur l'hépatocarcinogénicité de la *N*-nitrosomorpholine.

vi) *Echantillons de médicaments et d'aliments*

Institut nucléaire pour l'Agriculture et la Biologie, Faisalabad, Pakistan (RA/80/001)

Directeur des recherches: D^r S. Riazuddin

Des épreuves employant des bactéries et des levures ont récemment été instituées dans ce laboratoire qui a entrepris d'examiner l'éventuelle mutagénicité d'échantillons de diverses catégories d'aliments locaux ainsi que de préparations thérapeutiques utilisées dans le pays.

vii) *Effets des substances chimiques sur les réarrangements chromosomiques*

Laboratoire de Biophysique et Radiobiologie, Département de Biologie moléculaire, Université libre de Bruxelles, Rhode-Saint-Genèse, Belgique (RA/78/004)

Directeur des recherches: D^r M. Radman

Département de Génétique clinique, Hôpital universitaire de Lund, Suède (RA/78/013)

Directeur des recherches: D^r F. Mitelman

Premier Institut de Pathologie, Université médicale, Budapest (RA/80/007)

Directeur des recherches: Professeur K. Lapis

Kinsella et Radman²⁶ ont indiqué que des agents « promoteurs », comme l'*O*-*n*-tétradécanoyl-12-phorbol-acétate-13, induisent des réarrangements chromosomiques (échanges de chromatides sœurs) qui aboutissent à l'homozygotisme d'une cellule « initiée » avec un état hétérozygote précancéreux latent. On a examiné l'aptitude de divers agents à induire une mutagenèse et/ou des réarrangements chromosomiques dans les cellules mammaliennes²⁷.

Des études entreprises par Mitelman et Levan²⁸ montrent que, dans les tumeurs humaines, les aberrations chromosomiques se concentrent dans quelques chromosomes particuliers du caryotype. On a entrepris d'examiner la spécificité des aberrations chromosomiques pour divers agents étiologiques.

viii) *Etude des effets de l'exposition conjuguée aux rayonnements et aux cancérrogènes chimiques*

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Institut für Toxikologie und Chemotherapie, Heidelberg, RFA

Directeur des recherches: Professeur D. Schmähl

Des souris des deux sexes ont été soumises à une seule irradiation avec neutrons rapides puis traitées au tétrachlorure de carbone ou au chloroforme. L'expérience est en cours.

²⁶ Kinsella, A. R. & Radman, M. (1978) *Proc. natl Acad. Sci., USA*, 75, 6149-6153.

²⁷ Radman, M. E. & Kinsella, A. (1979) In: Montesano, R., Bartsch, H. & Tomatis, L., eds, *Molecular and Cellular Aspects of Carcinogen Screening Tests (CIRC, Publication scientifique n° 27)*, Lyon, pp. 75-90.

²⁸ Mitelman, F. & Levan, G. (1978) *Hereditas*, 89, 207-232.

- ix) *Etudes de l'action cocancérogène des phénols extraits du schiste bitumineux sur la cancérogénicité pulmonaire des poussières d'amiante*
Laboratoire de Morphologie, Institut de Médecine expérimentale et clinique, Tallin, RSS d'Estonie (RA/79/004)

Directeur des recherches: D^r A. Küng-Vösamäc

Une série d'études vise à déterminer l'éventuelle action cocancérogène des phénols extraits des goudrons provenant du schiste bitumineux estonien sur la cancérogénicité des poussières d'amiante et du benzo[*a*]pyrène dans le poumon du rat.

Les instillations intra-trachéales des substances d'épreuve, commencées en 1977, ont maintenant pris fin. Les résultats indiquent que les phénols extraits des goudrons provenant du schiste bitumineux potentialisent l'action du benzo[*a*]pyrène instillé par voie intra-trachéale, mais n'ont pas d'effet modifiant sensible sur la cancérogenèse induite par le chrysotile.

Une autre expérience a été entreprise sur 140 rats Wistar divisés en deux groupes. Les animaux du premier groupe ont reçu 5 instillations intra-trachéales, espacées de quinze jours, de trois substances d'épreuve (5 mg de benzo[*a*]pyrène, 1 mg de poussières de chrysotile et 5 mg de phénols) dans 0,5 ml de polyglucine. Les rats du deuxième groupe recevront les mêmes doses de benzo[*a*]pyrène et de poussières d'amiante dans 0,5 ml de polyglucine. L'action conjointe des trois agents sera étudiée par comparaison avec des groupes témoins et expérimentaux précédemment constitués. L'expérience se poursuit.

- x) *Etude de l'action conjuguée de plusieurs cancérogènes chimiques (avec le concours des chercheurs ci-après: D^r L. Gričiute, Institut d'Epidémiologie, de Microbiologie et d'Hygiène, Vilnius, RSS de Lituanie; D^r V. Turusov, Centre de Recherches oncologiques, Moscou; D^r B. Teichmann, Institut central de Recherche sur le Cancer, Berlin-Buch; D^r I. Chernozemsky, Institut d'Oncologie, Sofia) (RA/77/024)*

L'étude collective, dans quatre laboratoires, de l'action conjuguée de plusieurs cancérogènes s'est poursuivie²⁹, sur des souris traitées par trois cancérogènes de l'environnement: benzo[*a*]pyrène, *N*-nitrosodéthylamine et aflatoxine B₁. On a achevé l'expérience entreprise au Centre, qui a montré que l'administration des trois cancérogènes abrégait la période de latence, comparative-ment aux animaux traités par une seule de ces substances. Les expériences menées dans les autres laboratoires se poursuivent.

- xi) *N-Nitrosornicotine et alcool (D^r L. Gričiute et D^r R. Cabral)*

On a entrepris une expérience qui vise à étudier le synergisme de la *N*-nitrosornicotine et de l'alcool et dans laquelle des groupes de jeunes rats BDVI recevront, par voie intra-gastrique, des instillations bihebdomadaires de *N*-nitrosornicotine dans une solution alcoolique (40%) pendant 78 semaines.

c) *Cancérogenèse prénatale*

- i) (D^r R. Cabral, D^r A. Likhachev, D^r V. Ponomarkov)

²⁹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1979) *Rapport annuel, 1979* Lyon, p. 74.

On s'emploie à rechercher s'il est possible que l'exposition de rattes à la *N*-nitroso-*N*-éthylurée pendant la gestation détermine une augmentation du risque de cancer pour plus d'une seule génération.

ii) (D^r R. Cabral, D^r A. Likhachev)

Les effets sur les descendants de l'exposition d'animaux mâles à un agent alcoylant direct avant l'accouplement font l'objet d'investigations. A cette fin, on a administré une dose unique de 80 mg/kg de *N*-nitroso-*N*-éthylurée à des rats BDVI qu'on a accouplés 1, 2, 3 et 4 semaines plus tard avec des femelles non traitées. Cette expérience se poursuit.

iii) *Centre de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou (RA/76/017)*

Directeur des recherches: D^r V. S. Turusov

Plusieurs études ont eu pour objet de déterminer si l'administration de *N*-nitroso-*N*-méthylurée à des rattes au cours de la dernière période de gestation se traduit par une augmentation de l'incidence tumorale dans les générations F₁, F₂, F₃, F₄ et F₅ non traitées.

Les rattes ont reçu une dose de 60 mg/kg les 16^e, 18^e et 20^e jours de gestation. On a accouplé les mâles et femelles de la génération F₁, afin d'obtenir la génération F₂, et procédé de la même manière pour obtenir les autres générations. Tous les animaux survivant après 150 semaines ont été sacrifiés.

Une incidence de tumeurs du système nerveux supérieure à 90% a été observée chez les animaux de la génération F₁; à l'exception, peut-être, des rats de la génération F₄, les animaux des autres générations n'accusaient pas d'augmentation sensible du nombre de ces tumeurs. L'analyse approfondie des résultats est en cours.

iv) *Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS (RA/77/022)*

Directeur des recherches: Professeur N. P. Napalkov

Les facteurs modifiants en cancérogenèse transplacentaire font l'objet d'investigations. Des souris gravides ont été traitées au diméthylbenzanthracène (DMBA), au benzo[*a*]pyrène ou à la *N*-nitroso-*N*-éthylurée, et les animaux de la génération F₁ ont été traités par une application postnatale cutanée de TPA (*O*-*n*-tétradécanoyl-12 phorbol-acétate-13). On a également étudié les effets postnatals du TPA sur la génération F₂ de souris femelles traitées au DMBA. L'observation des animaux des générations F₁ et F₂ pendant la durée de leur vie se poursuit.

Les effets de la thyroïdectomie, du méthylthio-uracile ou de la thyroxine sur les générations F₁ et F₂ de rats issus de mères traitées à la *N*-nitroso-*N*-méthylurée (NMU) pendant la gestation font également l'objet d'une étude. On s'emploie aussi à examiner les effets de l'œstrus constant après réimplantation de l'ovaire chez des rattes des générations F₁ et F₂ ayant subi une ovariectomie et issues de mères traitées à la NMU ou au DMBA pendant la gestation, et ce en tant que facteur modifiant en cancérogenèse transplacentaire.

3.3 *Etude sur la réparation de l'ADN et le métabolisme des cancérogènes*

Le métabolisme, les altérations et les processus ultérieurs de réparation de l'ADN se sont avérés jouer un rôle déterminant dans les effets spécifiques d'organe ou d'espèce qu'exercent les cancérogènes chimiques. L'intérêt biologique des altérations et des processus de réparation

spécifiques de l'ADN a fait l'objet d'investigations particulières dans notre laboratoire, ou dans d'autres, au moyen de composés *N*-nitrosés. Le choix de ce groupe de cancérrogènes apparaît d'autant plus opportun qu'on peut mesurer, qualitativement et quantitativement, diverses modifications des macromolécules cellulaires et apprécier l'importance de ces modifications pour la cancérogénicité des composés *N*-nitrosés³⁰. Plus récemment, on s'est intéressé aux effets du traitement chronique par les nitrosamines sur divers processus de réparation de l'ADN. Les résultats montrent que l'efficacité de la réparation des altérations spécifiques de l'ADN varie en fonction de la dose et de la durée du traitement ; ce qui pourrait concerner la dose-réponse observée avec ces cancérrogènes. On trouvera ci-après des précisions sur ces diverses expériences.

a) *Modulation de la réparation de l'ADN acoylé dans le foie de rats chroniquement traités à la N-nitrosodiméthylamine (NDMA)* (D^r R. Montesano, Mlle H. Brésil, Mme G. Planche-Martel, avec le concours du D^r G. P. Margison, Paterson Laboratories, Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester, Royaume-Uni et du D^r A. E. Pegg, The Milton S. Hershey Medical Center, Pennsylvania State University, Hershey, PA, Etats-Unis d'Amérique)

Des études antérieures^{31, 32} ont montré que le traitement chronique de rats par des doses relativement faibles de NDMA entraîne, comparativement à une dose unique, une plus forte élimination de méthyl-*O*⁶ guanine de l'ADN hépatique ; mais aucun effet n'a été observé sur les autres bases acoylées de l'ADN, méthyl-7 guanine et méthyl-3 adénine. L'élimination accrue de méthyl-*O*⁶ guanine a été associée à l'induction du ou des systèmes de réparation enzymatique de l'ADN. Il est rendu compte ici d'études plus récentes^{33, 34} qui visent à mieux caractériser ce phénomène.

On s'est livré à plusieurs expériences afin d'examiner l'efficacité de ce système induit de réparation de l'ADN du point de vue du temps et du nombre de molécules de méthyl-*O*⁶ guanine. Des études antérieures³² ont montré que le niveau maximal d'induction est atteint avec une dose de 2,0 mg/kg de NDMA administrée pendant une durée de 3 semaines.

La figure 1 indique que dans l'ADN hépatique des rats prétraités, 10 minutes après l'administration d'une dose de 2 mg/kg de ¹⁴C-NDMA, le rapport méthyl-*O*⁶ guanine/méthyl-7 guanine s'établit à 0,058, contre 0,096 chez les rats témoins. Lorsqu'on administre diverses doses de ¹⁴C-NDMA (0,2, 2,0 et 20 mg/kg) à des rats prétraités avec 2 mg/kg de NDMA non marquée, l'élimination de la méthyl-*O*⁶ guanine est accrue pour les doses de 2,0 et 0,2 mg/kg, mais non pour celle de 20 mg/kg (fig. 2).

Ces observations indiquent que l'activité enzymatique accrue qu'induit le prétraitement à la NDMA a une capacité limitée et bien déterminée de faire face à l'élimination d'une quantité accrue d'altérations de l'ADN, en d'autres termes d'un nombre accru de molécules de méthyl-*O*⁶ guanine. Au-delà de cette limite, on ne détecte pas de différences dans l'ADN hépatique des rats prétraités ou des rats témoins quant à la rapidité d'élimination de la méthyl-*O*⁶ guanine par l'enzyme constitutive.

³⁰ Montesano, R., Pegg, A. E. & Margison, G. P. (1980) *J. Toxicol. environ. Health* (sous presse).

³¹ Montesano, R., Brésil, H. & Margison, G. P. (1979) *Cancer Res.* **39**, 1798-1802.

³² Montesano, R., Brésil, H., Planche-Martel, G., Margison, G. P. & Pegg, A. E. (1980) *Cancer Res.* **40**, 452-458.

³³ Montesano, R., Brésil, H., Planche-Martel, G. & Margison, G. P. (1980) *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **21**, 5.

³⁴ Montesano, R. & Margison, G. P. (1980) In: Pullman, B., Ts'ö, P.O.P. & Gelboin, H., eds, *Carcinogenesis. Fundamental Mechanisms and Environmental Effects*, Amsterdam, Reidel (sous presse).

Bien que la présence de méthyl- O^6 guanine dans l'ADN ne puisse être considérée isolément, elle semble jouer un rôle déterminant dans le déclenchement de la cancérogenèse par la NDMA. Aussi n'apparaît-il pas sans importance de rechercher si la modulation de la réparation de ce produit d'alcoylation dans l'ADN hépatique après un traitement chronique avec diverses doses de NDMA influe sur la dose-réponse cancérogène à la NDMA dans cet organe.

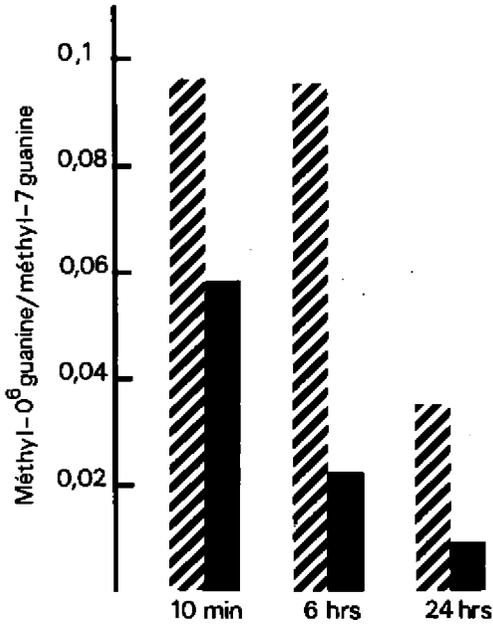


Fig. 1 Rapports méthyl- O^6 -7 guanine dans l'ADN hépatique 10 minutes, 6 et 24 heures après l'administration de 2 mg/kg de ^{14}C -*N*-nitrosodiméthylamine (NDMA) à des rats BDIV prétraités (■) ou non (▨) par une dose de 2 mg/kg de NDMA pendant 3 semaines

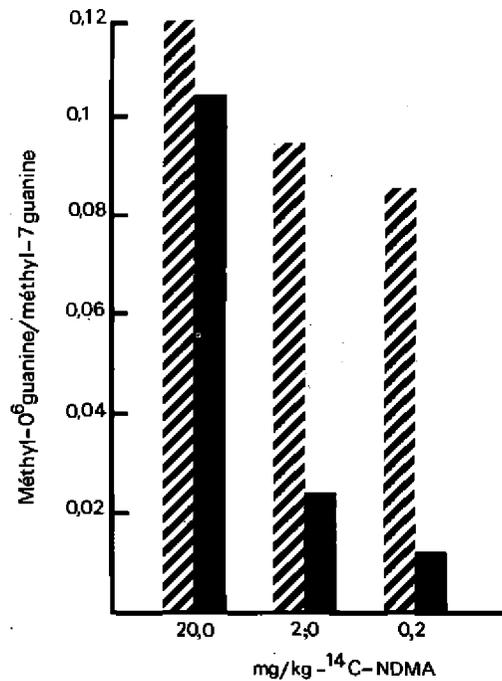


Fig. 2 Rapports méthyl- O^6 -7 guanine dans l'ADN hépatique 6 heures après l'administration de diverses doses de ^{14}C -*N*-nitrosodiméthylamine (NDMA) à des rats BDIV prétraités (■) ou non (▨) par une dose de 2 mg/kg de NDMA pendant 3 semaines

- b) *Formation et déperdition des produits d'addition à l'ADN alcoylés à partir des fractions chromatiniennes de foie de rats traités à la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) (D^r R. Montesano et Mlle H. Brésil, avec le concours du D^r P. Cerutti, Institut suisse de Recherches expérimentales sur le Cancer, Lausanne, Suisse)*

Ces études examinent la formation et l'élimination de divers produits d'addition à l'ADN formés par la NDMA dans l'ADN central nucléosomique purifié et dans l'ADN nucléaire total de tissus de rats qui ont reçu une dose unique ou des doses multiples de la nitrosamine. Des groupes de rats BDIV ont reçu une dose de 2,0 mg/kg de ¹⁴C-NDMA, précédée ou non d'un traitement à la NDMA froide (2,0 mg/kg). La distribution initiale et la persistance des divers produits d'alcoylation dans l'ADN central et de liaison nucléosomique feront l'objet d'un examen.

- c) *Formation et déperdition des produits alcoylés de l'ADN chez des hamsters dorés de Syrie traités à la N-nitrosodiéthylamine (NDEA) (D^r R. Montesano, Mlle H. Brésil et D^r S. H. Lu)*

Ces études ont pour but d'examiner le rôle des processus de réparation de l'ADN dans la cancérogénicité spécifique d'espèce de ces agents alcoylants.

Des hamsters dorés de Syrie ont reçu une dose unique de 160 mg/kg de ¹⁴C-NDEA, et l'on a mesuré, 12, 24, 48 et 72 heures plus tard, la présence dans l'ADN d'éthyl-3 adénine, d'éthyl-7 guanine et d'éthyl-O⁶ guanine. Les résultats figurant au tableau 6 indiquent qu'après 72 heures la quantité d'éthyl-O⁶ guanine tombe à 45% de celle observée après 12 heures; pour la même durée, une plus faible proportion (20% environ) d'éthyl-3 adénine et d'éthyl-7 guanine a été détectée.

Le foie de hamster a donc un comportement très différent de celui du foie de rat quant à la capacité de réparer ces produits d'addition à l'ADN alcoylés. En particulier, comme on l'a déjà montré pour la méthyl-7 guanine^{35, 36}, le foie de hamster possède un système enzymatique efficace qui est capable d'éliminer l'éthyl-7 guanine de son ADN; l'éthyl-O⁶ guanine est éliminée dans une moindre mesure. En revanche, dans le foie de rat³⁷, l'éthyl-7 guanine ne semble pas être éliminée enzymatiquement alors que l'éthyl-O⁶ guanine est efficacement éliminée.

Tableau 6. Ethylation de l'ADN hépatique de hamster par la N-nitrosodiéthylamine (160 mg/kg)

Durée (heures)	Purines éthylées contenues dans l'ADN (μmol/mol purine)		
	Ethyl-3 adénine	Ethyl-7 guanine	Ethyl-O ⁶ guanine
12	49	311	287
24	50	267	305
48	13	109	197
72	10	50	129

³⁵ Margison, G. P., Margison, J. M. & Montesano, R. (1976) *Biochem. J.*, **157**, 627-634.

³⁶ Strumpf, R., Margison, J. M. & Montesano, R. (1979) *Cancer Res.*, **39**, 50-54.

³⁷ Pegg, A. E. & Balog, B. (1979) *Cancer Res.*, **39**, 5003-5009.

- d) *Effets alcoylants et cancérogènes de la N-nitroso-N-méthylurée (NMU) et de la N-nitroso-N-éthylurée (NEU) chez des hamsters dorés de Syrie* (D^r A. Likhachev, Mlle H. Brésil et D^r R. Montesano, avec le concours du D^r G. P. Margison, Paterson Laboratories, Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester, Royaume-Uni, et du D^r M. Ivanov, Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS)

On a, dans cette étude, examiné la formation et la persistance de purines alcoylées dans l'ADN de différents organes de hamsters traités par voie intra-péritonéale avec une dose unique de NMU ou de NEU. Chez les hamsters ayant reçu 30 mg/kg de NMU, le taux le plus élevé de méthylation de l'ADN a été observé 5 heures après le traitement. Jusqu'à 24 heures, la concentration de méthyl-*O*⁶ guanine s'avérait stable dans l'ADN des différents organes, sauf dans le foie où l'on observait une déperdition de 25%. Entre 24 et 48 heures, on notait une déperdition considérable de méthyl-*O*⁶ guanine dans tous les organes étudiés, foie compris. Au cours de la même période, était aussi observée une déperdition de méthyl-7 guanine, laquelle était plus prononcée entre 24 et 48 heures, ce qui indiquait qu'un système enzymatique était responsable de l'élimination de ce produit d'addition de l'ADN. Contrairement aux résultats obtenus avec une dose de NDMA qui provoquait une alcoylation équivalente de l'ADN, la méthyl-*O*⁶ guanine produite dans l'ADN des hamsters traités à la NMU semblait être plus efficacement éliminée. Comparativement au foie, le poumon et le rein s'avéraient moins aptes à éliminer la méthyl-*O*⁶ guanine de leur ADN.

Chez les hamsters ayant reçu 60 mg/kg de NEU, les quantités d'éthyl-7 guanine et d'éthyl-*O*⁶ guanine mesurées dans l'ADN hépatique après 48 heures étaient égales à un tiers de celles mesurées après 2 heures; dans le poumon et l'intestin grêle la disparition de ces bases alcoylées était moins nette que dans le foie.

Lors d'expériences où des hamsters ont reçu par voie intra-péritonéale les mêmes doses de NMU ou de NEU, des tumeurs sont apparues électivement dans l'estomac antérieur, outre celles disséminées dans d'autres organes. Ces données ne permettent pas d'évaluer le rapport entre la persistance de la méthyl-*O*⁶ guanine dans l'ADN de l'organe et l'effet cancérogène de ces agents alcoylants chez le hamster doré de Syrie.

- e) *Effets de l'âge sur la formation et la déperdition des purines alcoylées de l'ADN chez le rat* (D^r A. Likhachev, Mlle O. Deblock et D^r R. Montesano, avec le concours du D^r V. Anisimov et du D^r A. Ovsyannikov, Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS)

Diverses études indiquent que la réponse cancérogène peut varier avec l'âge de l'animal au moment du traitement. On a donc entrepris une série d'expériences qui visent à examiner la formation de divers produits d'addition à l'ADN et l'efficacité de la réparation de ces modifications de l'ADN chez des rats d'âges différents traités par des composés *N*-nitrosés. Les résultats préliminaires obtenus avec les rats traités à la *N*-nitrosodiéthylamine et à la méthyl-acétoxyméthylnitrosamine font apparaître des caractéristiques non uniformes de formation et de persistance des produits d'addition à l'ADN selon les organes. D'autres études sont en cours pour déterminer le lien entre ces variations de la capacité de réparation de l'ADN et la réponse cancérogène chez des rats d'âges différents.

- f) *Effets du molybdate d'ammonium sur l'alcoylation de l'ADN hépatique de rats traités à la N-nitrosodiéthylamine (NDEA)* (D^r Shin Hsin Lu, Mlle H. Brésil et D^r R. Montesano)

Une carence en molybdène a été observée³⁸ dans des populations accusant une forte incidence de cancer œsophagien. Plusieurs études ont donc examiné les effets du molybdène sur le métabolisme et l'alcoylation de l'ADN dans les tissus de rats traités à la NDEA. Leurs résultats indiquent que l'administration de molybdate d'ammonium (1,0 ou 5 mg/kg × 30 jours) ne modifie sensiblement ni le métabolisme (mesuré par la quantité de ¹⁴CO₂ exhalée ou par la radioactivité des urines), ni le degré d'alcoylation de l'ADN dans l'ADN hépatique après l'administration d'une dose de 200 mg/kg de ¹⁴C-NDEA.

3.4 Cancérogénèse et mutagénèse chimiques dans des cellules en culture

La plupart des cancers humains ayant une origine épithéliale, il a semblé utile d'établir des cultures de cellules épithéliales et d'étudier s'il existe des similitudes entre le processus de transformation néoplasique de ces cellules *in vitro* et celui qu'on observe dans les cellules mésenchymateuses. Diverses lignées de cellules épithéliales de foie de rat ont été constituées au cours des années dans notre laboratoire³⁹. Il est rendu compte ici des études menées en coopération avec divers laboratoires sur la caractérisation des marqueurs de la transformation néoplasique de ces lignées cellulaires.

On trouvera également décrits ci-après des tests de la mutagénicité des substances chimiques environnementales dans les cellules mammaliennes ainsi que les effets du traitement multiple par des agents alcoylants sur la fréquence des mutations.

a) Marqueurs cellulaires et biochimiques de la transformation néoplasique des cellules épithéliales en culture

Centre de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou (RA/79/101)

Directeur des recherches: D^r T. M. Vasiliev

Dans plusieurs lignées cellulaires épithéliales de foie de rat tumorigènes et non tumorigènes, initialement constituées au laboratoire du Centre³⁹, on a recherché l'apparition de propriétés de culture cellulaire associées à l'acquisition de l'oncogénicité, et ce par les méthodes suivantes: microscopie électronique à balayage, iodation catalysée par la lactoperoxydase des protéines de la surface cellulaire, étude immunomorphologique de la distribution de la fibronectine et de l'actine et analyse histochimique de l'activité de γ -glutamyltranspeptidase.

Ces études montrent que les lignées cellulaires non tumorigènes se développent bien sur le substrat et ont une morphologie épithéliale: dans les cultures éparses, des cellules isolées revêtaient une forme discoïde non polarisée, avec, à leur périphérie, un anneau de cytoplasme lamellaire. Dans les cultures denses, les cellules constituaient des couches cohérentes avec de fermes contacts intercellulaires. Les lignées cellulaires tumorigènes présentaient certaines modifications morphologiques comparativement à leurs cellules mères: i) dans les cellules isolées, le cytoplasme lamellaire était réduit; bien souvent il ne formait pas d'anneau régulier à la périphérie: en

³⁸ Département d'Étiologie et de Cancérogénèse chimiques, Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences médicales (1979) *Adv. Med. Oncol. Res. Educ.*, 3, 39-44.

³⁹ Montesano, R., Bannikov, G., Drevon, C., Kuroki, T., Saint-Vincent, L. & Tomatis, L. (1980) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (sous presse).

conséquence, les cellules de certaines lignées n'avaient pas la forme discoïde mais une forme allongée en fuseau; ii) dans les cultures denses, les cellules formaient des monocouches moins régulières: on y observait de larges intervalles entre cellules voisines ainsi que des zones de chevauchement.

Les caractéristiques des protéines de surface étaient identiques dans toutes les lignées, tumorigènes ou non tumorigènes; elles différaient de celles des cellules fibroblastiques. Les principales espèces de protéines avaient un poids moléculaire apparent qui variait de 100 à 170 kilodaltons. Une protéine d'un poids moléculaire de 250 kilodaltons, identique à la fibronectine, s'observait dans les trois lignées non tumorigènes et dans cinq des sept lignées tumorigènes⁴⁰. Dans les lignées issues de tumeurs obtenues par inoculation à des rats de cellules transformées *in vitro* (IAR 6-1 RT7, son clone — IAR 6-1 RT7A — choisi pour la culture en gélose molle; IAR 2-31 RT4 et IAR 2-31-RT6), on a détecté une nouvelle protéine de surface ayant un caractère non collagène et très sensible à la trypsine. Son poids moléculaire était de 130 kilodaltons et elle était une protéine de surface principale dans le clone IAR6-1 RT7A.

Les distributions de la fibronectine et de l'actine différaient totalement entre lignées tumorigènes et non tumorigènes. Dans ces dernières, la fibronectine était localisée en certains points des pourtours de la cellule et constituait des bandes dans les régions de contacts entre cellules. Après transformation néoplasique, la distribution de la fibronectine devenait analogue à celle des fibroblastes: les bandes formées aux contacts intercellulaires disparaissaient, et l'on observait la formation d'un réseau filamenteux superficiel.

La distribution de l'actine était aussi modifiée de façon caractéristique au cours de la transformation. On observait de grands faisceaux périphériques de microfilaments d'actine aux bords libres des couches formées par les lignées non tumorigènes; les parties centrales de la couche ne contenaient que de courts faisceaux linéaires.

Ces études indiquent que la progression néoplasique des cellules IAR s'accompagnait de modifications morphologiques traduisant une diminution de l'aptitude à former des contacts de cellule à cellule et de cellule à substrat. La déperdition de la fibronectine et la disparition des faisceaux de microfilaments n'étaient pas des marqueurs caractéristiques des lignées IAR tumorigènes. Mais il y avait une corrélation entre les modifications morphologiques accompagnant la transformation et celles de la distribution des fibres de fibronectine et des faisceaux de microfilaments.

b) *Anticorps monoclonaux dirigés contre la fibronectine du plasma humain*
Institut d'Oncologie de l'Université de Gênes, Italie (RA/80/006)
Directeur des recherches: D^r L. Zardi

On a obtenu des hybrides somatiques de cellules de plasmocytome murin carencées en hypoxanthine phosphoribosyl-transférase (P3x63 Ag8) et de cellules spléniques issues de souris immunisées avec de la fibronectine purifiée de plasma humain. Ces hybrides produisent de grandes quantités d'anticorps monoclonaux dirigés contre différents déterminants de cet antigène. On se propose de mieux caractériser la molécule, ce qui permettra de comparer plus étroitement la fibronectine plasmatique et cellulaire et de mieux caractériser la fibronectine sécrétée par les cellules normales ou transformées.

⁴⁰ Bannikov, G. A., Saint-Vincent, L. & Montesano, R. (1980) *Br. J. Cancer* (sous presse).

c) *Métabolisme du benzo[a]pyrène dans des kératinocytes d'épiderme humain en culture*
Institut des Sciences médicales, Université de Tokyo, Tokyo (RA/79/006)
 Directeur des recherches: D^r T. Kuroki

Le métabolisme du benzo [a]pyrène (BP) a été étudié sur des kératinocytes d'épiderme humain en culture, extraits de matériel de rejet destiné aux greffes de peau en chirurgie plastique. Les cultures étaient exclusivement constituées de kératinocytes, et toutes les expériences ont été pratiquées sur des primocultures.

La figure 3 montre les profils des métabolites du BP séparés par chromatographie liquide à haute pression (HPLC) après incubation de 20 μ M de ³H-BP avec des cellules HUSKI-1, provenant

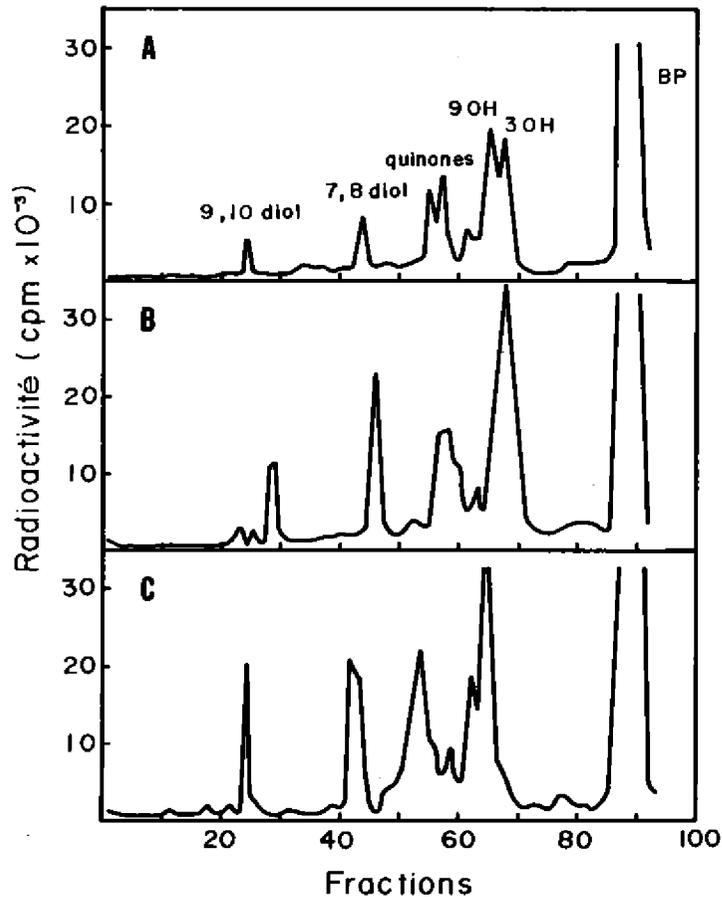


Fig. 3 Analyse par chromatographie liquide à haute pression (HPLC) des métabolites du benzo[a]pyrène (BP) dans le milieu des cellules HUSKI-1, provenant d'un garçonnet de 8 ans, après 25 jours de culture. Les milieux ont fait l'objet de prélèvements 24 heures (A) et 48 heures (B) après un traitement par 20 μ M de ³H-BP et de trois extractions à l'acétate d'éthyle, et ils ont été soumis à la HPLC. Après 48 heures d'incubation, une quantité aliquote du milieu a été traitée à la β -glucuronidase (1 mg/ml), à 37° C pendant 3 heures, avant l'extraction à l'acétate d'éthyle (C). On a déterminé les positions des métabolites par chromatographie de solutions de référence. Un petit pic entre les quinones et le phénol-9 BP semble être un contaminant dans la solution de ³H-BP

d'un garçonnet de huit ans, pendant 24 et 48 heures (fig. 3A et B, respectivement). Ce résultat indique que les kératinocytes de l'épiderme humain métabolisent le BP de manière significative, donnant une quantité modérée (0,4 et 1,4% après 24 et 48 heures, respectivement) de dihydrodiol-7,8 BP, précurseur d'un métabolite final, le dihydroxy-7,8 époxy-9,10 tétrahydro-7,8,9,10 BP. On a examiné la formation de conjugués dans ces cellules en traitant le milieu à la β -glucuronidase et à l'arylsulfatase. Il n'était libéré que peu ou pas de métabolites, comme on l'a montré par HPLC (fig. 3C) et chromatographie en couche mince après traitement avec ces enzymes, ce qui conduit à penser que les kératinocytes d'épiderme humain, à la différence des cellules de rongeur, présentent de faibles activités d'enzymes formant des conjugués, UDP-glucuronyl-transférase et sulfate transférase, par exemple.

On a, en outre, mis en évidence l'activité métabolique des kératinocytes d'épiderme humain par une épreuve à médiation cellulaire, où des cellules V79 de hamster de Chine ont été cocultivées avec des kératinocytes épidermiques et traitées au BP pendant 48 heures. Les mutations, mesurées par la résistance à l'ouabaïne, augmentaient avec la dose de BP: 18 et 23 colonies résistant à l'ouabaïne, pour 10^5 survivants, étaient observées avec 5 et $10 \mu\text{M}$ de BP, respectivement. Cette efficacité était supérieure à celle des fibroblastes d'embryon de rat, bien que la forme de la courbe dose-réponse fût différente.

Les cultures de kératinocytes d'épiderme humain pourraient servir à l'examen des variations individuelles de l'aptitude métabolique à activer les cancérogènes de l'environnement.

d) Interactions de l'amiante et du nickel avec les protéines chromosomiques de tissus humains

Institut d'Oncologie de l'Université de Gênes, Gênes, Italie (RA/70/80/006)

Directeur des recherches: D^r L. Zardi

On a suggéré que la néoplasie pourrait résulter d'une désorganisation pathologique du mode de régulation de l'expression génique. Les protéines chromosomiques ont également été mises en cause, dans plusieurs travaux, comme pouvant contrôler les fonctions régulatrices des gènes.

Les interactions de deux cancérogènes, le nickel et l'amiante, avec les protéines chromosomiques de tissus humains ont donc fait l'objet d'une étude. On a observé qu'une classe particulière de protéines chromosomiques non histoniques, d'un poids moléculaire de quelque 120 kilodaltons, possède une forte affinité pour l'amiant.

On a également étudié la constante d'équilibre du nickel avec l'ADN purifié et la chromatine de fibroblastes humains, à l'aide de la technique de dialyse. Il s'est avéré que le nickel se lie à l'ADN avec deux constantes d'équilibre différentes, qui représentent peut-être une liaison nickel-phosphate et nickel-base. Par ailleurs, le nickel se lie à la chromatine de façon irréversible, ce qui suggère l'existence d'un intéressant mécanisme pour la cancérogénicité du nickel.

Un rapport préliminaire sur ces données a par ailleurs été présenté au Quatrième Symposium international sur la Prévention et le Dépistage du Cancer, Londres, 26-31 juillet 1980.

e) Epreuves de mutagénicité des hydrocarbures chlorés dans les cellules V79 de hamster de Chine (Mlle C. Drevon, Mlle C. Piccoli et D^r R. Montesano)

Ces études se proposent d'examiner la mutagénicité de divers hydrocarbures chlorés — mirex, chlordan, méthoxychlore et lindane — dans les cellules V-79 de hamster de Chine en présence de cellules hépatiques fraîchement isolées de souris, de rat ou de hamster comme systèmes d'activation

métabolique. Un grand nombre de ces composés se sont avérés non mutagènes dans les bactéries, bien qu'ils soient cancérigènes pour certaines espèces de rongeurs. Ces études se poursuivent.

f) Mutagénicité après de multiples doses de N-nitroso-N-méthylurée (NMU) dans les lignées IAR de cellules hépatiques de rat (Mlle C. Drevon, Mlle C. Piccoli et D^r R. Montesano)

Parallèlement aux études *in vivo* décrites à la section 3.3 a) ci-dessus, où le traitement chronique par une faible dose d'un agent alcoylant a accru l'élimination, à partir de l'ADN hépatique murin, de la méthyl- O^6 guanine de lésion génératrice d'erreur de codage, plusieurs études en cours visent à comparer les effets mutagènes de doses uniques ou multiples de NMU. Les cellules appartiennent à la lignée épithéliale IAR-27 issue de foie de rat BDIV. Le traitement à la NMU a provoqué l'induction de colonies résistant à la thio-6 guanine et il y avait une relation directe entre les fréquences des mutations et la dose utilisée. On s'emploie à examiner les effets de doses multiples de NMU sur les fréquences des mutations, ainsi qu'à déterminer s'il existe une accumulation parallèle de méthyl- O^6 guanine ou d'autres produits d'alcoylation dans l'ADN de ces cellules. Des études analogues ont été effectuées au moyen des cellules V-79 de hamster de Chine.

3.5 Mode d'action des « promoteurs » tumoraux

a) Effets à long terme d'un « promoteur » tumoral, l'O-tétradécanoyl-12-phorbol-acétate-13 (TPA) sur la différenciation induite des cellules de l'érythroleucémie de Friend (D^r H. Yamasaki, Mlle N. Martel et Mme L. Saint-Vincent)

C'est maintenant un fait bien établi qu'un puissant « promoteur » des tumeurs cutanées de la souris, l'O-tétradécanoyl-12-phorbol-acétate-13 (TPA), et ses congénères, sont d'actifs modulateurs de divers programmes de différenciation cellulaire dans les systèmes de culture de cellules⁴¹⁻⁴³. Cette étude utilise les cellules de l'érythroleucémie de Friend (FELC) pour déterminer par quel mécanisme les « promoteurs » tumoraux inhibent la différenciation cellulaire.

Lorsqu'elles sont induites à se différencier par un traitement au bisacétamide d'hexaméthylène (HMBA), les FELC perdent leur aptitude à se diviser après quelques divisions⁴⁴. Si, en revanche, le milieu de culture contient du TPA, les FELC continuent de proliférer, car leur différenciation terminale est inhibée⁴⁵. On a maintenu des FELC en présence de HMBA plus TPA pendant environ un an en transférant les cellules deux fois par semaine dans un milieu frais contenant ces composés. Au cours de cette période, la différenciation, mesurée par l'apparition de cellules B+ (benzidine-positives) est toujours restée inférieure à 5% et généralement à 1%, ce qui indique que peu de cellules échappaient au blocage du TPA. En 8 mois, les FELC ont cependant subi de sensibles modifications quant à leur aptitude à se différencier en réponse au HMBA : des FELC

⁴¹ Diamond, L., O'Brien, T.G. & Rovera, G. (1978) *Life Sci.*, **23**, 1979-1988.

⁴² Weinstein, I. B., Lee, L. S., Fisher, P. B., Mulson, A. & Yamasaki, H. (1979) *J. Supramol. Struct.*, **12**, 195-208.

⁴³ Yamasaki, H. (1980) In: Montesano, R., Bartsch, H. & Tomatis, L., eds, *Cellular and Molecular Aspects of Carcinogen Screening Tests (CIRC, Publication scientifique n° 27)*, Lyon, pp. 91-111.

⁴⁴ Friend, C., Scher, W., Holland, J. G. & Sato, T. (1971) *Proc. natl Acad. Sci., USA*, **68**, 378-382.

⁴⁵ Yamasaki, H., Fibach, E., Weinstein, I. B., Nudel, U., Rifkin, R. A. & Marks, P. A. (1979) In: Ikawa, Y. & Odaka, T., eds, *Oncogenic Viruses and Host Cell Genes*, New York, Academic Press, pp. 365-376.

étaient périodiquement libérées du blocage du TPA par lavage et l'on a examiné leur réponse à l'inducteur de différenciation nouvellement ajouté, le HMBA, et à l'inhibiteur, le TPA (fig. 4). Lorsque des cellules cultivées avec le HMBA et le TPA pendant une durée atteignant deux mois et demi ont été transférées dans un milieu frais contenant du HMBA seulement, elles ont été induites à

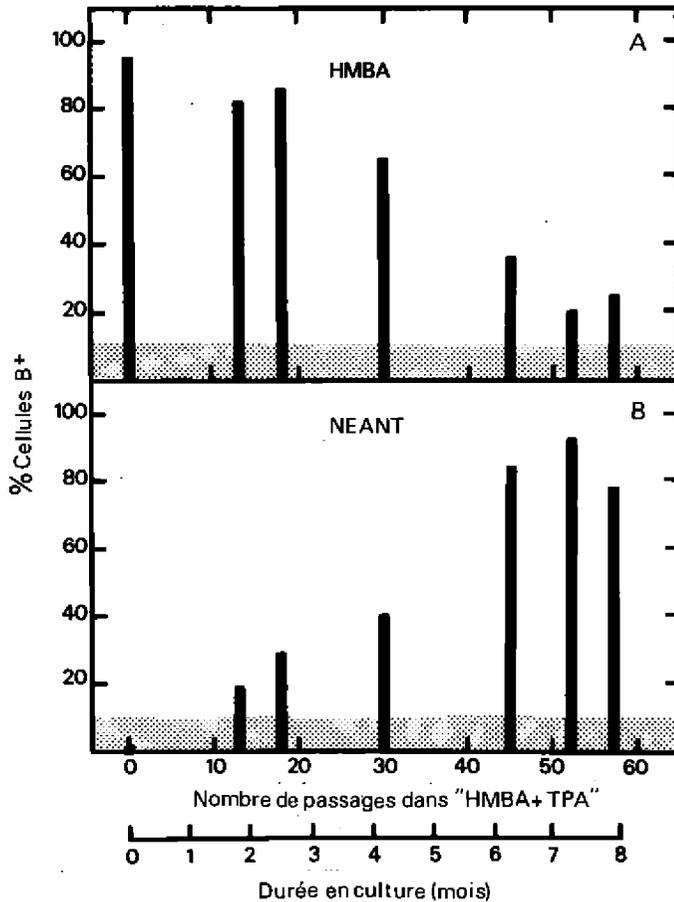


Fig. 4 Différenciation du clone TS19-B des cellules de l'érythroleucémie de Friend (FELC) après libération d'un blocage de longue durée par le TPA (*O*-tétradécanoyl-12 phorbol-acétate-13). Les cellules du clone TS19-B ont été cultivées en présence de 4 mM de bisacétamide d'hexaméthylène (HMBA) et de 100 ng/ml de TPA. On a transféré quelque 10^5 cellules/ml deux fois par semaine dans un milieu de culture contenant du HMBA et du TPA frais. Après le nombre indiqué de passages, les FELC ont été lavées 4 fois avec le milieu de culture (y compris une incubation de 30 minutes à 37°C dans le milieu entre le 3^e et le 4^e lavages) puis remises en suspension à raison de 10^5 cellules/ml dans le milieu témoin, 4 mM de HMBA, 100 ng/ml de TPA, ou HMBA plus TPA. Après 4 et 5 jours en culture, on a mesuré le degré de différenciation, et le plus fort pourcentage de cellules benzidine-positives (B+) provenant des cultures des 4^e et 5^e jours a été enregistré

A: les cellules ont été ôtées du HMBA et du TPA à divers niveaux de passage et remises en suspension en présence de HMBA seul ou de HMBA et de TPA (zone hachurée). B: les cellules ont été remises en suspension dans un milieu témoin ou contenant du TPA (zone hachurée)

se différencier dans une proportion analogue (80 à 90%) à celle observée pour les cellules non antérieurement cultivées avec du TPA (fig. 4). Ce résultat confirme et renforce notre étude antérieure selon laquelle l'inhibition par le TPA de la différenciation induite par le HMBA est réversible^{45,46}.

Bien que l'expression de la différenciation érythroïde soit réprimée au cours de cette période, les FELC croissent et se multiplient normalement. Il apparaît donc que le TPA inhibe certaines fonctions intervenant dans le processus de différenciation des FELC, mais non d'autres fonctions générales liées à la prolifération des cellules normales⁴⁷.

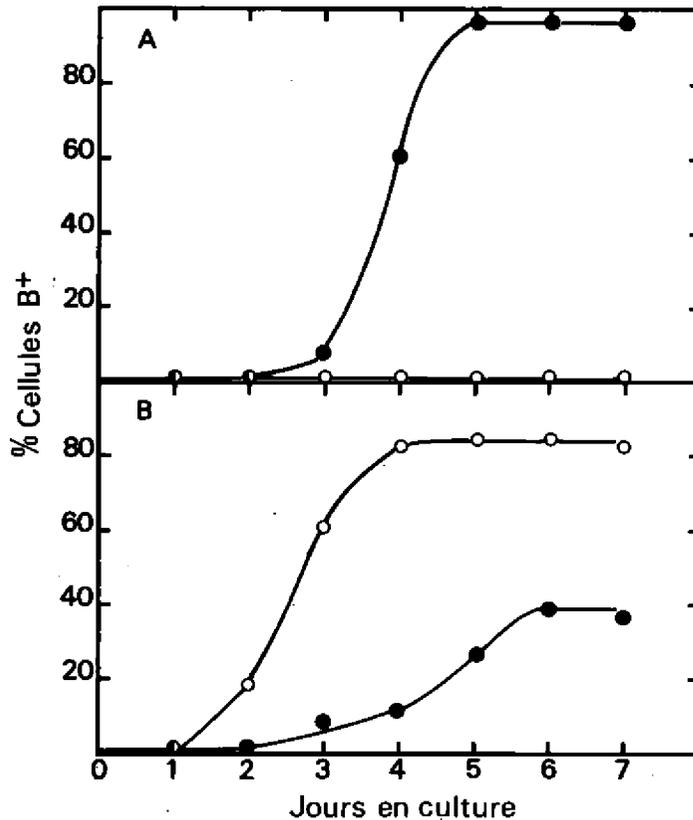


Fig. 5 Différenciation dans le temps des cellules TS19-10 avant et après une culture de longue durée dans le bisacétamide d'hexaméthylène (HMBA) et l'O-tétradécanoyl-12 phorbol-acétate-13 (TPA). A: les cellules TS 19-10 ont été cultivées en présence de 100 ng/ml de TPA pendant 4 passages et lavées totalement, comme il est exposé à la fig. 4, puis incubées dans un milieu témoin(O) ou contenant 4 mM de HMBA(●). B: les cellules TS 19-10 ont subi 46 passages en série dans le HMBA et le TPA, puis on les a lavées et laissées se différencier dans le milieu témoin(O) ou contenant le HMBA(●). B + = benzidine-positive (cellule)

⁴⁶ Yamasaki, H., Fibach, E., Nudel, U., Weinstein, I. B., Rifkin, R. A. & Marks, P. A. (1977) *Proc. natl Acad. Sci., USA*, 74, 3451-3455.

⁴⁷ Yamasaki, H., Saint-Vincent, L. & Martel, N. (1980) *Cancer Res.*, 40, 3780-3785.

Comme le montre la figure 4, si l'on maintient les cellules plus longtemps en présence de HMBA et de TPA, elles tendent à perdre leur aptitude à se différencier quand elles sont transférées dans un milieu contenant du HMBA. Après sept mois de prolifération continue dans le HMBA et le TPA, quelque 20% seulement des cellules ont été induites à se différencier par du HMBA nouvellement ajouté. L'inhibition par le TPA de la différenciation induite par le HMBA est donc réversible pendant deux mois et demi, mais devient plus tard partiellement irréversible⁴⁷.

La figure 4 montre également la différenciation, en l'absence du HMBA inducteur, des FELC périodiquement libérées par la prolifération continue dans le HMBA et le TPA. Lorsqu'on a transféré les cellules dans un milieu témoin après 12 passages (soit deux mois de culture environ) dans le HMBA et le TPA, quelque 20% des cellules ont subi une différenciation; ce qui signifie que 20% des cellules étaient engagées à se différencier; comme l'engagement des FELC en l'absence de TPA s'achève en 48 heures après l'incubation des cellules avec le HMBA⁴⁸, il semble que, pour la plupart des cellules (80%), l'engagement soit inhibé par l'action du TPA. Lorsqu'on a cultivé les cellules plus longtemps en présence de HMBA et de TPA, le pourcentage des cellules engagées s'est progressivement accru (fig. 4). Après sept mois d'incubation des FELC en présence de HMBA et de TPA, par exemple, 90% des cellules étaient engagées à se différencier.

Ces résultats laissent à penser que le TPA inhibe le début d'engagement des FELC; mais, comme cette inhibition est déficiente, les FELC sont, en fin de compte, engagées à se différencier. Le TPA, cependant, inhibe aussi l'expression de l'engagement, en sorte que, les cellules engagées, induites par le HMBA, s'accumulent progressivement dans la population cellulaire.

La figure 5 montre l'évolution dans le temps de la différenciation des cellules TS19-10 supposées engagées, accumulées par le TPA, après leur libération du blocage du TPA dans le milieu témoin (fig. 5B), comparativement à l'habituelle différenciation induite par le HMBA des cellules TS19-10 (fig. 5A). Lorsque les cellules TS19-10, qui avaient été cultivées dans le HMBA et le TPA pendant six mois, ont été lavées et cultivées dans un milieu témoin, elles ont commencé à se différencier au bout de deux jours avec un maximum au 4^e jour (fig. 5B). En revanche, l'induction de la différenciation des cellules TS19-10 par le HMBA a commencé le 3^e jour et s'est achevée le 5^e jour (fig. 5A). Les cellules cultivées dans le HMBA plus TPA pendant longtemps peuvent donc se différencier 24 heures plus tôt au moins qu'elles ne le font normalement; ce qui confirme que les FELC cultivées dans le HMBA et le TPA sont bloquées après leur engagement à se différencier.

Bien qu'après quatre à cinq mois de culture dans le HMBA et le TPA, la plupart des cellules aient été engagées et aient donc subi une différenciation lorsqu'elles ont été lavées et libérées du TPA dans le milieu témoin, un nombre inférieur de cellules se sont différenciées lorsqu'elles ont été libérées dans le milieu contenant du HMBA (fig. 4); ce qui indique, paradoxalement, que le HMBA, puissant inducteur de la différenciation des FELC, inhibe l'expression de l'engagement à la différenciation.

Lorsque les cellules sont libérées du blocage du TPA, elles perdent leur aptitude à se diviser (fig. 6). Quel que soit le nombre de cellules inoculées (10^3 , 10^4 ou 10^5 cellules/ml), elles cessent de se diviser après trois à quatre divisions en milieu témoin, alors qu'elles continuent de se multiplier en présence de TPA. Ces résultats indiquent que les FELC deviennent benzidine-positives, mais aussi qu'elles subissent une différenciation cellulaire terminale après l'élimination du TPA. Lorsque les cellules ont été libérées dans un milieu contenant du HMBA, leur croissance a été plus forte que

⁴⁸ Fibach, E., Reuben, R., Rifkin, R.A. & Marks, P. A. (1977) *Cancer Res.* 37, 440-444.

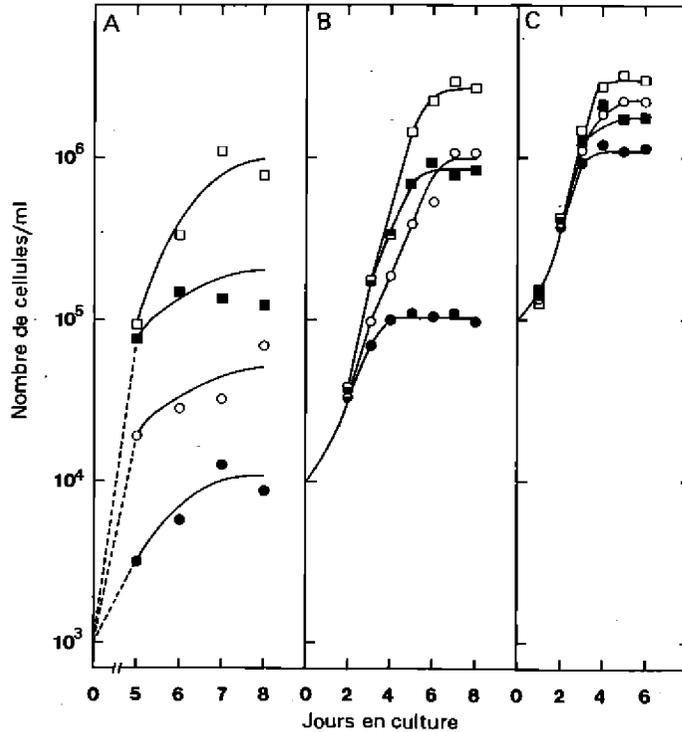


Fig. 6 Croissance du clone TS19-8 des cellules de l'érythroleucémie de Friend (FELC) après une culture continue dans le bisacétamide d'hexaméthylène (HMBA) et l'*O*-tétradécanoyl-12 phorbol-acétate-13 (TPA) pendant 45 passages. Les cellules maintenues dans le HMBA et le TPA ont été lavées 4 fois dans le milieu témoin, comme il est exposé à la fig. 4. On les a ensuite remises en suspension dans un milieu de culture contenant néant (●), 4 mM de HMBA (○), 100 ng/ml de TPA (■) ou du HMBA plus TPA (□). A: 10^3 cellules par ml; B: 10^4 cellules par ml; et C: 10^5 cellules par ml ont été initialement inoculées, respectivement

lorsqu'elles étaient libérées dans le milieu témoin ne contenant ni HMBA, ni TPA (fig. 5); ce qui suggère également que le HMBA agit comme un inhibiteur de la différenciation terminale des FELC cultivées pendant quelques mois dans le HMBA et le TPA.

Dans la cancérogenèse chimique biphasée sur peau de souris, la phase de «promotion» tumorale est réversible à un stade précoce, à moins que le «promoteur» ne soit appliqué fréquemment et pendant une durée prolongée; mais par la suite la tumeur croît irréversiblement^{49, 50}. On peut relier l'observation selon laquelle l'inhibition par le «promoteur» tumoral de la différenciation inductible est réversible pendant plusieurs mois, mais devient ultérieurement irréversible, aux caractéristiques de la «promotion» tumorale *in vivo*.

⁴⁹ Boutwell, R. K. (1974) *CRC crit. Rev. Toxicol.*, 2, 419-443.

⁵⁰ Van Duuren, B. L. (1969) *Prog. exp. Tumor Res.*, 11, 31-68.

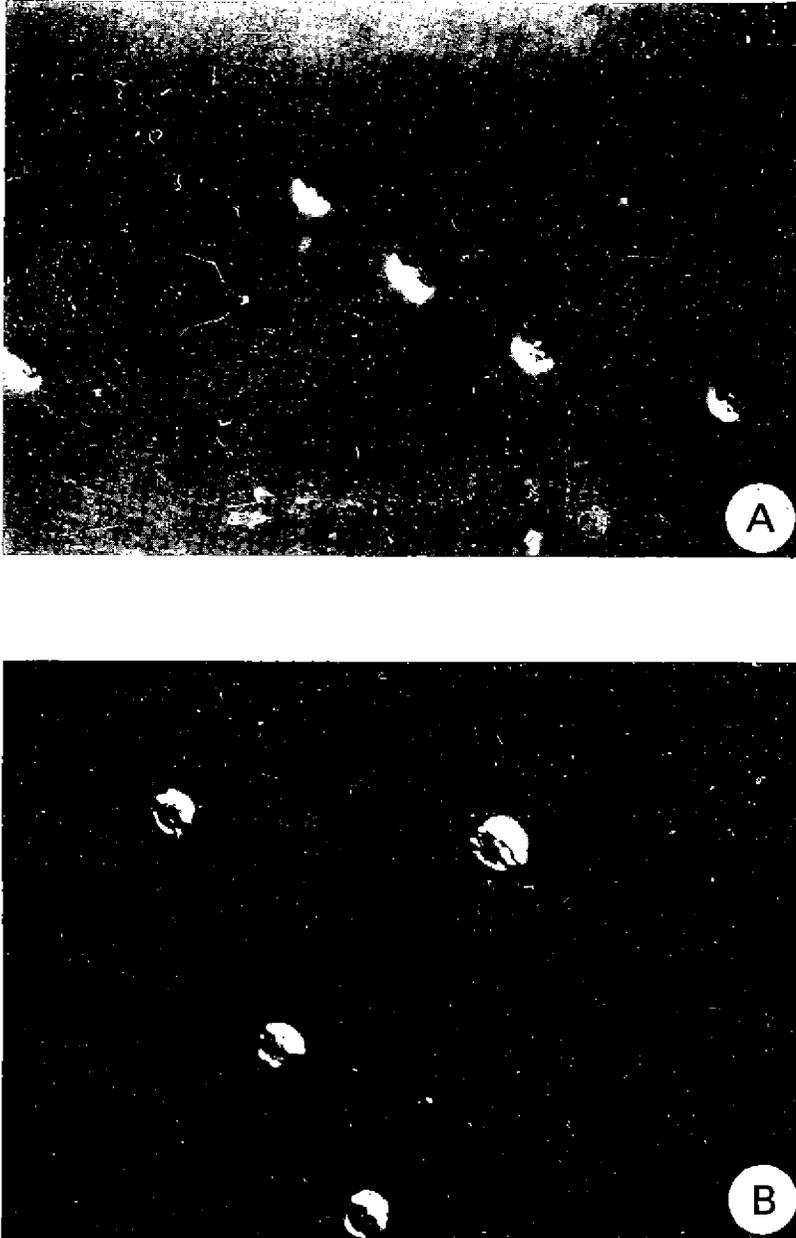


Fig. 7 Micrographie interférentielle des cellules de l'érythroleucémie de Friend (FELC) cultivées en l'absence (A) ou en présence (B) de TPA (*O*-tétradécanoyl-12 phorbol-acétate-13). On a exposé le clone TPA-sensible des FELC (TS19-10) au TPA (30 ng/ml) pendant 24 heures dans une boîte de Pétri afin d'éviter l'adhérence cellulaire

b) *Caractérisation des cellules de Friend TPA-sensibles et TPA-résistantes* (Mlle C. Drevon, Mlle N. Martel et D^r H. Yamasaki)

La caractérisation des cellules de Friend TPA-résistantes se poursuit. En présumant qu'un lieu d'action précoce et primitif des esters de phorbol « promoteurs » tumoraux est la membrane cellulaire⁴², et en se fondant sur les observations antérieures⁵¹, on s'attache maintenant à comparer les effets du TPA sur la membrane de la surface cellulaire des FELC TPA-sensibles, comparativement aux FELC TPA-résistantes. Des études préliminaires ont mis en évidence deux autres effets du TPA sur les membranes cellulaires des FELC, qui sont associés à l'inhibition de la différenciation cellulaire⁵¹: lorsqu'on a incubé des FELC clonales TPA-sensibles avec du TPA (30- ~ 100 ng/ml) et qu'on les a examinées au microscope interférentiel, la surface de ces cellules est apparue rugueuse et irrégulière (fig. 7). Ces modifications peuvent être induites en 60 minutes après l'addition de TPA. Si l'on cultive les FELC dans le TPA pendant plusieurs passages, elles conservent une surface rugueuse et une forme irrégulière, mais les cellules se multiplient normalement; aussi ces modifications ne sont-elles pas dues à un effet toxique du TPA. Le TPA n'induit aucune modification morphologique de ce genre lorsqu'on emploie des clones de FELC TPA-résistants (fig. 7).

En vue de mettre en évidence d'autres effets biochimiques du TPA sur les membranes de la surface cellulaire, on a procédé à une iodation, catalysée par la lactose peroxydase, de la surface externe de la membrane des FELC. Des protéines marquées au ¹²⁵I de la membrane de la surface des FELC ont été analysées par électrophorèse sur gel de polyacrilamide-SDS. On a ensuite analysé les protéines de la surface par radio-autographie. Lorsqu'on incube des FELC TPA-sensibles (TS19-10) avec du TPA et que l'on compare les caractéristiques des protéines de la surface iodée avec celles des cellules incubées seulement avec du solvant, plusieurs modifications apparaissent. Par exemple, si l'on a incubé les cellules avec du TPA pendant 24 heures, une bande protéinique d'un poids moléculaire d'environ 1×10^5 disparaît, et apparaissent deux nouvelles protéines, d'un poids moléculaire d'environ 4×10^4 et 1×10^4 . En revanche, on n'observe aucune modification qualitative essentielle des caractéristiques protéiniques de la surface iodée des FELC TPA-résistantes (TR19-9aR) avant ou après l'incubation des cellules avec le TPA.

c) *Effets des « promoteurs » tumoraux sur la réaction lymphocytaire mixte humaine* (D^r H. Yamasaki et Mlle N. Martel)

La réaction lymphocytaire mixte (MLR) est une stimulation de la prolifération cellulaire résultant des interactions des antigènes de la surface cellulaire. On a donc là un autre système type pour l'étude des interactions entre les esters de phorbol et la surface cellulaire. Comme il a été montré antérieurement, les esters de phorbol « promoteurs » de tumeurs inhibent la MLR⁵² bovine; cette observation a maintenant été étendue à la MLR humaine.

Lorsqu'on a ajouté de faibles concentrations (10 ng/ml, $1,67 \times 10^{-8}$) de TPA à des lymphocytes humains au début de la MLR, la réaction (mesurée par l'incorporation de ³H-thymidine) s'est trouvée presque complètement inhibée (fig. 8A). L'effet inhibiteur n'apparaît pas lié à l'action cytotoxique du TPA, car l'incorporation de ³H-uridine était moins affectée (fig. 8B). Le TPA inhibe également la MLR lorsqu'il est ajouté après le début de la réaction, et cette inhibition est très rapide:

⁵¹ Yamasaki, H. & Drevon, C. (1980) In: *Biology of Cancer Cells, Proceedings of the Fifth Meeting of the European Association for Cancer Research*, Ametelveen, Kugler Medical Publications, pp. 317-325.

⁵² Mastro, A., Krupa, T. A. & Smith, P. (1979) *Cancer Res.* 39, 4078-4082.

on observe une inhibition complète 1 heure après l'addition de TPA aux cultures mixtes de lymphocytes (fig. 9). D'autres «promoteurs» tumoraux, comme le phorbol-didécanoate-12,13 et la mézéréine inhibaient également la réaction, alors que des dérivés inactifs, phorbol et α -phorbol-4 didécanoate-12,13, n'exerçaient pas d'effet (tableau 7).

Le TPA avait un effet inhibiteur sur les 26 MLR indépendantes de 52 donneurs; ce qui indique que la plupart des individus sont sensibles à l'action du TPA, même s'il existe entre eux des différences quantitatives.

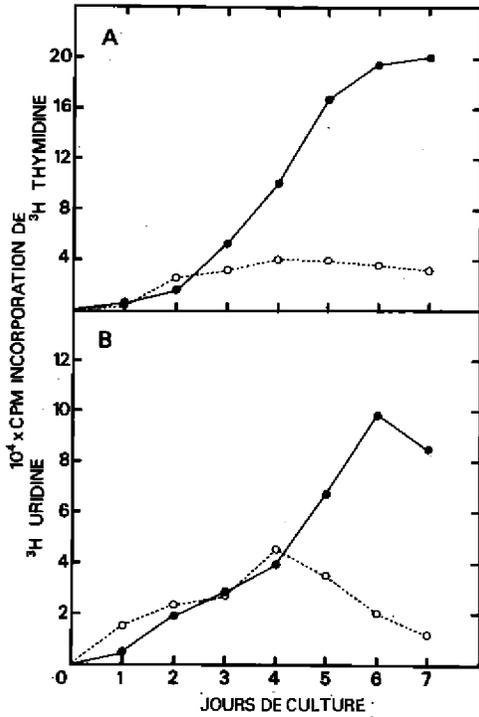


Fig. 8 Inhibition de la réaction lymphocytaire mixte dans des cellules humaines, mesurée par l'incorporation de ³H-thymidine (A) et de ³H-uridine (B), après l'addition de 10 ng/ml d'*O*-tétradécanoyl-12 phorbol-acétate-13

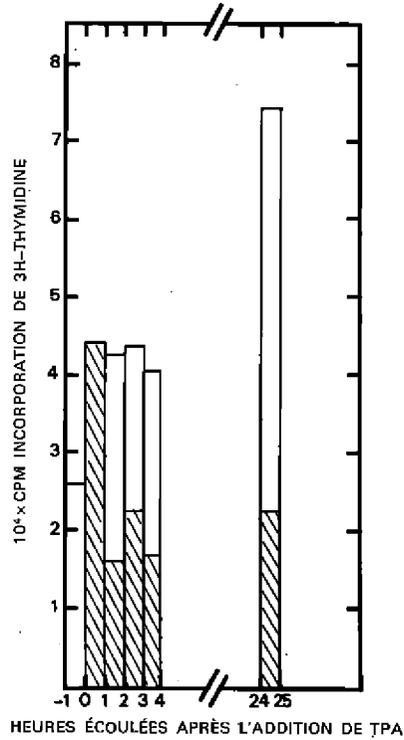


Fig. 9 Inhibition de la réaction lymphocytaire mixte dans des cultures mixtes de lymphocytes humains par l'addition d'*O*-tétradécanoyl-12 phorbol-acétate-13 après le début de la réaction. On a mesuré l'inhibition par l'incorporation de ³H-thymidine

d) *Effets des «promoteurs» tumoraux sur les cellules épithéliales de foie de rat en culture* (D^r H. Yamasaki, Mlle N. Martel et Mlle C. Drevon)

Peraino *et al.*⁵³ ont montré que le phénobarbital administré avec les aliments est un «promoteur» de la cancérogenèse hépatique du rat déclenchée par le *N*-acétylamino-2 fluorène.

⁵³Peraino, C., Fry, R. J. M., Staffeldt, E. & Christopher, J. P. (1975) *Cancer Res.*, 35, 2884-2890.

Tableau 7. Effets des dérivés du phorbol et de la mézéréine sur la réaction lymphocytaire mixte humaine

Composé (10 ng/ml)	Incorporation de ^3H -thymidine	
	cpm	% des témoins ^a
Néant	161.938	100
<i>O</i> - <i>n</i> -tétradécanoyl-12 phorbol-acétate-13	27.230	16,8
Phorbol-didécanoate-12, 13	38.543	23,8
Mézéréine	39.815	24,6
Phorbol	164.796	101,8
α -Phorbol-4 didécanoate-12, 13	180.088	111,2

^a Les composés ont été ajoutés le jour 0 aux cultures mixtes de lymphocytes, et l'incorporation de ^3H -thymidine a été déterminée le 6^e jour.

On a testé les effets de ce composé sur des cellules hépatiques en culture en ajoutant 0,1–1 mg/ml de phénobarbital à une lignée de cellules épithéliales de foie de rat constituée par Montesano *et al.*⁵⁴. Dix jours plus tard environ, une nette différence morphologique s'observait entre les cellules traitées et les cellules témoins non traitées (fig. 10). Une fois les cellules transférées dans le milieu témoin, leur morphologie est redevenue normale. Mais lorsqu'on a cultivé les cellules pendant longtemps, soit 30 jours, en présence de phénobarbital, elles ne retrouvaient pas leur morphologie normale après transfert dans le milieu témoin.

Un effet analogue a été obtenu lorsque les cellules étaient traitées au TPA (10–100 ng/ml) (fig. 10C), bien qu'elles transforment le TPA, en plusieurs jours, en métabolites biologiquement inactifs, phorbol-mono-acétate-13 et *O*-tétradécanoyl-12-phorbol. Dans ces cellules hépatiques, le phénobarbital et le TPA ne modifiaient sensiblement ni la vitesse de croissance, ni la densité de saturation.

Le TPA et les « promoteurs » tumoraux voisins n'ont généralement pas les mêmes effets que les « promoteurs » tumoraux non-phorbol lorsqu'ils sont administrés à des cellules en culture⁵⁵. Les effets analogues du TPA et du phénobarbital observés ici sur des cellules épithéliales de foie de rat en culture indiquent peut-être l'importance de l'organo-spécificité dans l'activité des « promoteurs » tumoraux.

e) *Effets des « promoteurs » tumoraux sur la dépigmentation du poil de souris* (D^r H. Yamasaki, D^r J. R. P. Cabral, Mme D. Galendo et D^r L. Tomatis)

Lorsqu'on a injecté du TPA à des souris C57BL/6 par voie intra-dermique, est apparue une zone de poils blancs, puis une nécrose et une dépilation aux points d'injection (fig. 11). Une seule injection de 5 μg de TPA suffit pour obtenir cet effet. En revanche, l'éthyl-phényl-propionate, agent qui exerce des effets hyperplasminogéniques et inflammatoires sur la peau murine mais n'a pas d'activité de « promotion » tumorale, n'a pas provoqué de dépigmentation pileuse; alors qu'une dose de 5 mg/souris provoquait une nécrose et une dépilation aux points d'injection (analogues à

⁵⁴ Montesano, R., Drevon, C., Kuroki, T., Saint-Vincent, L., Handleman, S., Sanford, K. K., Defeo, D. & Weinstein, I. B. (1978) *J. natl Cancer Inst.*, **59**, 1651–1658.

⁵⁵ Driedger, P. E. & Blumberg, P. M. (1978) *Int. J. Cancer*, **22**, 63–69.

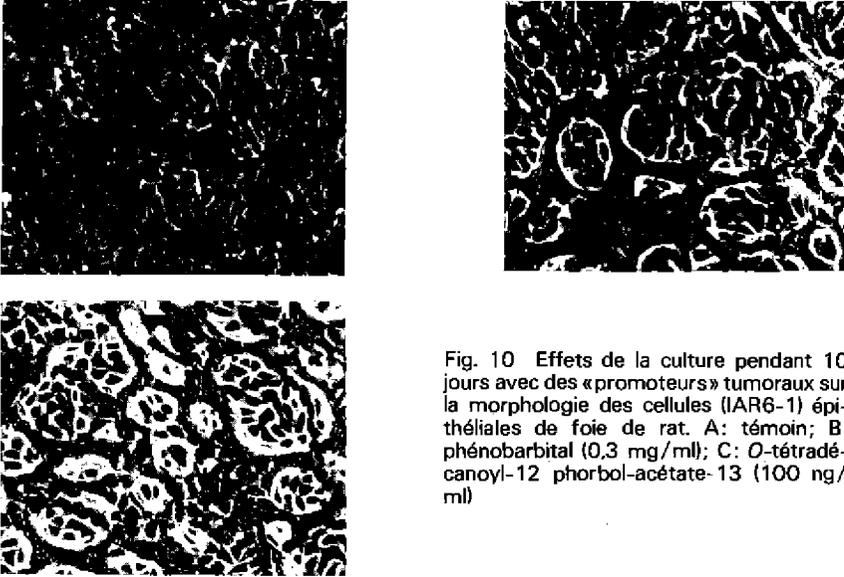


Fig. 10 Effets de la culture pendant 10 jours avec des « promoteurs » tumoraux sur la morphologie des cellules (IAR6-1) épithéliales de foie de rat. A: témoin; B: phénobarbital (0,3 mg/ml); C: *O*-tétradécanoyl-12 phorbol-acétate-13 (100 ng/ml)

celles provoquées par le TPA). La dépigmentation pileuse induite par le TPA ne résulte donc pas d'un effet toxique sur la peau murine; la dépigmentation du poil de souris peut être liée plus directement à l'activité de « promotion ». Divers « promoteurs » tumoraux et composés voisins sont présentement testés dans ce système.



Fig. 11 Dépigmentation pileuse d'une souris C57BL6 après injection intradermique de $10\mu\text{g}$ d'*O*-tétradécanoyl-12 phorbol-acétate-13 (TPA) deux fois par semaine. On a observé une certaine dépilation au point d'injection après 1 à 2 semaines; le poil blanc est apparu 3 à 4 semaines après l'inoculation.

- f) *Effets des « promoteurs » tumoraux sur le développement et le comportement d'un nématode, Caenorhabditis elegans* (D^r H. Yamasaki, avec le concours du D^r J. Miwa et du D^r M. Furusawa, Université d'Osaka, Osaka, Japon)

Etant donné que les esters de phorbol « promoteurs » tumoraux perturbent la différenciation cellulaire^{56,57,58} on a pensé qu'ils devaient également intervenir dans le développement précoce des embryons; hypothèse qui a été vérifiée sur le nématode hermaphrodite du sol *Caenorhabditis elegans*. La souche sauvage de *C. elegans* passe par les quatre stades larvaires (L1-L4) avant de devenir adulte au bout de 2 jours à 24°C⁵⁹. La reproduction donne une progéniture de quelque 200 individus qui se déplacent en vague sinusoïdale sur une surface en gélose.

Afin d'étudier les effets de divers esters de phorbol, on a élevé des animaux de stades de développement différents dans un milieu gélosé ensemencé avec *Escherichia coli* en présence d'esters de phorbol. Le tableau 8 résume les effets des composés sur le développement (croissance), le comportement (mouvement), la taille de la progéniture et la vitesse d'incubation des œufs pondus. Pour évaluer la taille de la progéniture, on a placé un seul animal (P) par boîte, et les animaux P qui ont commencé à pondre des œufs ont été transférés chaque jour sur une nouvelle boîte afin de distinguer nettement les œufs ou animaux F₁ et F₂. Dans les 60 minutes suivant l'addition de TPA (100 ng/ml, 1,7 × 10⁻⁷M), les nématodes ont manifesté des mouvements caractéristiquement non coordonnés. Lorsqu'on les a traités aux stades L1 et L3 avec une plus forte concentration de TPA (1 µg/ml, 1,7 × 10⁻⁶M), leur croissance, outre ces mouvements non coordonnés, a été complètement interrompue: les animaux ne formaient pas de gonades et, par conséquent, ne pondaient pas d'œufs. Dans la présente expérience, bien plus d'un millier d'animaux L1 ont été traités par 1 µg/ml de TPA ou de phorbol-didécanoate-12,13 et aucun n'a pondu d'œufs. La plupart des animaux, cependant, sont restés en vie pendant plusieurs jours au stade où ils avaient été arrêtés, et après libération du blocage dû au TPA, la plupart se sont développés normalement (tableau 9). Le phorbol-didécanoate-12,13, autre ester de phorbol qui est un puissant « promoteur » tumoral, exerçait un effet analogue alors que les dérivés non « promoteurs », phorbol et α-phorbol-4-didécanoate-12,13, n'exerçaient pas d'effets (tableau 8).

Les esters de phorbol « promoteurs » tumoraux inhibent donc réversiblement le développement précoce de *C. elegans*, ce qui indique que les « promoteurs » tumoraux ne modifient pas seulement la différenciation cellulaire terminale mais aussi les premiers processus du développement des embryons.

- g) *« Promoteurs » tumoraux et expression génique SARC* (D^r H. Yamasaki, avec le concours du D^r M.K. Owada et du D^r K. Moelling, Institut Max-Planck de Génétique moléculaire, Berlin-Dahlem, République fédérale d'Allemagne)

L'infection de fibroblastes d'embryon de poulet (CEF) par des mutants thermo-sensibles (ts) de virus de sarcome aviaire (ASV) provoque une transformation morphologique à la température permissive (36°C) mais non à la température non permissive (41°C). L'addition de TPA à des tsASV-CEF, à la température de 41°C, a induit une altération morphologique ressemblant à un

⁵⁶ Diamond, L., O'Brien, T. G. & Rovera, G. (1978) *Life Sci.*, 23, 1979-1988.

⁵⁷ Weinstein, I. B., Lee, L. S., Fisher, P. B., Mufson, A. & Yamasaki, H. (1979) *J. Supramol. Struct.*, 12, 195-208.

⁵⁸ Yamasaki, H. (1980) In: Montesano, R., Bartsch, H. & Tomatis, L., eds, *Cellular and Molecular Aspects of Carcinogen Screening Tests* (CIRC, Publication scientifique n° 27), Lyon, pp. 91-111.

⁵⁹ Brenner, S. (1974) *Genetics*, 77, 71-94.

Tableau 8. Effets des esters de phorbol sur le développement de *Caenorhabditis elegans*

Substance d'épreuve ^a	Dose $\mu\text{g ml}^{-1}$	L1		L3		Adulte	
		Taille de la progéniture ^b	Phénotype ^c	Taille de la progéniture	Phénotype	Taille de la progéniture	Phénotype
O-Tétradécanoyl-12 phorbol-acétate-13	1	0	arr: L2-3, unc	0	arr: L4, unc	122 \pm 8 (2)	unc
	0,1	13 \pm 6 (0)	unc	74 \pm 9 (1)	unc	119 \pm 22 (1)	unc
	0,01	152 \pm 28 (1)	nml	220 \pm 33 (2)	nml	—	—
	0,001	236 \pm 28 (2)	nml	—	—	—	—
Phorbol-didécanoate-12, 13	1	0	arr: L2-3, unc	14 \pm 6 (0)	unc	139 \pm 12 (3)	unc
	0,1	0	arr: L3, unc	98 \pm 11 (1)	unc	185 \pm 21 (2)	unc
	0,01	232 \pm 10 (3)	nml	225 \pm 18 (1)	nml	—	—
	0,001	235 \pm 14 (2)	nml	—	—	—	—
Phorbol	1	210 \pm 8 (1)	nml	—	—	—	—
α -Phorbol-4	—	—	—	—	—	—	—
didécanoate-12, 13	1	240 \pm 21 (0)	nml	—	—	—	—
Diméthylsulfoxyde	0,1 %	221 \pm 14 (0)	nml	—	—	—	—
Témoin	—	215 \pm 19 (3)	nml	—	—	—	—

^a Dissoute dans le diméthylsulfoxyde^b Moyenne de 5 animaux \pm écart-type; entre parenthèses, nombre moyen d'œufs fécondés/animal qui n'ont pas éclos^c arr: L2-3: développement interrompu au stade L2 ou L3; unc: mouvement non coordonné; nml: développement et comportement apparemment normauxTableau 9. Réversibilité de l'inhibition de la croissance de *Caenorhabditis elegans* par le TPA (O-tétradécanoyl-12 phorbol-acétate-13)

Exposition au TPA (heures)	Nombre d'animaux	Nombre de survivants ^a	Nombre d'animaux féconds ^b	Taille de la progéniture ^c
25	30	27	25	226 \pm 31 (2)
50	70	61	37	214 \pm 50 (1)

^a Testés, moins les animaux morts ou manquants^b Animaux ayant pondu des œufs^c Nombre de descendants par animal ayant pondu des œufs (moyenne \pm écart-type); entre parenthèses, nombre moyen d'œufs fécondés/animal qui n'ont pas éclos

stade intermédiaire entre les CEF ASV-transformés et normaux. Elle a également stimulé la prolifération cellulaire. Les altérations morphologiques étaient réversibles après l'élimination du TPA. L'addition de phorbol-didécanoate-12,13 a suscité des réponses analogues, alors que le phorbol et l' α -phorbol-4-didécanoate-12,13 n'exerçaient pas d'effet.

On a montré que la transformation cellulaire induite par les ASV dépend du produit génique viral transformant, pp60^{src}, lequel est associé à une activité de protéine kinase. De faibles quantités d'une protéine homologue, dénommée pp60^{src}, ont été observées dans les cellules normales. Afin de déterminer si le TPA et le phorbol-didécanoate-12,13 peuvent modifier l'expression de pp60^{src} en corrélation avec les modifications morphologiques, on a déterminé le niveau d'activité de la protéine kinase par transfert du phosphate du (γ ³²-P) ATP à l'IgG de sérum de lapin porteur de tumeur. Ce niveau est demeuré constant après l'adjonction d'esters de phorbol aux cellules. Récemment, nous avons réussi à purifier le pp60^{src} et constaté qu'il phosphoryle l'actine *in vitro*. L'addition de TPA à cette réaction restait également sans effet sur le niveau d'activité de la protéine kinase.

Le traitement au TPA de CEF normaux et infectés par le virus de la leucose a provoqué des modifications morphologiques ressemblant à celles qu'on observe dans les CEF transformés par le virus de l'érythroblastose aviaire. L'expression de la pp60^{src} cellulaire normale n'était pas non plus affectée.

Goldberg *et al.*⁶⁰ ont par ailleurs récemment obtenu des résultats analogues. Le TPA et d'autres « promoteurs » voisins semblent stimuler la transformation morphologique sans affecter l'activité de la kinase, produit génique viral.

3.6 *Anticorps spécifiques dirigés contre les produits d'addition à l'ADN des cancérigènes et contre les cancérigènes*

Des études ont été entreprises pour préparer et caractériser les anticorps spécifiques dirigés contre les produits d'addition à l'ADN formés par les nitrosamines et contre des composés cancérigènes comme les aflatoxines. On se propose d'utiliser ces anticorps pour surveiller l'exposition humaine individuelle aux agents cancérigènes et détecter dans les tissus humains ou les liquides organiques les modifications des macromolécules cellulaires résultant de l'exposition aux cancérigènes. Ces anticorps servent également dans des études sur la réparation de l'ADN pour détecter certains produits d'addition à l'ADN (voir la section 3.3 ci-dessus). Ils ont été formés chez le lapin par l'injection de l'immunogène approprié; on s'emploie à instituer au laboratoire la technique permettant d'obtenir des anticorps monoclonaux.

a) *Détection de la méthyl-O⁶ guanine dans l'ADN par des anticorps spécifiques* (Mlle C. Bordet et D^r R. Montesano)

On a obtenu des antisérums contre la méthyl-O⁶ guanosine chez le lapin par immunisation à l'aide d'un conjugué albumine de sérum bovin-méthyl-O⁶ guanosine⁶¹. La purification par immuno-adsorption sur sépharose 6B époxy-activée couplée à la méthyl-O⁶ désoxy-2' guanosine a

⁶⁰ Goldberg, A. R., Delclos, K. B. & Blumberg, P. M. (1980) *Science*, **208**, 191-192.

⁶¹ Bordet, C., Bannikov, G. & Montesano, R. (1980) *Mutat. Res.*, **74**, 186.

donné des anticorps ayant une constante d'affinité pour la méthyl- O^6 désoxy-2' guanosine de $7,8 \times 10^8$ l/mol.

Lors d'un dosage radio-immunologique compétitif, utilisant comme marqueur la méthyl- O^6 [8,5'- ^3H] désoxy-2' guanosine (activité spécifique, 9 Ci/mmol), 0,8 pmol de méthyl- O^6 désoxy-guanosine inhibait 50% de la liaison marqueur-anticorps. Le tableau 10 indique la réactivité totale avec divers composants naturels et alcoylés de l'ADN.

Tableau 10. Dosage radio-immunologique de la méthyl- O^6 désoxy-2' guanosine: inhibition de la liaison marqueur-anticorps par divers composants naturels et alcoylés de l'acide nucléique

Composé	Quantité nécessaire pour inhiber 50 % de la liaison marqueur-anticorps	
	pmol	Multiples de la méthyl- O^6 désoxy-2' guanosine
Méthyl- O^6 désoxy-2' guanosine	0,8	1
Méthyl- O^6 guanosine	10	12,5
Ethyl- O^6 guanosine	12	15
Méthyl- O^6 guanine	120	150
Ethyl- O^6 guanine	500	625
Désoxy-2' adénosine	5×10^5	5×10^5
Désoxy-2' guanosine	$\sim 1 \times 10^{5a}$	$\sim 1 \times 10^6$
Méthyl-7 guanosine	$\sim 1 \times 10^{5a}$	$\sim 1 \times 10^6$
Guanosine	$\sim 5 \times 10^{5b}$	$\sim 4 \times 10^6$
Adénosine	$\sim 5 \times 10^{5b}$	$\sim 4 \times 10^6$
Désoxy-2' cytidine	N.D. ^c	
Thymidine	N.D.	
Cytidine	N.D.	

^a Inhibition de 15% à cette concentration

^b Inhibition < 10% à cette concentration

^c Pas d'inhibition détectable à 1×10^5 pmol

On a mis au point un dosage radio-immunologique permettant de quantifier la méthylation à l' O^6 de la guanine dans l'ADN méthylé. L'emploi de ce système dépendra de sa fiabilité et de sa sensibilité comparativement à la méthode radiochimique classique.

Des anticorps sont présentement préparés contre la méthyl-7 guanosine.

b) *Production d'anticorps dirigés contre les aflatoxines B₁ et M₁* (D^r P. Sizaret, Mlle A. M. Aguelon et M. G. Toussaint)

On s'emploie à mettre au point des dosages radio-immunologiques pour détecter les aflatoxines B₁ et M₁ dans les échantillons biologiques de personnes susceptibles d'être exposées. On a préparé l'antigène en conjuguant l'aflatoxine B₁-oxime à l'albumine de sérum bovin selon la méthode de Chu *et al.*⁶², et les anticorps ont été obtenus chez le lapin moyennant de multiples injections de l'immunogène. Ces anticorps sont en cours de caractérisation.

⁶² Chu, F. S. & Ueno, I. (1977) *Appl. environ. Microbiol.* 33, 1125-1128.

3.7 Etudes virologiques et cytogénétiques des tumeurs associées au virus d'Epstein-Barr

Après la réorganisation du Centre, en janvier 1980, l'ancien service des Cancérogènes biologiques a été scindé en deux et l'on a intégré le groupe de laboratoire dans le Programme des Mécanismes de la Cancérogenèse (Division des Cancérogènes de l'Environnement). Le Centre de recherche du CIRC, Londres, cessera ses activités à la fin de 1980.

Le groupe a continué d'apporter son soutien aux activités sur le terrain concernant le lymphome de Burkitt africain (BL) et le cancer du rhinopharynx (NPC), recherches qui sont supervisées par les épidémiologistes de la Division de l'Epidémiologie et de la Biostatistique (voir la section 3,8 du rapport de cette Division).

Outre ce soutien, il s'est principalement consacré aux études sérologiques et virologiques sur le virus d'Epstein-Barr (EBV). Les études *in vitro* visant à élucider le rôle de l'EBV en tant qu'agent oncogène ont été conduites selon deux approches: 1) approche biochimique, pour l'étude approfondie du rôle des produits géniques EBV dans le processus transformant; et 2) approche de caractère plus biologique, pour l'étude de la transformation des lymphocytes humains dans les cultures tissulaires.

Un nouveau programme de recherches virologiques et cytogénétiques sur les lymphomes européens de type Burkitt a été mis en route. Les premiers résultats indiquent qu'indépendamment de l'association, ou non, de l'EBV avec certains de ces lymphomes, on retrouve régulièrement des marqueurs cytogénétiques comme les translocations impliquant le chromosome 8. Le rôle important que jouent les réarrangements cytogénétiques dans l'étiologie des lymphomes devrait ouvrir un nouveau champ d'investigations.

Le groupe a continué de préparer et distribuer à divers laboratoires nationaux du matériel de référence pour les études sur l'EBV, sous forme de sérums et de lignées cellulaires.

a) Activités de laboratoire liées à l'exécution du programme sur le terrain (D^r G. Lenoir, Mlle C. Bonnardel, Mme M. F. Lavoué et Mme S. Pauly)

Le groupe a effectué en 1980 toutes les épreuves sérologiques et virologiques EBV nécessitées par les recherches sur le BL africain et le NPC (voir la section 3.8 du rapport de la Division de l'Epidémiologie et de la Biostatistique).

i) Etude prospective sur le lymphome de Burkitt dans le district de West Nile, Ouganda

Le dépistage des cas de BL s'est achevé à la fin de 1979. Deux nouveaux malades préalablement soumis à la prise de sang avaient été détectés depuis la publication du rapport en 1978⁶³: l'un et l'autre étaient positifs pour l'EBV, comme l'indiquait l'épreuve d'hybridation de l'acide nucléique réalisée dans le laboratoire du D^r Klein, à Stockholm, et dans celui du D^r Bornkamm, à Fribourg.

Les épreuves EBV des 85 sérums (sérums de malades BL prélevés avant et après le développement de la tumeur ainsi que de leurs témoins et de leurs parents) ont été effectuées dans deux laboratoires, celui du D^r W. Henle (Philadelphie) et au Centre. On a observé une très bonne corrélation entre les résultats des deux laboratoires; l'analyse statistique indiquera s'ils confirment les données précédemment publiées⁶³.

⁶³ de-Thé, G., Geser, A., Day, N. E., Tukei, P. M., Williams, E. H., Beri, D. P., Smith, P. G., Dean, A. G., Bornkamm, G. W., Feorino, P. & Henle, W. (1978) *Nature*, 274, 756-761.

ii) Etude sérologique de l'EBV en Ouganda

Dans les 3360 sérums résultant de l'étude du BL en Ouganda, on a recherché les trois réactivités d'anticorps anti-EBV [anti-antigène de la capsid virale (VCA), -antigène précoce (EA), -antigène nucléaire (EBNA)], afin de déterminer s'il est possible de relier les variations du profil sérologique EBV de cette population aux variations du risque de BL et/ou à des cofacteurs comme l'infection paludéenne. L'analyse des données est en cours, en collaboration avec la Division de l'Epidémiologie et de la Biostatistique; les résultats préliminaires confirment que les titres sérologiques EBV sont stables chez un même individu et que l'infection par l'EBV survient dans cette région à un âge très précoce.

iii) Essai de prophylaxie antipaludique dans la région de Mara, Tanzanie

Le laboratoire a également soumis à des épreuves sérologiques et virologiques EBV les sérums recueillis au cours de l'essai de prophylaxie antipaludique dans la région tanzanienne de Mara.

iv) Association de l'EBV avec le lymphome de Burkitt africain (avec le concours des chercheurs ci-après: D^r G. Bornkamm, Institut de Virologie, Centre de Santé, Fribourg, République fédérale d'Allemagne; D^r G. Klein, Institut Karolinska, Stockholm; D^r D. Wright, University of Southampton, Royaume-Uni)

Afin de mieux estimer le pourcentage de cas de BL africain associés à l'EBV, on a recherché la présence du génome viral dans les cellules tumorales de tous les malades BL observés depuis 1973 et pour lesquels on disposait au CIRC d'échantillons biologiques. Les profils sérologiques EBV ont été évalués et le D^r D. Wright a passé en revue les diagnostics histopathologiques.

Pour 51 des 87 cas inclus dans cette étude, on possédait du matériel biopsique pour des recherches d'hybridation moléculaire: 49 échantillons se sont avérés contenir le génome EBV; en d'autres termes, 96% des cas de BL africain sont associés à l'EBV. Cette étude est la plus vaste jamais effectuée sur ce lymphome particulier.

v) Etude sur le cancer du rhinopharynx

Bien que la plupart des activités virologiques concernant le NPC aient pris fin, on a réalisé les épreuves sérologiques nécessaires pour achever les études immunogénétiques entreprises à Singapour et au Maroc.

- 1) *Etudes immunogénétiques à Singapour* (voir la section 5.3 du rapport de la Division de l'Epidémiologie et de la Biostatistique)
- 2) *Etudes immunogénétiques en Afrique du Nord* (Professeur R. Sohier, consultant; avec le concours du D^r H. Bétuel, Centre de Transfusion sanguine de Lyon, Beynost, France, et du Professeur S. Nejmi, Directeur du Centre national de Virologie (Hôpital Mohamed V), Rabat, Maroc)

L'existence de marqueurs génétiques associés au NPC n'a jusqu'ici été signalée que dans des régions à haut risque comme Singapour. Afin de déterminer si le NPC est également associé à des profils HLA particuliers dans des régions à risque intermédiaire, on a effectué une étude pilote au Maroc. Des sérums et biopsies de plus de 125 malades ont été prélevés et envoyés à Lyon aux fins d'analyse virologique. Les épreuves EBV indiquent que la plupart des cas marocains de NPC sont associés à l'EBV; l'étude histopathologique se poursuit.

On a entrepris le typage HLA des malades et témoins. Les lymphocytes sont préparés à Rabat par le Professeur Nejmi, puis envoyés au D^r Bétuel, à Lyon, qui pratique les tests. Les cellules se sont révélées viables malgré ce transport à longue distance.

b) *Facteurs d'hôte chez les cancéreux d'Afrique orientale*

L'histoire naturelle du BL et du NPC conduit à penser que des facteurs d'hôte immunogénétiques et immunologiques peuvent jouer un rôle dans le développement de ces tumeurs et dans la réponse du malade au traitement. La constatation d'une agrégation familiale des tumeurs en Tanzanie⁶⁴ constitue un autre indice montrant que des facteurs génétiques peuvent contribuer à déterminer la sensibilité à la malignité.

- i) *Facteurs immunogénétiques* (D^r A. G. Lévin, Mlle M. A. Jones, Mme D. M. Kirkham et Mme S. E. Ember, Centre de recherche du CIRC, Londres; M. P. J. Hall et D^r S. Knight, Clinical Research Centre, Medical Research Council, Harrow, Middlesex, Royaume-Uni; D^r G. R. Brubaker et M. Z. Siso, Shirati Mission Hospital, Shirati, Tanzanie; Professeur A. Wasunna et Mme J. Safari, Centre de recherche du CIRC, Nairobi; D^r C. M. Steel, MRC Clinical & Population Cytogenetics Unit, Edimbourg, Royaume-Uni; D^r C. C. Entwistle, National Tissue Typing Centre, Bristol, Royaume-Uni)

Les antigènes tissulaires liés au BL et au NPC font l'objet d'investigations chez les Africains de l'Est. Les études de typage tissulaire et de « pattern testing » comportent la réaction de lymphocytes cryogénisés et décongelés contre quelque 250 sérums pour chaque expérience, comme il est décrit ci-dessous:

Epreuve de cytotoxicité

147 antisérums de typage tissulaire bien caractérisés (loci A, B & C)	96 sérums africains postérieurs à la grossesse
---	---

Echantillon de lymphocytes cryogénisés

1) *Typage tissulaire*: Les études achevées des échantillons de lymphocytes cryogénisés de 141 Noirs d'Afrique orientale font apparaître une fréquence relativement élevée de plusieurs antigènes liés à B 15 dans cette population, soit chez 30% des individus non apparentés⁶⁵. Ce groupe antigénique est, semble-t-il, fortement associé aux antigènes du locus C chez les Noirs. L'identification de ces variants B 15 (qui sont rares chez les Caucasiens) a, dans une large mesure, ramené à 6% la proportion des antigènes du locus B non identifiés ou « déficitaires » (« blank ») dans cette population. Ce chiffre est nettement plus faible que ceux observés dans les études HLA antérieures sur des Noirs africains, et ces résultats ont apporté une connaissance raisonnable des fréquences antigéniques aux loci A, B et C dans cette population. En particulier, les variants

⁶⁴ Brubaker, G., Lévin, A. G., Steel, C. M., Creasey, G., Cameron, H. M., Linsell, C. A. & Smith, P. G. (1980) *Int. J. Cancer* (sous presse).

⁶⁵ Hall, P. J., Lévin, A. G., Entwistle, C. C., Knight, S. C., Wasunna, A. & Brubaker, G. (1980) *Tissue Antigens* (sous presse).

antigéniques individuels du groupe B 15 et leur association avec des antigènes d'autres loci facilitent l'étude des associations entre profil HLA et maladie chez les cancéreux et dans leurs familles.

2) *Etude « pattern testing » de sérums d'Africaines pères du district de North Mara, Tanzanie*: on a mis à réagir 96 de ces sérums, comme il est indiqué ci-dessus, parallèlement à des antisérums de typage tissulaire connus. Quelque 25% des sérums ont manifesté un effet cytotoxique sur les lymphocytes cryogénisés; certaines de ces réactions ne semblent pas s'expliquer par les spécificités HLA connues. Les caractéristiques de réactivité sont présentement soumises à une technique d'analyse en grappes qui vise à déterminer de nouveaux antigènes tissulaires et/ou des groupes de population non encore parfaitement étudiés. Quelque 700 autres sérums de ce type sont mis à l'épreuve de fractions aliquotes de cellules cryogénisées de Noirs d'Afrique orientale ayant précédemment fait l'objet d'un typage tissulaire, et les résultats de ces études seront également soumis à l'analyse en grappes. Les sérums sont aussi testés à Shirati, par le D^r C. M. Steel, vis-à-vis de lignées de cellules en culture tissulaire de types HLA A, B, C et DR connus. Les sérums contenant des anticorps anti-tissus susceptibles de présenter un intérêt pourront être mis à l'épreuve d'échantillons de malades BL, NPC et de leurs parents.

3) *Typage du locus DR*: Ce locus du système HLA semble contrôler certaines réponses immunitaires, celles à médiation cellulaire en particulier. Les antigènes existant à ce locus, exprimés sur les lymphocytes B, présentent un intérêt particulier car on a récemment montré qu'ils sont des récepteurs du virus d'Epstein-Barr (EBV) à la surface des lymphocytes B humains et que ces récepteurs sont étroitement associés aux produits du locus D HLA identifiables sérologiquement comme des antigènes DR.

Afin de typer au locus DR aussi bien qu'aux loci HLA A, B et C, on a adopté une technique de double fluorescence qui indique spécifiquement la cytotoxicité des cellules B. Les expériences préliminaires montrent que cette technique permettra de typer de manière satisfaisante les quantités de cellules cryogénisées existant dans chaque échantillon. Bien que les antisérums DR soient en faible quantité, on dispose d'un nombre suffisant de sérums bien caractérisés pour typer les sujets BL, NPC et leurs parents.

- ii) *Immunité cellulaire* (D^r A. G. Levin, Mlle M. A. Jones et Mme D. M. Kirkham, Centre de recherche du CIRC, Londres; D^r S. Knight et Mme C. Doré, Clinical Research Centre, Medical Research Council, Harrow, Middlesex, Royaume-Uni)

Une technique de microculture a permis d'évaluer l'aptitude des lymphocytes cryogénisés à réagir au phytomitogène et aux stimulateurs allogéniques (lignées cellulaires lymphoblastoïdes). Dans les conditions optimales (déterminées grâce à une première série d'épreuves), on a mesuré la réactivité à ces stimulants des lymphocytes de 7 malades BL, 10 malades NPC et 17 témoins représentatifs de la population générale d'Afrique orientale. Moyennant une analyse à multiples variables des données, des différences statistiquement significatives ont été observées entre les malades BL et NPC, les sujets BL et NPC en rémission et les témoins.

c) *Utilisation de la banque de matériel biologique*

La banque a jusqu'ici fourni des lymphocytes cryogénisés, des cellules tumorales et des sérums à 55 chercheurs, qui les utilisent pour leurs propres recherches ou aux fins d'études exploratoires

susceptibles d'avoir un intérêt pour le programme du Centre. Parmi les derniers résultats obtenus figurent les suivants:

Le D^r R. Good et ses collègues du Sloan-Kettering Institute, New York City, Etats-Unis d'Amérique, ont observé que 66% des sérums des Africaines de l'Est atteintes de cancer du sein possèdent un facteur qui réagit avec les antigènes du virus de la tumeur mammaire murine, alors que 4% des sérums des Chinoises et 20 à 35% de ceux des Américaines et des Parsies contiennent cet anticorps présumé⁶⁶.

Des études récemment conduites par le Professeur A. Epstein et ses collègues de l'Université de Bristol, Royaume-Uni, indiquent que les sérums des malades NPC d'Afrique orientale accusent une incidence particulièrement élevée d'anticorps contre le virus syncytial humain⁶⁷.

Ce laboratoire avait déjà constaté que la fréquence de l'antigène cancéro-embryonnaire (CEA) est notablement plus élevée chez les donneurs de sang d'Afrique orientale et les Africains de l'Est représentatifs de la population générale que chez les Européens. Il a maintenant observé, avec le concours du D^r A. P. Haines, du Northwick Park Hospital, Royaume-Uni, et du D^r H. A. Fritsche, du University of Texas System Cancer Centre, Houston, TX, Etats-Unis d'Amérique, que les Noirs vivant à Londres accusent un taux de CEA sensiblement plus élevé qu'un groupe caucasique comparable⁶⁸.

d) Etudes virologiques sur le virus d'Epstein-Barr (D^r G. Lenoir)

i) Activités sérologiques (Mlle C. Bonnardel, Mme M. F. Lavoué et Mme S. Pauly)

On a, au cours de l'année, apporté des améliorations aux épreuves sérologiques actuelles. De nouvelles techniques d'induction de la synthèse de l'antigène EBV⁶⁹ ont été utilisées pour les épreuves sérologiques. L'induction de l'EA par la phytohémagglutinine, en présence d'iododésoxyuridine (IUdR) dans la lignée productrice RAJI s'est révélée être un procédé commode de préparation de cellules pour la sérologie EBV⁷⁰. Cette méthode remplace les techniques antérieures, plus lourdes et qui nécessitaient la production de grandes quantités de virus infectieux (fig. 12).

Afin de mieux analyser l'importance de la sérologie EBV, on a évalué les titres d'anticorps anti-VCA, -EA et -EBNA dans les sérums de malades présentant divers déficits immunitaires. Les résultats indiquent que certains malades, ceux notamment qui souffrent de déficiences à médiation cellulaire, ne peuvent produire une réponse sérologique anti-EBNA. Cette constatation a été faite chez les malades atteints d'ataxie-télangiectasie, comme Berkel⁷¹ l'a précédemment signalé, mais aussi chez ceux qui présentent le syndrome de Wiskott-Aldrich, ce qui laisse supposer que l'infection par l'EBV n'est pas bien neutralisée chez ces individus. On ne saurait exclure que l'EBV soit l'un des agents étiologiques des troubles lymphoprolifératifs observés très fréquemment chez ces personnes.

⁶⁶ Day, N. K., Witkin, S. S., Kinne, D., Sarkar, N., Levin, A., Jussawalla, D. J., Hsia, C. C. & Good, R. A. (1980) *Clin. Res.*, **28**, 557A.

⁶⁷ Muller, H. K., Ball, G., Epstein, M. A., Achong, B. G., Lenoir, G. & Levin, A. (1980) *J. gen. Virol.*, **47**, 399-406.

⁶⁸ Haines, A. P., Levin, A. G. & Fritsche, H. A. (1979) *Lancet*, *ii*, 969 (Letter).

⁶⁹ Tovey, M. G., Lenoir, G., Begon-Lours, J., Tapiero, H. & Rochette-Egly, C. (1979) *J. Immunol.*, **123**, 138-142.

⁷⁰ Lenoir, G., Tovey, M. G. & Lavoué, M. F. (1980) *J. Immunol. Meth.*, **34**, 23-29.

⁷¹ Berkel, A. I., Henle, W., Henle, G., Klein, G., Ersoy, F. & Sanal, O. (1979) *Clin. Exp. Immunol.*, **35**, 196-210.

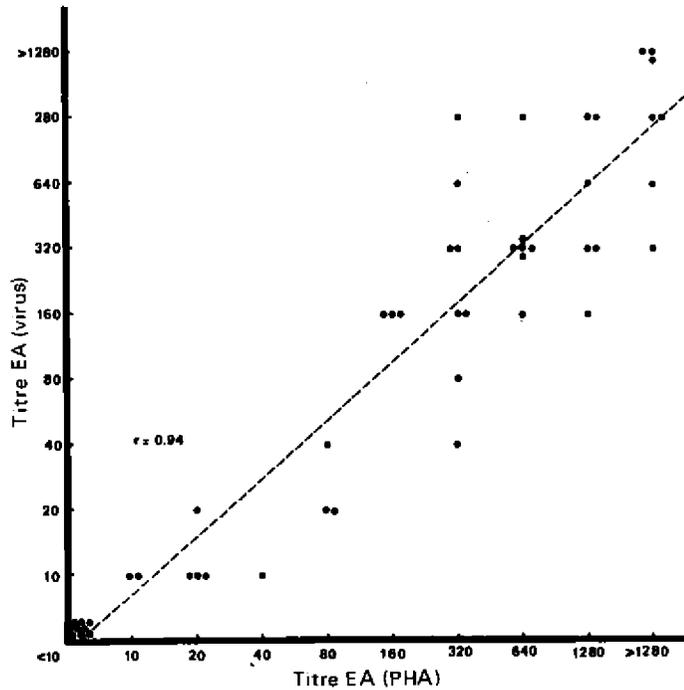


Fig. 12 Comparaison des titres d'antigène précoce (EA) du virus d'Epstein-Barr dans 50 sérums humains testés par immunofluorescence indirecte sur deux types d'étalements. Titre EA (virus): lignée RAJ1 surinfectée par le virus P₃HR; Titre EA (phytohémmagglutinine, PHA): lignée RAJ1 traitée à l'iododésoxyuridine (10 µg) et à la PHA (5 µg/ml). Les titres sont exprimés sous forme de réciproque de la dilution sérique. Coefficient de corrélation: $r = 0,94$.

- ii) *Caractérisation biochimique des antigènes EBV* (avec le concours du D^r T. Ooka et du D^r A. Calender, et des membres de l'équipe du Professeur J. Daillie, Université Claude-Bernard, Lyon, France)

On a poursuivi l'étude des produits géniques précoces de l'EBV, soupçonnés de jouer un rôle dans la transformation cellulaire.

La caractérisation de l'antigène nucléaire spécifique de l'EBV, qui se retrouve dans toutes les cellules hébergeant le génome de l'EBV, a été poursuivie: l'EBNA, dont le poids moléculaire, sous sa forme initiale, est estimé à 180 D, présente une structure polymérique et il est constitué de sous-unités de 50 K porteuses des déterminants antigéniques⁷². On a également mis en évidence que l'EBNA, qui a une affinité pour l'ADN bicaténaire, est localisé seulement à l'intérieur du noyau des cellules, en association avec la chromatine⁷³.

⁷² Hentzen, D., Lenoir, G.M., Berthelon, M.C. & Daillie, J. (1980) *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **96**, (1), 425-432.

⁷³ Daillie, J. *et al.* (en préparation).

On a encore montré que la synthèse de l'EA peut être fortement activée, dans les cellules infectées à l'état latent, par divers agents, comme les anti-immunoglobulines associées à l'IUdR⁷⁴, ou par une association d'*O*-*n*-tétradécanoyl-12 phorbol-acétate-13 et de butyrate de sodium⁷⁵.

En vue de caractériser les fonctions biologiques de ces molécules codées par l'EBV, on a montré que l'EA comprend une ADN polymérase virale et une thymidine kinase. L'ADN polymérase a été caractérisée et elle s'est avérée distincte des enzymes cellulaires⁷⁶; la thymidine kinase est également en cours de purification et de caractérisation. L'existence d'une thymidine kinase codée par l'EBV est nettement confirmée par les récentes études concernant les effets de l'arabinofuranosylthymidine sur la replication de l'EBV. Ce composé, qui peut être phosphorylé par les enzymes codées par le virus de l'herpès mais non par les enzymes cellulaires, s'est révélé être un bon inhibiteur du cycle EBV⁷⁷.

iii) *Activités de référence et banques* (Professeur R. Sohier, consultant)

Afin d'assurer la comparabilité des données sérologiques EBV obtenues dans divers laboratoires, on a préparé les sérums d'épreuve anti-EBV qui sont maintenant disponibles sous forme lyophilisée. Ils sont fournis sur demande.

Des sérums recueillis dans le cadre des études séro-épidémiologiques sur l'EBV ainsi que des lignées lymphoïdes ont été régulièrement procurés à divers laboratoires nationaux qui en avaient fait la demande.

iv) *Etudes cytogénétiques et virologiques sur les lymphomes : BL non endémique.* (Mme M. Vuillaume, avec le concours du D^r T. Philip, Centre Léon-Bérard, Lyon, France, du D^r G. Bornkamm, Institut de Virologie, Centre de Santé, Fribourg, République fédérale d'Allemagne et du D^r R. Berger, Hôpital Saint-Louis, Paris)

Un nouveau projet vise à étudier les marqueurs cytogénétiques et l'association de l'EBV avec le BL non endémique. Bien que l'EBV soit associé à la grande majorité des cas africains de BL, on ne le rencontre que très sporadiquement dans les cas de BL non endémique. Une enquête a été entreprise en Europe pour évaluer le pourcentage de ces cas associés à l'EBV. On a déjà recueilli en France de nombreux cas de BL, dont 15 sont associés à l'EBV^{78,79}.

Certains de ces cas ont aussi fait l'objet d'études cytogénétiques. On a également détecté dans la plupart d'entre eux la translocation t(8; 14) habituellement observée dans les BL africains jusqu'ici notifiés. Mais des variantes, t(2;8) ou t(8,22) par exemple, ont été constatées dans six cas (fig. 13)⁸⁰⁻⁸³; ce qui conduit à penser que le lymphome de Burkitt, indépendamment de son origine géographique ou de son association avec l'EBV, se caractérise par une modification cytogénétique

⁷⁴ Tovey, M. G., Lenoir, G. & Begon-Lours, J. (1978) *Nature*, **276**, 270-272.

⁷⁵ Centre international de Recherche sur le Cancer (1979) *Rapport annuel, 1979*, Lyon, p. 84.

⁷⁶ Ooka, T., Lenoir, G. & Daillie, J. (1979) *J. Virol.*, **29**, 1-10.

⁷⁷ Ooka, T. & Calender, A. (1980) *Virology*, **104**, 219-223.

⁷⁸ Lenoir, G. & Philip, T. (1979) *Nouv. Presse méd.*, **8**, 4017.

⁷⁹ Lenoir, G., Philip, T., Bornkamm, G. W., Gillet, P., Bryon, P. A., Bouvier, R., Dodat, H., Doré, J. F., Brunat-Mentigny, M. & Hermier, M. (1979) *Nouv. Presse méd.*, **8**, 4031-4034.

⁸⁰ Fraisse, J., Lenoir, G., Vasselon, C., Jaubert, J. & Brizard, C. P. (1980) *Cancer Genet. Cytogenet.* (sous presse).

⁸¹ Bertrand, S., Berger, R., Philip, T., Berheim, A., Byron, P.-A., Bertoglio, J., Doré, J.-F., Brunat-Mentigny, M. & Lenoir, G. (1980) *Eur. J. Cancer* (sous presse).

⁸² Philip, T., Lenoir, G., Bertrand, S., Branger, M. R., Bertaglio, J., Lodjaj, S. & Brunat-Mentigny, M. (1980) *Blood* (sous presse).

⁸³ Berger, R., Bernheim, A., Weh, H. J., Flandrin, G., Daniel, M. T., Brouet, J. C. & Colbert, N., (1979) *Human Genet.*, **53**, 111-112.

non aléatoire qui affecte le bras long du chromosome 8 (dans 8q23–24) et non le chromosome 14, comme on le pensait jusqu'ici. Il reste à déterminer l'importance de ces modifications cytogénétiques régulières.

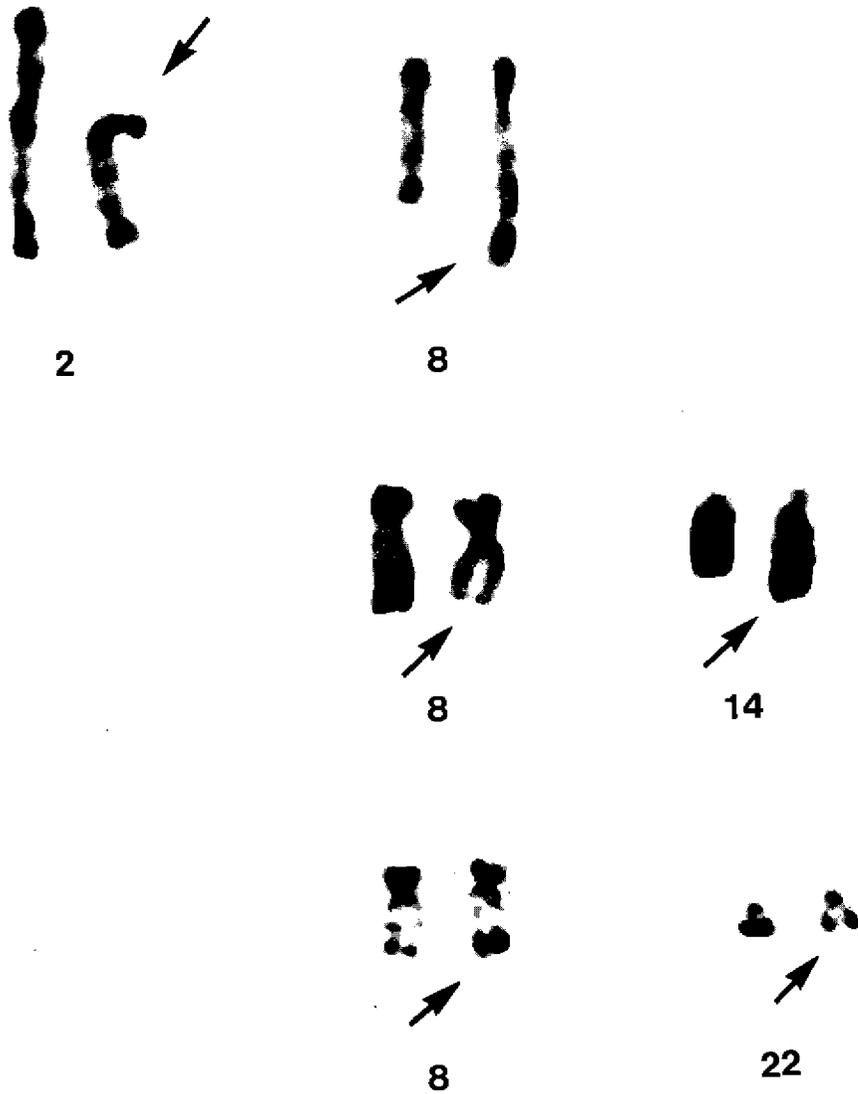


Fig. 13 Caryotype partiel de cellules de lymphome de Burkitt, indiquant les trois types de translocations observés dans cette tumeur: $t(2;8)(p\ 12; q\ 23)$, $t(8;14)(q\ 23; q\ 32)$ et $t(8;22)(q\ 23; q\ 12)$ (Figure aimablement procurée par Mme S. Bertrand, Centre Léon-Bérard, Lyon)

3.8 Antigènes associés aux tumeurs (D^r P. Sizaret)

Les problèmes méthodologiques que pose la normalisation des antigènes associés aux tumeurs ont fait l'objet d'investigations et l'on a collaboré à l'organisation de deux conférences-ateliers pour comparer les divers antigènes spécifiques de tumeurs décrits par divers laboratoires.

Le Centre continue de faire office de laboratoire de référence pour l'alpha-fetoprotéine.

a) Etudes collectives sur les antigènes associés aux tumeurs

i) Antigènes associés aux tumeurs du poumon (D^r J. F. Gennings, Charing Cross Hospital, Londres)

Le CIRC a organisé à Londres une conférence-atelier qui était chargée de comparer, par immunodiffusion double et immuno-électrophorèse « en fusée », 14 systèmes d'épreuve décrits par 11 chercheurs pour la détection des antigènes associés aux tumeurs. Il a été constaté que :

- quatre des systèmes d'épreuve étaient inactifs ;
- l'un des systèmes détectait l'agglutinine de germe de blé, contaminant de la préparation antigénique ;
- cinq des systèmes correspondaient à des antigènes déjà connus : antigène cancéro-embryonnaire (CEA) dans trois cas, ferritine dans un cas et lactoferrine dans un autre ;
- quatre des systèmes d'épreuve correspondaient à des antigènes apparemment nouveaux : ceux procurés par le D^r A. N. Ibrahim (Etats-Unis d'Amérique), le D^r S. Ikeda (Japon), le D^r J. F. Gennings (Royaume-Uni) et le D^r R. E. Nordquist (Etats-Unis d'Amérique).

ii) Antigènes associés au cancer ovarien (D^r N. Axelsen, Statenserum Institut, Copenhague)

Une conférence-atelier, organisée à Londres par le Centre, a permis de comparer 16 systèmes d'épreuve décrits par neuf chercheurs pour la détection des antigènes associés au cancer ovarien. Ses conclusions ont été les suivantes :

- quatre des systèmes d'épreuve étaient inactifs ;
- cinq systèmes correspondaient à des antigènes déjà connus : antigène normal de réaction croisée dans deux cas, CEA dans deux autres et ferritine dans un cas ;
- six systèmes étaient apparemment nouveaux ; ceux décrits par le D^r J. Bara (France), le D^r J. R. Dawson (Etats-Unis d'Amérique), le D^r M. H. Hamazaki (Japon), le Professeur Yu. S. Tatarinov (URSS), le D^r M. Wass (Royaume-Uni) et le D^r M. Bhattacharya (Etats-Unis d'Amérique) ; dans ce dernier système l'antigène, OCAA3, était identique à MA, autre antigène fourni par le D^r J. Bara.

iii) Matériel de référence pour la β 2 microglobuline (D^r C. Vincent, Lyon, France)

A la suite d'une étude pilote⁸⁴, on a constaté que la β 2 microglobuline d'un mélange lyophilisé de sérums de sujets normaux était stable et antigéniquement identique à une préparation purifiée de β 2 microglobuline ; on s'emploie donc à établir la préparation finale de référence.

⁸⁴ Centre international de Recherche sur le Cancer (1979) *Rapport annuel, 1979*, Lyon, p. 147.

b) *Problèmes de méthodologie posés par la normalisation des antigènes associés aux tumeurs*

i) *Antigène cancéro-embryonnaire (CEA) (D^r P. Sizaret, D^r J. Estève)*

Les épreuves du matériel de référence CEA de quatre provenances (Abbott, CIS, Roche, OMS) qu'on a effectuées à l'aide de la trousse d'Abbott ont montré que les activités relatives des préparations de CEA dépendent des concentrations auxquelles les antigènes sont testés⁸⁵; ce qui signifie, pratiquement, qu'on ne peut comparer les résultats de laboratoires utilisant des troussees différentes, même si l'on emploie un antigène de référence commun, la préparation CEA de l'OMS par exemple. Ces différences peuvent être rapprochées des observations qu'a récemment effectuées l'équipe de J. P. Mach, à Lausanne, concernant la complexité de la molécule de CEA:

- 1) la spécificité «CEA» comprend en fait deux spécificités⁸⁶; et
- 2) outre les déterminants antigéniques «non spécifiques» connus, comme «NGP» et «NCA2», la molécule de CEA contient un déterminant qu'on retrouve également dans certaines lignées cellulaires de mélanome⁸⁷.

Il n'a pas été observé d'effets réguliers de la dose sur les activités relatives lorsqu'on a testé les quatre préparations de CEA avec les troussees CIS et Roche.

ii) *β 1 glycoprotéine spécifique de grossesse (β 1 SPI)*

Teisner *et al.*⁸⁸ ont montré que la β 1 SPI, glycoprotéine qui s'observe en plus forte quantité dans les cas de choriocarcinome et de môle hydatiforme, revêt deux formes: l'une ayant une mobilité électrophorétique α et un poids moléculaire de 200 000 D, l'autre une mobilité électrophorétique β et un poids moléculaire de 80 000 D. Avec le concours du Centre, Schultz-Larsen *et al.*⁸⁹ ont montré que les courbes dose-réponse des variants α et β ne sont pas parallèles en dosage radio-immunologique compétitif. Il importe donc de tester les sérums contenant la β 1 SPI par d'autres méthodes. Une étude entreprise en collaboration avec le D^r B. Teisner et le D^r P. Schultz-Larsen, Danemark, vise à déterminer si l'on rencontre des problèmes analogues lorsqu'on utilise des techniques de précipitation en gélose, telles qu'immunodiffusion double ou électro-immunodiffusion, où les anticorps sont en excédent.

c) *Phénotype de l' α 1-antitrypsine et cancer primitif du foie (D^r P. Sizaret, et D^r J. Estève, avec le concours des chercheurs ci-après: Professeur M. Clerc, Abidjan, Côte-d'Ivoire; Mme C. Chapuis, Lyon, France; D^r R. R. Frants, Amsterdam, Pays-Bas; D^r S. Harada, Hambourg, République fédérale d'Allemagne; D^r C. Olweny, Kampala, Ouganda)*

Consécutivement à l'observation d'une association entre le phénotype *MZ* de l' α 1-antitrypsine (α 1AT) et le cancer primitif du foie⁹⁰, le Centre a organisé une étude collective au cours de laquelle les sérums de 30 malades présentant un cancer primitif du foie et de 86 témoins d'Abidjan ont été testés «à l'aveugle» par trois laboratoires.

⁸⁵ Sizaret, P. & Estève, J. (1980) *J. Immunol. Meth.*, **34**, 79-89.

⁸⁶ Accolla, R. S., Carrel, S. & Mach, J.-P. (1980) *Proc. natl Acad. Sci. USA*, **77**, 563-566.

⁸⁷ Dent, P. B., Carrel, S. & Mach, J. P. (1980) *J. natl Cancer Inst.*, **64**, 309-316.

⁸⁸ Teisner, B., Westergaard, J. G., Folkersen, J., Husby, S. & Sehag, S. E. (1978) *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **131**, 262-266.

⁸⁹ Schultz-Larsen, P., Sizaret, P., Martel, N. & Hindersson, P. (1979) *Clin.-chim. Acta*, **95**, 347-351.

⁹⁰ Clerc, M., Lebras, M., Loubière, R. & Houvet, D. (1976) *Nouv. Presse méd.*, **6**, 3061-3064.

Le laboratoire n° 1 a observé une association hautement significative ($P < 0,001$) entre le phénotype *MZ* et le cancer primitif du foie. Mais cette association n'a pas été constatée par les laboratoires n° 2 et n° 3, dont les résultats étaient presque identiques puisqu'on ne notait que trois divergences sur les 116 sérums examinés. On a observé une nette association entre le phénotype *M2* de l' α 1AT et le cancer primitif du foie ($P < 0,001$), qui ne dépendait pas du virus de l'hépatite B. Il est probable que les divergences relevées entre laboratoires sont dues à des différences dans la lecture des fractions cathodiques de l' α 1AT, lesquelles sont fréquentes dans les sérums de malades atteints de cancer primitif du foie.

3.9 Formation à la recherche et boursiers extérieurs

Le D^r G. P. Margison, des Paterson Laboratories, Christie Hospital and Hold Radium Institute, Manchester, Royaume-Uni, a effectué des études en laboratoire aux fins du programme, pendant trois semaines et dans le cadre d'un accord conclu entre le CIRC et cette institution.

Le D^r T. Kakunaga, du National Cancer Institute, Bethesda, Etats-Unis d'Amérique, a fait un séjour d'un mois dans le laboratoire pour entreprendre un projet de recherche en collaboration avec le D^r H. Yamasaki.

Le D^r S.-H. Lu, de l'Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences médicales, Pékin, a fait un séjour d'un an au Centre au titre de boursier de l'OMS. Il a consacré une partie de son stage à des études sur les liaisons et la réparation de l'ADN après exposition à diverses nitrosamines d'importance environnementale (voir la section 3.3 ci-dessus).

4. PROGRAMMES DES CANCÉROGÈNES DE L'ENVIRONNEMENT ET DES FACTEURS D'HÔTE ET D'ANALYSE DES CANCÉROGÈNES DE L'ENVIRONNEMENT (D^r H. Bartsch)

4.1 Introduction

La réorganisation du Centre, au début de 1980, a permis d'amalgamer certains éléments des anciens services des Cancérogènes chimiques et des Cancérogènes de l'Environnement. Cette modification devrait faciliter l'élaboration et l'application de méthodes d'analyse plus étroitement adaptées aux études de cancérogenèse chimique et l'établissement de corrélations entre l'exposition humaine aux substances chimiques et l'augmentation d'incidence du cancer.

L'un des principaux objectifs de ce programme est donc de mettre au point et de normaliser des méthodes permettant de détecter et d'analyser les cancérogènes dans l'environnement humain. Le Centre s'emploie à élaborer de nouvelles techniques de détection des nitrosamines non volatiles dans les échantillons biologiques, à organiser des études collectives pour assurer la fiabilité des méthodes existantes et à publier une série de manuels intitulés *Recueils de méthodes d'analyse des cancérogènes*.

La mise au point de méthodes pour évaluer la formation des composés *N*-nitrosés dans les liquides organiques humains *in vivo* retient particulièrement l'attention. On devrait pouvoir employer ces techniques pour surveiller les groupes de population où la formation endogène de composés *N*-nitrosés a été associée à un risque élevé de cancers de certaines localisations. Comme on sait que de nombreux facteurs inhibent ou catalysent la *N*-nitrosation des amines précurseurs par le nitrite, sont également étudiés *in vitro* et *in vivo* les composés polyphénoliques qui se rencontrent fréquemment dans les denrées alimentaires et les boissons.

Pour l'isolement de composés biologiquement actifs à partir des mélanges complexes auxquels l'homme est exposé, et l'identification de leurs structures et de leurs propriétés biologiques, on emploie conjointement les méthodes d'analyse appropriées et des épreuves de courte durée pour la détection des cancérrogènes/mutagènes. Au nombre de ces composés figurent des échantillons de produits de pyrolyse de l'opium, des résidus de boissons alcooliques consommées en Bretagne et une substance mastiquée en Inde.

Le Centre consacre également des recherches à l'élaboration de procédés simples de destruction des déchets cancérrogènes de laboratoire, en veillant à ce que les quelques méthodes proposées dans la littérature n'engendrent pas en fait des produits finals encore plus toxiques ou nocifs.

Dans le cadre du Programme des Cancérrogènes de l'Environnement et des Facteurs d'Hôte, on poursuit des études sur le métabolisme des cancérrogènes *in vitro* et *in vivo*, en mettant l'accent sur les différences entre espèces et individus chez l'animal et chez l'homme. Etant donné les limites des épreuves de courte durée dont on dispose actuellement pour détecter les cancérrogènes/mutagènes, les recherches visent à améliorer ces tests et à mettre au point des systèmes permettant de mieux déterminer la génotoxicité des substances pures ou des mélanges environnementaux. L'ADN étant probablement une cible essentielle en cancérogenèse chimique, des études sont en cours sur les produits d'addition à l'ADN des cancérrogènes ainsi que sur leur structure et leurs effets biologiques (réparation et mutagenèse, par exemple).

Ces deux programmes ont pour mission générale de déterminer les substances chimiques cancérrogènes qui existent dans l'environnement humain ou sont produites *in vivo*, ainsi que d'élaborer des critères permettant de mieux évaluer l'intérêt des résultats expérimentaux pour prévoir les dangers courus par l'homme du fait des cancérrogènes.

4.2 Méthodes d'analyse des cancérrogènes de l'environnement

a) Analyse des *N*-nitrosamines (études collectives) (D^r M. Castegnaro et M. E. A. Walker)

i) *N*-Nitrosamines volatiles dans les pesticides

Dix-neuf laboratoires de 10 pays ont participé à la validation des méthodes d'analyse des *N*-nitrosamines volatiles dans une préparation d'herbicide. Deux échantillons contenant quelque 10 ml de sel de diméthylamine de l'acide métachlorophénoxyacétique (MCPA) leur ont été envoyés. Ces échantillons contenaient de la *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA), en tant que produit contaminant, et de la *N*-nitrosodipropylamine (NDPA), ajoutée comme référence interne à la concentration de 0,975 mg/l. Chaque laboratoire pouvait choisir sa propre méthode mais il était prié d'utiliser la même pour tous les échantillons. Les évaluations statistiques des résultats obtenus sont exposées au tableau 11.

Tableau 11. Moyennes et paramètres statistiques des dosages de nitrosamines dans une préparation de pesticide^a

Méthode	NDMA	NDPA quantité ajoutée 0,975 mg/l	
Toutes méthodes	Moyenne (mg/l)	3,14	1,02
	Ecart-type (mg/l)	1,37	0,24
	Coefficient de variation correspondant	43,6 %	23,5 %
i) Méthodes utilisant l'extraction directe au dichlorométhane et la GC/TEA	Moyenne (mg/l)	3,34	1,11
	Ecart-type (mg/l)	1,2	0,31
	Coefficient de variation correspondant	35,9 %	27,9 %
ii) Méthodes utilisant la distillation à partir d'huile miné- rale et la GC/TEA	Moyenne (mg/l)	2,73	0,95
	Ecart-type (mg/l)	1,24	0,21
	Coefficient de variation correspondant	45,4 %	22,1 %
iii) Méthodes utilisant l'ad- sorption de l'échan- tillon sur une co- lonne et la GC/TEA	Moyenne (mg/l)	2,86	0,97
	Ecart-type (mg/l)	0,48	0,07
	Coefficient de variation correspondant	16,8	7,2 %

^a Abréviations: NDMA - *N*-nitrosodiméthylamine; NDPA - *N*-nitrosodipropylamine
GC/TEA - chromatographie gazeuse et analyse d'énergie thermique

Constatation surprenante, malgré les degrés relativement élevés de contamination, de l'ordre de 10³ fois supérieurs à ceux observés dans les aliments, la précision générale inter-laboratoires s'avérait médiocre. Les techniques d'extraction groupées sous i) et ii) dans le tableau ne semblent pas fournir de meilleurs résultats que toutes les méthodes groupées: le groupe i) donne des résultats supérieurs d'environ 20% à la valeur moyenne obtenue par les autres méthodes. L'analyse statistique des résultats du groupe iii) montre que ces méthodes sont celles qui conviennent le mieux pour ce type de substrat.

ii) *N-Nitrosamines volatiles dans le malt* (avec le concours du D^r P. Scriban, Ecole nationale supérieure des Industries agricoles et alimentaires (ENSIA), Douai, France)

On a entrepris une étude collective qui vise à doser les nitrosamines volatiles dans des échantillons de malt, afin d'obtenir une méthode normalisée internationalement acceptable. Cette étude comportera trois phases:

- phase I: étude comparative des méthodes, qui devrait permettre d'en choisir une seule aux fins de recherches ultérieures. Si l'évaluation statistique n'indique pas une technique préférable, le choix sera confié à un comité approprié;
- phase II: étude collective de la méthode choisie par les laboratoires participants;
- phase III: étude de l'homogénéité des échantillons en vrac afin de déterminer les techniques appropriées de prélèvement, à l'aide de la méthode choisie.

La phase I est achevée. Chaque laboratoire a reçu quatre échantillons (deux doubles A et D et B et C de malt broyé et naturellement contaminé par la NDMA et la *N*-nitrosopyrrolidine (NPYR) préparés à l'ENSIA). On a contrôlé l'homogénéité de chaque lot en analysant au laboratoire du Centre 10 échantillons aléatoires de chacun d'eux. Le tableau 12 expose les résultats obtenus.

Tableau 12. Analyses de 10 échantillons de malt choisis au hasard pour déterminer l'homogénéité des nitrosamines

Nitrosamine ^a	Echantillons A/D			Echantillons B/C		
	Moyenne (µg/kg)	Ecart-type (µg/kg)	Coefficient de variation (%)	Moyenne (µg/kg)	Ecart-type (µg/kg)	Coefficient de variation (%)
NDMA	7,04	0,7	9,9	36,45	1,74	4,8
NPYR	0,52	0,5	96	1,6	0,35	21,9

^a NDMA – *N*-nitrosodiméthylamine; NPYR – *N*-nitrosopyrrolidine

Les évaluations statistiques sont présentées au tableau 13. Comme deux laboratoires seulement ont utilisé l'extraction du moût pour l'analyse de la NPYR, on n'a pu évaluer l'efficacité de la technique pour ce composé: mais l'évaluation statistique des résultats concernant la NDMA conduit à penser que les méthodes employant l'extraction du moût seraient les plus précises. C'est une telle méthode qui a été choisie pour la phase II.

Tableau 13. Évaluation statistique des résultats des analyses de la *N*-nitrosodiméthylamine dans des échantillons de malt

Méthode	Echantillons A/D			Echantillons B/C		
	Moyenne (µg/kg)	Ecart-type (µg/kg)	Coefficient de variation correspondant (%)	Moyenne (µg/kg)	Ecart-type (µg/kg)	Coefficient de variation correspondant (%)
Toutes méthodes	6,23	1,97	31,6	34,2	9,62	28,1
Méthodes utilisant la distillation à partir d'une huile minérale et la GC/TEA ^a	6,87	1,93	28,1	34,76	10,37	29,8
Méthodes utilisant l'extraction à partir du moût et la GC/TEA	6,54	1,4	21,4	37,48	8,28	22,1
Méthodes utilisant l'extraction à partir du moût, les observations extrêmes aberrantes étant exclues, et la GC/TEA	6,05	0,59	9,8	36,07	5,34	14,8
Méthodes utilisant la distillation sous vide et la GC/TEA	6,28	1,37	21,8	35,77	9,29	25,9

^a GC/TEA – Chromatographie gazeuse et analyse d'énergie thermique

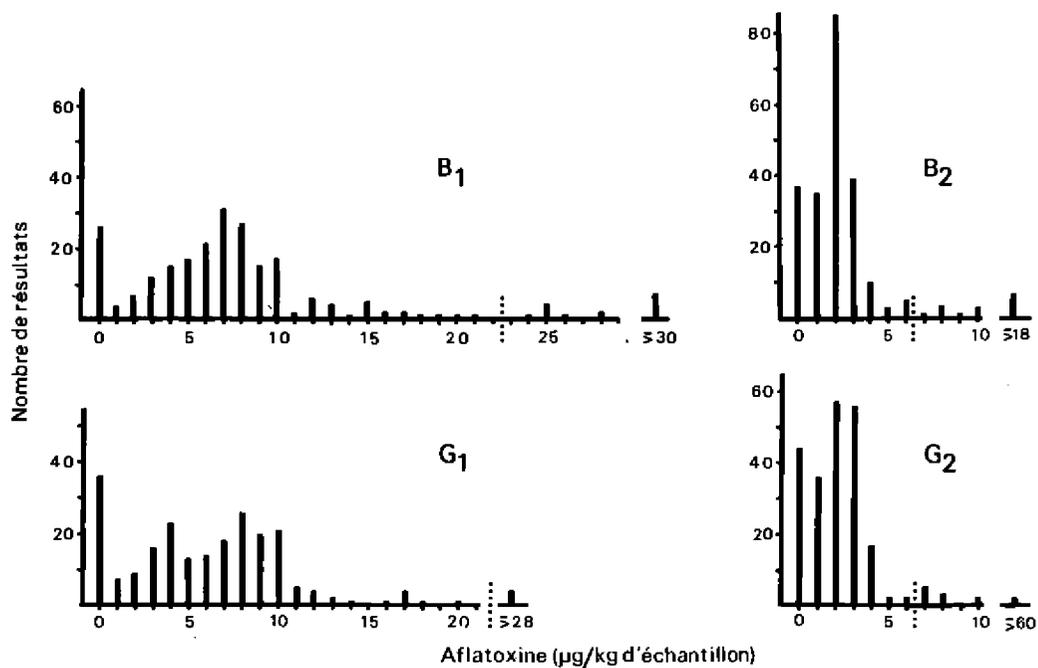


Fig. 14 Courbes de distribution de fréquence des résultats de l'analyse des aflatoxines B₁, B₂, G₁, G₂ dans la farine d'arachide brute

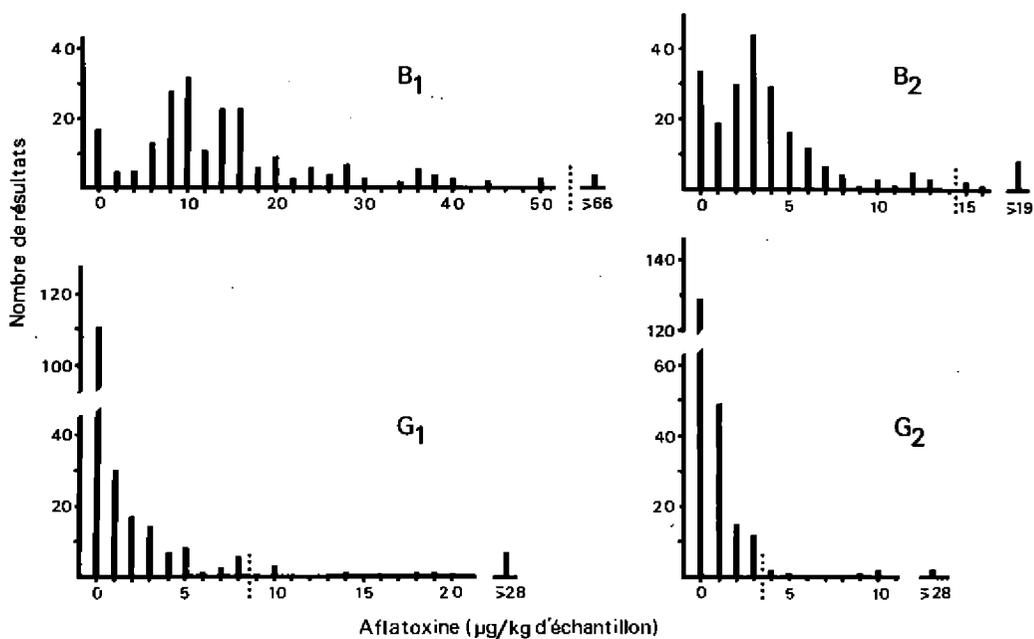


Fig. 15 Courbes de distribution de fréquence des résultats de l'analyse des aflatoxines B₁, B₂, G₁, G₂ dans la farine de maïs blanc

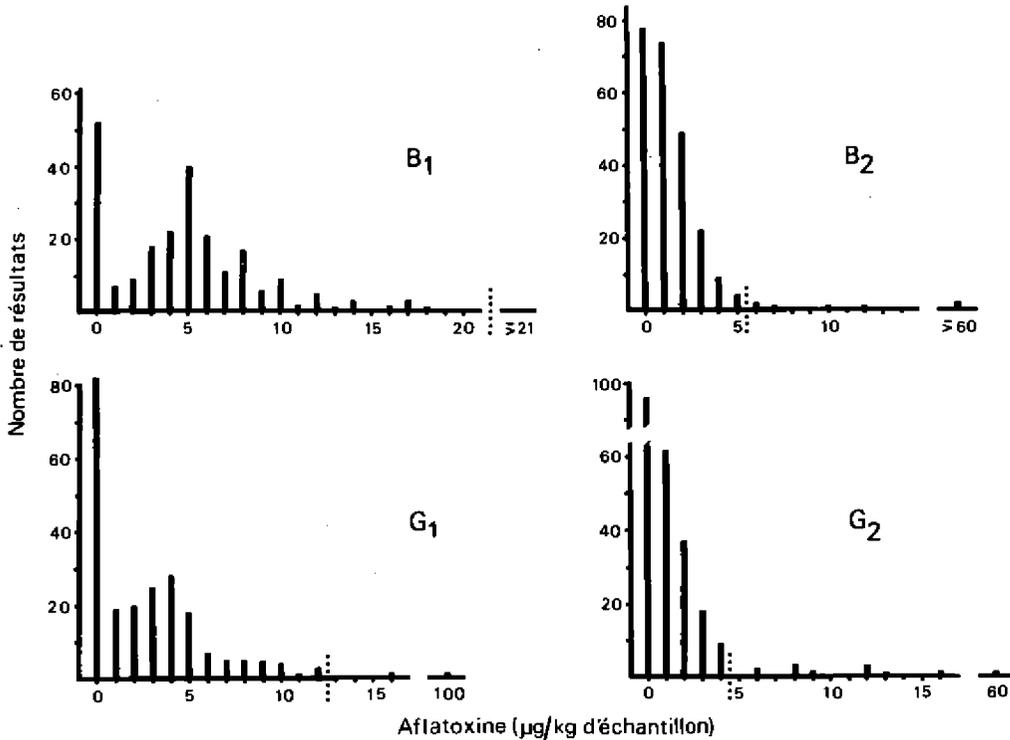


Fig. 16 Courbes de distribution de fréquence des résultats de l'analyse des aflatoxines B₁, B₂, G₁, G₂ dans le beurre de cacahuète raffiné.

b) *Programme international de dosage des mycotoxines* (D^r M. Friesen, M. E. A. Walker, Mme L. Garren et Mlle Y. Granjard)

Ce programme offre la possibilité aux laboratoires procédant à travers le monde à l'analyse des mycotoxines dans diverses denrées alimentaires, de comparer leurs résultats à ceux d'autres laboratoires. Les participants analysent avec la méthode de leur choix des fractions identiques d'un échantillon homogène d'une mycotoxine donnée. Les résultats font ensuite l'objet d'une évaluation statistique, et l'on établit les courbes de distribution de leurs fréquences, qui sont envoyées aux participants. Les figures 14, 15 et 16 présentent trois séries de telles courbes pour les concentrations d'aflatoxines B₁, B₂, G₁ et G₂ observées dans des échantillons de farine brute d'arachide, de farine de maïs blanc et de beurre de cacahuète raffiné.

Dans le cadre du programme actuel, des échantillons de farine brute d'arachide, de farine de maïs jaune et de farine d'arachide déshuilée seront analysés pour la recherche des aflatoxines B₁, B₂, G₁ et G₂. On analysera également un échantillon de lait de vache contaminé par l'aflatoxine M₁. Un sous-groupe des résultats de l'analyse de ces quatre échantillons constitue la base de référence pour le contrôle qualitatif des résultats obtenus par les laboratoires participant à un programme de surveillance de la contamination des aliments (homme et animal) patronné conjointement par la FAO et l'OMS.

Enfin, pour répondre à un grand nombre de demandes, des études sont en cours sur une mycotoxine autre que l'aflatoxine, et des échantillons d'aliment pour animaux (orge) sont présentement distribués aux fins d'analyse pour la recherche de l'ochratoxine A.

c) *Recueils de méthodes d'analyse des cancérogènes de l'environnement* (D^r L. Gričute, D^r M. Castegnaro et M. E. A. Walker)

i) *Hydrocarbures aromatiques polycycliques*

Un recueil de méthodes d'analyse de ces composés est paru au printemps de 1980⁹¹.

ii) *Cinquième réunion du comité de rédaction*

Le comité de rédaction a tenu sa cinquième réunion à Lyon les 7 et 8 novembre 1979 (Président: Professor H. Egan, Laboratory of the Government Chemist, Londres). Après avoir examiné les priorités pour la prochaine publication, il a pris les décisions suivantes:

- 1) élaboration d'un supplément au volume 1 sur les nitrosamines (volume 1, partie 2), où l'on inclura dans les substrats examinés, l'air, les boissons alcooliques, les cosmétiques, les huiles de coupe, les pesticides et les médicaments etc., et dans les composés nitrosés, les nitrosamides et certaines nitrosamines non volatiles. Le D^r Preussmann a été invité à présider le comité d'examen;
- 2) établissement d'un rapport sur le contenu du recueil concernant les mycotoxines. Le D^r L. Stoloff a été prié de présider le comité d'examen et de proposer des membres pour celui-ci, dont le D^r P. L. Schuller et le D^r N. Crosby;
- 3) constitution d'un comité d'examen, présidé par le D^r L. Fishbein, pour la préparation d'un recueil sur les amines aromatiques. Le D^r N. Crosby a accepté de se joindre au comité d'examen pour l'étude des colorants.

Les participants ont examiné d'autres substances — dibenzodioxines chlorées, autres composés chlorés, amiante, diéthylstilboestrol, métaux et pesticides, par exemple — sur lesquelles des scientifiques compétents en la matière seront priés de faire rapport à la prochaine réunion.

d) *Conférence de travail sur l'analyse et la formation des composés N-nitrosés* (M. E. A. Walker et D^r M. Castegnaro, avec le concours du D^r M. Börzsönyi, Institut national d'Hygiène, Budapest)

Une conférence de travail sur l'analyse et la formation des composés *N*-nitrosés dans l'environnement s'est tenue à l'Académie hongroise des Sciences, Budapest, en octobre 1979. Elle a réuni 164 participants venus de 21 pays; 50 communications ont été présentées en session plénière et 21 ont été affichées. Les documents relatifs aux composés *N*-nitrosés traitaient des sujets suivants: chimie, formation, analyse, existence et pathologie expérimentale. Le compte rendu de la conférence paraîtra en tant que *Publication scientifique du CIRC n° 31*⁹². Lors de plusieurs réunions de sous-comités, a été soulignée la nécessité de développer les recherches concernant l'analyse des composés *N*-nitrosés non volatils sur le terrain.

⁹¹ Castegnaro, M., Bogovski, P., Kunte, H. & Walker, E.A. (1979) *Environmental Carcinogens - Selected Methods of Analysis*, Vol. 3: *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons* (CIRC, Publication scientifique n° 29), Lyon.

⁹² Walker, E. A., Castegnaro, M., Gričute, L. & Börzsönyi, M., eds (1980) *N-Nitroso Compounds: Analysis, Formation and Occurrence* (CIRC, Publication scientifique n° 31), Lyon.

4.3 Formation de composés N-nitrosés et analyse dans les liquides organiques

Il n'existe pas de méthode rapide et sensible permettant de déterminer le degré de formation de cancérigènes, comme les produits de la N-nitrosation, chez l'homme ou l'animal d'expérience *in vivo*. Ce programme a notamment pour objet de mettre au point de telles épreuves et de les utiliser pour l'analyse des cancérigènes dans les liquides organiques humains.

a) Méthodes de surveillance des réactions de nitrosation *in vivo* (M. H. Ohshima, M. J. C. Béréziat et Mlle M. C. Bourgade)

Il a été suggéré que la formation endogène de composés N-nitrosés cancérigènes à partir des précurseurs ingérés serait la principale source unique d'exposition à ces cancérigènes dans la population générale. Mais on ignore dans quelle mesure des réactions de nitrosation se produisent chez l'homme, en fonction de niveaux typiques d'ingestion de nitrate, de nitrite et de composés aminés nitrosables. Aussi une étude vise-t-elle à élaborer des méthodes simples et très sensibles de surveillance de la nitrosation *in vivo*.

Des acides N-nitroso-amminés comme la N-nitrosoproline (NPRO) et la N-nitrosohydroxyproline ont été signalés comme n'étant ni cancérigènes, ni mutagènes^{96,94}. Ils ne semblent pas être métabolisés *in vivo* et ils sont excrétés directement dans l'urine: en 24 heures une proportion

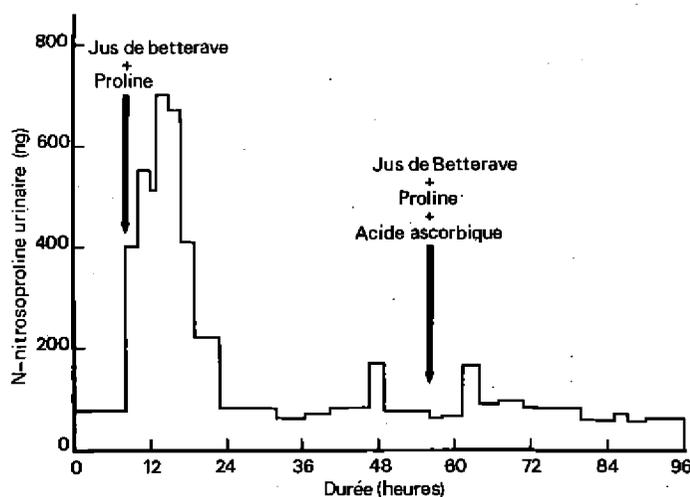


Fig. 17 Formation *in vivo* et excrétion urinaire de la N-nitrosoproline chez l'homme après l'ingestion de jus de betterave et de proline. La proline (500 mg) et le jus de betterave (200 ml) contenant 260 mg de nitrate ont été ingérés avec ou sans acide ascorbique (1 g). On a extrait la N-nitrosoproline de l'urine à l'aide d'acétate d'éthyle et on l'a dosée par chromatographie gazeuse-analyse d'énergie thermique après la formation de son dérivé méthyle ester

⁹³ Centre international de Recherche sur le Cancer (1978) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 17: *Some N-nitroso compounds*, Lyon.

⁹⁴ Mirvish, S. S., Bulay, O., Runge, R. G. & Patil, K. (1980) *J. natl Cancer Inst.*, 64, 1435-1422.

supérieure à 80% de la NPRO administrée par voie buccale à des rats était excrétée inchangée dans l'urine. Deux expériences ont été réalisées à partir de cette constatation :

1) On a administré de faibles doses de nitrite et de proline, par voie buccale, à des rats, et détecté une augmentation des concentrations de NPRO dans les urines de 24 heures.

2) Du jus de betterave rouge (source de nitrate), de la proline et des aliments classiques ont été administrés simultanément à un volontaire humain, dont le taux de NPRO urinaire a accusé une nette augmentation. Lors d'une expérience parallèle comportant en plus l'ingestion d'acide ascorbique, la formation de NPRO s'est avérée totalement inhibée (fig. 17).

La surveillance des acides *N*-nitroso-aminés dans l'urine humaine pourrait donc permettre une estimation quantitative de la nitrosation *in vivo*.

b) Influence des composés phénoliques sur la formation de la N-nitrosodiéthylamine (NDEA) in vivo (Mme B. Pignatelli et M. E. A. Walker)

Des expériences détaillées sur la formation *in vitro* de la NDEA ont montré que le phénol et le résorcinol exerçaient un effet catalyseur par l'intermédiaire de leurs dérivés *C*-nitrosés, *para*-nitrosophénol⁹⁵ et dinitroso-2,4 résornicol⁹⁶, qui sont aisément formés par réaction avec l'acide nitreux. Les études initiales ont révélé que la cinétique de la réaction catalysée est du premier ordre pour l'amine, le nitrite et le catalyseur. Le tableau 14 compare les vitesses de réaction dans les solvants aqueux et aqueux/organiques pour les deux nitrosophénols. Des études entreprises au moyen de nitrite marqué au ¹⁵N pour examiner le rôle des groupes *C*-nitrosés du *para*-nitrosophénol et du dinitrosorésorcinol dans le mécanisme catalyseur ayant montré que la

Tableau 14. Comparaison des vitesses de réaction dans des solvants aqueux et aqueux/organiques pour deux nitrosophénols:

$$v = \frac{d [N\text{-nitrosodiéthylamine}]}{dt} = k[\text{Nitrite}]^2 [\text{Amine}] + k' [\text{Nitrite}] [\text{Amine}] [\text{Nitrosophénol}]$$

	Constante de vitesse [(mol) - 2 sec - 1]		
	Solution aqueuse pH = 3,85	Solution aqueuse contenant 10 % d'acétone pH = 4	Solution aqueuse contenant 10 % de diméthylformamide pH = 4,05
En l'absence de phénol (k)	0,25 = 10 ⁻³	0,4 × 10 ⁻³	0,36 × 10 ⁻³
En présence de <i>para</i> -nitrosophénol (k' _p)	0,018	0,025	
En présence de dinitrosorésorcinol (k'' _d)	0,233		0,285

⁹⁵ Walker, E. A., Pignatelli, B. & Castegnaro, M. (1979) *J. Agric. Food Chem.*, 27, 393-396.

⁹⁶ Pignatelli, B., Friesen, M. & Walker, E. A. (1980) In: Walker, E. A., Castegnaro, M., Griçute, L. & Börzsönyi, M., eds, *N-Nitroso Compounds: Analysis, Formation and Occurrence (CIRC, Publication scientifique n° 31)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 95-109.

nitrosation n'implique pas le transfert du groupe C-nitrosé, on a suggéré deux mécanismes éventuels⁹⁷.

On s'est servi d'acide sulfamique pour interrompre la nitrosation au moment voulu en détruisant l'excédent de nitrite. L'effet inhibiteur manifesté par les phénols comme le catéchol a été expliqué par une consommation de nitrite lors d'un processus d'oxydation. Mais on a effectué des expériences à l'aide d'alcali pour arrêter la réaction, et dans ces conditions la production de NDEA s'est trouvée considérablement accrue en présence de catéchol ou d'hydroquinone et d'acide gallique, caféique, férulique ou chlorogénique. Le tableau 15 montre l'effet obtenu avec le catéchol. De toute évidence, la quantité de NDEA formée avant l'addition d'alcali dépend de la durée de la réaction, atteignant un maximum au bout de 15 à 20 minutes et décroissant par la suite (données horizontales). La concentration de NDEA dépend aussi de la durée de la réaction avec l'alcali (données verticales).

Tableau 15. Effet de l'alcali sur la formation de *N*-nitrosodiéthylamine (NDEA) en présence de catéchol

	(NDEA) × 10 ⁻⁵ $\frac{\text{mol}}{\text{l}}$				
	Temps de réaction (min) (Réactifs: amine/nitrite/catéchol)				
	5	10	15	20	30
Témoin (catéchol absent)	1	1,98	2,99	3,96	5,90
Temps de réaction après l'addition d'alcali (min)					
0	0,68	1,24	1,68	2,10	—
1	14,31	25,60	31,25	28,62	13,55
3	30,19	—	53,54	41,58	14,24
20	35,20	52,98	49,81	63,35	53,27

Conditions de réaction: Température: 37° C
Milieu aqueux: pH 3,85
[DEA, HCl] 0,5 M
[NaNO₂] 0,016 M
Catéchol 0 ou 0,004 M

On a procédé à une expérience au cours de laquelle catéchol, nitrite et tampon ont été mélangés et la solution, au pH 4, échantillonnée par intervalles. Chaque échantillon a été rendu alcalin et l'on a ensuite ajouté du chlorure de diéthylamine pour obtenir un pH final de 11. Là encore, il y a eu formation de NDEA dans le milieu alcalin. A ce stade, les données ne permettent pas d'expliquer la formation de NDEA en milieu alcalin.

Les expériences effectuées à l'aide d'hydroquinone et de quinone conduisent à penser qu'un produit intermédiaire, formé par réaction entre l'hydroquinone et l'acide nitreux, peut réagir lui-même avec l'amine secondaire en milieu alcalin et former la nitrosamine; il est, en outre, improbable que cette opération s'effectue par l'oxydation attendue en quinone. Quel que soit le mécanisme, il importe de se souvenir qu'en présence de certains phénols naturels, comme les acides férulique, caféique et chlorogénique, l'addition d'alcali en cours d'analyse pourrait entraîner une formation de nitrosamines par artefact en présence de précurseurs nitrosables.

⁹⁷ Walker, E. A., Pignatelli, B. & Friesen, M. (1980) (soumis pour publication).

- c) *N-Nitrosamines dans le suc gastrique, le sang et l'urine: relations avec le cancer gastrique et les lésions précancéreuses* (M. E. A. Walker, M. H. Ohshima, Mme B. Pignatelli, D^r M. Castegnaro et Mlle M. C. Bourgade; avec le concours du D^r N. Muñoz, Division de l'Epidémiologie et de la Biostatistique, du Professeur M. Crespi, Institut Regina Elena, Rome, et du D^r C. L. Walters, British Food Manufacturing Industries Research Association, Leatherhead, Royaume-Uni)

L'étude pilote sur la teneur en nitrosamines volatiles des sucs gastriques de malades atteints de gastrite atrophique chronique⁹⁸ s'est poursuivie. L'évaluation actuelle des résultats semble faire apparaître que la formation de *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA) est plus importante chez les malades que chez les témoins (voir également la section 3.5 du rapport de la Division de l'Epidémiologie et de la Biostatistique).

Il n'a pas été décelé de *N*-nitrosamines dans les échantillons de sang et les concentrations observées dans les urines étaient très variables, tant chez les malades que chez les témoins.

- d) *Nitrosamines dans les urines: relations avec la néphropathie et le cancer de la vessie* (D^r M. Castegnaro et Mlle M. C. Bourgade, avec le concours du D^r I. N. Chernozemsky, Centre national d'Oncologie, Sofia)

Vingt-deux échantillons d'urine de malades atteints de néphropathie et de témoins en bonne santé ont fait l'objet d'une analyse pour le dosage des nitrosamines volatiles. On a détecté plusieurs nitrosamines à des concentrations atteignant 270 ng/l; les teneurs étaient cependant très variables dans les deux groupes et il n'a pas été établi de relation entre la maladie et les concentrations de nitrosamines.

- e) *Méthodes de stabilisation des composés N-nitrosés dans les liquides biologiques* (avec le concours du D^r G. Eisenbrand, du D^r B. Spiegelhalder et du D^r R. Preussmann, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Institut de Toxicologie et de Chimiothérapie, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne)

Les méthodes de conservation des liquides organiques à analyser pour le dosage du nitrite et des composés *N*-nitrosés ont été perfectionnées. Des échantillons d'urine enrichis de nitrite de sodium (140 ppm = 2×10^{-3} M), de nitrite de sodium et de morpholine (90 ppm = 10^{-3} M, exempt de *N*-nitrosomorpholine) ou de *N*-nitrosomorpholine (NMOR) seulement (40 ppb) ont été soumis à l'action de divers agents conservateurs: acide ascorbique, acide amidosulfonique, azide de sodium et hydrate de sodium. On a ajusté au pH 4 tous les mélanges d'épreuve, sauf ceux ayant reçu de l'hydrate de sodium, afin d'obtenir des conditions de réaction comparables. Tous les échantillons ont également reçu une dose de 20 mg/l de merthiolate (Thiomersal, [*ortho*-carboxyphényl]-thio]-éthylmercure).

On a analysé les échantillons par des méthodes classiques (deux à trois dosages parallèles) soit immédiatement après le mélange, soit après cinq jours de stockage à 37°C. Le tableau 16 résume les résultats de ces investigations. Aucun des échantillons d'urine enrichis de nitrite seulement ne présentait des indices de nitrosamine, quelles que fussent les conditions de conservation et de

⁹⁸ Centre international de Recherche sur le Cancer (1979) *Rapport annuel, 1979*, Lyon, pp. 62-63.

stockage. On peut en conclure que ni l'acide ascorbique, ni l'acide amidosulfonique ne sont des agents conservateurs satisfaisants, mais que l'azide de sodium ($\geq 10^{-2}$ M) et l'hydrate de sodium (10^{-1} M) inhibent efficacement la formation de nitrosamines. Ce sont également de bons stabilisants des nitrosamines contenues dans les urines.

Tableau 16. Concentrations de *N*-nitrosomorpholine détectées ($\mu\text{g/l}$) dans diverses conditions de conservation d'échantillons d'urine enrichis de nitrite de sodium (140 mg/l) et de morpholine (90 mg/l)

Durée de l'expérience (jours)	Type d'agent conservateur	Concentration de l'agent conservateur (M)					
		0	5×10^{-3}	10^{-2}	5×10^{-2}	10^{-1}	1
0	Néant	4					
5	Néant	600					
0	Acide ascorbique			5-7	5-7		26
5	Acide ascorbique			118	64	33	26
0	Acide amidosulfonique			319	9	15	5
5	Acide amidosulfonique			809	119	54	6
0	Azide de sodium	4		ND ^a	ND	ND	ND
5	Azide de sodium	14		ND	ND	ND	ND

^a ND - non détectée

L'hydrate de sodium présente cependant l'inconvénient de décomposer les nitrosamides qui peuvent exister. L'emploi d'azide de sodium a donc été examiné pour stabiliser l'urine contenant des nitrosamides. On a eu recours à des concentrations identiques de nitrite, et de la bis(chloro-2 éthyl)-1,3 urée a été ajoutée à l'urine et tamponnée au pH 4 en tant qu'urée facilement nitrosable à la concentration de 10^{-3} M (185 ppm). On a ajouté de la bis(chloro-2 éthyl)-1,3 nitroso-1 urée (BCNU) (10 ppm) pour tester la stabilité de cette nitroso-urée relativement instable dans les conditions choisies. La (chloro-2 éthyl)-1 cyclohexyl-3 nitroso-1 urée (CCNU) a servi d'étalon interne. Les échantillons ont été analysés, après extraction au dichlorométhane, par chromatographie liquide à haute performance (avec détection ultraviolette) à l'aide d'hexane/éthanol (98 + 2) sur gel de silice. On a effectué les analyses soit immédiatement après le mélange, soit après cinq jours de stockage à -30°C .

En l'absence d'azide de sodium, 700 ppb de BCNU s'étaient formées après cinq jours de stockage. En présence d'azide de sodium, la formation de nitroso-urée était totalement inhibée. Après cinq jours à -30°C , les rendements d'extraction de la BCNU et de la CCNU ajoutées s'établissaient à 81 et 95% respectivement. A 37°C , 85% de la CCNU, mais seulement 8% de la BCNU, étaient récupérés après une durée d'incubation d'un jour seulement.

Ces résultats montrent qu'on peut utiliser l'azide de sodium (10^{-2} M) pour la conservation des liquides organiques à analyser aux fins de dosage des composés *N*-nitrosés. A cette concentration, il n'inhibe pas seulement la formation par artéfact mais maintient aussi la stabilité des composés *N*-nitrosés qui peuvent exister. Lorsque le stockage à basse température n'est pas possible, seules les nitrosamines ont une stabilité suffisante pour être analysées. Les *N*-nitrosamides du type utilisé dans ces recherches ne peuvent être détectés qu'en cas de stockage à basse température.

4.4 Analyse de cancérrogènes dans des échantillons environnementaux

On s'emploie à rechercher les composés *N*-nitrosés exogènes dans des échantillons environnementaux afin d'obtenir des données pouvant être utilisées, en liaison avec les études épidémiologiques, pour déterminer les facteurs étiologiques intervenant en cancérogenèse humaine.

a) *Analyse des N-nitrosamines dans des extraits d'aliments recueillis au Transkei* (M. E. A. Walker et D^r M. Castegnaro, avec le concours du D^r J. Nunn et du D^r S. J. Van Rensburg)

Des extraits d'aliments recueillis au Transkei pour une étude sur le cancer œsophagien ont été analysés au Centre par chromatographie gazeuse—analyse d'énergie thermique. Sur les 204 extraits analysés, 114 se sont révélés contenir des nitrosamines. Les plus fréquemment observées (tableau 17) étaient la *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA), la *N*-nitrosodiéthylamine (NDEA), la *N*-nitrosodipropylamine (NDPA) et un composé inconnu dont le temps de rétention était légèrement supérieur à celui de la NDEA. On a provisoirement identifié ce dernier composé (X), en se fondant sur le temps de rétention et l'oxydation en nitramine, comme étant la *N*-nitrosométhylpropylamine. Les autres nitrosamines décelées dans quelques échantillons étaient les suivants: la *N*-nitrosodibutylamine (NDBA), la *N*-nitrosométhylpentylamine (NMPA), la *N*-nitrosopipéridine (NPIP), la *N*-nitrosopyrrolidine (NPYR) et un composé (Y) ayant un temps de rétention légèrement plus long que celui de la NDPA. Ce dernier composé a été provisoirement identifié, sur la base du temps de rétention et de l'oxydation en nitramine, comme étant la *N*-nitrosométhylbutylamine⁹⁹.

Ces résultats font présentement l'objet d'une évaluation en fonction des caractéristiques alimentaires et de l'incidence du cancer.

Tableau 17. *N*-Nitrosamines dans des extraits d'échantillons d'aliments recueillis au Transkei

<i>N</i> -Nitrosamine détectée ^a	Nombre d'échantillons positifs	Concentration maximale (ng/échantillon)	Concentration minimale (ng/échantillon)
NDMA	107	1075	≤ 0,2
NDEA	78	1760	≤ 0,2
NDPA	32	319	≤ 0,2
NDBA	11	78	3,3
NMPA	4	12,5	1
NPIP	7	85	0,7
NPYR	1	2,9	
X	49	483 ^b	≤ 0,2
Y	16	680 ^c	≤ 0,2

^a Les abréviations sont expliquées dans le texte

^b Calculée sous forme de NDEA

^c Calculée sous forme de NDPA

⁹⁹ Walker, E. A. & Castegnaro, M. (1980) *J. Chromatogr.*, **187**, 229–231.

- b) *Analyse des nitrosamines dans les aliments pour animaux* (D^r M. Castegnaro et Mlle M. C. Bourgade, avec le concours du D^r B. Teichmann, Académie des Sciences de la République démocratique allemande, Berlin)

En liaison avec les expériences étudiant l'action conjointe de faibles doses de cancérigènes chimiques sur l'animal, on a analysé des échantillons d'aliments pour animaux, recueillis chaque mois, pour en déterminer la teneur en nitrosamines et l'hétérogénéité. La NDMA (2,5–71 µg/kg) et la NPYR (0,5–15 µg/kg) ont été détectées dans tous les échantillons, et l'on a décelé d'autres nitrosamines à la concentration de µg/kg. Les variations de la teneur en nitrosamines, comme le montre l'analyse des différentes boulettes, ne dépassent jamais le rapport de 1 à 4 au sein d'un même lot.

- c) *Analyse des nitrosamines dans le condensat de fumée de tabac* (D^r M. Castegnaro; avec le concours du Professeur R. Truhaut, Faculté de Pharmacie, Université de Paris, Paris)

Le recours à une méthode de purification décrite par Walker *et al.*¹⁰⁰ s'est révélé satisfaisant pour purifier le condensat de fumée de tabac. Mais on s'est heurté à certains problèmes de reproductibilité; les échantillons ont donc été purifiés par lavage au *n*-pentane avant l'extraction au dichlorométhane.

- d) *Analyse des nitrosamines dans les malts* (D^r M. Castegnaro et Mme I. Brouet, avec le concours du Professeur R. Scriban, Ecole nationale supérieure des Industries agricoles et alimentaires, Douai, France, et le soutien de la Chambre syndicale de la Malterie française, Paris)

Cette étude¹⁰¹ a pour but de déterminer les facteurs qui influencent la formation de nitrosamines au cours de la fabrication du malt, et donc de fournir les moyens de réduire les concentrations de nitrosamines dans le malt et dans ses produits, la bière en particulier. On a évalué l'importance des facteurs ci-après: variété d'orge; type de touraille; type de ventilation; mode de chauffage; mode d'alimentation; type de brûleur; consommation de combustible; situation géographique de l'usine; épaisseur de la couche de malt; humidité avant le touraillage; température d'attaque pour le touraillage; température de séchage; durée du séchage; durée du grillage; soufrage (quantité de soufre, moment du début du soufrage, durée du soufrage); protéines totales; protéines solubles; humidité après le touraillage; teneur en polyphénols; teneur en azote α -aminé; coloration du malt après le touraillage.

Dans plus de 400 échantillons pour lesquels les paramètres ci-dessus ont été déterminés, on a recherché la présence de nitrosamines volatiles. Un autre groupe a été étudié aux fins d'analyse des effets du soufrage accru. L'évaluation statistique des résultats préliminaires a indiqué que les facteurs ci-après exerçaient une influence sensible:

- i) Il existe une corrélation positive entre le rapport protéines solubles/protéines totales (indice Kolback) et la teneur du malt en NDMA, et une corrélation négative entre ce rapport et la concentration d'azote α -aminé.

¹⁰⁰ Walker, E. A., Castegnaro, M. & Pignatelli, B. (1975) *Analyst*, **100**, 817–821.

¹⁰¹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1979) *Rapport annuel*, 1979, Lyon, p. 70.

ii) Les concentrations de NDMA obtenues sont plus faibles lorsqu'on a recours au chauffage indirect, comparativement au chauffage direct, en raison, croit-on, du contact direct entre les oxydes d'azote du gaz de combustion et le malt. Il peut cependant y avoir formation de NDMA avec le chauffage indirect en cas de pollution de l'environnement par les oxydes d'azote.

iii) Les tourailles à deux plateaux avec faible charge tendent à occasionner de plus fortes concentrations de nitrosamines que les tourailles à plateau unique avec forte charge. Le soufrage (en d'autres termes, l'adjonction d'anhydride sulfureux au gaz de combustion par combustion de soufre) réduit considérablement la formation de nitrosamines. Les quantités optimales de soufre se situent entre 200 et 300 g par tonne d'orge.

iv) La formation de nitrosamines est directement liée au type de combustible utilisé pour le chauffage, les concentrations les plus fortes étant obtenues avec le gaz. L'évaluation finale des résultats est en cours.

On a également entrepris une étude de portée limitée pour évaluer la relation entre la teneur en nitrosamines du malt et de la bière issue de ce malt. Le rapport moyen des concentrations de nitrosamines, bien qu'il dépende de la technique utilisée, semble être de 1 (bière) à 10 (malt).

L'addition de polyphénols avant la pasteurisation de la bière et le vieillissement ne s'est pas avérée modifier sensiblement la concentration des nitrosamines.

4.5 Destruction des déchets cancérigènes de laboratoire et sécurité de manipulation des cancérigènes (D^r M. Castegnaro et M. E. A. Walker)

L'exécution de ce programme comporte les activités suivantes:

- a) collecte des données existantes sur les techniques de dégradation et la chimie des cancérigènes;
- b) évaluation critique de cette bibliographie et préparation d'une monographie exposant les méthodes proposées;
- c) évaluation au laboratoire des méthodes proposées et, si besoin est, élaboration de méthodes nouvelles;
- d) mise en œuvre d'études collectives pour déterminer l'efficacité des méthodes;
- e) examen critique du document, par un groupe d'experts, avant sa publication définitive par le Centre.

a) Collecte des données (M. H. Baxter, Londres)

Ont été extraites de la littérature les données concernant les composés suivants: hydrocarbures aromatiques polycycliques, nitrosamines, nitrosamides, chloro-éthers, dérivés de l'aminofluorène, biphényles polychlorés, hydrazines, chlorure de vinyle, aflatoxines. On a rassemblé plus de 1500 articles, le plus souvent manuellement, les recherches par ordinateur s'étant révélées inadéquates.

b) Evaluation de la bibliographie et préparation de monographies

i) Un projet de monographie sur la décontamination des déchets contaminés par les aflatoxines a été préparé. On y trouve cinq méthodes, rédigées selon la présentation ISO, qui ont été évaluées au laboratoire. Ce document sera achevé lorsqu'on connaîtra les résultats d'une étude collective à laquelle participent sept laboratoires nationaux.

ii) On a préparé un document intermédiaire sur la contamination des déchets susceptibles d'être contaminés par sept nitrosamines volatiles. Quatre méthodes ont été évaluées et sont actuellement rédigées selon la présentation ISO.

iii) Un document intermédiaire sur la décontamination des déchets contaminés par les nitrosamides a été préparé.

iv) Un document sur les hydrocarbures aromatiques polycycliques est en cours d'évaluation.

c) *Evaluation et élaboration de méthodes*

- i) Aflatoxines (D^r M. Castegnaro, Mlle J. Michelon, M. C. Malaveille, Mme A. Hautefeuille, avec le concours du D^r P. L. Schuller et du D^r V. Van Egmond, Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas)

Le Centre a étudié sept méthodes pour la décontamination des déchets contaminés par les aflatoxines. Deux techniques antérieurement proposées (traitement à la soude caustique et traitement au carbonate de sodium) et qui aboutissent à une formation réversible d'aflatoxines après neutralisation, ont été rejetées. Une autre technique (traitement par des solutions d'hypochlorite de sodium) a provoqué la formation de la dichloro-2,3 aflatoxine B₁ cancérigène; on l'a donc modifiée par un traitement ultérieur à l'acétone¹⁰². Elle a été adaptée pour traiter les matières en réserve; les solutions dans l'eau, les lipides et les solvants organiques; les résidus des boîtes de Pétri; la verrerie; les vêtements protecteurs; les liquides répandus; et les plaques de chromatographie en couche mince. Les quatre autres méthodes, qui sont énumérées ci-dessous, se sont avérées satisfaisantes et réduisaient les aflatoxines de plus de 99%:

- traitement à la chaux des carcasses animales
- oxydation au permanganate de potassium des réserves de solutions dans l'eau, les lipides et les solvants organiques
- ammoniation des litières animales
- traitement de la verrerie au dichromate

L'efficacité de ces procédés fait l'objet d'un examen, parallèlement à des épreuves de mutagénicité avec les souches de *Salmonella typhimurium*.

- ii) Nitrosamines (D^r M. Castegnaro et Mlle J. Michelon)

Le traitement à l'acide sulfurique concentré contenant du dichromate, couramment utilisé pour nettoyer la verrerie de laboratoire, ne s'est avéré satisfaisant qu'après un certain délai (une semaine). Mais si l'on rince la verrerie à cinq reprises avec une quantité suffisante des solvants appropriés, on réduit considérablement le degré de contamination, et le traitement ultérieur à l'acide sulfurique concentré contenant du dichromate peut n'être pas nécessaire, sauf dans les laboratoires qui effectuent des analyses de traces de l'ordre du nanogramme. Il importe de stocker les solvants de rinçage et de les traiter par les méthodes ci-après:

¹⁰² Castegnaro, M., Friesen, M., Michelon, J. & Walker, E. A. (1980) *J. Am. Ind. Hyg. Assoc.* (soumis pour publication).

— L'oxydation au moyen de permanganate de potassium en milieu acide s'est révélée potentiellement utile pour le traitement des solutions aqueuses. Les faibles concentrations de nitramines formées comme produits intermédiaires sont ensuite oxydées en produits non identifiés, dont il importe d'étudier la nature et les propriétés biologiques.

— La dénitrosation par l'acide bromhydrique a été normalisée pour les solutions dans le dichlorométhane. Contrairement aux données indiquées dans les publications, 90 minutes ont été nécessaires pour dénitroser la *N*-nitrosopyrrolidine de plus de 99,5% ; la littérature faisait état de 100% en 15 minutes. On a montré que l'eau et l'alcool inhibent la réaction de dénitrosation des sept nitrosamines étudiées. La nitrosopyrrolidine et la nitrosodiméthylamine étaient les plus fortement affectées.

— Un traitement «proposé» à l'hypochlorite de sodium s'est avéré inefficace.

— Les nitrosamines sont converties en sels d'oxonium non volatils et relativement stables par un traitement au tétrafluoroborate de triéthylxonium dans des solvants non hydrolytiques, comme le dichlorométhane, ce qui facilite l'élimination rapide du solvant par distillation. Aucune nitrosamine n'est récupérée après traitement du résidu sous reflux à la soude caustique concentrée, en raison probablement de la formation de nitrones. Sous réserve que le produit ne soit pas mutagène, on disposera là d'une technique commode pour manipuler les résidus de solvant contenant des nitrosamines, et le recyclage du solvant deviendrait possible.

iii) *Hydrocarbures aromatiques polycycliques* (avec le concours du D^r P. Chambon, Faculté de Pharmacie, Lyon, France, du D^r M. Coombs, Imperial Cancer Research Fund, Londres, et du Johnson Matthey Research Centre, Reading, Royaume-Uni)

Le D^r Chambon étudie présentement la destruction des hydrocarbures aromatiques polycycliques par biodégradation et photodégradation. Mais la biodégradation du benzo[*a*]pyrène par des souches bactériennes n'a, jusqu'ici, pas donné de résultats satisfaisants: la dégradation s'est avérée médiocrement reproductible et incomplète, variant de 15 à 75% sur une durée d'une semaine; la photodégradation par exposition directe à la lumière solaire du benzo[*a*]pyrène en suspension dans des solutions d'eau et de Tween 60 n'a pas non plus donné satisfaction.

En collaboration avec le Johnson Matthey Research Centre, le D^r M. Coombs a abordé une autre méthode qui utilise la pyrolyse catalytique. On a conçu à cette fin du matériel de laboratoire plus compact et moins coûteux que les incinérateurs et qui peut s'employer pour divers types de solutions.

d) *Mise en œuvre d'études collectives* (avec le concours du D^r P. L. Schuller et du D^r H. Van Egmond, Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas)

Une étude visant à évaluer les méthodes de décontamination des déchets contaminés par les aflatoxines est en cours, avec la participation de sept laboratoires des Etats-Unis d'Amérique, de France, des Pays-Bas et du Royaume-Uni.

e) *Sécurité de manipulation des aflatoxines et de leurs solutions* (D^r M. Castegnaro et Mlle J. Michelon, avec le concours du D^r P. L. Schuller et du D^r H. Van Egmond, Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas)

Les gants de caoutchouc n'offrent pas une barrière protectrice suffisante contre certains cancérogènes¹⁰³⁻¹⁰⁶; on a maintenant étudié leur efficacité pour empêcher un transfert de l'aflatoxine à partir de solutions de chloroforme et de diméthylsulfoxyde.

Les expériences ont été effectuées avec des solutions d'eau physiologique à 9 et 4% à l'intérieur d'un gant de latex et d'une solution de 2 mg/l d'aflatoxines dans le chloroforme à l'extérieur du gant. Au bout de 15 minutes, on a extrait l'eau physiologique au chloroforme et analysé l'extrait par chromatographie en couche mince. Les quatre aflatoxines, B₁, B₂, G₁ et G₂ étaient décelables. La vitesse de transfert augmentait avec la polarité, et la vitesse de diffusion s'établissait dans l'ordre suivant: G₂ > G₁ > B₂ > B₁. On a observé au cours de ces expériences, que la diffusion du chloroforme à travers les gants s'effectuait à une vitesse qui dépendait de leur épaisseur: les gants épais de jardinier assuraient une protection bien meilleure que les gants chirurgicaux.

Lors d'une autre expérience, un gant rempli d'une solution d'aflatoxine B₁ dans le chloroforme a été mis en suspension dans un becher ne contenant que du chloroforme. On a ensuite analysé périodiquement le chloroforme dans le becher. Une diffusion rapide de l'aflatoxine à travers le gant a été observée, jusqu'à l'établissement d'une concentration d'équilibre.

Lors d'une expérience analogue utilisant comme solvant du diméthylsulfoxyde, aucune des aflatoxines ne s'est avérée pénétrer les gants.

Les résultats de ces expériences soulignent la nécessité de prendre des précautions lorsqu'on manipule des solutions d'aflatoxine et ils montrent qu'il convient d'ôter les gants immédiatement après un contact avec le solvant.

4.6 Métabolisme des cancérogènes dans des tissus humains et d'animal d'expérience: différences entre individus, espèces et souches

Pour que la plupart des cancérogènes chimiques auxquels l'homme est exposé puissent exercer leurs effets biologiques adverses, il est indispensable qu'ils soient métaboliquement activés par des enzymes dans l'organisme. Les variations de ces processus enzymatiques dans la population humaine peuvent contribuer à créer des différences de sensibilité au développement du cancer chez des individus exposés à la même concentration d'un cancérogène chimique. Aussi est-il intéressant d'étudier les différences qualitatives et quantitatives, entre individus, d'activation et de détoxification métabolique des cancérogènes. En incluant des animaux d'expérience dans ces études comparatives, on devrait pouvoir plus aisément extrapoler à partir des données de l'expérimentation animale.

¹⁰³ Walker, E. A., Castegnaro, M., Garren, L. & Pignatelli, B. (1978) In: Walker, E. A., Castegnaro, M., Griçute, L. & Lyle, R. E., eds, *Environmental Aspects of N-nitroso Compounds (CIRC, Publication scientifique N° 19)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 535-543.

¹⁰⁴ Sansone, E. B. & Tewari, Y. B. (1978a) In: Walker, E. A., Castegnaro, M., Griçute, L. & Lyle, R. E., eds, *Environmental Aspects of N-Nitroso Compounds (CIRC, Publication scientifique N° 19)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 517-529.

¹⁰⁵ Sansone, E. B. & Tewari, Y. B. (1978b) *J. Am. ind. Hyg. Assoc.*, 39, 169-174.

¹⁰⁶ Gough, T. A., Webbs, K. S. & McPhail, M. F. (1978) In: Walker, E. A., Castegnaro, M., Griçute, L. & Lyle, R. E., eds, *Environmental Aspects of N-Nitroso Compounds (CIRC, Publication scientifique N° 19)*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 531-534.

- a) *Etudes sur le métabolisme par oxydation du benzo[a]pyrène (BP) dans des échantillons pulmonaires chirurgicaux, normaux ou tumoraux, de malades atteints de cancer du poumon* (Mme N. Sabadie, avec le concours du D^r R. Saracci, Surveillance des Aspects de l'Environnement liés au Cancer humain, Epidémiologie analytique, CIRC, du D^r H. B. Richter-Reichhelm et du Professeur U. Mohr, Ecole de Médecine de Hanovre, Département de Pathologie expérimentale, Hanovre, République fédérale d'Allemagne)

Cette étude¹⁰⁷ a pour but de déterminer les variations entre individus du métabolisme des cancérigènes par le système de la mono-oxygénase microsomique pulmonaire — éventuel facteur de risque inhérent à l'hôte en cancérogenèse humaine¹⁰⁸. Les études biochimiques d'échantillons chirurgicaux de 105 malades sont maintenant achevées.

Le métabolisme par oxydation du BP a été étudié dans des échantillons pulmonaires chirurgicaux (fractions surnageantes à 12 000 g) prélevés sur des malades atteints de cancer du poumon et qui avaient subi une résection. On a déterminé l'activité d'aryl hydrocarbure hydroxylase (AHH; BP-hydroxylase) dans des conditions de production linéaire des métabolites phénoliques (durée d'incubation, concentration des protéines et du substrat), et dans des échantillons de tissu pulmonaire normal et tumoral du même malade. Le K_M apparent de l'enzyme pulmonaire ($1-2,5 \times 10^{-5}$ M) était identique dans les tissus tumoral et normal, et il n'était égal qu'à un dixième de celui signalé pour le foie humain. L'analyse par chromatographie liquide à haute pression des métabolites du BP extractibles à l'acétate d'éthyle et résultant de ces épreuves a permis d'identifier les hydroxy-3 et -9 BP, les 7,8-, 9,10- et 4,5-diols du BP et trois quinones du BP (tableau 18). Les proportions relatives de ces métabolites étaient très analogues à celles observées dans les tissus pulmonaires de rats traités à l'Aroclor; exceptionnellement, la formation du 9,10-diol du BP était proportionnellement plus forte en présence de fractions pulmonaires humaines (tableau 18).

Tableau 18. Analyse par chromatographie liquide à haute pression des métabolites du benzo[a]pyrène (BP) dans le tissu pulmonaire normal de six malades atteints de cancer du poumon et dans le poumon de rat

Métabolite du BP	OD ₂₅₄ × 10 ²			
	Poumon humain		Poumon murin	
	Valeurs extrêmes	Moyenne	Induction ^a	Sans induction
3' HO-BP	4-30,8	13,9	67,5	12,5
9 HO-BP	0-15,4	7,2	40,5	9,6
Quinones	2,4-48,4	20,0	81,0	35,0
7,8-Diol	2-6,8	4,3	18,2	2,5
4,5-Diol	0-3,6	2,1	9,0	1,8
9,10-Diol	2,7-34	11,9	38,7	2,6
Métabolites polaires	3,6-23	10,0	ND ^b	ND

^a Avec Aroclor 1254

^b ND, non détectés

¹⁰⁷ Centre international de Recherche sur le Cancer (1979) *Rapport annuel, 1979*, Lyon, p. 114.

¹⁰⁸ Bartsch, H., Sabadie, N., Malaveille, C., Camus, A.-M. & Richter-Reichhelm, H. B. (1979) In: Birch, G. M., eds, *Advances in Medical Oncology, Research and Education*, Vol. 3, Oxford, Pergamon, pp. 179-187.

La variation interindividuelle de l'activité d'AHH s'est avérée dépasser le rapport de 1 à 20 dans les préparations de tissu pulmonaire normal de ces 105 malades; la formation d'hydroxy-3 BP et de 9,10-diol dans le tissu pulmonaire de six malades variait dans le rapport de 1 à 7 et de 1 à 13, respectivement (tableau 18). Il existait une nette corrélation entre la quantité totale d'hydroxy-3 BP et hydroxy-9 BP formée et la quantité totale de 7,8-, 9,10- et 4,5-diols du BP formée dans le même échantillon de tissu pulmonaire ($r = 0,83$; $P < 0,05$; $n = 6$) (tableau 19). La distribution de fréquence de l'activité d'AHH pulmonaire chez 95 hommes et 10 femmes atteints de cancer du poumon était,

Tableau 19. Etudes de corrélation sur les quantités de métabolites du benzo[a]pyrène (BP) formées dans les fractions de tissu pulmonaire normal de six malades atteints de cancer du poumon, mesurées par des techniques de séparation en chromatographie liquide à haute pression

3-HO-BP vs ^a BP-7,8-diol	$r = 0,81$; $P < 0,05$
3-HO-BP vs BP-9,10-diols	$r = 0,80$; $P < 0,1$
3-HO-BP vs BP-7,8-, 9,10- & 4,5-diols	$r = 0,87$, $P < 0,05$
3- & 9 HO-BP vs 7,8-, 9,10- & 4,5-diols	$r = 0,83$; $P < 0,05$

^a vs: par rapport à

dans les tissus normal et tumoral, compatible avec une distribution unimodale de l'activité enzymatique. Pour 43 malades présentant un épithélioma malpighien, la distribution était également unimodale. Chez ces derniers, on notait une corrélation négative entre l'activité d'AHH dans le tissu tumoral et le nombre de cigarettes fumées par jour préalablement à l'intervention chirurgicale:

$$\log \frac{\text{AHH (tumeur)}}{\text{AHH (tissu normal)}} \quad \text{par rapport à la consommation de cigarettes:}$$

$$(r = -0,18; P < 0,10; n = 43)$$

- b) *Etude sur l'inductibilité de l'AHH et la sensibilité individuelle aux effets toxiques de la fumée de cigarette* (Département de Pharmacologie, Université d'Oulu, Oulu, Finlande (RA/79/002))

Directeur des recherches: D^r O. Pelkonen

L'usage de la cigarette est un facteur essentiel dans un grand nombre de maladies humaines. Une proportion considérable de la population est exposée à la fumée dans le sein maternel; mais l'évaluation de cette exposition est incertaine. La sensibilité à déterminisme génétique n'a, par ailleurs, fait l'objet jusqu'ici d'aucune recherche. Le projet actuel a un double but¹⁰⁹: 1) en mesurant des paramètres enzymatiques placentaires (comme l'activité d'AHH), trouver un indice sûr de l'exposition réelle du fœtus à la fumée de cigarette; et 2) en mesurant l'inductibilité de l'AHH

¹⁰⁹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1979) *Rapport annuel, 1979*, Lyon, p. 116.

dans les lymphocytes périphériques de sang de cordon ombilical, de sang maternel et dans les cellules placentaires, déterminer une réactivité à déterminisme génétique de l'individu aux constituants de la fumée de cigarette.

Lors d'une étude, maintenant achevée, on a exposé à la fumée de cigarette des souris gravides de souches sensible (C57BL/6) ou non sensible (DBA/2) aux hydrocarbures aromatiques polycycliques, puis étudié leurs descendants. Les fœtus des mères exposées à la fumée de cigarette étaient plus petits que ceux des mères témoins. La diminution de poids à la naissance s'avérait plus forte (bien que non statistiquement significative) chez les souris sensibles que chez les animaux non sensibles. Par des expériences rétrocroisées (B6D2 × D2), on a mis en évidence que la mesure de l'activité placentaire d'AHH permettait de différencier les animaux sensibles des animaux non sensibles. Ces expériences ont également montré que l'inductibilité, contrôlée par le locus *Ah*, de l'activité d'AHH ne jouait pas de rôle dans la sensibilité des fœtus à la fumée de cigarette. Néanmoins, la fumée de cigarette induisait une activité placentaire d'AHH chez les animaux sensibles¹¹⁰.

Lors d'une autre enquête chez l'homme, on a étudié l'activité d'AHH dans les placentas de quelque 250 mères, fumeuses et non fumeuses¹¹¹. Les enfants des mères qui avaient présenté une activité élevée d'AHH pesaient quelque 400 g de moins et mesuraient plus d'un centimètre de moins que ceux des mères non fumeuses, alors que ceux qui étaient issus de grossesses AHH-négatives (malgré le nombre semblable de cigarettes fumées chaque jour) avaient la même taille que ceux des mères non fumeuses. L'activité placentaire d'AHH semble donc constituer une sorte d'indice de la sensibilité aux effets induits par la fumée de cigarette; mais on ignore si elle est liée à l'environnement (exposition réelle) ou au patrimoine génétique.

Une autre étude, sur des mères fumeuses, a eu pour but de comparer l'inductibilité de l'AHH dans les lymphocytes de sang de cordon ombilical et maternel à l'activité placentaire d'AHH. Les résultats préliminaires font apparaître une corrélation statistiquement significative entre l'inductibilité de l'AHH dans les lymphocytes de sang de cordon ombilical et l'activité placentaire d'AHH, mais on ne constate pas de corrélation entre l'inductibilité de l'AHH dans les lymphocytes maternels et l'activité placentaire d'AHH. Cette observation semble corroborer l'hypothèse selon laquelle le placenta et le sang de cordon ombilical (en d'autres termes, le fœtus) ont un patrimoine génétique commun, avec une régulation commune de l'inductibilité de l'AHH¹¹².

On peut déterminer la véritable exposition à la fumée de cigarette par deux épreuves qui mesurent: 1) la concentration de thiocyanate dans le sérum et/ou l'urine; et 2) l'excrétion urinaire de nicotine/cotinine.

Les résultats préliminaires indiquent que la première épreuve permet de différencier très utilement les sujets fumeurs des non fumeurs, alors que la deuxième peut servir à mesurer le degré d'exposition. Des études sont en cours sur la corrélation entre l'activité placentaire d'AHH et les concentrations de thiocyanate chez les fumeuses.

¹¹⁰ Vahakangas, H., Hirn, M. & Pelkonen, O. (1979) In: *Abstracts of the XVI Scandinavian Congress of Physiology and Pharmacology*, p. 83.

¹¹¹ Pelkonen, O., Karki, N. T., Koivisto, M., Tuimala, R. & Kauppila, A. (1979) *Toxicol. Lett.*, 3, 331-335.

¹¹² Pelkonen, O. & Karki, N. T. (1980) (en préparation).

- c) *Interdépendance entre le temps de demi-transformation de l'antipyrine, les activités d'oxydase hépatique de fonction mixte et la mutagenicité à médiation de microsome hépatique* (M. C. Malaveille, Mme A. Hautefeuille et Mme G. Brun; avec le concours du Professeur M. R. Roberfroid, Laboratoire de Biotoxicologie, Université catholique de Louvain, Bruxelles 1200, Belgique) (RA/78/002)

On a établi une corrélation négative entre le temps de demi-transformation de l'antipyrine dans le sérum et l'activité d'AHH hépatique, enzyme qui joue un rôle essentiel dans le métabolisme des hydrocarbures aromatiques polycycliques et d'autres cancérogènes. La mesure de ce paramètre *in vivo* pourrait donc permettre de tester la capacité individuelle d'activation métabolique de sujets humains.

Les recherches actuelles visent à mettre en corrélation le temps de demi-transformation de l'antipyrine dans le sérum murin, mesuré par dosage radio-immunologique selon Chang *et al.*¹¹³, avec l'activité microsomique hépatique de la benzo[*a*]pyrène hydroxylase, mesurée par l'épreuve de spectrofluorométrie de Dehnen *et al.*¹¹⁴, ou de l'arylamide *N*-hydroxylase par la méthode de chromatographie gaz/liquide de Razzouk¹¹⁵, ainsi qu'avec la mutagenicité à médiation de microsome hépatique des aflatoxines B₁, du benzo[*a*]pyrène-dihydro-7,8-diol, de la *N*-nitrosomorpholine et de l'acétylamino-2 fluorène dans l'épreuve *Salmonella* microsome. Des souris B6 et D2 ont été traitées par des inducteurs (phénobarbital, pregnénolone 16 *α*-carbonitrile, benzo-5,6 flavone, méthylcholanthrène) ou des inhibiteurs (benzo-7,8 flavone, amino-acétronitrile, disulfirame) des oxydases de fonction mixte. Des groupes de souris ont également reçu de l'éthanol (3% dans l'eau de boisson) pendant 12 ou 20 jours. Les résultats font apparaître une bonne corrélation entre le temps de demi-transformation de l'antipyrine et l'activité d'enzyme microsomique hépatique; mais il n'existait aucune corrélation simple de ce genre pour toutes les substances soumises aux épreuves de mutagenicité à médiation enzymatique.

4.7 Formation enzymatique de produits intermédiaires réactifs, structure et effets biologiques de leurs produits d'addition à l'ADN

Les divers effets biologiques adverses de maints cancérogènes — altérations génétiques et toxiques ou cancérogénèse notamment — ont été associés à la production de métabolites réactifs finals et à leurs liaisons ultérieures par covalence aux macromolécules cellulaires contrôlant l'information. Les propriétés physico-chimiques des métabolites finals, leur électrophilie, leur temps de demi-transformation et le compartiment cellulaire où ils sont engendrés, sont donc des paramètres qui influent sur les réactions avec les constituants cellulaires et modifient, de ce fait, les effets biologiques du composé initial. Ce programme a pour objet de caractériser les métabolites réactifs finals des composés mutagènes et cancérogènes qui n'ont pas encore été étudiés en détail, de caractériser leurs produits de liaison à l'ADN et d'étudier leurs conséquences biologiques, comme la mutagenèse et la réparation de l'ADN.

¹¹³ Chang, R. L., Wood, A. W., Dixon, W. R., Conney, A. H., Anderson, K. E., Eiseman, J. & Alvares, A. P. (1976) *Clin. Pharmacol. Ther.*, **20**, 219-226.

¹¹⁴ Dehnen, W., Tomingas, R. & Roos, J. (1973) *Anal. Biochem.*, **53**, 373-383.

¹¹⁵ Razzouk, C., Lhoest, G., Roberfroid, M. & Mercier, M. (1977) *Biochem. J.*, **83**, 194-203.

- a) *Etudes sur les propriétés génératrices d'erreurs de codage de la N⁶-éthéno-1 adénine (εA) et de la N⁴-éthéno-3 cytosine (εC), deux produits d'addition à l'ADN formés par les métabolites du chlorure de vinyle* (M. A. Barbin; avec le concours du D^r M. Radman et du D^r P. Lecomte, Laboratoire de Biophysique et de Radiobiologie, Université libre de Bruxelles, Rhode St. Genèse, Belgique, du D^r E. Huberman, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN, Etats-Unis d'Amérique, et du D^r A. Croisy, Institut de Chimie des Substances naturelles, Gif-sur-Yvette, France)

La N⁶-éthéno-1 adénine (εA), la N⁴-éthéno-3 cytosine (εC) et la N²-éthéno-1 guanine sont des bases d'acide nucléique modifiées qui comportent un noyau additionnel d'imidazol entre l'exo-azote et un endo-azote adjacent. Ce type de lésion est provoqué par le chlorure de vinyle¹¹⁶⁻¹¹⁸ et par les métabolites du bromure de vinyle¹¹⁹. Le glycidaldéhyde¹²⁰ et les halo-éthylnitroso-urées^{121, 122} forment des dérivés structurellement apparentés.

Les effets biologiques du chlorure de vinyle, substance reconnue comme cancérigène pour l'homme et l'animal¹²³, semblent dépendre de sa conversion, par des mono-oxygénases microsomiques à cytochrome-P450, en oxyde de chloréthylène¹¹⁶ et en métabolites cancérigènes¹²⁴ qui peuvent se transposer en chloracétaldéhyde. L'oxyde de chloréthylène et le chloracétaldéhyde réagissent tous deux avec les bases de l'ADN pour donner l'εA^{116, 117} et l'εC¹¹⁷. Le chlorure de vinyle, l'oxyde de chloréthylène ou le chloracétaldéhyde métaboliquement activés induisent spécifiquement dans *Salmonella typhimurium* des mutations par substitution de paires de bases¹²⁵⁻¹²⁷. Afin de déterminer si ces effets mutagènes pourraient résulter de la formation de produits d'addition à l'ADN provoquant des erreurs de codage, des modèles poly (dA) et poly (dC) synthétiques ont été mis à réagir avec des quantités croissantes d'oxyde de chloréthylène ou de chloracétaldéhyde. On a ensuite testé ces polynucléotides modifiés à l'aide d'ADN polymérase I d'*Escherichia coli* pour déterminer le taux de synthèse et les erreurs d'incorporation (incorporation de nucléotides non complémentaires). Une méthode analogue a servi à mettre en évidence les propriétés génératrices d'erreurs de codage de la méthyl-O⁶ guanine¹²⁸, substance qu'on pense intervenir dans l'induction de la mutagenèse et de la cancérogenèse par les agents méthylants¹²⁹. Nos expériences ont révélé que l'εA et l'εC codent par erreur pour G (fig. 18A) et T (fig. 18B), respectivement; l'εA et l'εC sont donc des lésions prémutagènes qui devraient aboutir aux transversions A.T→C.G et C.G→A.T¹³⁰. La formation de ces lésions génératrices d'erreurs de codage dans l'ADN peuvent fort bien constituer une étape essentielle dans la cancérogenèse induite

¹¹⁶ Barbin, A., Brésil, H., Croisy, A., Jacquignon, P., Malaveille, C., Montesano, R. & Bartsch, H. (1975) *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **67**, 596-603.

¹¹⁷ Green, T. & Hatway, D. E. (1978) *Chem. Biol. Interactions*, **22**, 211-224.

¹¹⁸ Sattangi, P. D., Leonard, N. J. & Frihart, C. R. (1977) *J. Org. Chem.*, **42**, 3292-3296.

¹¹⁹ Ottenwilder, H., Laib, R. J. & Bolt, H. M. (1979) *Arch. Toxicol.*, **41**, 279-286.

¹²⁰ Van Duuren, B. L. (1969) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **163**, 633-651.

¹²¹ Ludlum, D. B., Kramer, B. S., Wang, J. & Fenselav, C. (1975) *Biochemistry*, **14**, 5480-5485.

¹²² Tong, W. P. & Ludlum, D. B. (1979) *Biochem. Pharmacol.*, **28**, 1175-1179.

¹²³ Centre international de Recherche sur le Cancer (1979) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 19, *Some Monomers, Plastics and Synthetic Elastomers and Acrolein*, pp. 377-438.

¹²⁴ Zajdela, F., Croisy, A., Barbin, A., Malaveille, C., Tomatis, L. & Bartsch, H. (1980) *Cancer Res.*, **40**, 352-356.

¹²⁵ Malaveille, C., Bartsch, H., Barbin, A., Camus, A.-M., Montesano, R., Croisy, A. & Jacquignon, P. (1975) *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **63**, 363-370.

¹²⁶ McCann, J., Simon, V., Streitweiser, D. & Ames, B. N. (1975) *Proc. natl. Acad. Sci. USA*, **72**, 3190-3193.

¹²⁷ Rannung, U., Johansson, A., Ramel, C. & Wachtmeister, C. A. (1974) *Ambio*, **3**, 194-197.

¹²⁸ Abbott, P. J. & Saffhill, R. (1979) *Biochem. biophys. Acta*, **562**, 51-61.

¹²⁹ Pegg, A. E. (1977) *Adv. Cancer Res.*, **25**, 195-269.

¹³⁰ Barbin, A., Bartsch, H., Leconte, P. & Radman, M. (1980) In: Seeberg, E., ed., *Proceedings of the NATO/EMBO Lecture Course on Chromosome Damage and Repair* Godøysund, Norway (sous presse).

par le chlorure de vinyle ou l'oxyde de chloréthylène. On mesurera les activités génératrices d'erreurs de codage de l' ϵ A et l' ϵ X dans le poly (dA) et le poly (dC) à l'aide de chloracétaldéhyde et d'oxyde de chloréthylène marqués au ^{14}C . La fidélité de l'ADN polymérase α de cellules V79 de hamster de Chine fait l'objet d'une étude en présence de modèles synthétiques contenant l' ϵ A et l' ϵ C, qui sont les copolymères alternants poly (dA dT) et poly (dC dG) modifiés à divers degrés par le chloracétaldéhyde. Les types de substitutions de paires de bases induits par l'oxyde de chloréthylène et le chloracétaldéhyde seront examinés dans des souches spécifiques d'*Escherichia coli* et de phage λ Trp.

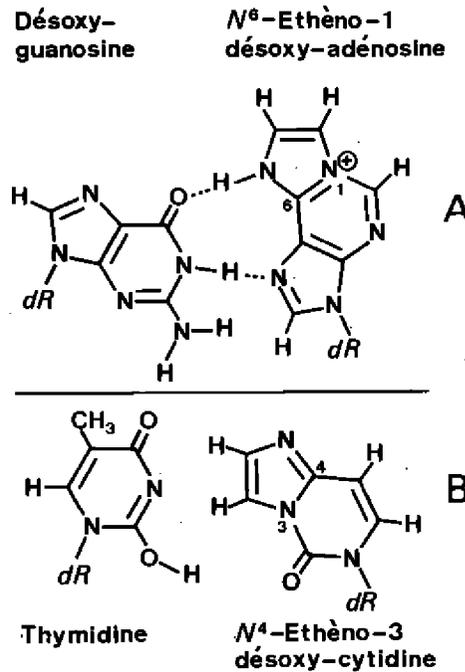


Fig. 18 Schémas d'appariement des bases génératrices d'erreurs de codage N⁶-éthèno-1 adénine (ϵ A) (A) et N⁴-éthèno-3 cytosine (ϵ C) (B)

b) *Activation métabolique de certaines N-nitramines et N-nitrosamines aliphatiques et hétérocycliques et inhibition de la mutagenèse bactérienne par l'acide ascorbique et le disulfirame (D^r V. Khudoley et M. C. Malaveille)*

Les N-nitrosamines étant largement répandues dans l'environnement, on a étudié en détail leur mode d'action en cancérogenèse et en mutagenèse. Les N-nitramines, classe voisine de composés où le groupe nitroso est remplacé par un groupe nitro, n'ont encore fait l'objet d'aucune étude, bien qu'elles puissent exister sous forme de polluants atmosphériques¹³¹ et que certaines

¹³¹ Pitts, J. N., Grosjean, D., Cauwenbergh, K. V. & Fitz, D. R. (1978) *Environ. Sci. Technol.*, 12, 946-953.

soient utilisées dans l'industrie¹³². La diméthylnitramine¹³³⁻¹³⁵ et la diéthylnitramine¹³⁶ ont, en outre, été signalées comme des substances cancérigènes, provoquant principalement des tumeurs hépatiques (chez le rat et la souris) ou rénales (chez la souris), comme la *N*-nitrosodiméthylamine.

On a eu recours à des tests de mutagenèse *in vitro* et *in vivo* pour détecter les produits intermédiaires électrophiles formés en présence d'enzymes de foie de rat à partir de trois *N*-nitramines, la *N*-nitrodiméthylamine (DMNO), la *N*-nitrodiéthylamine (DENO) et la *N*-nitromorpholine (NMO). Ces nitramines et leurs analogues *N*-nitrosés, la *N*-nitrosodiméthylamine, la *N*-nitrosodiéthylamine et la *N*-nitrosomorpholine, ont été testées dans les souches TA100 et TA1530 de *Salmonella typhimurium* lors d'une épreuve d'incubation en milieu liquide. Tous les composés, la DENO exceptée, se sont avérés mutagènes dans une au moins des souches expérimentales, et tous nécessitaient la présence d'un surnageant post-mitochondrial hépatique de rats traités à l'Aroclor, d'un système générateur de NADPH et d'oxygène. Comparativement aux analogues *N*-nitrosés, la NMO était quelque 10 fois et la DMNO quelque 70 fois moins mutagènes. L'addition de disulfure à une concentration finale de 0,1 mM inhibait efficacement la mutagenèse de tous les composés. A la concentration de 7,4 mM, l'acide ascorbique provoquait une moindre inhibition.

Lorsqu'on s'est servi de *N*-nitrodiméthylamine comme substrat, la *N*-déméthylation par oxydation due aux microsomes de foie de rat correspondait à la vitesse de formation des mutagènes. Après incubation de la DNMO en présence de surnageant post-mitochondrial de foie de rat, d'un système générateur de NADPH et de dichloro-3,4 thiophénol, on a identifié par chromatographie gazeuse le dichloro-3,4 phénylméthylthio-éther. L'isolement de ce dérivé *S*-méthylé indique la formation d'agents méthylants à partir de la DMNO en présence d'enzymes de foie de rat. En se fondant sur ces données, et sur d'autres qui montrent la similitude de l'inhibition et de la spécificité de souche des composés *N*-nitrés et *N*-nitrosés, on a proposé un processus métabolique provisoire pour la formation des produits intermédiaires mutagènes à partir des *N*-nitramines¹³⁷. L'activité mutagène de la DMNO, de la DENO et de la NMO a été également déterminée dans une épreuve à médiation d'hôte chez des rattes BDVI qui avaient reçu par voie intra-péritonéale des cellules de la souche TA1530 ou TA100 de *S. typhimurium*. Les trois nitramines s'avéraient mutagènes pour la souche TA1530 mais non pour la souche TA100. Les fréquences de mutation, exprimées en nombre de révertants *his*⁺ par 10⁶ survivants, étaient les suivantes, par ordre décroissant: NMO > DMNO > DENO. Une, trois et six heures après l'administration par voie buccale d'une dose de DENO aux animaux, consécutivement à l'inoculation de cellules de la souche de TA1530, on a également isolé des bactéries à partir du foie, des poumons et du rein: les fréquences de mutation étaient plus élevées dans les bactéries issues de tissu hépatique mais elles n'étaient pas augmentées dans celles provenant de poumon ou de rein. Ces données conduisent à supposer l'existence d'une activation métabolique, spécifique du foie, de la DENO hépatocancérogène¹³⁸.

¹³² Dushutin, K. K. (1977) *Methody Anal. Kontolya Proizvod, Khim. Prom-sti.*, 3, 33-34.

¹³³ Druckrey, H., Preussmann, R., Ivanovic, S. & Schmähl, D. (1967) *Z. Krebsforsch.*, 69, 103-201.

¹³⁴ Goodall, M. & Kennedy, T. H. (1976) *Cancer Lett.*, 1, 295-298.

¹³⁵ Mirvish, S. S., Bulay, O., Runge, R. G. & Patel, K. (1980) *J. natl. Cancer Inst.*, 64, 1435-1442.

¹³⁶ Pliss, G. B., Zabezhinsky, M. A., Khudoley, V. V., Sysenko, O. A. & Petrov, A. S. (1980) In: *Proceedings of the IV Symposium on N-Nitrosamines, the Action and Determination, Leningrad* (sous presse).

¹³⁷ Khudoley, V., Malaveille, C. & Bartsch, H. (1980) (soumis pour publication).

¹³⁸ Khudoley, V. & Bartsch, H. (1980) (soumis pour publication).

- c) *Etudes de mutagénicité sur l'activation métabolique des hydrocarbures aromatiques polynucléés* (M. C. Malaveille, Mlle A.-M. Camus, Mme G. Brun et Mme A. Hautefeuille; avec le concours des chercheurs ci-après: D^r P. L. Grover et D^r P. Sims, Chester Beatty Research Institute; Institute of Cancer Research, The Royal Cancer Hospital, Londres; D^r W. G. Pyerin, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Institut de Pathologie expérimentale, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne)

Les épreuves de mutagénicité sur tissu se sont avérées utiles pour étudier l'activation métabolique de divers cancérogènes chimiques. En ce qui concerne les hydrocarbures polycycliques, elles ont aidé à identifier les dihydrodiols qui sont des précurseurs des diols-époxydes vicinaux biologiquement actifs. Donnant suite à des études antérieures¹³⁹, on a testé plusieurs dihydrodiols issus d'hydrocarbures aromatiques polycycliques pour en déterminer la mutagénicité envers *S. typhimurium* en présence d'un surnageant post-mitochondrial de foie de rat ou de peau de souris.

- i) *Activation métabolique des dihydrodiols du dibenz [a,c] anthracène en diol-époxydes vicinaux de la «bay-region» et de la «non-bay region»*¹⁴⁰

Le dibenz [a, c] anthracène et trois de ses dihydrodiols ont fait l'objet d'épreuves qui visaient à déterminer la mutagénicité à médiation microsomique vis-à-vis de la souche TA100 de *S. typhimurium*. L'hydrocarbure initial et le 10,11-diol se sont avérés les composés les plus mutagènes, les 1,2- et 3,4-diols étant nettement moins actifs. C'est là un résultat intéressant car les 1,2 et 3,4-diols devraient théoriquement engendrer des diol-époxydes vicinaux de la «bay-region» par métabolisme, mais non le 10,11-diol.

Cette activité réduite des 1,2- et 3,4-diols pourrait peut-être s'expliquer par la conformation de ces diols, qu'on sait être quasi diaxiale. Ils ne sont pas immédiatement convertis par métabolisme en diol-époxydes voisins, comme le sont les diols existant dans la conformation privilégiée quasi équatoriale.

- ii) *Mutagénicité du dihydro-7,8 diol du benzo [a] pyrène dans S. typhimurium, à médiation de microsomes de foie de rat et de peau de souris*¹⁴¹

Des études antérieurement effectuées dans notre laboratoire¹⁴² ont mis en évidence des associations positives entre les mutagénicités à médiation microsomique des dihydrodiols de cinq hydrocarbures, dont le benzol[a]pyrène (BP), qui pourraient fournir des diol-époxydes de la «bay-region», et 1) le degré de réaction avec l'ADN dans la peau de souris traitée aux hydrocarbures et 2) les activités cancérogènes des hydrocarbures initiaux. Etant donné le rôle que l'activité d'AHH semble jouer comme facteur déterminant de l'action organo-spécifique de ces hydrocarbures aromatiques polycycliques, on a mesuré la mutagénicité du BP 7,8-diol en présence de préparations microsomiques de peau de souris, tissu cible, et on l'a comparée aux valeurs obtenues en présence de préparations microsomiques de foie de rat, organe normalement réfractaire aux effets cancérogènes de ces composés. Le tableau 20 indique la mutagénicité spécifique du BP 7,8-diol dans la souche TA100 de *S. typhimurium* en présence de microsomes de

¹³⁹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1979) *Rapport annuel, 1979*, Lyon, p. 117.

¹⁴⁰ Malaveille, C., Hautefeuille, A., Bartsch, H., MacNicol, A. D., Grover, P. L. & Sims, P. (1980) *Carcinogenesis*, **1**, 287-289.

¹⁴¹ Camus, A.-M., Pyerin, W. G., Grover, P. L., Sims, P., Malaveille, C. & Bartsch, H. (1980) *Chem. -biol. Interactions* (sous presse).

¹⁴² Centre international de Recherche sur le Cancer (1979) *Rapport annuel, 1979*, Lyon, p. 118.

foie de rat ou de peau de souris, comparativement aux valeurs respectives de l'activité d'AHH dans ces deux tissus. L'application cutanée de benz[*a*]anthracène (BA) ou de diméthyl-7,12 benz[*a*]anthracène (DMBA) à des souris a multiplié par deux la mutagenèse à médiation de microsome épidermique; l'application de BA multipliait l'activité d'AHH par 4,7 au maximum. Il semble donc exister un parallélisme assez bon, mais non parfait, entre l'activité d'AHH épidermique dans les groupes de souris prétraitées par différents hydrocarbures aromatiques polycycliques et les mutagenésités spécifiques qu'on observe lorsque le BP 7,8-diol était métabolisé par les préparations microsomiques épidermiques respectives. Cette corrélation n'apparaît pas lorsqu'on compare les valeurs obtenues pour les préparations microsomiques hépatiques et cutanées de rats et souris non traités (tableau 20).

Tableau 20. Mutagenésité à médiation microsomique du benzo[*a*]pyrène (BP) 7,8-diol, en présence de microsomes de foie de rat ou de peau de souris, envers la souche TA100 de *S. typhimurium*, et activités comparées d'aryl hydrocarbure (BP) hydroxylase (AHH)

Origine des microsomes	Traitement à l'hydrocarbure (nmol/animal) ^a	Activité d'AHH ^b	Mutagenésité à médiation microsomique ^c
Foie de rat	Néant	3730	2160
Peau de souris	Néant	90	1700
	DMBA (50) (100)	250	2830
		270	2860
	BA (50) (100)	180	3000
430		3480	

^a DMBA - diméthyl-7,12 benz[*a*]anthracène; BA-benz[*a*]anthracène

^b pmol d'hydroxy-3 BP par mg de protéine microsomique pendant 10 min.

^c Révertants *his+* par concentration (µM) de BP 7,8-diol par mg de protéine microsomique

Ces données confirment également que la peau de souris possède les enzymes microsomiques nécessaires pour convertir le BP 7,8-diol en dérivés mutagènes réactifs, qui sont probablement les diol-époxydes voisins de la «bay-region». L'aptitude des préparations microsomiques épidermiques de souris à convertir le BP 7,8-diol en mutagènes était analogue à celle du foie de rat, bien que l'activité d'AHH des préparations de foie de rat fût 40 fois plus forte que celle des fractions épidermiques analogues de souris (tableau 20). Les éventuelles variations des quantités relatives des cytochromes P450 et P448 dans le foie et l'épiderme peuvent être liées à la sensibilité de la peau de souris et à la résistance du foie de rat aux effets cancérigènes des hydrocarbures polycycliques.

- iii) *Identification de métabolites mutagènes dans l'urine de hamsters et de rats traités à la phénacétine* (Mlle A.-M. Camus, D^r M. Friesen et Mme L. Garren; avec le concours du D^r A. Croisy, Institut de Chimie des Substances naturelles du CNRS, Gif-sur-Yvette, France)

La phénacétine, médicament qui entre dans la composition de préparations analgésiques et antipyrétiques, a été classée comme potentiellement cancérigène pour l'homme¹⁴³.

¹⁴³ Centre international de recherche sur le Cancer (1980) *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 24, *Some Pharmaceutical Compounds* (sous presse).

Bien qu'elle ne se soit pas initialement avérée mutagène dans *S. typhimurium* en présence de fractions de foie de rat¹⁴⁴, d'autres études indépendantes ont montré qu'elle exerce un effet mutagène dans la souche TA100 de *S. typhimurium* lorsqu'on utilise, au lieu de rats, des fractions hépatiques de hamsters prétraités à l'Aroclor^{145,146}.

Parmi les métabolites connus ou les dérivés de synthèse supposés de la phénacétine, la *N*-hydroxyphénacétine et la *N*-acétoxyphénacétine sont apparues mutagènes dans la souche TA100 de *S. typhimurium* lors d'épreuves en milieu liquide, comme on l'a déjà signalé¹⁴⁷. Dans les deux cas, une activation par des fractions hépatiques de hamsters prétraités à l'Aroclor était nécessaire. L'hydroxy-2 phénacétine et l'acétoxy-2 phénacétine étaient inactives.

On a également administré de la phénacétine à des rats BDVI et à des hamsters dorés de Syrie (mâles) et concentré les métabolites urinaires sur résine XAD-2¹⁴⁸; le concentrat a été ensuite déconjugué avec la β -glucuronidase/aryl-sulfatase et réactivé par des fractions hépatiques de hamster. On a mis en évidence, dans la souche TA100 de *S. typhimurium*, un mutagénicité de l'urine des hamsters traités à la phénacétine, mais non de celle des rats. La *N*-hydroxyphénacétine a été isolée par chromatographie en couche mince et chromatographie liquide à haute performance dans l'urine de hamster après traitement aux enzymes de déconjugaison, et on l'a identifiée par spectrométrie de masse. Les données obtenues conduisent à penser que la *N*-hydroxyphénacétine est un métabolite mutagène voisin de la phénacétine qui pourrait être responsable de la mutagénicité observée *in vitro* et dans l'urine.

4.8 Validation, amélioration et élaboration d'épreuves de courte durée pour les cancérogènes/mutagènes

Ces recherches ont notamment pour but de contribuer à un programme à long terme de prévention primaire du cancer, qui vise à identifier et à réduire au minimum l'exposition humaine aux cancérogènes ou aux mutagènes environnementaux ou industriels (substances chimiques pures ou mélanges complexes), grâce à une série d'épreuves rapides de détection systématique. Les substances étudiées sont choisies parmi celles qu'on soupçonne de cancérogénicité et pour lesquelles existent des indices de leur utilisation, de leur production et de leur importance sociale impliquant une exposition humaine. Etant donné le grand nombre de substances environnementales et industrielles qui ne sauraient pour l'instant faire l'objet d'épreuves de longue durée chez l'animal, on espère que les résultats d'une batterie de tests de courte durée permettront de choisir celles auxquelles il convient d'accorder la priorité dans les futures expériences sur l'animal.

¹⁴⁴ Sugimura, T., Sato, S., Nagao, M., Yahagi, T., Matsushima, T., Seino, Y., Takeuchi, M. & Kawachi, T. (1976) In: Magee, P. N., Takayama, S., Sugimura, T. & Matsushima, T., eds, *Fundamentals in Cancer Prevention*, Baltimore, University Park Press, pp. 191-215.

¹⁴⁵ Matsushima, T., Yahagi, T., Takamoto, Y., Nagao, M. & Sugimura, T. (1980) In: *Microsomes, Drug Oxidations and Chemical Carcinogenesis*, New York, Academic Press (sous presse).

¹⁴⁶ Bartsch, H., Malaveille, C., Camus, A.-M., Martel-Planche, G., Brun, G., Hautefeuille, A., Sabadie, N., Barbin, A., Kuroki, T., Drevon, C., Piccoli, C. & Montesano, R. (1980) *Mutat. Res.* 76, 1-50.

¹⁴⁷ Shudo, K., Ohta, T., Orihara, Y., Okamoto, T., Nagao, M., Takahashi, Y. & Sugimura, T. (1978) *Mutat. Res.* 58, 367-370.

¹⁴⁸ Yamasaki, E. & Ames, B. N. (1977) *Proc. natl Acad. Sci. USA*, 74, 3555-3559.

- a) *Etudes de validation et de comparaison sur 180 substances à l'aide de souches de S. typhimurium et de cellules V79 de hamster de Chine en présence de divers systèmes de métabolisation* (M. C. Malaveille, Mlle A.-M. Camus, Mme G. Martel-Planche, Mme G. Brun, Mme A. Hautefeuille, Mme N. Sabadie, M. A. Barbin, D^r T. Kuroki, Mlle C. Drevon, Mme C. Piccoli et D^r R. Montesano)

Les résultats des tests de 180 composés dans l'épreuve *Salmonella*/microsome et par les techniques adaptées ont été résumés et on a publié intégralement les données pertinentes¹⁴⁹. Ont été analysés les aspects ci-après: *valeur prédictive* du test; distribution de fréquence des substances chimiques (classes) selon leur activité mutagène; relations quantitatives entre la mutagénicité, l'électrophilie et la cancérogénicité de certains cancérogènes; substances chimiques activées en mutagènes par les enzymes de foie humain; composés testés en présence de fractions tissulaires hépatiques et extra-hépatiques de rongeur; certains facteurs nécessaires pour la détection efficace des mutagènes *in vitro*; en d'autres termes, source et concentration de protéine microsomique

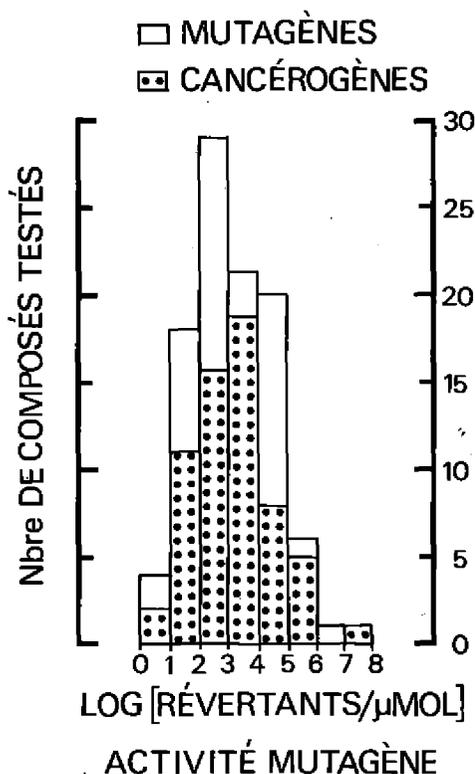


Fig. 19 Distribution de fréquence de 101 substances chimiques testées en phase gélose dans *Salmonella typhimurium* en fonction de leur activité mutagène (révertants/μmol) – diagramme semi-logarithmique

¹⁴⁹ Bartsch, H., Malaveille, C., Camus, A.-M., Martel-Planche, G., Brun, G., Hautefeuille, A., Sabadie, N., Barbin, A., Kuroki, T., Drevon, C., Piccoli, C. & Montesano, R. (1980) *Mutat. Res.*, **76**, 1-50.

hépatique que requiert l'activité mutagène maximale. Comme on a également soumis 34 substances chimiques à des épreuves de mutagénicité à médiation microsomique ou cellulaire au moyen de cellules V79 de hamster de Chine, on s'emploie aussi à comparer les résultats obtenus dans les épreuves bactériennes et mammaliennes.

La figure 19 montre la distribution de fréquence et les variations de l'activité mutagène pour 101 substances mutagènes testées dans des épreuves en gélose. L'activité mutagène est exprimée en abscisse sous forme de logarithme du nombre de révertants dans la souche *Salmonella* la plus sensible par μmol du composé d'épreuve. Les activités mutagènes de ces composés variaient dans un rapport dépassant un à 100 millions. McCann & Ames¹⁵⁰ et Nagao *et al.*¹⁵¹ ont fait état précédemment du même résultat, à partir de listes de substances différentes. Dans la courbe de distribution (presque gaussienne), un tiers des substances (29/101) manifestaient une activité mutagène allant de 100 à 1000 révertants par μmol du composé d'épreuve; et quelque neuf dixièmes des substances (89/101) accusaient une mutagénicité ne variant que de 10 à 10^5 révertants par μmol .

b) *Effets du glutathion et de l'uridine-acide diphospho-5' glucuronique sur la mutagenèse du benzo[a]pyrène et de l'aflatoxine B₁ dans l'épreuve Salmonella/microsome*¹⁵²

Le NADPH (ou un système générateur de NADPH), que requiert l'activité du système d'oxygénase de fonction mixte, est le seul cofacteur ajouté à l'épreuve *Salmonella*/microsome. On sait que les époxydes mutagènes du benzo[a]pyrène (BP) et de l'aflatoxine B₁ (AFB₁) sont inactivés par conjugaison enzymatique avec le glutathion, alors que divers phénols et diols du BP et les métabolites hydroxylés de l'AFB₁ se conjuguent enzymatiquement avec l'uridine-acide diphospho-5' glucuronique (UDPGA). L'action de certaines enzymes de conjugaison, GSH- et UDPGA-transférases, sur la mutagenèse, à médiation de microsome hépatique murin, du BP et de l'AFB₁, a

Tableau 21. Effet du glutathion (GSH) et de l'uridine-acide diphospho-5' glucuronique (UDPGA) sur la mutagénicité à médiation microsomique du benzo[a]pyrène et de l'aflatoxine B₁

Cofacteurs ajoutés (conc. dans le milieu d'épreuve)	Type d'épreuve	Mutagénicité à médiation microsomique de foie de rat: augmentation (+); pas de modification (0); diminution (-)	
		Benzo[a]pyrène	Aflatoxine B ₁
UDPGA (2,5 mM)	boîte	(0) (-) ^a	non testée
	liquide	(+) (0) (-) ^b	(0)
GSH (10 mM)	boîte	(-)	(0) (-) ^b
	liquide	(+) (0) (-) ^{bc}	(+) (0)

En fonction de ^a: concentration du surnageant de foie (9000 x g)(S-9); ^b: concentration du composé d'épreuve ou durée d'incubation; ^c: mélange hépatique S-9

¹⁵⁰ McCann, J. & Ames, B. N. (1977) In: Hiatt, H., Watson, J. D. & Winsten, J. A., eds, *Origins of Human Cancer*, Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory, pp. 1431-1450.

¹⁵¹ Nagao, M., Sugimura, T. & Matsushima, T. (1978) *Ann. Rev. Genet.*, **12**, 117-159.

¹⁵² Malaveille, C., Brun, G., Hautefeuille, A. & Bartsch, H. (1980) In: *Proceedings of the Second International Congress on Toxicology*, Brussels, Amsterdam Elsevier/North Holland Biomedical Press (sous presse).

donc été examinée dans la souche TA100 de *Salmonella typhimurium*, au moyen d'épreuves en gélose ou d'incubation en milieu liquide. Par des activités de conjugaison sélective, les deux enzymes peuvent modifier la nature et la concentration des métabolites mutagènes du BP et de l'AFB₁; ce qui devrait entraîner des modifications de l'activité mutagène globale des composés initiaux.

Le tableau 21 résume les résultats de cette étude. L'addition de GSH et d'UDPGA a modifié la mutagenèse à médiation de micrososome hépatique de rat, du BP et de l'AFB₁. Pour les deux cancérigènes, on a observé un nombre augmenté, inchangé ou diminué de colonies révertantes de *S. typhimurium*, en fonction de la concentration du substrat, de l'origine du surnageant hépatique (9000 × g), de la durée d'incubation et du test de mutagenicité (en milieu liquide ou sur boîte).

Les facteurs ci-après semblent occasionner des modifications quantitatives de la distribution des métabolites du BP et de l'AFB₁, dans diverses conditions d'expérience *in vitro*, et d'où résultent, par conséquent, des changements dans l'activité mutagène globale du composé initial:

i) augmentation de la formation de BP-dihydro-7,8 diol-époxyde-9,10 et du taux de métabolisme par oxydation du BP en présence d'UDPGA;

ii) augmentation de la formation de BP-dihydro-7,8 diol-époxyde-9,10 en présence de GSH, en fonction du rapport d'activité enzymatique époxyde hydratase/GSH-tranférases et des vitesses de formation des époxydes mutagènes primaires et secondaires du BP;

iii) augmentation du taux de métabolisme par oxydation de l'AFB₁ après le piégeage par la GSH des métabolites non mutagènes (AFB₁ 2,3-diol peut-être), qui peuvent être partiellement responsables de l'inactivation de l'enzyme microsomique par l'intermédiaire de réactions de covalence.

Ces données montrent la difficulté d'extrapoler les résultats obtenus dans une certaine catégorie d'épreuves de mutagenicité aux réactions qui peuvent survenir dans l'organisme mammalien intact.

c) *Comparaisons quantitatives entre la mutagenicité, l'électrophilie et l'activité cancérigène de certains agents agissant directement* (M. C. Malaveille, Mme G. Brun, D^r L. Tomatis et Mme B. Dodet; avec le concours du Professeur B. Terracini, Université de Turin, Turin, Italie et du D^r N. Breslow, Université of Washington, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique)

Les efforts tendant à obtenir de nettes corrélations entre la cancérigénicité et l'activité mutagène donnent de meilleurs résultats lorsque les processus intervenant dans l'activation métabolique des cancérigènes *in vivo* et *in vitro* (et donc les produits de liaison moléculaire) sont qualitativement et quantitativement analogues. Etant donné que pour certains cancérigènes, comme les hydrocarbures polycycliques, les réactions d'activation métabolique *in vitro* et *in vivo* apparaissent différentes¹⁵³, en raison probablement de processus d'activation, on a choisi certains agents alcoylants agissant directement aux fins de comparaison de leurs activités biologiques.

Dix agents alcoylants cancérigènes connus (voir la légende de la fig. 20), dont plusieurs *N*-nitrosamides, méthane sulfonates, époxydes, la propriolactone et la propane-1,3 sultone, ont fait l'objet d'épreuves de mutagenicité, *premièrement* dans deux souches de *Salmonella*, TA1535 et

¹⁵³ Bartsch, H. (1978) *Staub. Reinhalt. Luft.*, 38, 240-243.

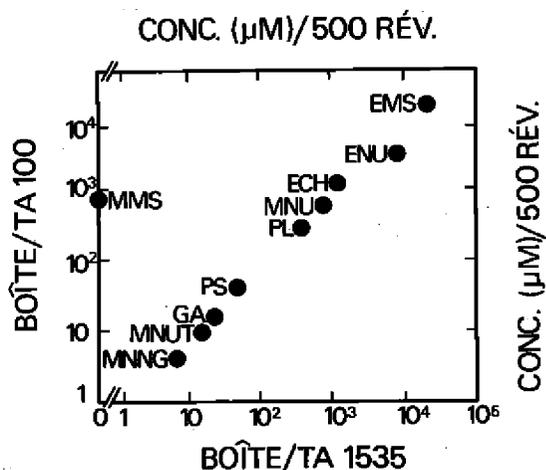


Fig. 20 Comparaison des mutagénicités de 10 agents alcoylants dans les souches TA100 (ordonnée) et TA1535 (abscisse) de *Salmonella typhimurium*. Mesurée en phase gélose, l'activité mutagène est exprimée sous forme de concentration (μM) du composé d'épreuve nécessaire pour induire 500 révertants/boîte, extraite le plus souvent de courbes dose-réponse non linéaires et portée sur une double échelle logarithmique; le nombre de mutants spontanés a été soustrait. ENU, *N*-nitroso-*N*-éthylurée; MNU, *N*-nitroso-*N*-méthylurée; MNUT, *N*-nitroso-*N*-méthyluréthane; MNNG, *N*-nitroso-*N*-nitro-*N*-méthylguanidine; ECH, épichlorhydrine; GA, glycidaldéhyde; EMS, éthylméthane sulfonate; MMS, méthylméthane sulfonate; PL, β -propiolactone; PS, propane-1,3 sultone. Lorsqu'on a omis la valeur pour le MMS, la comparaison des mutagénicités entre souches a donné: $r = 0,98$; $P < 0,001$

TA100, et *deuxièmement* suivant deux modes opératoires, en gélose et en milieu liquide; en *troisième lieu*, la mutagénicité observée avec la souche TA100 en gélose a été comparée soit à l'activité alcoylante, moyennant une réaction de coloration à la (nitro-4 benzyl)-4 pyridine, soit *quatrièmement*, au temps de demi-transformation de ces composés dans un milieu aqueux au pH 7,4; *enfin*, on s'est efforcé de comparer l'activité cancérigène chez des rongeurs à la mutagénicité dans la souche TA100 de *S. typhimurium* (épreuves en phase gélose)¹⁵⁴.

La figure 20 compare les effets mutagènes des 10 composés dans les souches TA100 et TA1535. Lorsqu'on a omis des calculs la valeur correspondant au méthylméthane sulfonate, qui n'a pas été détecté comme mutagène dans la souche TA1535, la comparaison de la mutagénicité des souches a fait apparaître une corrélation positive statistiquement significative ($r = 0,98$; $P > 0,001$). Ces données conduisent à penser que les mutagénicités relatives des neuf autres agents alcoylants ne sont pas affectées par la présence de plasmide (facteur R - résistance à l'ampicilline) dans la souche TA100. Lorsqu'on a comparé les effets mutagènes dans la souche TA100 de *S. typhimurium*, lors d'épreuves en gélose, aux résultats obtenus dans les épreuves d'incubation en milieu liquide (durée d'incubation pouvant atteindre 2 heures), ce dernier mode opératoire s'est avéré moins bon: trois des 10 composés, la *N*-nitroso-*N*-éthylurée, l'épichlorhydrine et l'éthylméthane sulfonate, n'ont pas été décelés comme mutagènes. En comparant la mutagénicité des sept autres composés dans les épreuves en gélose et en milieu liquide, on a également obtenu des corrélations positives ($r = 0,95$; $P < 0,001$).

¹⁵⁴ Bartsch, H., Malaveille, C., Camus, A.-M., Martel-Planche, G., Brun, G., Hautefeuille, A., Sabadie, N., Barbin, A., Kuroki, T., Drevon, C., Piccoli, C. & Montesano, R. (1980) *Mutat. Res.*, **76**, 1-50.

La comparaison des mutagénités (dans la souche TA100 et lors d'épreuves en gélose) de 10 agents alcoylants avec leurs activités alcoylantes ou leurs temps de demi-transformation en milieu aqueux au pH 7,4 et à 37° C n'a pas fait apparaître d'association positive significative entre ces trois variables.

On s'est efforcé de comparer les activités mutagènes de sept agents alcoylants dans la souche TA100 (épreuves en gélose) à leurs pouvoirs cancérogènes. Ces composés ont tous fait l'objet d'une évaluation dans les *Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques*, et des études de cancérogénicité ont permis de calculer les valeurs TD₅₀ (dose journalière du cancérogène, exprimée en mg/kg poids corporel, nécessaire pour réduire de la moitié la probabilité que les animaux soient exempts de tumeur lorsque la substance est administrée au cours d'une durée de vie normale) (fig. 21). Des quelques données présentées, on peut tirer les conclusions suivantes : les valeurs TD₅₀ pour un composé déterminé, la propane-1,3 sultone, par exemple, variaient considérablement, en fonction de la voie ou du mode d'administration et de l'espèce animale. Pour plusieurs composés, on notait une proportionnalité approximative entre la cancérogénicité chez le rongeur et la mutagénicité dans *Salmonella*; mais il y avait des exceptions — la *N*-nitroso-*N*-éthylurée, par exemple, semblait puissamment cancérogène chez le rat mais seulement faiblement active comme mutagène; en revanche, le glycidaldéhyde s'avérait fortement mutagène mais faiblement cancérogène seulement.

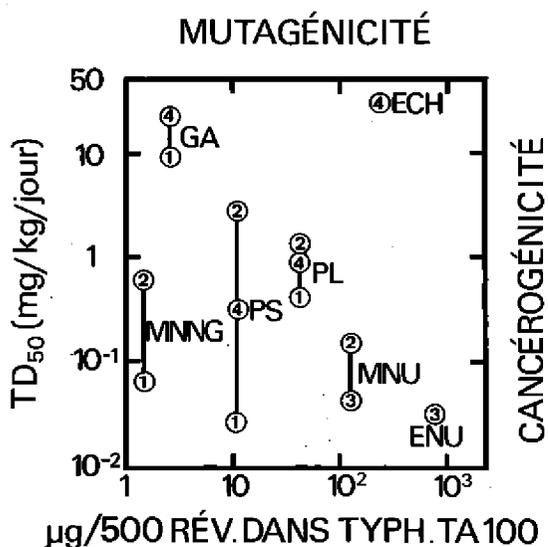


Fig. 21 Comparaison de l'activité mutagène et du pouvoir cancérogène de sept agents alcoylants. Les valeurs TD₅₀ (dose journalière de cancérogène, en mg/kg poids corporel, nécessaire pour réduire de la moitié la probabilité que les animaux soient exempts de tumeur lorsque son administration s'étend sur une durée de vie normale) ont été rapportées (ordonnée) à l'activité mutagène, exprimée en µg de composé nécessaire pour induire 500 révertants dans la souche TA100 de *Salmonella typhimurium* en phase gélose (abscisse). Les chiffres 1 à 4 cerclés désignent différents modes expérimentaux: 1) sous-cutané, répété, rats; 2) oral, continu, rats; 3) intraveineux, répété, rats; 4) sous-cutané, répété, souris. ENU, *N*-nitroso-*N*-éthylurée; MNU, *N*-nitroso-*N*-méthylurée; MNNG, *N*-nitroso-*N'*-nitro-*N*-méthylguanidine; ECH, épichlorhydrine; GA, glycidaldéhyde; PL, β-propiolactone; PS, propane-1,3 sultone.

Il semble que, pour les cancérogènes étudiés, on ne puisse établir, entre la cancérogenèse et la mutagenèse dans *Salmonella*, une relation quantitative qui permette de prévoir avec certitude le pouvoir cancérogène des nouveaux composés de cette catégorie. Mais la demande croissante de données quantitatives sur la cancérogenèse impose d'examiner plus à fond s'il existe une corrélation entre le pouvoir d'un cancérogène chez l'animal d'expérience (ou chez l'homme) et son activité dans une épreuve de courte durée.

d) *Etudes sur les métabolites mutagènes dans l'urine de rongeurs soumis à l'action de cancérogènes* (Mlle A.-M. Camus, Mlle B. Tudek, Mme N. Sabadie et Mme A. Hautefeuille)

La détection de mutagènes dans l'urine suscite un intérêt croissant comme moyen de contrôler l'exposition humaine aux substances chimiques mutagènes/cancérogènes. On a décelé des mutagènes dans les urines de fumeurs de cigarettes¹⁵⁵, de malades traités par divers médicaments et d'anesthésiologistes¹⁵⁶, ainsi que d'infirmières ayant administré divers agents cytostatiques¹⁵⁷. Mais il n'est fait état d'aucune étude approfondie sur la cinétique d'excrétion des métabolites mutagènes après l'administration de composés cancérogènes à l'animal ou à l'homme ou sur leur caractérisation structurale. Aux fins de ce projet, on a obtenu des données sur la cinétique d'excrétion de l'acétylamino-2 fluorène (AAF) mutagène et des métabolites du BP dans l'urine de rat, moyennant diverses conditions d'expérience.

En ayant recours à une technique d'adsorption-élution sur résine XAD-2 pour isoler les métabolites urinaires, on a détecté la mutagénicité pour *S. typhimurium* dans l'urine de rats traités à l'AAF, à la *N*-acétoxy-AAF et au BP (souche TA100). Une mutagénicité a pu être mise en évidence après une déconjugaison des métabolites urinaires par la β -glucuronidase et une activation ultérieure par des fractions post-mitochondriales de rats traités à l'Aroclor. On a également étudié la cinétique d'excrétion jusqu'à 72 et 96 heures après l'administration d'amines aromatiques et de BP, respectivement. Le prétraitement à l'Aroclor des animaux a accéléré l'excrétion de plus fortes quantités de métabolites mutagènes du BP dans l'urine. Après incubation avec la β -glucuronidase/arylsulfatase, l'analyse par chromatographie liquide à haute pression des métabolites extractibles à l'acétate d'éthyle a mis en évidence la présence d'hydroxy-3 et -9 BP, de dihydro-7,8, -9,10 et -4,5 diols et de quinones du BP. Les métabolites détectés étaient analogues lorsqu'on a incubé le BP avec des microsomes hépatiques de rats traités à l'Aroclor, un système générateur de NADPH et en présence d'oxygène.

L'hydroxy-3 et -9 BP et les dihydro-7,8 et -9,10 diols du BP sont donc largement responsables de la mutagénicité observée dans l'urine des rats traités au BP après déconjugaison et activation ultérieure par des fractions microsomiques de foie de rat¹⁵⁸.

¹⁵⁵ Yamasaki, E. & Ames, B. N. (1977) *Proc. natl Acad. Sci. USA*, **74**, 3555-3559.

¹⁵⁶ McCoy, E. C., Hankel, R., Rosenkranz, H. S., Giuffrida, J. G. & Bizzari, D. V. (1977) *Environ. Health Perspect.*, **21**, 221-223.

¹⁵⁷ Falck, K., Grohn, P., Sorsa, H., Vainio, H., Heinonen, E. & Holsti, L. R. (1979) *Lancet*, *ii*, 1250-1251.

¹⁵⁸ Camus, A.-M., Pyerin, W. G., Grover, P. L., Sims, P., Malaveille, C. & Bartsch, H. (1980) *Chem. -biol. Interactions* (sous presse).

e) *Détection des cancérrogènes chimiques potentiels dans les épreuves Salmonella/hépatocyte* (M. C. Malaveille et Mme G. Brun; avec le concours de Mme L. Saint-Vincent)

Les études de validation des épreuves *Salmonella*/microsome pour la détection des cancérrogènes chimiques ont montré que certains cancérrogènes n'apparaissent pas comme mutagènes (composés faussement négatifs) — DDT, uréthane, safrol, diméthyl-1,2 hydrazine par exemple. Cette incertitude dans la prévision du pouvoir cancérrogène peut résulter de l'utilisation de surnageants hépatiques (9000 × g) comme système d'activation métabolique. Il se peut que ce système ne parvienne pas à produire des métabolites mutagènes à partir de précancérrogènes activés au cours d'un processus métabolique polyphasé ou en présence de cofacteurs spécifiques. Au lieu de l'extrait acellulaire de foie, des hépatocytes fraîchement isolés font présentement l'objet de tests comme moyen d'activation métabolique.

Les hépatocytes de rat fraîchement isolés sont obtenus par perfusion du foie avec de la collagénase¹⁵⁹; 10⁵ à 10⁶ hépatocytes viables, à en juger par le test d'exclusion au bleu Trypan, et 5 à 15 × 10⁸ bactéries (souches *S. typhimurium his⁻*), sont mis en suspension dans 4 ml de milieu Williams E ou Hanks — 20 mM HEPES, pH 7,4. Les hépatocytes et les bactéries sont co-incubés en suspension à 37° C pendant une durée pouvant atteindre trois heures en présence ou non de diverses concentrations du composé d'épreuve. En fin d'incubation, les bactéries sont récupérées par centrifugation et déposées sur une boîte de gélose contenant un milieu minimal. Dans cette épreuve de mutagenicité, les espèces électrophiles issues du procanrogène/promutagène doivent échapper à l'action de détoxication des hépatocytes pour atteindre et muter les bactéries.

Le benzo[*a*]pyrène, l'aflatoxine B₁ et la *N*-nitrosomorpholine se sont avérés mutagènes dans l'épreuve à médiation d'hépatocyte. Les résultats préliminaires indiquent que la procarbazine et la diméthyl-1,2 hydrazine, cancérrogènes que l'épreuve à médiation de microsome hépatique ne révèlent pas comme mutagènes, sont mutagènes dans l'épreuve *Salmonella*/hépatocyte. Ces données mettent en évidence l'utilité de cette épreuve, outre l'épreuve à médiation microsomique, pour détecter les substances hépatocancérrogènes ou non.

f) *L'altération/réparation de l'ADN comme épreuve de courte durée pour la détection de cancérrogènes potentiels* (M. A. Barbin, M. J. C. Béréziat)

On continue de mesurer la synthèse non programmée de l'ADN dans divers organes de rongeurs exposés à des cancérrogènes *in vivo* et *in vitro*¹⁶⁰. L'épreuve en solution alcaline offre un autre moyen d'étudier l'organo-spécificité des cancérrogènes^{161, 162}; cette technique, qui permet de détecter les cassures monocaténares et les sites alcalilabiles, est présentement instituée. Les cellules ou noyaux sont préparés à partir de divers organes de rats traités par un cancérrogène; ils sont lysés sur filtres Millipore et l'ADN est élué avec une solution alcaline. La vitesse d'éluion de l'ADN au cours de la phase initiale correspond à une cinétique du premier ordre et elle dépend directement de la dose d'agent altérant l'ADN qui est administrée¹⁶³. La mesure de l'ADN dans les fractions d'éluion s'effectue par fluorimétrie¹⁶⁴.

¹⁵⁹ Seglen, P. O. (1976) In: Prescott, D. M., ed., *Methods in Cell Biology*, Vol. 13, New York, Academic Press, pp. 29–59.

¹⁶⁰ Centre international de Recherche sur le Cancer (1979) *Rapport annuel, 1979*, Lyon, p. 129.

¹⁶¹ Petzold, G. L. & Swenberg, J. A. (1978) *Cancer Res.*, **38**, 1589–1594.

¹⁶² Parodi, S., Taningher, M., Santi, L., Cavanna, M., Sciaba, L., Maura, A. A. & Brambilla, G. (1978) *Mutat. Res.*, **54**, 39–46.

¹⁶³ Kohn, K. W., Erickson, L. C., Ewig, R. A. G. & Friedman, C. A. (1976) *Biochemistry*, **15**, 4629–4637.

¹⁶⁴ Kissane, J. M. & Robins, E. (1958) *J. biol. Chem.*, **233**, 184–188.

- g) *Echanges de chromatides sœurs et aberrations chromosomiques: tests dans des cellules de hamster de Chine à l'aide de dérivés du DDT* (Avec le concours du D^r A. T. Natarajan, Département des Rayonnements, de Génétique et de Mutagenèse chimique, Université nationale de Leyde, Leyde, Pays-Bas)

Des études antérieures effectuées au Centre ont révélé (ou laissé fortement présumer) la formation enzymatique d'intermédiaires du DDT chimiquement réactifs qui peuvent se lier par covalence aux sites nucléophiles et sont également mutagènes dans les souches de *S. typhimurium*¹⁶⁵. Afin de mieux caractériser les propriétés biologiques des métabolites mammaliens connus du DDT et des dérivés types de synthèse, on s'emploie à tester une série de dérivés du DDT pour déterminer l'induction d'échanges de chromatides sœurs et d'aberrations chromosomiques dans les cellules de hamster de Chine, en présence ou non de fractions hépatiques de souris OF-1¹⁶⁶. L'évaluation statistique des résultats finals est en cours.

- h) *Expérimentation de certaines substances chimiques, à l'aide de multiples tests de courte durée, pour la détection des cancérogènes/mutagènes* (Laboratoire de Génétique, Institut d'Anthropologie et de Paléontologie humaine, Université de Pise, Italie)

Directeur des recherches: Professeur N. Loprieno

L'utilité de tests de courte durée pour prévoir la cancérogénicité potentielle des substances chimiques se trouve accrue si l'on utilise plusieurs systèmes d'épreuve en association. Les épreuves qui tiennent compte du métabolisme mammalien semblent être à l'heure actuelle les plus prometteuses. Tels sont les principes qui inspirent une étude collective reposant sur l'emploi de tests de courte durée simultanés avec différents organismes indicateurs.

Les expériences de mutagénicité ont porté sur quatre fractions d'extraits au dichlorométhane de produits particuliers, provenant d'un moteur diesel européen, dans cinq souches de *Salmonella* (TA1535, TA1537, TA1538, TA98 et TA100) et deux espèces de levure, *Schizosaccharomyces pombe* (souche P1) et *Saccharomyces cerevisiae* (souche D4). Une activité mutagène directe apparaît lorsque les fractions sont testées *in vitro* dans la souche TA98. Une fraction a provoqué des mutations «forward» et des conversions géniques mitotiques dans les deux systèmes de levure. Un échantillon d'extrait a été également soumis à un test pour la recherche de l'induction de la synthèse non programmée de l'ADN dans des lignées cellulaires humaines (EUE): il s'est avéré négatif. Lors d'épreuves préliminaires à médiation d'hôte chez la souris, au cours desquelles des produits particuliers ont été injectés, on a obtenu des résultats négatifs dans les cellules de levure¹⁶⁷.

Des analyses cytogénétiques des lymphocytes de travailleurs professionnellement exposés aux vapeurs de styrène, à la concentration de 200 à 300 ppm dans l'air ambiant, ont indiqué une éventuelle corrélation entre les altérations chromosomiques et l'exposition à cet agent¹⁶⁸. Les analyses cytogénétiques des cellules de moelle osseuse de souris ayant reçu par voie buccale une dose unique de styrène (500 ou 1000 mg/kg) n'ont pas mis en évidence d'altérations chromoso-

¹⁶⁵ Planche, G., Croisy, A., Malaveille, C., Tomatis, L. & Bartsch, H. (1979) *Chem. -biol. Interactions*, 25, 157-175.

¹⁶⁶ Natarajan, A. T., Tates, A. D., van Buul, P. P. W., Meijers, M. & Vogel, E. (1976) *Mutat. Res.*, 37, 83-90.

¹⁶⁷ Loprieno, N., Barale, R., Zaccaro, L., Zucconi, D., De Lorenzo, F., Belisario, A., Buonocore, V., Quinto, J., Vricella, G. & Cornetti, G. M. (1980) (soumis pour publication).

¹⁶⁸ Mereltoja, T., Jarventaus, H., Sorsa, M. & Vainio, H. (1978) *Scand. J. Work Environ. Health*, 4, Suppl. 2, 259-264.

miques¹⁶⁹. Lors d'autres études, on n'a pas constaté d'augmentation des aberrations chromosomiques dans les cellules de moelle osseuse de souris CD-1 qui avaient reçu pendant 3 et 4 jours 500 mg/kg, et pendant 10 semaines (à raison de 5 jours par semaine) 300 mg/kg de styrène; mais des injections intrapéritonéales uniques de cyclophosphamide (10 à 40 mg/kg) ont effectivement induit des aberrations chromosomiques¹⁷⁰.

Une autre étude a permis d'élaborer un système d'épreuve de mutagénicité pour doser la *N*-nitrosodiméthylamine *in vivo*. Des cellules de levure sont injectées à la souris par la veine caudale et isolées du foie à divers moments après l'administration de *N*-nitrosodiméthylamine (1 mg/kg poids corporel). On a utilisé cette méthode pour étudier des catalyseurs et inhibiteurs de la réaction de nitrosation, comme le thiocyanate, l'acide ascorbique et l'acide tannique¹⁷¹, en administrant aux souris, par voie buccale, de l'aminopyrine et du nitrite en présence de ces agents. L'aminopyrine, médicament analgésique, est une amine tertiaire qui est rapidement nitrosée en *N*-nitrosodiméthylamine.

4.9 Détection de mutagènes/cancérogènes environnementaux et isolement de composés biologiquement actifs à partir de mélanges complexes

L'association d'épreuves de courte durée pour la détection de cancérogènes/mutagènes et de techniques modernes de séparation analytique semble être le procédé le plus prometteur pour identifier de nouveaux cancérogènes dans l'environnement, isoler leurs constituants actifs et élucider leurs structures. Les recherches ont porté principalement sur des échantillons recueillis dans des régions de forte incidence du cancer œsophagien — Comté de Linhsien en Chine septentrionale, nord-est de l'Iran et Bretagne, France. Des composés mutagènes ont été détectés dans des échantillons de produits ingérés par les populations humaines de ces pays, et l'on s'emploie à caractériser certains de leurs constituants.

a) *Etudes de mutagénicité: N-nitrosamines existant dans l'environnement et extraits de légumes marinés recueillis dans le Comté de Linhsien, région de Chine septentrionale accusant une forte incidence du cancer œsophagien* (D^r S.-H. Lu et Mlle A.-M. Camus).

Des extraits de légumes marinés couramment consommés dans le Comté de Linhsien, région de Chine septentrionale accusant une forte incidence du cancer œsophagien¹⁷², ont fait l'objet d'études de mutagénicité. Le résidu liquide des extraits étherés a provoqué une augmentation, en fonction de la dose, du nombre des mutants dans les souches TA98 et TA100 de *S. typhimurium*; cette mutagénicité nécessitait la présence d'un système d'activation microsomique de foie de rats traités à l'Aroclor. Une quantité d'extrait équivalant à 2,8 g de légumes frais marinés a multiplié les fréquences de révertants par six (75 révertants par g) et par deux (45 révertants par g) dans les souches TA98 et TA100, respectivement. Le méthylester de rouge Roussin, composé tétranitrosé

¹⁶⁹ Loprieno, N., Presciuttini, S., Sbrana, I., Stretti, G., Zaccaro, L., Abbondandolo, A., Bonatti, S., Fiorio, R. & Mazzaccaro, A. (1978) *Scand. J. Work. Environ. Health*, 4, Suppl. 2, 169-178.

¹⁷⁰ Sbrana, I., Bonatti, S. & Loprieno, N. (1980) (soumis pour publication).

¹⁷¹ Barale, R., Zucconi, D. & Loprieno, N. (1980) (soumis pour publication).

¹⁷² Li, K. H., Kao, J. C. & Wu, Y. K. (1962) In: Chinese Academy of Medical Sciences, eds, *Selected Papers on Cancer Research*, Peking, Sunghai and Technical Publishers, pp. 215-221.

$[(NO_2Fe(CH_3S))_2]$, dont l'existence naturelle n'a pas été antérieurement signalée, a été isolé et identifié à partir des extraits éthérés. Le composé de synthèse s'avérait mutagène dans la souche TA100 en présence d'un système d'activation de foie de rat, produisant 25 révertants par μmol ¹⁷³.

Deux *N*-nitrosamines de synthèse (*N*-méthylbutyl-3-*N*-méthyl-1-*N*-acétonylnitrosamine et *N*-méthyl-*N*-benzylnitrosamine), également isolées de pain de maïs auquel on avait inoculé des moisissures existant dans le Comté de Linshien, Chine septentrionale, et ultérieurement nitrosé à l'aide de nitrine de sodium^{174,175}, ont été soumises à des épreuves dans les souches TA1535 et TA100 de *S. typhimurium* en présence d'un surnageant post-mitochondrial de foie de rats traités à l'Aroclor. Les deux nitrosamines ont provoqué une augmentation, en fonction de la concentration, du nombre de colonies mutantes dans les deux souches bactériennes lors d'épreuves en suspension liquide et d'incorporation en gélose¹⁷⁶. Les observations expérimentales résultant d'épreuves de courte durée associées à des techniques d'analyse appropriées corroborent l'hypothèse selon laquelle il existe des substances mutagènes, et donc potentiellement cancérogènes, dans les aliments couramment consommés dans le Comté de Linshien — substances dont il importe d'étudier le rôle éventuel de manière plus approfondie.

Tableau 22. Activité mutagène des produits de pyrolyse issus de l'opium et de ses principaux constituants

Produit pyrolysé	Activité mutagène en présence ou non de mélange S-9 ^a	
	(+)	(-)
Opium (Inde) (Iran) (Turquie) (Afghanistan)	1 620	290
	2 320	310
	5 910	680
	3 730	550
Morphine	32 170	7 390
Thébaïne	10 250	670
Sanguinarine	4 500	1 560
Codéïne	1 230	980
Noscapine	140	100
Narcéïne	410	60
Papavérine	120	0
Stérols végétaux	200	0

^a Activité mutagène dans la souche TA100 de *S. typhimurium* déterminée en phase gélose en présence (+) ou en l'absence (-) de 50 μl d'une fraction post-mitochondriale de foie de rats traités à l'Aroclor et d'un système générateur de NADPH (mélange S-9). La mutagénicité est exprimée sous forme de révertants/mg de produit de pyrolyse.

¹⁷³ Lu, S. H., Camus, A.-M., Tomatis, L. & Bartsch, H. (1980) *J. natl Cancer Inst.* (sous presse).

¹⁷⁴ Lu, S. H., Wang, Y. L. & Li, M. H. (1980) *Acta Acad. Med. Sin.*, 2, 24-28.

¹⁷⁵ Li, M. H., Lu, S. H., Ji, C., Wang, M. Y., Cheng, S. J. & Jin, C. L. (1979) *Sci. Sin.*, 22, 471-477.

¹⁷⁶ Lu, S. H., Camus, A.-M., Ji, C., Wang, Y. L., Wang, H. Y. & Bartsch, H. (1980) (soumis pour publication).

- b) *Isolement de composés mutagènes à partir des résidus (sukhteh) et des pyrolysats d'opium, ou des alcaloïdes de l'opium* (D^r M. Friesen, Mlle A.-M. Camus, Mme A. Hautefeuille et M. C. Malaveille; avec le concours du D^r N. Day, Division de l'Epidémiologie et de la Biostatistique, CIRC, et du D^r K. Szendrei, Faculté de Médecine, Département de Pharmacognosie, Szeged, Hongrie)

Afin d'étudier les éventuels facteurs étiologiques du cancer de l'œsophage dans les régions du nord-est de l'Iran, on a cherché à déterminer l'activité mutagène de l'opium brut et des pyrolysats d'opium qui y sont consommés en grandes quantités. Il a été déjà montré que les échantillons de sukhteh (résidus formés dans les pipes à opium) recueillis dans les villages du nord-est de l'Iran et le condensat de fumée obtenu par pyrolyse de l'opium brut à 450° C dans un appareil en verre sont mutagènes dans les souches TA100 et TA98 de *S. typhimurium*^{177,178}.

En vue d'isoler et de caractériser les composés mutagènes formés pendant la pyrolyse de l'opium on a, dans un premier temps, étudié les condensats de fumée résultant de la pyrolyse des principaux constituants alcaloïdes de l'opium (tableau 22). Les produits de pyrolyse de la morphine et de la thébaïne ont manifesté une plus forte activité mutagène (exprimée en nombre de révertants par mg de pyrolysats) que les quatre échantillons d'opium testés.

Un échantillon d'opium indien contenait les pourcentages ci-après des principaux alcaloïdes : morphine 9%, codéine 4%, thébaïne 2%, noscapine 12% et papavérine 1%. L'activité mutagène de l'opium pyrolysé peut donc s'expliquer, dans une large mesure, par celle de ses alcaloïdes.

Les pyrolysats d'opium et de morphine ont été fractionnés par chromatographie liquide à haute performance. Le tableau 23 indique les activités mutagènes de sept fractions et du mélange

Tableau 23. Activité mutagène de fractions obtenues par chromatographie liquide à haute pression, des produits de pyrolyse et du mélange brut de pyrolyse de l'opium et de la morphine.

Substance pyrolysée	Opium indien pyrolysé		Morphine pyrolysée	
	Poids (mg)	Mutagénicité ^a	Poids (mg)	Mutagénicité
Mélange		1 820		42 500
Numéro de la fraction				
1	0.79	23 980	0.43	137 500
2	0.76	3 820	0.31	92 500
3	0.33	13 080	0.23	75 000
4	0.43	1 680	0.18	36 500
5	0.61	1 520	0.14	42 500
6	0.11	0	0.09	53 050
7	0.36	0	1.30	1 750
Total des fractions	3.39	8 200	2.68	46 500

^a Activité mutagène dans la souche TA98 de *S. typhimurium* déterminée en phase gélose en présence de 50 µl d'une fraction post-mitochondriale de foie de rats traités à l'Aroclor et d'un système générateur de NADPH. La mutagénicité est exprimée sous forme de révertants/mg de produit pyrolysé et de révertants/fraction, respectivement.

¹⁷⁷ Centre international de Recherche sur le Cancer (1979) *Rapport annuel, 1979*, Lyon, p. 128.

¹⁷⁸ Hewer, T., Rose, E., Ghadirian, P., Castegnaro, M., Bartsch, H., Malaveille, C. & Day, N. (1978) *Lancet*, ii, 494-496.

brut de pyrolyse: les fractions 1, 2 et 3 de l'opium et de la morphine accusaient les plus fortes activités mutagènes spécifiques, et quelque 90% de l'activité mutagène étaient localisés dans ces trois premières fractions. On s'emploie actuellement à identifier et à caractériser structurellement les principes mutagènes dans ces fractions.

Des échantillons de sukhteh ont été analysés par chromatographie gazeuse-spectrométrie de masse pour la recherche des hydrocarbures aromatiques polycycliques. Le profil observé s'est avéré relativement simple. En revanche, on a détecté un mélange assez complexe de composés polycycliques (basiques) azotés. Afin de faciliter la caractérisation de chaque composé actif de sukhteh, on a fractionné un gros échantillon (1 kg) par deux méthodes: 1) la méthode mise au point antérieurement au cours des études pilotes; et 2) la méthode de Grimmer pour la purification des composés polycycliques neutres et basiques. Les fractions obtenues feront l'objet d'une analyse approfondie par chromatographie gazeuse-spectrométrie de masse et au moyen de tests de courte durée.

Deux substances pures, pouvant résulter de la pyrolyse des composants de l'opium, ont été caractérisées chimiquement et soumises à des épreuves de mutagénicité: 1) le thébaol, produit de décomposition (et de pyrolyse?) de la thébaïne, et 2) le diméthoxy-3,5 phénanthrène-(bcd-4,6)-furane, produit de dégradation de la thébaïne (fig. 22). On a étudié la mutagénicité de ces deux composés dans les souches TA100 et TA98 de *S. typhimurium*. Le premier composé s'est avéré inactif; le deuxième n'était mutagène que dans la souche TA100 en présence d'une préparation microsomique de foie de rat, manifestant une mutagénicité spécifique de 7 300 révertants/mg de substance pure, soit quelque 46 fois plus forte que celle d'un extrait au dichlorométhane de sukhteh.

L'opium brut contient des quantités importantes de stérols, comme le β -sitostérol, le cyclo-arténol et le cyclolaudénol, d'où pourraient être issus les hydrocarbures polycycliques mutagènes formés pendant la pyrolyse. Les produits de pyrolyse de chaque stérol seront donc

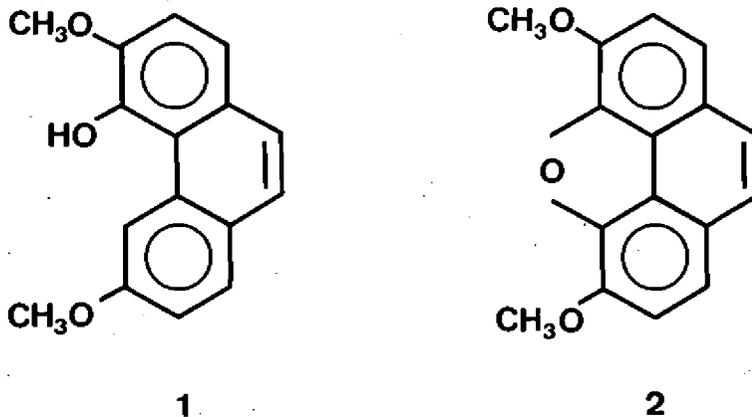


Fig. 22 Structures chimiques du 1) thébaol et du 2) diméthoxy-3,5 phénanthrène-(bcd-4,6)-furane

soumis à des épreuves de mutagénicité. Les stérols végétaux pyrolysés (khat) manifestaient relativement peu d'activité comparativement à certains alcaloïdes pyrolysés de l'opium (voir le tableau 22).

- c) *Caractérisation d'une fraction biologiquement active d'eaux-de-vie de cidre distillées* (M. G. Toussaint, Mlle C. Loquet, D^r M. Friesen, M. C. Malaveille et Mme A. Hautefeuille, avec le concours du Professeur J. Y. Le Talaer, Centre régional François-Baclesse, Caen, France)

L'isolement de mutagènes à partir d'eaux-de-vie de cidre distillées à domicile et recueillies en Bretagne, France¹⁷⁹, a pris fin. On a choisi un échantillon en raison de sa mutagénicité dans l'épreuve *Salmonella*/microsome. Une fraction non volatile a été obtenue par distillation sous pression réduite, puis fractionnement par chromatographie liquide à haute pression; et l'on a recueilli et concentré six fractions qui ont été soumises à des épreuves de mutagénicité dans la souche TA 98 de *S. typhimurium*, en présence d'un système d'activation de foie de rat.

Une fraction s'étant avérée mutagène, on a identifié certains de ses composés, après dérivation chimique (silylation, méthylation, dansylation et formation d'hydrazone) pour les convertir en produits volatils ou fluorescents. Parmi les composés identifiés (acide cyclohexane-3-carboxylique-1, phénol, oléo-amide, cétones aliphatiques) un seul diol vicinal paraissait intéressant, en raison de l'activité biologique présumée d'un éventuel époxyde précurseur. On a donc synthétisé le *n*-octane diol-2,3 et comparé les spectres de masse et de résonance magnétique nucléaire des diols naturel et synthétique. Les données spectrales conduisent à penser que le diol naturel peut posséder une chaîne carbonée ramifiée. Comme l'octane diol synthétique et le diol isolé ne manifestaient aucune activité mutagène dans les souches TA98 et TA100 de *S. typhimurium*, on a synthétisé l'époxyde correspondant: aucune activité mutagène n'a été observée avec ou sans l'emploi d'un système d'activation métabolique de foie de rat. Bien que des études antérieures aient confirmé la présence de mutagènes dans les boissons alcooliques¹⁸⁰, il reste à isoler ces mutagènes et à en élucider la structure.

- d) *Epreuves de mutagénicité du produit de mastication «masala supari» recueilli en Inde* (M. C. Malaveille et Mme A. Hautefeuille, avec le concours du D^r M. Thangavelu, OMS, New Delhi, Inde)

A la demande du Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est, et étant donné le développement des habitudes de mastication et leur éventuelle association avec l'augmentation d'incidence du cancer buccal dans certaines régions de l'Inde, on a cherché à déterminer la teneur en mutagènes de quatre échantillons de produits mastiqués de diverses compositions. Les quatre échantillons (A-D) contenaient du «supari», de la chaux éteinte, et du tabac ordinaire (A), du tabac N° 32 (B), du tabac N° 120 (C) ou du tabac N° 300 (D). L'échantillon D a exercé un effet mutagène dans la souche TA100 (7000 révertants par g de matière première) et dans la souche TA98 (2000 révertants/g) de *S. typhimurium*, en présence d'un système d'activation de foie de rat. Les trois autres échantillons se sont révélés négatifs.

¹⁷⁹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1979) *Rapport annuel, 1979*, Lyon, p. 66.

¹⁸⁰ Loquet, C., Toussaint, G. & Le Talaer, J. Y. (1980) *Mutation Res.* (sous presse).

4.10 *Formation à la recherche et boursiers extérieurs*

Le D^r S.-H. Lu, de l'Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences médicales, Pékin, République populaire de Chine, a fait un séjour d'un an au Centre au titre de boursier de l'OMS, afin de s'y familiariser avec plusieurs tests de courte durée pour la détection des cancérogènes. Il a participé à l'expérimentation de divers composés existant dans l'environnement chinois, pour en déterminer la mutagénicité et le pouvoir d'altération de l'ADN.

Le D V. V. Khudoley, de l'Institut de Recherches oncologiques Professeur N. N. Petrov, Leningrad, URSS, a séjourné au Centre pendant un an afin de s'y initier aux épreuves de cancérogénicité de courte durée et de collaborer au programme d'épreuves de longue durée des substances chimiques.

M. Nguyen Van Trung, du Laboratoire de Toxicologie et d'Hygiène industrielle, Faculté des Sciences pharmaceutiques et biologiques, Université René-Descartes, Paris, s'est familiarisé avec les méthodes de dosage des nitrosamines volatiles dans les échantillons environnementaux.

PROGRAMME DE FORMATION A LA RECHERCHE ET DE LIAISONS EXTÉRIEURES

D^r W. DAVIS (Chef du programme)

1. INTRODUCTION

Le Centre a attribué cette année douze bourses de formation à la recherche, dont dix ont été estimées étroitement liées à ses propres activités. Il a organisé trois cours spécialisés et deux autres seront donnés avant la fin de 1980. Avec le concours de l'Institut national français de la Santé et de la Recherche médicale (INSERM) et de la Medical Research Council Pneumoconiosis Unit, Royaume-Uni, a été organisé un symposium sur les effets biologiques des fibres minérales, et la préparation d'un autre symposium sur les facteurs d'hôte en cancérogenèse humaine, qui se tiendra en 1981, est déjà bien avancée. La série des *Publications scientifiques du CIRC* s'est enrichie de cinq nouveaux ouvrages et l'on compte deux publications hors série. L'utilisation du service informatisé de bibliographie par le personnel scientifique s'est considérablement accrue cette année.

Des plans sont en préparation afin de maintenir le niveau des activités d'enseignement du CIRC dans les six régions de l'OMS, moyennant l'organisation de cours sur l'épidémiologie du cancer dans chaque région tous les deux ans, avec l'aide des Bureaux régionaux. En outre, sera donné à Lyon un cours supérieur d'études pratiques sur tout aspect du programme de recherche du Centre susceptible d'être choisi. Le personnel scientifique des deux Divisions continuera de contribuer à la préparation et à l'enseignement des cours, avec l'assistance de professeurs de valeur internationalement reconnue et appartenant aux universités de nombreux pays.

Le Centre organisera des symposiums pluridisciplinaires, normalement tous les deux ans; le programme de formation à la recherche et de liaisons extérieures sera chargé de prendre tous les arrangements administratifs qu'ils nécessiteront et il aidera à en élaborer le programme scientifique avec des membres désignés des deux Divisions. L'accent sera mis sur les aspects éducatifs de ces symposiums, auxquels on devrait inviter un petit nombre de jeunes scientifiques peu expérimentés mais à l'avenir prometteur.

Le programme continuera d'assumer la responsabilité des *Publications scientifiques du CIRC* et il fera en sorte que les comptes rendus des symposiums et conférences-ateliers soient publiés dans cette série chaque fois que cela paraîtra opportun.

2. BOURSES DE FORMATION A LA RECHERCHE

2.1 *Comité de Sélection des Boursiers*

Le Comité de Sélection des Boursiers s'est réuni à Lyon les 24 et 25 avril 1980 afin d'examiner les candidatures aux bourses pour la formation de chercheurs et au prix Isabelle Decazes de Noüe.

Le Comité comprenait les personnalités suivantes:

D ^r N. Gray	Director, Anti-Cancer Council of Victoria, Melbourne, Australie (<i>Epidémiologie</i>)
D ^r E. Klein	Département de Biologie tumorale, Institut Karolinska, Stockholm; représentant le Président de la Commission des Bourses d'Etudes et des Echanges de Personnel de l'UICC (<i>Virologie-Immunologie</i>)
D ^r R. Kroes	Institut central de Recherches sur la Nutrition et les Aliments, Zeist, Pays-Bas (<i>Cancérogènes chimiques</i>).
D ^r T. Kuroki	Département de Recherches cellulaires patho-biochimiques, Institut des Sciences médicales, Université de Tokyo, Tokyo (<i>Cancérogènes chimiques</i>)
D ^r V. B. Okulov	Laboratoire d'Immunologie clinique, Institut de Recherche oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS (<i>Immunologie</i>)

Le D^r Gray et le D^r Kuroki siégeaient pour la première fois au Comité, et le D^r B. G. Mansourian, du Bureau de la Promotion et du Développement de la Recherche, OMS, Genève, a de nouveau participé à ses travaux.

2.2 Bourses attribuées

Sur les soixante dix-huit candidatures reçues, 18 étaient insuffisantes ou non valables. Le Comité a recommandé l'attribution de 12 bourses, dont le tableau 1 indique la répartition par discipline. Les deux spécialistes de biologie moléculaire ayant finalement décidé d'accepter d'autres bourses qu'ils s'étaient vu offrir, on a mis en œuvre une bourse de remplacement dans le domaine de la cancérogenèse expérimentale.

Tableau 1. Répartition des bourses de formation à la recherche par discipline scientifique, 1980

Discipline scientifique	Nombre de bourses
Biologie cellulaire	1
Biologie moléculaire	2
Biostatistique	1
Cancérogenèse environnementale/chimique	1
Cancérogenèse expérimentale	3
Epidémiologie	3
Physiologie	1

2.3 Prix Isabelle Decazes de Noüe

La Fondation Isabelle Decazes de Noüe a de nouveau subventionné l'attribution de prix à d'anciens boursiers de recherche. Les lauréats pourront ainsi acquérir le matériel et les réactifs nécessaires pour poursuivre leurs travaux dans leur laboratoire.

Sur la recommandation du Comité de Sélection des Boursiers, deux prix, d'une valeur de US\$ 2500 chacun, ont été décernés aux chercheurs ci-après :

- D^r R. Lotan, Institut des Sciences Weizmann, Rehovot, Israël, pour des recherches concernant les effets des analogues de la vitamine A (rétinoïdes) sur la croissance, la différenciation et les composants de la surface cellulaire des mélanomes malins humains et des cancers du sein ;
- D^r M. S. S. Murthy, Centre de Recherches atomiques Bhabha, Bombay, Inde, pour des recherches sur les corrélations entre l'induction, ou la mutation et la recombinaison, par quelques agents alcoylants et le degré d'alcoylation à certaines positions dans l'ADN.

3. COURS SPÉCIALISÉS

3.1 *Epidémiologie du Cancer, Beijing, 5 novembre-1^{er} décembre 1979*

Avec l'assistance du Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental, le Centre a organisé un cours d'épidémiologie à Beijing. Sur place, l'organisation en était confiée à l'Institut de Recherches cancérologiques de l'Académie chinoise des Sciences médicales. Trente-quatre participants chinois étaient venus de la plupart des provinces de Chine et l'on comptait également 7 étudiants non chinois venus du Japon, de Malaisie, des Philippines, de Singapour et de Sri Lanka (fig. 1). Le Professeur Bruce Armstrong (NH & MRC Research Unit in Epidemiology & Preventive



Fig. 1 Conférenciers et participants au cours international sur l'épidémiologie du cancer, Beijing, 5 novembre-1^{er} décembre 1979

Medicine, University of Western Australia) et le D^r John Osborn (Department of Demography, London School of Hygiene and Tropical Medicine) ont assumé les principales tâches d'enseignement. Le Professeur T. Hirayama (Institut de Recherche du Centre national du Cancer, Tokyo) s'est joint aux conférenciers pendant la deuxième moitié du cours, et le Professeur Marvin Zelen (Harvard University, Boston, Etats-Unis d'Amérique) a fait un cours de trois jours, en fin de stage, sur l'approche statistique des essais cliniques. Ont participé à cette activité les conférenciers chinois ci-après: D^r Gao Run-Guan, D^r Gao Yu-Tang, D^r Gu Xin-Yuan, D^r Hsui Hai-Hsio, D^r Hu Meng-Xuan, D^r Li Chun-Yao, D^r Li Ping, D^r Tu Qi-Tao, D^r Zhou Yu-Shang et D^r Dai Hui-Dong. Le D^r C. S. Muir, le D^r Nubia Muñoz, le D^r O. M. Jensen et le D^r W. Davis, du Centre, complétaient l'effectif des conférenciers venus d'outre-mer.

Pendant toute la durée du cours, la traduction a été assurée par le D^r Gao Yu-Tang, Institut du Cancer de Chang-Hai, et le D^r Hu Meng-Xuan, Institut du Cancer de Kwangchow (Canton).

3.2 *Approche épidémiologique du cancer professionnel, Lyon, 17-22 mars 1980*

Le Professeur Donald Acheson, chef de la Medical Research Council's Environmental Epidemiology Unit, University of Southampton, Royaume-Uni, a assuré la coordination du programme d'un cours qui s'adressait principalement aux spécialistes d'hygiène industrielle, médecins et statisticiens travaillant dans les divers organismes de réglementation ou services de médecine du travail. Au nombre des conférenciers figuraient le D^r A. Englund (Organisation de l'Industrie de la Construction pour le Milieu de Travail, la Sécurité et l'Hygiène, Stockholm), le D^r A. J. Fox (Office of Population Censuses and Surveys, Londres), le D^r P. Lazar (Unité de Recherches épidémiologiques et statistiques, INSERM U 170, Villejuif, France), le Professeur F. D. K. Liddell (Département de l'Epidémiologie et de la Santé, Université McGill, Montréal, Canada), le D^r R. Murray (consultant en médecine du travail, Londres), M. J. T. Sanderson (Industrial Hygiene Adviser, Esso Europe Inc., Londres) ainsi que le D^r R. Saracci, le D^r C. S. Muir, le D^r L. Tomatis et le D^r N. E. Day, membres du personnel du Centre.

Cinquante participants venus de 21 pays avaient été choisis parmi plus de 120 candidats. Compte tenu de cette demande très importante, on a décidé de répéter ce cours ultérieurement en 1980.

3.3 *Utilisation des primates non hominiens dans la recherche sur le cancer, Soukhoumi, RSS d'Abkhazie, 11-20 mai 1980*

L'académicien Boris Lapin et ses collaborateurs de l'Institut de Pathologie et de Thérapie expérimentales de Soukhoumi ont assumé l'organisation locale de ce cours; le Professeur Friedrich Deinhardt (Institut Max von Pettenkofer, Munich, RFA) en avait établi le programme scientifique, qui portait sur la pathologie et l'élevage des primates ainsi que sur certains aspects pertinents des recherches concernant les cancérogènes viraux et chimiques et la radiocancérogenèse. Etaient venus de l'étranger les conférenciers ci-après: Professeur H. Balner (Centre TNO pour les Primates, Rijswijk, Pays-Bas), D^r R. Bronson (New England Regional Primate Research Center, Southboro, Etats-Unis d'Amérique), D^r J. B. Deinhardt (Institut Max von Pettenkofer, Munich, RFA), Professeur C. F. Hollander (Institut TNO de Gérontologie expérimentale, Rijswijk, Pays-Bas), D^r S. S. Kalter (Department of Microbiology and Infectious Diseases, Southwest Foundation for

Research and Education, San Antonio, Etats-Unis d'Amérique), D^r J. Moor-Jankowski (Laboratory for Experimental Medicine and Surgery in Primates, New York, Etats-Unis d'Amérique), D^r R. Scheid (Institut Max von Pettenkofer, Munich, RFA), D^r R. A. Whitney Jr. (Veterinary Research Branch, National Institute of Health, Bethesda, Etats-Unis d'Amérique), D^r H. Wolf (Institut Max von Pettenkofer, Munich, RFA), ainsi que D^r J.-F. Duplan et D^r W. Davis, du Centre. Les conférenciers soviétiques étaient le Professeur B. A. Lapin, Le D^r Z. N. Dzhelieva, le D^r E. K. Dzhikidze, le D^r L. A. Yakovleva, le D^r G. M. Cherkovich, le D^r V. G. Chaljan, le Professeur N. P. Napalkov, le D^r Aleksandrov, le D^r V. S. Turusov, le D^r F. L. Kisiljev, le D^r M. A. Shljankevich, le D^r R. A. Dreizen et le Professeur L. M. Shabad.

Les 36 participants au cours étaient venus d'URSS, de République fédérale d'Allemagne, de République démocratique allemande, de Grèce, des Pays-Bas, du Japon, de Hongrie, de Pologne, de Tchécoslovaquie et de Bulgarie (fig. 2).

Outre un programme intensif de conférences, les participants ont pu visiter l'importante colonie de primates créée par le Professeur Lapin.



Fig. 2 Conférenciers et participants au cours international sur l'utilisation des primates non hominiens dans la recherche sur le cancer, Soukhoumi, RSS d'Abkhazie, 11-20 mai 1980

3.4 Futurs cours

Il est prévu de répéter les cours suivants: aspects épidémiologiques du cancer professionnel, à Lyon, 28 juillet-1^{er} août 1980; aspects de la cancérogenèse chimique, à Lyon, 3-8 novembre 1980;

épidémiologie du cancer, à Limassol, Chypre, 17-28 novembre 1980, en collaboration avec le Bureau régional pour la Méditerranée orientale; épidémiologie du cancer, à Ndola, Zambie, 11-29 mai 1981, en collaboration avec le Bureau régional pour l'Afrique; épidémiologie du cancer, à Bogota, novembre 1981, et à Bombay, janvier 1982.

4. SYMPOSIUMS

4.1 *Effets biologiques des fibres minérales, Lyon 25-27 septembre 1979*

Ce symposium — le troisième à être organisé conjointement avec l'Institut national français de la Santé et de la Recherche médicale (INSERM) — était aussi patronné par la Medical Research Council Pneumoconiosis Unit, Royaume-Uni.

Deux cent trente-cinq scientifiques venus de 21 pays ont participé à la réunion, et ont fait le point de la situation depuis le symposium sur les effets biologiques de l'amiante tenu au Centre en novembre 1972.

Le compte rendu sera publié dans la série des *Publications scientifiques du CIRC*.

4.2 *Futurs symposiums et conférences-ateliers*

La préparation d'un symposium sur les «Facteurs d'hôte en cancérogenèse humaine», qui doit avoir lieu au Cap Sounion, Grèce, du 8 au 11 juin 1981, est déjà bien avancée.

Un comité international s'est réuni à Lyon, en février 1980, pour aider à préparer un programme détaillé et une liste complète des orateurs invités. Le programme et la liste sont maintenant établis, et de nouvelles invitations seront envoyées.

A ce jour, le Ministère grec de la Prévoyance sociale et de la Science, ainsi que la Direction générale de la Recherche, de la Science et de l'Éducation, Commission des Communautés européennes, ont promis d'apporter leur soutien à cette activité.

Des plans préliminaires ont été dressés pour l'organisation d'une conférence-atelier de statistique appliquée qui aura lieu au Centre au cours de l'été de 1981.

5. PUBLICATIONS

Les nouveaux ouvrages ci-après sont parus cette année dans la série des *Publications scientifiques du CIRC*:

Molecular and Cellular Aspects of Carcinogen Screening Tests, 1980

Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1979, 1979

Environmental Carcinogens — Selected Methods of Analysis — Volume 3 Analysis of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, 1979

Handling Chemical Carcinogens in the Laboratory — Problems of Safety, 1980

Sont également parues deux publications hors série:

Information Bulletin on the Survey of Chemicals Being Tested for Carcinogenicity, 1979
Cancer Morbidity and Causes of Death among Danish Brewery Workers, 1980

Quatre ouvrages sont en cours d'impression:

Effets biologiques des fibres minérales, 1980
N-Nitroso Compounds: Analysis, Formation and Occurrence, 1980
Statistical Methods in Cancer Research, 1980
Directory of On-Going Research in Cancer Epidemiology 1980, 1980

et un ouvrage est en préparation:

Pathology of Tumours in Laboratory Animals — Volume III Tumours of the Hamster, 1981

Le tableau 2 donne la liste complète des publications.

Les chiffres relatifs à la distribution et aux ventes des publications scientifiques et des monographies sont indiqués au tableau 3.

6. BIBLIOTHÈQUE (Mme A. Nagy-Tiborcz)

La bibliothèque a assuré un service au personnel scientifique du Centre ainsi qu'à la communauté médicale et scientifique locale. Elle maintient d'étroits contacts avec la bibliothèque de la Faculté de Médecine de Lyon.

A l'heure actuelle, le Centre est abonné à 240 revues et publications annuelles. Grâce à un important don anonyme, qu'on a consacré à l'acquisition d'ouvrages pour la bibliothèque, le fonds de livres compte maintenant quelque 4200 volumes.

7. SERVICES INTERDISCIPLINAIRES DE SOUTIEN

7.1 *Service bibliographique informatisé* (Mme M. Soulat)

L'utilisation du terminal, qui donne accès aux fichiers bibliographiques informatisés de la National Library of Medicine, Etats-Unis d'Amérique, s'est accrue au cours de l'année. Cent vingt-huit heures ont été consacrées à 322 recherches au total. Cent cinquante-deux recherches autonomes («off-line») ont été demandées, et il est régulièrement procédé à 40 mises à jour mensuelles.

L'usage du terminal est financé par des contrats conclus avec le National Cancer Institute (Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique) pour le *Centre d'échanges d'informations sur les recherches en cours en épidémiologie du cancer* et pour les *Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques*.

Tableau 2. Liste des *Publications scientifiques du CIRC*

N ^o	Titre	Année de parution
1	<i>Liver Cancer</i>	1971
2	<i>Oncogenesis and Herpesviruses</i>	1972
3	<i>N-Nitroso Compounds – Analysis and Formation</i>	1972
4	<i>Transplacental Carcinogenesis</i>	1973
5	<i>Pathology of Tumours in Laboratory Animals, Vol. 1: The Rat, Part 1</i>	1973
6	<i>Pathology of Tumours in Laboratory Animals, Vol. 2: The Rat, Part 2</i>	1976
7	<i>Host-Environment Interactions in the Etiology of Cancer in Man</i>	1973
8	<i>Biological Effects of Asbestos</i>	1973
9	<i>N-Nitroso Compounds in the Environment</i>	1974
10	<i>Chemical Carcinogenesis Essays</i>	1974
11	<i>Oncogenesis and Herpesviruses II, Parts 1 and 2</i>	1975
12	<i>Screening Tests in Chemical Carcinogenesis</i>	1976
13	<i>Pollution de l'environnement et risques cancérigènes</i>	1976 ^a
14	<i>Environmental N-Nitroso Compounds – Analysis and Formation</i>	1976
15	<i>Cancer Incidence in Five Continents, Vol. III</i>	1976
16	<i>Air Pollution and Cancer in Man</i>	1977
17	<i>Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology, 1977</i>	1977 ^b
18	<i>Environmental Carcinogens – Selected Methods of Analysis, Vol. I: Nitrosamines</i>	1978
19	<i>Environmental Aspects of N-Nitroso Compounds</i>	1978
20	<i>Nasopharyngeal Carcinoma: Etiology and Control</i>	1978
21	<i>Cancer Registration and its Techniques</i>	1978
22	<i>Environmental Carcinogens – Selected Methods of Analysis, Vol. II: Vinyl Chloride</i>	1978
23	<i>Pathology of Tumours in Laboratory Animals, Vol. 2: The Mouse</i>	1978
24	<i>Oncogenesis and Herpesviruses III, Parts 1 and 2</i>	1978
25	<i>Risques cancérigènes – stratégies d'intervention</i>	1978 ^a
26	<i>Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology, 1978</i>	1978 ^b
27	<i>Carcinogenic Screening Tests – Molecular and Cellular Aspects</i>	1979
28	<i>Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1979</i>	1979 ^b
29	<i>Environmental Carcinogens – Selected Methods of Analysis, Vol. III: Polycyclic Aromatic Hydrocarbons</i>	1979
30	<i>Effets biologiques des fibres minérales, Parties 1 et 2</i>	1980 ^{a, c}
31	<i>N-Nitroso Compounds: Analysis, Formation and Occurrence</i>	1980 ^c
32	<i>Statistical Methods for Cancer Epidemiology, Vol. I: The Analysis of Case-Control Studies</i>	1980 ^c
33	<i>Handling Chemical Carcinogens in the Laboratory: Problems of Safety</i>	1980
34	<i>Pathology of Tumours in Laboratory Animals, Vol. III: Tumours of the Hamster</i>	1981 ^d
35	<i>Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology 1980</i>	1980 ^b
Publications hors série		
	<i>Alcool et cancer</i>	1978
	<i>Information Bulletin on the Survey of Chemicals Being Tested for Carcinogenicity No 8</i>	1979
	<i>Cancer Morbidity and Causes of Death among Danish Brewery Workers</i>	1980

^a Ouvrage publié conjointement avec l'INSERM^b Ouvrage publié conjointement avec le DKFZ^c Sous presse^d En préparation

Tableau 3. Diffusion des *Publications scientifiques du CIRC* et des *Monographies sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques*

	Diffusion officielle	Ventes
<i>Publications scientifiques</i>		
N° 1	714	851
2	822	1378
3	982	945
4	943	881
5	1059	1413
6	924	1210
7	1069	752
8	1062	1114
9	1014	924
10	1043	1090
11 — Partie 1	1107	621
11 — Partie 2	1114	634
12	1284	1224
13	963	866
14	989	890
15	973	1022
16	1035	865
17	1025	575
18	972	619
19	1126	639
20	930	556
21	1023	667
22	941	523
23	1039	590
24 — Partie 1	873	500
24 — Partie 2	873	512
25	1050	556
26	1167	528
27	1084	454
28	971	470
29	915	488
33	989	576
Alcool et cancer	660	141
<i>Série de monographies</i>		
N° 1	2638	2099
2	1952	2295
3	2011	2286
4	1769	2171
5	2006	1882
6	1797	1881
7	2087	1677
8	1993	1664
9	1990	1524
10	2056	1690
11	2173	1330
12	2072	1511
13	2022	1360
14	2207	1981
15	2109	1478
16	2070	1407
17	2212	1270
18	2112	1218
19	2047	1247
20	2095	1020
21	2039	837
22	2023	743
Supplément N° 1	2202	1037

7.2 *Groupe d'illustrations scientifiques*

On a regroupé les services de photographie et de dessin afin d'assurer une préparation plus rationnelle et plus efficace des illustrations destinées aux publications et des diapositives pour les conférences; le photographe poursuit ses autres activités pour le compte des laboratoires.

8. COMITÉ DE COORDINATION DES RECHERCHES SUR LES TUMEURS HUMAINES

On s'emploie à préparer le Neuvième Symposium international sur la Caractérisation biologique des Tumeurs humaines, qui se tiendra à Bologne du 23 au 27 septembre 1981.

Annexe I

ÉTATS PARTICIPANTS ET REPRÉSENTANTS
A LA DIX-NEUVIÈME SESSION
DU CONSEIL DE DIRECTION DU CIRC,
2-3 MAI 1980

Allemagne, République fédérale d'

M. H. VOIGTLÄNDER
Section des Relations sanitaires internationales
Ministère fédéral de la Jeunesse, de la Famille et de
la Santé
Bonn

Australie

D^r D. F. BOOTH
Assistant Director-General
International Health
Australian Department of Health
Woden, Australie

M. B. FRIEND (*Rapporteur*)
Director
Accounting Office
Australian Department of Finance
Australian Consulate
Genève, Suisse

Belgique

Professeur S. HALTER
Secrétaire général
Ministère de la Santé publique et de la Famille
Bruxelles

D^r J. FRANÇOIS
Directeur général
Ministère de la Santé publique et de la Famille
Bruxelles

Etats-Unis d'Amérique

D^r J. M. SONTAG
Assistant Director for Interagency Affairs
Office of the Director
National Cancer Institute
National Institutes of Health
Bethesda, Etats-Unis d'Amérique

M. N. A. BOYER
Director, Health and Narcotic Programs
Bureau of International Organization Affairs
Department of State
Washington, DC

D^r V. DEVITA Jr.
Director
National Cancer Institute
National Institutes of Health
Bethesda, Etats-Unis d'Amérique

France

Professeur E. J. AUJALEU
Directeur général honoraire
Institut national de la Santé et de la Recherche
médicale
Conseiller d'Etat
Paris

Italie

Professeur R. VANNUGLI (*Président*)
 Directeur
 Bureau des Relations internationales
 Ministère de la Santé
 Rome

Professeur L. SANTI
 Directeur
 Institut d'Oncologie
 Université de Gênes
 Gênes, Italie

Japon

D^r S. YOSHIZAKI
 Directeur général
 Département des Statistiques et de l'Information
 Ministère de la Santé et de la Prévoyance sociale
 Tokyo

D^r Y. KAWAGUCHI
 Directeur adjoint
 Division des Affaires internationales
 Secrétariat du Ministre
 Ministère de la Santé et de la Prévoyance sociale
 Tokyo

Pays-Bas

D^r J. SPAANDER (*Vice-Président*)
 Ancien Directeur général de l'Institut national de la
 Santé publique
 Bilthoven, Pays-Bas

M. W. J. KAKEBEEKE
 Directeur adjoint pour les Affaires internationales
 Ministère de la Santé publique et de la Protection de
 l'Environnement
 Leidschendam, Pays-Bas

Royaume-Uni

D^r J. L. GOWANS
 Secretary
 Medical Research Council
 Londres

D^r R. J. WRIGHTON
 Senior Medical Officer
 Department of Health and Social Security
 Londres

Suède

Professeur S. T. LINDSTEDT
 Département de Chimie clinique
 Université de Gothenbourg
 Hôpital de Sahlgren
 Göteborg, Suède

Union des Républiques socialistes soviétiques

D^r A. M. GARIN
 Directeur général adjoint
 Centre de Recherche sur le Cancer
 Académie des Sciences médicales
 Moscou

Professeur V. P. DEMIDOV
 Directeur du Département du Cancer
 Ministère de la Santé publique de l'URSS
 Moscou

D^r S. LITVINOV
 Directeur adjoint
 Bureau des Relations extérieures
 Ministère de la Santé publique de l'URSS
 Moscou

Organisation mondiale de la Santé

D^r Ch'en WEN-CHIEH
 Sous-Directeur général

M. A. GROENENDIJK
 Directeur de la Division du Budget et des
 Finances

D^r L. SOBIN
 Unité du Cancer

D^r M. S. TSECHKOVSKI
 Unité du Cancer

D^r C.-H. VIGNES
 Directeur de la Division juridique

Observateur

Professeur J. MILLER
 Président sortant du Conseil scientifique du
 CIRC

Annexe 2

MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE
A LA SEIZIÈME SESSION,
12-14 FÉVRIER 1980

Professeur P. BOGOVSKI
Directeur
Institut de Médecine expérimentale et clinique
Tallinn, RSS d'Estonie

Professeur J. CAIRNS
Department of Microbiology
Harvard School of Public Health
Boston, Etats-Unis d'Amérique

Professeur G. DELLA PORTA
Directeur
Division d'Oncologie expérimentale A
Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei
Tumori
Milan, Italie

Professeur P. EMMELOT (*Rapporteur*)
Directeur scientifique par intérim
Département de Biochimie
Institut du Cancer des Pays-Bas
Slotervaart-Amsterdam

Professeur A. GEORGI
Secrétaire général, Association allemande contre le
Cancer
Directeur de l'Institut de Pathologie
Ecole de Médecine
Hanovre, République fédérale d'Allemagne

Professeur B. GUSTAFSSON
Professeur et Président
Département des Recherches en Milieu stérile
Institut Karolinska
Stockholm

Professeur A. R. M. LAFONTAINE
Directeur
Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie
Ministère de la Santé publique et de la Famille
Bruxelles

Professeur J. MILLER (*Président*)
Head, Experimental Pathology Unit
Walter and Eliza Hall Institute of Medical
Research
Melbourne, Australie

Professeur E. R. SAXEN
Directeur
Département de Pathologie
Université d'Helsinki
Helsinki

Professeur T. SUGIMURA (*empêché*)
Directeur
Institut de Recherche du Centre national
du Cancer
Tokyo

Professeur M. TUBIANA (*Vice-Président*)
Chef du Département des Radiations
Institut Gustave-Roussy
Villejuif, France

Professeur I. WEINSTEIN
Director
Division of Environmental Sciences
College of Physicians and Surgeons of Columbia
University
Cancer Center Institute of Cancer Research
New York, Etats-Unis d'Amérique

Annexe 3

**ACCORDS DE RECHERCHE CONCLUS PAR LE CIRC
AVEC DIVERSES INSTITUTIONS
ET EN COURS D'EXÉCUTION,
JUILLET 1979-JUIN 1980**

Soutien aux centres de recherche du CIRC

- RA/68/002 Université de Singapour
(Contribution aux activités d'un centre de recherche du CIRC à l'Université de Singapour)
- RA/75/020 Université de Nairobi
(Contribution aux activités d'un centre de recherche du CIRC à l'Université de Nairobi)

Centres de référence/Banques de sérum

- RA/73/029 Institut d'Oncologie expérimentale, Université de Gênes, Gênes, Italie
(Centre de référence du CIRC pour les cancérogènes de l'environnement)
- RA/73/033 Ecole de Médecine, Hanovre, République fédérale d'Allemagne
(Création d'un centre de référence du CIRC pour les cancérogènes de l'environnement)
- RA/74/033 Institut pour la Documentation, l'Information et la Statistique. Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
(Centre d'échanges d'informations sur les recherches en cours en épidémiologie du cancer)
- RA/74/006 Institut national de la Santé publique, Antoine van Leeuwenhoeklan, 9. Bithoven, Pays-Bas
(Création d'un centre de référence du CIRC pour les cancérogènes de l'environnement)
- RA/75/014 Institut national d'Hygiène, Budapest
(Création d'un centre de référence du CIRC pour les cancérogènes de l'environnement)
- RA/76/019 Institut d'Oncologie Angel H. Roffo, Buenos Aires
(Création d'un centre de référence du CIRC pour les cancérogènes de l'environnement)

- RA/78/002 Ecole de Pharmacie, Université catholique de Louvain, Bruxelles
(Création d'un centre de référence du CIRC pour la surveillance *in vivo* des enzymes métabolisant les médicaments)
- RA/78/006 Laboratoire de Génétique, Université de Pise, Pise, Italie
(Création d'un centre de référence du CIRC pour les cancérogènes de l'environnement)
- RA/78/026 Laboratoire d'Immunologie, Unité 80 de l'INSERM, Lyon, France
(Préparation de matériel de référence pour la normalisation de la β -2-microglobuline)
- RA/79/005 Laboratoire d'Immunopathologie, Dijon, France
(Dosage de l'antigène cancéro-embryonnaire dans le cadre d'une étude sur certains marqueurs biologiques du cancer du sein)
- RA/79/018 Centre Georges-François Leclerc, rue du Professeur-Marion, Dijon, France
(Constitution d'une banque de sérums pour l'étude des marqueurs biologiques du cancer)
- RA/79/019 Laboratoire d'Immunologie et de Médecine expérimentale, Faculté de Médecine, Dijon, France
(Collecte d'échantillons de sérums pour l'étude des marqueurs biologiques des tumeurs)
- RA/79/020 Centre médical universitaire, Dijon, France
(Collecte d'échantillons de sérums pour l'étude des marqueurs biologiques des tumeurs)

Registres du cancer/Etudes d'incidence

- RA/67/009 Centre de recherche du CIRC, Université de Singapour
(Registre du Cancer de Singapour)
- RA/70/024 Institut de Recherches en Santé publique, Université de Téhéran, Téhéran
(Etude de l'incidence du cancer sur le littoral iranien de la mer Caspienne)
- RA/72/014 Département d'Anatomopathologie, Université des Indes occidentales, Kingston, Jamaïque
(Soutien partiel au Registre du Cancer de la Jamaïque)
- RA/73/016 Association internationale des Registres du Cancer
(Fourniture d'un secrétariat et autres services de soutien)
- RA/76/008 Joint European Medical Research Board, Liverpool, Royaume-Uni
(Programme de recherches épidémiologiques internationales pour l'examen des effets sur la santé, sous l'angle du cancer en particulier, de l'exposition humaine aux fibres minérales artificielles)
- RA/77/028 Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, Service de la Nutrition, Le Vésinet, France
(Etude des relations entre l'alcool et les cardiopathies ischémiques à Rouen)

- RA/78/014 Ecole de Santé publique, Université libre de Bruxelles, Laboratoire d'Épidémiologie et de Médecine sociale, Bruxelles
(Étude du cancer des voies digestives en Belgique)
- RA/78/015 Registre des Tumeurs de Saragosse, Saragosse, Espagne
(Étude épidémiologique des cancers du larynx)
- RA/78/016 Département de la Santé de Navarre, Pampelune, Espagne
(Étude épidémiologique des cancers du larynx)
- RA/78/017 Institut d'Anatomie et d'Histopathologie, Université de Turin, Turin, Italie
(Étude épidémiologique des cancers du larynx)
- RA/78/018 Institut national pour l'Étude et le Traitement des Tumeurs, Milan, Italie
(Étude épidémiologique des cancers du larynx)
- RA/78/019 Regional Cancer Registry, Birmingham, Queen Elizabeth Medical Centre, Birmingham, Royaume-Uni
(Préparation du volume IV de «Cancer Incidence in Five Continents»)
- RA/78/020 Registre danois du Cancer, Copenhague
(Étude des fibres minérales artificielles (MMMF) — Enquête prospective dans l'industrie productrice)
- RA/78/021 Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, Royaume-Uni
(Étude des fibres minérales artificielles (MMMF) — Enquête prospective dans l'industrie productrice)
- RA/78/022 Registre norvégien du Cancer, Oslo
(Étude des fibres minérales artificielles (MMMF) — Enquête prospective dans l'industrie productrice)
- RA/78/025 Département de Mathématiques, Université de Namur, Namur, Belgique
(Préparation conjointe d'un commentaire sur la documentation contenue dans les trois premiers volumes de «Cancer Incidence in Five Continents»)
- RA/78/028 Bacterial Metabolism Research Laboratory, Central Public Health Laboratory, Londres
(Analyse d'échantillons de selles et d'urines recueillis dans quatre régions de Scandinavie où le CIRC conduit une étude collective internationale sur le cancer du gros intestin)
- RA/79/001 Conseil national suédois de la Sécurité et de l'Hygiène professionnelles, Stockholm
(Étude sur les fibres minérales artificielles (MMMF) — Enquête prospective dans l'industrie productrice)
- RA/79/008 Département du Radium, Copenhague
(Étude de cas et de témoins sur les cancers du larynx, du pharynx et de l'œsophage chez les ouvriers brasseurs danois)
- RA/79/013 Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
(Étude sur les fibres minérales artificielles (MMMF) : étude rétrospective de la mortalité dans une cohorte de travailleurs exposés antérieurement employés dans l'usine de Ludwigshafen, aujourd'hui fermée, qui produisait des fibres minérales artificielles)

- RA/79/015 Medical Research Council, Dunn, Clinical Nutrition Centre, Addenbrookes Hospital, Cambridge, Royaume-Uni
(Analyses approfondies d'échantillons d'aliments recueillis au Danemark et en Finlande pour en déterminer la teneur en fibres alimentaires et en certains éléments nutritifs)
- RA/80/002 Clinique de Médecine du Travail «Luigi Devoto», Université de Milan, Milan, Italie
(Etude sur les fibres minérales artificielles (MMMF): étude rétrospective de la mortalité dans une cohorte de travailleurs exposés antérieurement employés dans l'usine Balzaretti-Modigliani, de Besana Brianza, Milan, qui produit des fibres minérales artificielles)

Études sur le cancer œsophagien

- RA/70/020 Université de Téhéran, Téhéran
(Contribution aux activités d'un Centre régional du CIRC à l'Institut de Recherches en Santé publique, Université de Téhéran)
- RA/75/015 Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, Division de la Recherche médico-sociale, Le Vésinet, France
(Etude de cas de cancer œsophagien et de leurs témoins dans le Calvados)
- RA/79/016 Centre hospitalier de Physiothérapie, Institut Regina Elena, Rome
(Etude de faisabilité sur le prélèvement de suc gastrique et de sang pour la recherche des composés *N*-nitrosés)

Etudes sur les cancers liés aux virus herpétiques

- RA/70/017 Département d'Anatomopathologie, Université de Singapour, Singapour
(Etudes sur la relation entre l'infection par le virus herpétoïde et le cancer du rhinopharynx)
- RA/71/007 Shirati Mission Hospital, Tarime, Tanzanie
(Etude de l'épidémiologie du lymphome de Burkitt dans le district de North Mara, Tanzanie)
- RA/75/002 Ross Institute, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres
(Recherche des anticorps du paludisme dans les sérums recueillis au cours des études sur le lymphome de Burkitt dans le district de West Nile, Ouganda, et dans la région de Mara, Tanzanie)
- RA/77/008 Shirati Mission Hospital, Musoma, Tanzanie
(Etudes des effets d'une prophylaxie antipaludique partielle sur l'incidence du lymphome de Burkitt dans le district de North Mara)
- RA/77/015 Département de Biologie générale et appliquée, Université Claude-Bernard, Villeurbanne, France
(Caractérisation et purification d'antigènes viraux pour la mise au point d'épreuves sérologiques)
- RA/78/027 Laboratoire d'Immunogénétique de la Transplantation humaine, Hôpital Saint-Louis, Paris
(Caractérisation de la lignée de lymphome de Burkitt européen «CHE»)

- RA/79/011 &
RA/80/008 Laboratoire de Microbiologie, Hôpital Mohamed V, Rabat
(Collaboration au programme de recherches sur le cancer du rhinopharynx au Maroc)
- RA/79/014 Département de Génétique clinique, Hôpital universitaire, Lund, Suède
(Etude cytogénétique de la translocation 8-14 dans les cellules non tumorales d'enfants de la région de Mara, Tanzanie)
- RA/80/009 Laboratoire de Cytogénétique, Institut de Recherches sur les Leucémies et les Maladies du Sang, Hôpital Saint-Louis, Paris
(Caractérisation des anomalies cytogénétiques observées dans les cellules de lymphome de type Burkitt)

Etudes sur le cancer du foie

- RA/76/012 Registre genevois des Tumeurs, Genève, Suisse
(Enquête sur les maladies hépatiques, y compris le cancer primitif du foie, dans le canton de Genève)
- RA/79/021 Département de Médecine sociale et de Santé publique de l'Université de Singapour, Singapour
(Etude de cohorte sur les sujets porteurs du virus de l'hépatite B et le cancer du foie)

Etudes sur les cancérogènes chimiques

- RA/70/003 Institut de Pathologie, Université médicale, Budapest
(Etude des effets de très faibles doses de cancérogènes chimiques sur des cellules *in vitro*)
- RA/76/017 Centre de Recherche sur le Cancer, Académie des sciences médicales de l'URSS, Moscou
(Etude des effets de l'exposition prénatale à une substance chimique sur des générations successives non traitées)
- RA/76/027 Institut de Toxicologie et de Chimiothérapie expérimentales. Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
(Etude de l'élaboration de méthodes d'analyse pour la recherche et le dosage des composés *N*-nitrosés dans divers milieux)
- RA/77/022 Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS
(Etudes, sur plusieurs générations, des facteurs modifiants en cancérogenèse transplacentaire)
- RA/77/024 Institut d'Oncologie, Sofia
(Etude de l'action conjuguée de plusieurs cancérogènes chimiques)
- RA/77/025 Centre de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou
(Etude de l'action conjuguée de plusieurs cancérogènes chimiques)
- RA/77/026 Institut central de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences de la République démocratique allemande, Berlin-Buch
(Etude de l'action conjuguée de plusieurs cancérogènes chimiques)

- RA/78/004 Laboratoire de Biophysique et de Radiobiologie, Université libre de Bruxelles, Rhode-Saint-Genèse, Belgique
(Etude d'une épreuve biochimique *in vitro* pour évaluer la mutagenèse somatique provoquée par des mutagènes/cancérogènes chimiques et les effets des « promoteurs » en cancérogenèse chimique)
- RA/78/005 Département de Pharmacognosie, Ecole de Médecine, Université de Szeged, Szeged, Hongrie
(Etude visant à identifier les composants mutagènes de l'opium brut et des résidus d'opium)
- RA/78/009 Institut national pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Milan, Italie
(Etude sur le rôle éventuel des facteurs d'environnement dans l'étiologie du cancer humain)
- RA/79/002 Département de Pharmacologie, Université d'Oulu, Oulu, Finlande
(Etude sur l'inductibilité de l'AAH et la sensibilité individuelle aux effets toxiques de la fumée de cigarette)
- RA/79/003 Institut d'Oncologie de la RSS de Lituanie, Vilnius, URSS
(Etude de l'action conjuguée de plusieurs cancérogènes chimiques)
- RA/79/004 Institut de Médecine expérimentale et clinique, Tallinn, RSS d'Estonie
(Etudes de l'action cocancérogène des phénols de schiste sur la cancérogénicité pulmonaire des poussières d'amiante)
- RA/79/006 Institut des Sciences médicales, Université de Tokyo
(Mutagenèse et transformation néoplasique *in vitro* des cellules en culture par des substances chimiques environnementales)
- RA/79/007 Chambre syndicale de la Malterie française, Paris
(Recherche des composés *N*-nitrosés volatils dans des échantillons de malts ou en relation avec le traitement de ces malts)
- RA/79/010 Centre de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou
(Etude sur le développement des marqueurs cellulaires et biochimiques de la transformation *in vitro* des cellules épithéliales en culture)
- RA/79/012 Département d'Hygiène du Milieu, Institut national de la Santé de Colombie, Avenida el dorado con Carrera 50, Bogota
(Etude de faisabilité sur les conséquences lointaines des pesticides pour la santé humaine)
- RA/80/001 Institut de Recherches nucléaires pour l'Agriculture et la Biologie, Faisalabad, Pakistan
(Etude de la mutagénicité de substances environnementales dans les bactéries et levures au sein d'un réseau international d'épreuves de cancérogénicité)

Etudes de cancérogènes autres que chimiques

- RA/76/026 Institut d'Oncologie, Université de Gênes, Gênes, Italie
(Etude des interactions entre l'amiante et les protéines chromosomiques de différents tissus humains)

- RA/78/007 Medical Research Council of the United Kingdom, Londres
(Etude de fibres minérales, naturelles et artificielles, et notamment de l'ériónite et autres variétés d'amiante provoquant une pollution atmosphérique)
- RA/78/011 Medical Research Council Pneumoconiosis Unit, Llandough Hospital, Penarth, Royaume-Uni
(Etude du mésothéliome en Turquie centrale)
- RA/78/012 Département des Maladies pulmonaires, Université Hacettepe, Ankara
(Etude du mésothéliome en Turquie centrale)

Etudes sur diverses autres formes de cancer

- RA/77/016 Institut d'Oncologie et de Radiobiologie, La Havane
(Etude du cancer du poumon chez les Cubaines)
- RA/78/013 Département de Génétique clinique, Hôpital universitaire de Lund, Lund, Suède
(Etude sur la possibilité de mettre en corrélation les caryotypes de cellules cancéreuses avec certains facteurs étiologiques)
- RA/80/005 Registre suédois du Cancer, Stockholm
(Etude de cohorte pour l'évaluation du risque de tumeurs secondaires chez les malades ayant initialement fait l'objet d'un diagnostic de cancer du col utérin)

Soutien aux réunions

- RA/79/009 Service de Publicité MH. Budapest
(Pour des travaux nécessités par la sixième réunion sur l'analyse et la formation des composés *N*-nitrosés, Budapest, octobre 1979)
- RA/80/003 Registre du Cancer, Hôpital du district de Viana do Castelo, Viana do Castelo, Portugal
(Soutien à une réunion des registres du cancer des pays de langue latine)
- RA/80/004 Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
(Financement partiel d'un symposium sur la cocancérogénèse et les effets biologiques des « promoteurs » tumoraux)
- RA/80/010 D^r J. Burchenal, Comité organisateur du Symposium international sur le Cancer (1980), c/o Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, Etats-Unis d'Amérique
(Financement partiel d'un symposium, 13-18 septembre 1980)

SPÉCIALISTES SCIENTIFIQUES COLLABORANT AVEC LE CENTRE¹

Professeur E. D. ACHESON
MRC Environmental Epidemiology Unit, University of Southampton, Royaume-Uni

D^r C. AMIRI
Institut du Cancer, Téhéran

D^r V. ANISIMOV
Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS

D^r B. ARAMESH
Institut de Recherches en Santé publique, Téhéran

Professeur B. ARMSTRONG
NH & MRC Research Unit in Epidemiology and Preventive Medicine, University of Western Australia, Nedlands, Australie-Occidentale

D^r N. AXELSEN
Institut national de Sérologie, Copenhague

Professeur H. BALNER
Centre des Primates, TNO, Rijswijk, Pays-Bas

D^r J. BARA
Laboratoire d'Immunologie, INSERM, Villejuif, France

D^r Y. I. BARIS
Département des Maladies pulmonaires, Université Hacettepe, Ankara

D^r H. BENHAMOU
Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France

Mme E. V. BENJAMIN
Registre libérien du Cancer, Liberia

D^r R. BERGER
Hôpital Saint-Louis, Paris

D^r F. BERRINO
Institut national pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Milan, Italie

D^r P. A. BERTAZZI
Clinique du Travail, Milan, Italie

D^r H. BÉTUEL
Centre de Transfusion sanguine de Lyon, Beynost, France

D^r M. BHATTACHARYA
Roswell Park Memorial Institute, Department of Health, Buffalo, NY, Etats-Unis d'Amérique

D^r A. M. BOLLANDER
Registre suédois des Décès, Stockholm

D^r G. BORNKAMM
Institut de Virologie, Centre de Santé, Fribourg, République fédérale d'Allemagne

D^r M. BÖRZSÖNYI
Institut national de Santé publique, Budapest

D^r R. BRONSON
New England Regional Primate Research Center, Southboro, Etats-Unis d'Amérique

¹ Les membres des Groupes de travail pour la préparation des monographies sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques sont énumérés séparément, page 63.

- D^r G. R. BRUBAKER
Shirati Mission Hospital, Tanzanie
- D^r CAI HAI YING
*Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences
médicales, Beijing*
- D^r A. CALENDER
Université Claude-Bernard, Lyon, France
- D^r M. CARABALLOSO
*Institut d'Oncologie et de Radiobiologie, La
Hayane*
- D^r R. H. CASELLETTO
Université nationale de La Plata, Argentine
- D^r P. CERUTTI
*Institut suisse de Recherches expérimentales sur le
Cancer, Lausanne, Suisse*
- Professeur P. CHAMBON
Faculté de Pharmacie, Lyon, France
- Professeur S. H. CHAN
Université de Singapour, Singapour
- Mme C. CHAPUIS-CELLIER
Hôpital Edouard-Herriot, Lyon, France
- D^r I. CHERNOZEMSKY
Institut d'Oncologie, Académie médicale, Sofia
- D^r CHU CHUAN YEN
*Institut du Cancer, Académie chinoise de Sciences
médicales, Beijing*
- D^r J. CLARK
*Scottish Health Service, Edimbourg, Royaume-
Uni*
- D^r A. CLARKE
*Département de Médecine préventive et de Biosta-
tistique, Université de Toronto, Toronto, Ca-
nada*
- Professeur M. CLERC
Centre médical de l'Université d'Abidjan, Abidjan
- D^r A. H. CONNEY
*Hoffmann La Roche Inc., Nutley, NJ, Etats-Unis
d'Amérique*
- D^r M. COOMBS
Imperial Cancer Research Fund, Londres
- Professeur M. CRESPI
Institut Regina Elena, Rome
- D^r A. CROISY
*Institut de Chimie des Substances naturelles,
CNRS, Gif-sur-Yvette, France*
- D^r C. CUELLO
Université Valle, Cali, Colombie
- Professeur J. DAILLIE
Université Claude-Bernard, Lyon, France
- D^r J. DAVIES
*Department of Epidemiology and Public Health,
University of Miami, FL, Etats-Unis d'Améri-
que*
- D^r J. R. DAWSON
*Duke University Medical Center, Durham, NC,
Etats-Unis d'Amérique*
- D^r J. M. de CARVALHO
*Registre du Cancer de Viana do Castelo, Portu-
gal*
- Professeur F. DEINHARDT
*Institut Max von Pettenkofer, Munich, République
fédérale d'Allemagne*
- D^r J. B. DEINHARDT
*Institut Max von Pettenkofer, Munich, République
fédérale d'Allemagne*
- D^r N. DEKKAR
Commission nationale pour l'Informatique, Alger
- D^r A. del MORAL ALDAZ
*Département de la Santé de Navarre, Pampelune,
Espagne*
- M. J. DODGSON
*Institute of Occupational Medicine, Edimbourg,
Royaume-Uni*
- D^r E. DOMINGO
Hôpital général des Philippines, Manille
- Mme C. DORÉ
*Clinical Research Centre, MRC, Harrow, Royau-
me-Uni*
- D^r R. DRUT
Université nationale de La Plata, Argentine

- D^r J. EIDE
*Institut de Biologie médicale, Université de Tromsø,
Norvège*
- D^r G. EISENBRAND
*Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Hei-
delberg, République fédérale d'Allemagne*
- Mme S. E. EMBER
Centre de Recherche du CIRC, Londres
- M. G. ENGHOLM
*Fondation suédoise pour la Sécurité et l'Hygiène
professionnelles dans l'Industrie de la Construc-
tion, Stockholm*
- D^r A. ENGLUND
*Fondation suédoise pour la Sécurité et l'Hygiène
professionnelles dans l'Industrie de la Construc-
tion, Stockholm*
- D^r C. C. ENTWISTLE
*National Tissue Typing Centre, Bristol, Royaume-
Uni*
- Professeur A. EPSTEIN
University of Bristol, Bristol, Royaume-Uni
- D^r J. ERICSSON
Registre suédois du Cancer, Stockholm
- D^r S. ETYONO
*Institut ougandais de Recherches virologiques,
Entebbe*
- D^r S. EWEN
University of Aberdeen, Aberdeen, Royaume-Uni
- D^r J. FAIVRE
Registre du Cancer de Dijon, Dijon, France
- D^r A. J. FOX
*Office of Population Censuses and Surveys, Lon-
dres*
- D^r R. R. FRANTS
*Institut d'Anthropologie et de Génétique, Amster-
dam*
- D^r H. A. FRITSCHÉ
*University of Texas System Cancer Center, Hous-
ton, TX, Etats-Unis d'Amérique*
- D^r M. FURUSAWA
Université d'Osaka, Osaka, Japon
- D^r J. F. GENNINGS
Charing Cross Hospital, Londres
- M. P. GHADRIAN
Université de Téhéran, Téhéran
- D^r N. M. GIBBS
St Luke's Hospital, Guildford, Royaume-Uni
- D^r C. GIUNTINI
*Conseil national italien de la Recherche, Université
de Pise, Italie*
- D^r R. GOOD
*Sloan-Kettering Institute for Cancer Research, New
York, NY, Etats-Unis d'Amérique*
- D^r C. GORODETZKY
*National Institute on Drug Abuse, Lexington, KY,
Etats-Unis d'Amérique*
- D^r A. GRASSI
Institut Regina Elena, Rome
- D^r N. GRAY
*Anti-Cancer Council of Victoria, Melbourne, Aus-
tralie*
- D^r L. GRICIUTE
*Institut d'Epidémiologie, de Microbiologie et d'Hy-
giène, Vilnius, RSS de Lituanie*
- D^r P. L. GROVER
*Chester Beatty Research Institute of Cancer
Research, Royal Cancer Hospital, Londres*
- D^r E. GUERRERO
Institut national de la Santé, Bogota
- D^r J. D. F. HABBEMA
Université Erasme, Rotterdam, Pays-Bas
- D^r A. P. HAINES
Northwick Park Hospital, Royaume-Uni
- D^r M. HAKAMA
Registre finlandais du Cancer, Helsinki
- M. P. J. HALL
*Clinical Research Centre, MRC, Harrow, Royau-
me-Uni*
- D^r M. H. HAMAZAKI
*Ecole des Sciences de l'Hygiène, Université Kitasa-
to, Tokyo*

- D^r S. HARADA
Institut de Génétique humaine, Hambourg, République fédérale d'Allemagne
- D^r P. HELMS
Université d'Aarhus, Aarhus, Danemark
- D^r W. HENLE
Joseph Stokes Jr. Research Institute, Childrens' Hospital of Philadelphia, PA, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur T. HIRAYAMA
Institut de Recherche, Centre national du Cancer, Tokyo
- Professeur C. F. HOLLANDER
Institut de Gérontologie expérimentale, TNO, Rijswijk, Pays-Bas
- Mlle A. HOUGEN
Registre norvégien du Cancer, Hôpital radiologique norvégien, Oslo
- D^r HUANG HA
Ecole de Médecine du Ho-Nan, Institut du Cancer du Ho-Nan, Ho-Nan, République populaire de Chine
- D^r E. HUBERMAN
Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN, Etats-Unis d'Amérique
- D^r A. N. IBRAHIM
Georgia State University, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r S. IKEDA
Hôpital de Kyoto-Katsura, Kyoto, Japon
- D^r M. IVANOV
Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS
- D^r G. JOHANNESSON
Association islandaise contre le Cancer, Reykjavik
- Mlle M. A. JONES
Centre de recherche du CIRC, Londres
- Mlle JONG LEE CHEN
Université de Singapour, Singapour
- D^r T. KAKUNAGA
National Cancer Institute, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r S. S. KALTER
Southwest Foundation for Research and Education, San Antonio, TX, Etats-Unis d'Amérique
- Mme D. M. KIRKHAM
Centre de recherche du CIRC, Londres
- D^r E. KLEIN
Institut Karolinska, Stockholm
- Professeur G. KLEIN
Institut Karolinska, Stockholm
- D^r S. KNIGHT
Clinical Research Centre, MRC, Harrow, Royaume-Uni
- D^r C. O. KÖHLER
Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
- Professeur P. KOLSTAD
Hôpital radiologique norvégien, Oslo
- D^r G. KOSKELA
Département de Pathologie, Université de Kuopio, Kuopio, Finlande
- D^r S. KRANTZ
Conseil national de la Sécurité et de l'Hygiène professionnelles, Stockholm
- D^r R. KROES
Institut central de Recherche sur la Nutrition et les Aliments, Zeist, Pays-Bas
- D^r A. KÜNG-VÕSAMÄE
Institut de Médecine expérimentale et clinique, Tallinn, RSS d'Estonie
- D^r T. KUROKI
Institut des Sciences médicales, Université de Tokyo, Tokyo
- Professeur R. LAMBERT
Centre national de la Recherche scientifique, Lyon, France
- Académicien B. LAPIN
Institut de Pathologie expérimentale et de Thérapie, Soukhoumi, URSS

- Professeur K. LAPIS
*Premier Institut de Pathologie, Université médicale,
Budapest*
- D^r P. LAZAR
*Unité de Recherches épidémiologiques et statisti-
ques, INSERM, Villejuif, France*
- D^r P. LECONTE
*Laboratoire de Biophysique et de Radiobiologie,
Université libre de Bruxelles, Rhode St. Genèse,
Belgique*
- D^r W. LEHMANN
*Département d'Oto-rhino-laryngologie, Hôpital
cantonal de Genève, Suisse*
- Professeur J. Y. LE TALAER
Centre régional François-Baclesse, Caen, France
- Professeur F. D. K. LIDDELL
Université McGill, Montréal, Canada
- D^r Li JUN YAO
*Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences
médicales, Beijing*
- D^r A. LINGAO
Hôpital général des Philippines, Manille
- D^r Li PING WU
*Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences
médicales, Beijing*
- D^r LIU FU SHENG
*Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences
médicales, Beijing*
- Professeur N. LOPRIENO
*Institut d'Anthropologie et de Paléontologie humai-
ne, Université de Pise, Italie*
- D^r Lu SHIH HSIN
*Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences
médicales, Beijing*
- D^r J. E. MACGREGOR
*Department of Pathology, University of Aberdeen,
Royaume-Uni*
- D^r K. MAGNUS
Registre norvégien du Cancer, Oslo
- D^r A.-M. MANDARD
Centre régional François-Baclesse, Caen, France
- D^r G. P. MARGISON
*Paterson Laboratories, Christie Hospital and Holt
Radium Institute, Manchester, Royaume-Uni*
- Mme F. MEDJAHED
*Ecole de Médecine de l'Université d'Oran, Oran,
Algérie*
- D^r F. MITELMAN
*Département de Génétique clinique, Hôpital uni-
versitaire de Lund, Lund, Suède*
- D^r J. MIWA
Université d'Osaka, Osaka, Japon
- D^r K. MOELLING
*Institut Max-Planck de Génétique moléculaire,
Berlin-Dahlem, République fédérale d'Allema-
gne*
- Professeur U. MOHR
*Département de Pathologie expérimentale, Ecole de
Médecine, Hanovre, République fédérale d'Alle-
magne*
- D^r A. MOJTABAI
Institut du Cancer, Téhéran
- D^r S. MOOLGAVKAR
*Fox Chase Institute, Philadelphie, PA, Etats-Unis
d'Amérique*
- D^r J. MOOR-JANKOWSKI
*Laboratory for Experimental Medicine and Surgery
in Primates, New York, NY, Etats-Unis d'Amé-
rique*
- D^r L. MUENZ
*Biometry Branch, National Cancer Institute,
Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique*
- D^r R. MURRAY
Consultant in Occupational Health, Londres
- D^r A. NADIM
*Institut de Recherches en Santé publique, Téhé-
ran*
- Professeur N. P. NAPALOV
*Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov,
Leningrad, URSS*
- D^r A. T. NATARAJAN
*Département des Rayonnements, de Génétique et
de Mutagenèse chimique, Université nationale de
Leyde, Pays-Bas*

- D^r N. C. NAYAK
Institut panindien des Sciences médicales, New Delhi, Inde
- Professeur S. NEJMI
Centre national de Virologie, Rabat, Maroc
- D^r R. E. NORDQUIST
University of Oklahoma Health Science Center, Oklahoma City, OK, Etats-Unis d'Amérique
- D^r J. NUNN
National Research Institute for Nutritional Diseases of the South African MRC, Transkei, Afrique du Sud
- D^r V. B. OKULOV
Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS
- D^r C. OLWENY
Institut ougandais du Cancer, Kampala
- D^r G. W. OLWIT
Institut ougandais de Recherches virologiques, Kampala
- D^r T. OOKA
Université Claude-Bernard, Lyon, France
- D^r OON CHONG JIN
Département de Médecine interne, Université de Singapour, Singapour
- D^r Ong YONG WAN
Banque de Sang de Singapour, Singapour
- D^r J. OSBORN
London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres
- D^r J. OSPINA
Institut national du Cancer, Bogota
- D^r A. OVSYANNIKOV
Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS
- D^r M. K. OWADA
Institut Max-Planck de Génétique moléculaire, Berlin-Dahlem, République fédérale d'Allemagne
- D^r A. PASCA
Institut de Microbiologie, Ecole de Médecine de l'Université, Pécs, Hongrie
- D^r G. PASTORE
Registre du Cancer de Turin, Turin, Italie
- D^r A. E. PEGG
The Milton S. Hershey Medical Center, Pennsylvania State University, Hershey, PA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r O. PELKONEN
Département de Pharmacologie, Université d'Oulu, Oulu, Finlande
- D^r G. PÉQUIGNOT
Institut national français de la Santé et de la Recherche médicale, Le Vésinet, France
- M. R. PETO
Oxford University, Oxford, Royaume-Uni
- D^r F. PETERSSON
Clinique radiologique, Stockholm
- D^r T. PHILIP
Centre Léon-Bérard, Lyon, France
- Professeur PHOON WAI ON
Département de Médecine sociale et de Santé publique, Université de Singapour, Singapour
- Mlle J. POWELL
Birmingham Cancer Registry, Birmingham, Royaume-Uni
- D^r W. G. PYERIN
Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
- D^r QIU SONG LANG
Ecole de Médecine du Ho-Nan, Institut du Cancer du Ho-Nan, Ho-Nan, République populaire de Chine
- D^r C. QUENUM
Université de Dakar, Dakar
- D^r M. RADMAN
Département de Biologie moléculaire, Université libre de Bruxelles, Rhode St. Genèse, Belgique
- Mme L. RAVET-RAMIOUL
Ecole de Santé publique, Bruxelles
- D^r L. RAYMOND
Registre genevois des Tumeurs, Genève, Suisse

- D^r M. RESTREPO
Institut national de la Santé, Bogota
- D^r S. RIAZUDDIN
Nuclear Institute for Agriculture and Biology, Faisalabad, Pakistan
- D^r H. B. RICHTER-REICHHELM
Ecole de Médecine de Hanovre, Hanovre, République fédérale d'Allemagne
- Professeur M. R. ROBERFROID
Laboratoire de Biotoxicologie, Université catholique de Louvain, Belgique
- D^r L. ROSSI
Institut d'Oncologie, Université de Gênes, Gênes, Italie
- Mme J. SAFARI
Centre de recherche du CIRC, Nairobi
- D^r H. SANCHO-GARNIER
Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France
- M. J. T. SANDERSON
Industrial Hygiene Adviser, Esso Europe Inc., Londres
- D^r P. SCHAFER
Registre des Tumeurs du Bas-Rhin, Strasbourg, France
- D^r R. SCHEID
Institut Max von Pettenkofer, Munich, République fédérale d'Allemagne
- Professeur E. SCHIFFLERS
Université de Namur, Belgique
- M. K. SCHLAEFER
Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
- Professeur D. SCHMÄHL
Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
- D^r P. SCHULTZ-LARSEN
Hôpital du Comté de Copenhague, Herlev, Danemark
- D^r P. SCRIBAN
Ecole nationale supérieure des Industries agricoles et alimentaires, Douai, France
- D^r A. SEATON
Institute of Occupational Medicine, Edimbourg, Royaume-Uni
- D^r R. SEPPÄNEN
Institut des Assurances sociales, Helsinki
- D^r D. SERRAO
Registre du Cancer de Porto, Porto, Portugal
- Professeur L. U. SHABAD
Centre de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou
- Professeur K. SHANMUGARATNAM
Registre du Cancer de Singapour, Singapour
- Professeur SHEN CHUM
Ecole de Médecine du Ho-Nan, Institut du Cancer du Ho-Nan, Ho-Nan, République populaire de Chine
- D^r SI JE QIAO
Ecole de Médecine du Ho-Nan, Institut du Cancer du Ho-Nan, Ho-Nan, République populaire de Chine
- D^r J. SIMPSON
Department of Pathology, University of Aberdeen, Aberdeen, Royaume-Uni
- D^r P. SIMS
Chester Beatty Research Institute: Institute of Cancer Research, Royal Cancer Hospital, Londres
- M. Z. SISO
Shirati Mission Hospital, Tanzanie
- D^r A. SOBO
Registre libérien du Cancer, Liberia
- D^r B. SPIEGELHALDER
Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
- D^r H. STALSBERG
Institut de Biologie médicale, Université de Tromsø, Tromsø, Norvège
- D^r C. M. STEEL
MRC Clinical & Population Cytogenetics Unit, Edimbourg, Royaume-Uni
- D^r G. F. STEIN
American Center for Disease Control, Atlanta, GA, Etats-Unis d'Amérique

- Professeur J. STJERNSWÄRD
Institut Ludwig de Recherche su le Cancer, Berne
- D^r M. STOVALL
*M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute,
Houston, TX, Etats-Unis d'Amérique*
- D^r SU FANG ZHENG
*Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences
médicales, Beijing*
- D^r K. SZENDREI
*Ecole de Médecine de l'Université, Szeged, Hon-
grie*
- Professeur YU. S. TATARINOV
Deuxième Institut médical, Moscou
- D^r B. TEICHMANN
*Institut central de Recherche cancérologique, Ber-
lin-Buch*
- D^r B. TEISNER
*Institut de Microbiologie médicale, Université
d'Odense, Odense, Danemark*
- Professeur B. TERRACINI
Université de Turin, Turin, Italie
- D^r M. THANGAVELU
OMS, New Delhi, Inde
- Professeur D. TRICHOPOULOS
*Ecole de Médecine de l'Université d'Athènes, Athè-
nes*
- Professeur R. TRUHAUT
Faculté de Pharmacie, Université de Paris, Paris
- D^r H. TULINIUS
Registre islandais du Cancer, Reykjavik
- D^r V. S. TURUSOV
*Centre de Recherche sur le Cancer, Académie des
Sciences médicales de l'URSS, Moscou*
- D^r E. P. VAN DER ESCH
Institut du Cancer des Pays-Bas, Amsterdam
- D^r H. VAN EGMOND
*Institut national de la Santé publique, Bilthoven,
Pays-Bas*
- D^r G. T. VAN ESCH
*Institut national de la Santé publique, Bilthoven,
Pays-Bas*
- D^r S. J. VAN RENSBURG
*National Research Institute for Nutritional Disea-
ses of the South African MRC, Transkei, Afrique
du Sud*
- D^r Y. M. VASILIEV
*Centre de Recherche sur le Cancer, Académie des
Sciences médicales de l'URSS, Moscou*
- Professeur U. VERONESI
*Institut national pour l'Etude et le Traitement des
Tumeurs, Milan, Italie*
- D^r J. J. VINES
Institut national de la Santé, Madrid
- Professeur G. WAGNER
*Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Hei-
delberg, République fédérale d'Allemagne*
- D^r J. C. WAGNER
*MRC Pneumoconiosis Unit, Penarth, Royaume-
Uni*
- D^r N. WALD
Radcliffe Infirmary, Oxford, Royaume-Uni
- D^r S. D. WALTER
*Yale University, New Haven, Etats-Unis d'Améri-
que*
- D^r C. L. WALTERS
*British Food Manufacturing Industries Research
Association, Leatherhead, Royaume-Uni*
- D^r WANG KAO CHING
*Institut du Cancer, Académie chinoise des Sciences
médicales, Beijing*
- D^r M. WASS
Charing Cross Hospital, Londres
- Professeur A. WASUNNA
Centre de recherche du CIRC, Nairobi
- D^r J. A. H. WATERHOUSE
*Birmingham Cancer Registry, Birmingham,
Royaume-Uni*
- D^r P. WESTERHOLM
Confédération suédoise des Syndicats, Stockholm
- D^r R. A. WHITNEY, Jr.
*Veterinary Research Branch, National Institute of
Health, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique*

D^r R. WILLIAMS

MRC Dunn Nutrition Unit, Cambridge, Royaume-Uni

D^r H. WOLF

Institut Max von Pettenkofer, Munich, République fédérale d'Allemagne

D^r D. WRIGHT

University of Southampton, Royaume-Uni

Professeur A. YAKER

Centre médical de l'Université Mustapha, Alger

D^r YANG KWAN RE

Ecole de Médecine du Ho-Nan, Institut du Cancer du Ho-Nan, Ho-Nan, République populaire de Chine

D^r YANG WEN HSIEN

Ecole de Médecine du Ho-Nan, Institut du Cancer du Ho-Nan, Ho-Nan, République populaire de Chine

D^r L. ZARDI

Institut d'Oncologie, Université de Gênes, Gênes, Italie

Professeur M. ZELEN

Harvard University, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique

D^r A. ZUBIRI

Registre du Cancer de Saragosse, Saragosse, Espagne

Annexe 5

RÉUNIONS ET CONFÉRENCES-ATELIERS
ORGANISÉES PAR LE CIRC EN 1979-1980

Symposium sur les effets biologiques des fibres minérales	Lyon, 25-27 septembre 1979
Première réunion de groupe pour l'étude radiologique internationale du cancer du col utérin	Lyon, 4-5 octobre 1979
VI ^e symposium international sur les composés <i>N</i> -nitrosés: analyse, formation et existence	Budapest, 16-20 octobre 1979
Groupe de travail sur le cancer du larynx	Genève, 17-18 octobre 1979
Cours sur l'épidémiologie du cancer	Beijing, 5 novembre- 1 ^{er} décembre 1979
Réunion du comité de rédaction du recueil de méthodes d'analyse	Lyon, 7-8 novembre 1979
Groupe d'étude mixte EURO/CIRC sur les programmes de dépistage du cancer du col utérin	Copenhague, 3-5 décembre 1979
Groupe de travail sur le cancer du gros intestin	Cambridge, Royaume-Uni, 11-13 décembre 1979
Groupe de travail sur le cancer du larynx	Milan, Italie, 7-8 février 1980
Conseil scientifique	Lyon, 12-14 février 1980
Réunion du comité d'organisation sur les facteurs d'hôte en cancérogenèse humaine	Lyon, 15 février 1980
Réunion du comité d'examen du recueil de méthodes d'analyse	Lyon, 18 février 1980
Groupe de travail sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques: certaines préparations pharmaceutiques	Lyon, 19-26 février 1980
Cours international sur l'approche épidémiologique du cancer professionnel	Lyon, 17-21 mars 1980
Réunion annuelle des chercheurs participant aux projets alcool-cancer	Lyon, 29-30 mars 1980

Réunion du comité de sélection des boursiers	Lyon, 24-26 avril 1980
Conseil de Direction	Lyon, 2-3 mai 1980
Cours international sur l'utilisation des primates non hominiens dans la recherche sur le cancer	Soukhomi, URSS, 10-20 mai 1980
Groupe de travail sur le cancer du larynx	Porto, Portugal, 12-14 mai 1980
Deuxième réunion de groupe pour l'étude radiologique internationale du cancer du col utérin	Lyon, 14-15 mai 1980
Cinquième réunion des registres du cancer des pays de langue latine	Viano do Castelo, Portugal, 15-16 mai 1980
Conférence-atelier UICPA/CIRC sur l'analyse du nitrite et le nitrite lié aux protéines	Lyon, 19-21 mai 1980
Groupe de travail sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques: industries du bois et du cuir	Lyon, 3-10 juin 1980

Annexe 6

TRAVAILLEURS SCIENTIFIQUES ET PERSONNALITÉS
VENUS EN VISITE AU CIRC
(JUILLET 1979 – JUIN 1980)

Professeur E. D. ACHESON*

MRC Unit of Environmental Epidemiology, Southampton General Hospital, Southampton, Royaume-Uni

D^r A. AEBI

Division des Toxiques, Service fédéral de la Santé publique, Berne

Professeur M. R. ALDERSON*

Division of Epidemiology, Institute of Cancer Research, Sutton, Surrey, Royaume-Uni

D^r R. ALTHOUSE*

Department of the Regius Professor of Medicine, University of Oxford, Radcliffe Infirmary, Oxford, Royaume-Uni

D^r D. AMADORI

Ente Ospedaliero Morgagni-Pierantoni, Forlì, Italie

D^r I. ANDERSEN

Directeur, Institut danois de Médecine du Travail, Hellerup, Danemark

D^r A. AITIO

Laboratoire de Biochimie, Institut de Médecine du Travail, Helsinki, Finlande

D^r T. ANGUIANO*

Centro de Registro del Cancer, Saragosse, Espagne

D^r B. K. ARMSTRONG*

Department of Medicine, The Queen Elizabeth II Medical Centre, The University of Western Australia, Nedlands, Australie

D^r M. J. ASHWOOD-SMITH

Département de Biologie, Université de Victoria, Victoria, B. C., Canada

D^r H. AUTRUP

Human Tissue Studies Section, Laboratory of Experimental Pathology, NCI, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique

D^r I. AXERIO*

Istituto dei Tumori, Milan, Italie

D^r D. BARDELLI

Laboratorio di Fisiologia Clinica, Pise, Italie

Professeur Y. I. BARIS*

Directeur, Département des Maladies pulmonaires, Université Hacettepe, Ankara

D^r W. E. BARKLEY

Director, Division of Safety, Department of Health, Education and Welfare, NIH, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique

Monsieur R. BARRE

Premier Ministre, Hôtel Matignon, Paris

M. H. BAXTER

Ilford, Essex, Royaume-Uni

D^r A. BERLIN*

Direction de la Santé et de la Sécurité, Commission des Communautés européennes, Luxembourg

D^r F. BERRINO*

Istituto Nazionale per lo studio e la Cura dei Tumori, Milan, Italie

* Membre d'un groupe de travail

** Consultant ou conseiller temporaire

- D^r D. BERRY **
Institut de Biochimie, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, RFA
- D^r J. F. BERTAUX *
Médecin, unité des Préparations pharmaceutiques, Genève, Suisse
- D^r A. BIGGER *
Department of Molecular Aspects of Chemical Carcinogenesis, Frederick Cancer Research Center, Frederick, MD, Etats-Unis d'Amérique
- M. F. B. BLACKWELL *
Head, Adhesion, Soling & Chemical Testing Department, Shoe & Allied Trades Research Association, Kettering, Royaume-Uni
- Professeur W. BLOT **
Head, Section of Analytical Studies, Environmental Epidemiology Branch, NCI, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r R. BLUZAT
Direction de la Recherche, Compagnie St-Gobain-Pont-à-Mousson, Paris
- D^r P. BOGOVSKI *
Institut de Médecine expérimentale, Tallin, RSS d'Estonie
- D^r H. BÖHLIG *
Chef du Département des Rayonnements, Hôpital du Cancer, Lüdenscheid, RFA
- D^r J. D. BOICE *
Environmental Epidemiology Branch, NCI, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r A. M. BOLANDER
Bureau central de Statistiques, Stockholm
- D^r E. BOLINDER *
Landsorganisationen I Sverige, Stockholm
- D^r M. BORDES
Centre Georges-François-Leclerc, Dijon, France
- D^r C. BOREK **
Department of Radiology, Radiological Research Laboratory, College of Physicians and Surgeons of Columbia University, New York, NY, Etats-Unis d'Amérique
- D^r A. BORYS **
Institut de Recherche de l'Industrie polonaise des Viandes et des Graisses, Varsovie
- Professeur E. BOYLAND *
London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres
- D^r D. BRINK *
Forest Products Laboratory, University of California, Richmond, CA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r L. A. BRINTON
IARC Cancer Epidemiology and Clinical Trials Unit, University of Oxford, Oxford, Royaume-Uni
- D^r G. BRUBAKER *
Shirati Hospital, Musoma, Tanzanie
- D^r E. BUIATTI *
Centro per le Malattie Sociali e la Medicina Preventiva, Florence, Italie
- D^r J. CAIRNS **
Head, Mill Hill Laboratories, Imperial Cancer Research Fund, Londres
- M. T. CAMERON *
Division of Cancer Cause and Prevention, NCI, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur F. CARNEVALE **
Institut de Médecine du Travail, Vérone, Italie
- D^r CHAN SO HA
Centre OMS de Recherche et de Formation en Immunologie, Université de Singapour, Singapour
- D^r D. G. CHAPMAN *
Critères et Normes d'Hygiène de l'Environnement, Division de l'Hygiène du Milieu, OMS, Genève
- Professeur N. W. CHOI
Director, Epidemiology and Biostatistics Oncology Center, The University of Manitoba, Winnipeg, Man., Canada
- D^r I. CHOUROULINKOV **
Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer, Villejuif, France
- Professeur M. CLERC
Centre hospitalier universitaire d'Abidjan, Service de Biochimie médicale, Abidjan, Côte-d'Ivoire
- Mlle N. CLERICI *
Istituto dei Tumori, Milan, Italie
- Professeur P. COLE **
Department of Epidemiology, The University of Alabama, Birmingham, AL, Etats-Unis d'Amérique
- D^r A. H. CONNEY **
Director, Department of Biochemistry and Drug Metabolism, Hoffman-La Roche Inc., Nutley, NJ, Etats-Unis d'Amérique

Mlle M. C. CONTI
Registre genevois des Tumeurs, Genève, Suisse

Professeur M. CRESPI**
Istituto Regina Elena, Rome

D^r N. CROSBY*
Laboratory of the Government Chemist, Londres

Professeur N. H. CROMWELL
Eppley Institute for Research on Cancer, The
University of Nebraska Medical Center, Omaha,
NE, Etats-Unis d'Amérique

D^r P. CROSIGNANI
Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei
Tumori, Milan, Italie

D^r S. DAUD
Directeur général de l'Administration des Labora-
toires et du Laboratoire national de Recherche
médicale, Khartoum

D^r C. DE BOIS*
Centre d'Epidémiologie du CNRS, Faculté de
Médecine de Lyon, Lyon, France

D^r E. DECOUFLÉ*
School of Health Related Professions, Tucson, AZ,
Etats-Unis d'Amérique

D^r S. DEFLORA*
Département d'Hygiène, Université de Gênes,
Gênes, Italie

D^r G. DELLA PORTA*
Directeur, Division d'Oncologie expérimentale,
Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei
Tumori, Milan, Italie

D^r H. W. de KONING
Technologie et Soutien en matière d'Environne-
ment, Division de l'Hygiène du Milieu, OMS,
Genève, Suisse

D^r J. R. DE LUCA
Director, National Institute for Alcohol Abuse and
Alcoholism, Rockville, MD, Etats-Unis d'Amé-
rique

Mlle D. de STEFANI*
Istituto dei Tumori, Milan, Italie

M. N. DIZDAREVIC
Président de la Commission des Affaires étrangères
de l'Assemblée nationale, Belgrade

M. DIZDAREVIC
Président de la République socialiste de Bosnie-
Herzégovine, Sarajevo, Yougoslavie

M. J. DODGSON*
Institute of Occupational Medicine, Edimbourg,
Royaume-Uni

D^r C. C. DRAPER*
London School of Hygiene and Tropical Medicine,
Londres

Professeur B. DRETTNER*
Département d'Oto-rhino-laryngologie, Hôpital
universitaire, Huddinge, Suède

D^r F. K. DZHOIEV*
Laboratoire de Cancérogenèse chimique, Institut de
Recherches oncologiques N. N. Petrov, Lenin-
grad, URSS

Professeur H. EGAN*
Laboratory of the Government Chemist, Londres

D^r ELIAS
Inspection médicale du Ministère de la Santé du
Bénin, Bénin

D^r P. C. ELMES*
Director, MRC Pneumoconiosis Unit, Llandough
Hospital, Penarth, Royaume-Uni

D^r J. M. ELWOOD
Head, Division of Epidemiology, Cancer Control
Agency of British Columbia, Vancouver, BC,
Canada

Professeur P. EMMELOT**
Département de Biochimie, Institut du Cancer des
Pays-Bas, Amsterdam.

M. G. ENGHOLM
Bygghälsan, Stockholm

D^r A. ENGLUND*
Bygghälsan, Stockholm

D^r U. ENGZELL**
Hôpital universitaire, Huddinge, Suède

Professeur H. J. EVANS**
MRC Clinical and Population Cytogenetics Unit,
Western General Hospital, Edimbourg, Royau-
me-Uni

D^r M. FABER*
Institut Finsen, Copenhague

D^r J. FABRY
Laboratoire de Médecine préventive, Santé publi-
que et Hygiène, Université Claude-Bernard,
Lyon, France

M. J. FAJEN*
National Institute for Occupational Safety and
Health, Robert A. Taft Laboratories, Cincinnati,
OH, Etats-Unis d'Amérique

- Professeur FAN PIENG-TCHÉ
Directeur, Institut des Tumeurs thoraciques, Beijing
- D^r J. FELDMAN
National Center for Health Statistics, Washington, DC
- D^r L. FISHBEIN *
National Center for Toxicological Research, Jefferson AR, Etats-Unis d'Amérique
- Mlle R. FISSI *
Istituto dei Tumori, Milan, Italie
- D^r B. A. FOWLER *
Laboratory of Environmental Toxicology, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique
- D^r R. FRENTZEL-BEYME *
Institut de Documentation, d'Information et de Statistique, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, RFA
- D^r G. D. FRIEDMAN *
The Permanent Medical Group, Department of Medical Methods Research, Oakland, CA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r A. FURST *
Director, Institute of Chemical Biology, University of San Francisco, San Francisco, CA, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur M. FURUSAWA **
Laboratoire d'Embryologie, Faculté des Sciences, Université d'Osaka, Osaka, Japon
- D^r W. R. GAFFEY
Manager, Epidemiology Division MONSANTO, Department of Medicine and Environmental Health, St. Louis, MO, Etats-Unis d'Amérique
- Mlle E. GARDE-MATEO *
Jefatura de Sanidad de Navarra, Pampelune, Espagne
- M. G. GAVEND *
Chef du Service de Tannerie, Centre technique du Cuir, Lyon, France
- Mlle V. GHISETTI *
Epidemiologia dei Tumori, Istituto di Anatomia Patologica, Turin, Italie
- D^r C. GIUNTINI
Directeur, Programme du Conseil national de la Recherche pour la Prévention des Maladies respiratoires, Pise, Italie
- Mme J. GUÉRAIN **
Union nationale des Groupements de Distillateurs d'Alcool, Paris
- D^r E. GUERRERO
Chef du Département d'Hygiène du Milieu, Institut national de la Santé de Colombie, Bogota
- Professeur J. GUERRIN
Centre Georges-François-Leclerc, Dijon, France
- D^r P. L. GROVER **
Chester Beatty Research Institute, Londres
- D^r L. GUNNAR LARSSON
Centre d'Oncologie, Université d'Umeå, Umeå, Suède
- D^r J.D.F. HABBEMA **
Département de Santé publique et de Médecine sociale, Université Erasme, Rotterdam, Pays-Bas
- D^r M. HAIRE
Department of Microbiology and Immunology, The Queen's University of Belfast, Belfast, Royaume-Uni
- D^r M. HAKAMA *
Registre finlandais du Cancer, Helsinki
- D^r B. HANKEY
Biometry Branch, NCI, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r H. HANSLUWKA **
OMS, Genève, Suisse
- D^r J. M. HARRINGTON *
London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres
- D^r J. HASA *
Centre tchécoslovaque pour l'Environnement, Bratislava, Tchécoslovaquie
- M. Y. HASEGAWA
Médecin, Critères et Normes d'Hygiène de l'Environnement, Division de l'Hygiène du Milieu, OMS, Genève, Suisse
- D^r J. R. HASS
National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, Etats-Unis d'Amérique
- D^r R. G. HAYES *
Joint European Medical Research Board, Agriculture House, Shrewsbury, Royaume-Uni
- Professeur E. HECKER **
Directeur, Institut de Biochimie, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, RFA

- D^r B. HENDERSON
Department of Community and Family Medicine,
University of Southern California, Los Angeles,
CA, Etats-Unis d'Amérique
- Mme M. HERMANN
Institut français du Pétrole et Institut Pasteur,
Paris
- D^r T. HIRAYAMA*
Division de l'Epidémiologie, Institut de Recherche
du Centre national du Cancer, Tokyo
- D^r H. HOELLINGER
Unité de Recherche de Toxicologie expérimentale,
Hôpital Fernand-Widal, Paris
- D^r J. HOEY
Université MacGill, Montréal, Canada
- Mlle V. HOLLENWEGER*
Registre genevois des Tumeurs, Genève, Suisse
- D^r J. HOOPER**
Biochemistry Department, University of California,
Berkeley, CA, Etats-Unis d'Amérique
- M. L. HOUANG
PTD/HQ, OMS, Genève, Suisse
- D^r HOUANG PING
Doyen de la Faculté de Médecine de Kunming,
Province de Yun-Nan, République populaire de
Chine
- D^r T. HUNT
Chairman, The British Digestive Foundation, Lon-
dres
- D^r G. HUTCHISON*
Department of Epidemiology, Harvard School of
Public Health, Boston, MA, Etats-Unis d'Améri-
que
- D^r P. F. INFANTE*
Director, Office of Carcinogen Identification and
Classification, Occupational Safety and Health
Administration, US Department of Labour, Wash-
ington, DC
- D^r V. IVANOVIC
Cancer Center, Institute of Cancer Research,
Columbia University, New York, NY, Etats-
Unis d'Amérique
- D^r M. JANOWSKI
Centre d'Etudes de l'Energie nucléaire, Laboratoire
du CEN/SCK, Mol, Belgique
- D^r L. JEANNIN
Hôpital La Trouhaude, Dijon, France
- D^r P. A. JEGGO**
Université libre de Bruxelles, Faculté des Sciences,
Rhode-St-Genèse, Belgique
- D^r M. JIMENEZ
Laboratorio di Genetica, Istituto di Antropologia e
Paleontologia Umana dell'Università degli Studi,
Pise, Italie
- D^r J. JOHANSSON*
SRI International, Menlo Park, CA, Etats-Unis
d'Amérique
- D^r C. A. JOHNSON*
Secretary and Scientific Director, British Pharma-
coppoeia Commission, Londres
- D^r O. H. JOHNSON*
Chemical-Environmental Programme, SRI Inter-
national, Menlo Park, CA, Etats-Unis d'Améri-
que
- Professeur A. JORI*
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri,
Milan, Italie
- D^r C. KALBER
Chief, Epidemiology and Population Studies,
National Institute of Alcohol Abuse and Alcohol-
ism, Rockville, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r L. R. KARHAUSEN*
Association EURATOM/C.E.A., Centre d'Etudes
nucléaires, Fontenay-aux-Roses, France
- D^r G. H. KELLERMANN**
Department of Human Oncology University of
Wisconsin, Madison, WI, Etats-Unis d'Améri-
que
- D^r N. H. KEMP
Scientific Secretary, Cancer Research Campaign,
Londres
- Professeur I. KESSLER*
Department of Social and Preventive Medicine,
University of Maryland School of Medicine,
Baltimore, MD, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur M. KILIBARDA
Institut d'Hygiène du Travail et des Rayonnements,
Belgrade, Yougoslavie
- D^r K. KJØRSTAD*
Hôpital radiologique norvégien, Oslo
- D^r J. KMET**
Ljubljana, Yougoslavie
- D^r K. KOIDE**
Institut du Cancer, Tokyo

- D^r G. KOLAR
Institut de Toxicologie et de Chimiothérapie, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, RFA
- D^r Z. KOWALSKI
Institut de Médecine du Travail, Łódź, Pologne
- D^r H. F. KRAYBILL*
Division of Cancer Cause and Prevention, NCI, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r H. KUNTE*
Institut d'Hygiène de l'Université Johannes Gutenberg, Mayence, RFA
- D^r H. G. KUPPERSCHMIDT*
Programme d'action antipaludique, Programmation et Formation, OMS, Genève, Suisse
- D^r M. KURATSUNE*
Doyen, Département de Santé publique, Université de Kyushu, Fukuoka, Japon
- D^r J. LACEY
Plant Pathology Department, Rothamsted Experimental Station, Harpenden, Herts, Royaume-Uni
- D^r D. LAMBERT
Assistante, Service d'Anatomie et de Cytologie pathologiques, Centre hospitalier d'Argenteuil, Paris
- Professeur LAN HOU
Vice-Doyen de la Faculté de Médecine de Kunming, Province de Yun-Nan, République populaire de Chine
- D^r A. LAPOINTE
Directeur de la Section du Cancer, Département d'Obstétrique et de Gynécologie, Hôpital Notre-Dame, Montréal, Canada
- Mlle C. LATINO*
Epidemiologia dei Tumori, Istituto di Anatomia Patologica, Turin, Italie
- D^r P. D. LAWLEY**
Chester Beatty Research Institute, Pollards Wood Research Station, Chalfont-St-Giles, Royaume-Uni
- D^r J.A.H. LEE
University of Washington, Department of Epidemiology and International Health, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r T. LEPES*
Chef du Programme d'Action antipaludique, OMS, Genève, Suisse
- Professeur J. Y. LE TALAER**
Chef du Service de Biochimie clinique et expérimentale, Centre régional François-Baclesse, Caen, France
- Professeur A. G. LEVIS*
Institut de Biologie animale, Université de Padoue, Padoue, Italie
- M. E. A. LEW
Project Director, Association of Life Insurance Medical Directors of America and Society of Actuaries, Mortality Monograph Committee, Punta Gorda, FL, Etats-Unis d'Amérique
- D^r P. LIN
Institut de Recherche sur le Cancer, Beijing
- D^r LIU
Stagiaire, Hôpital cardiologique, Lyon, France
- D^r (Mme) LIU
Stagiaire, Pavillon d'Obstétrique et de Gynécologie, Hôpital Edouard-Herriot, Lyon, France
- D^r LIU XI RONG
Chef adjoint, Division des Organisations internationales, Bureau des Affaires étrangères, Ministère de la Santé publique, Beijing
- D^r W. P. D. LOGAN**
Genève, Suisse
- D^r E. LOSER
Bayer AG, Institut de Toxicologie, Wuppertal, RFA
- D^r E. LISCO*
Division of Medical Sciences, Faculty of Arts and Sciences, Harvard University, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r A. LOWENFELS
Department of Surgery, New York Medical Center, Valhalla, NY, Etats-Unis d'Amérique
- D^r LYSICOV
Comité scientifique des Nations Unies sur l'Energie atomique, Vienne
- Professeur B. MACH
Directeur du Département universitaire de microbiologie, Faculté de Médecine de Genève, Genève, Suisse
- Professeur B. MACMAHON*
Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, MA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r A. de MAGISTRIS*
Epidemiologia dei Tumori, Istituto di Anatomia Patologica, Università di Torino, Turin, Italie

- D^r K. MAGNUS *
Directeur du Registre norvégien du Cancer, Hôpital
radiologique norvégien, Oslo
- D^r R. MÄKINEN
Directeur, Institut régional de Médecine du Travail,
Lappeenranta, Finlande
- D^r B. MALKER *
Registre du Cancer du Conseil national de la Santé
et de la Prévoyance sociale, Stockholm
- D^r A. M. MANDARD
Centre François-Baclesse, Caen, France
- D^r T. MARTINEZ
Centro de Registro del Cancer, Saragosse, Espa-
gne
- D^r G. MATANOSKI *
Department of Epidemiology, Johns Hopkins Uni-
versity, Baltimore, MD, États-Unis d'Amérique
- D^r G. MAY **
Bolsover, Nr Chesterfield, Royaume-Uni
- D^r F. MERLO
Istituto di Oncologia dell'Università di Genova,
Gênes, Italie
- D^r S. MILHAM *
Population Studies Unit, Director of Social and
Health Services, Olympia, WA, États-Unis
d'Amérique
- D^r A. B. MILLER **
Director, National Cancer Institute of Canada,
Epidemiology Unit, University of Toronto,
Toronto, Ont., Canada
- Professeur E. C. MILLER **
McArdle Laboratory for Cancer Research, Univer-
sity of Wisconsin, Madison, WI, États-Unis
d'Amérique
- D^r R. MOLE *
MRC Radiological Unit, Harwell, Didcot, Royau-
me-Uni
- Mlle G. MONENTE LATERA *
Jefatura de Sanidad de Navarra, Pampelune, Espa-
gne
- D^r S. MOOLGAVKAR
Institute for Cancer Research, Philadelphie, PA,
États-Unis d'Amérique
- M. A. MORGAN
Environmental and Medical Sciences Division,
AERE, Harwell, Royaume-Uni
- D^r F. D. MOSTOFI
Armed Forces Institute of Pathology, Washington,
DC
- D^r H. MOWER
Department of Biochemistry, University of Hawaii,
Honolulu, HA, États-Unis d'Amérique
- D^r L. MUENZ
Biometry Branch, National Cancer Institute,
Bethesda, MD, États-Unis d'Amérique
- D^r J. J. MULVIHILL **
Epidemiology Branch, NCI, Bethesda, MD, États-
Unis d'Amérique
- D^r J. I. MUNN *
National Cancer Institute, Bethesda, MD, États-
Unis d'Amérique
- D^r E. NAGEL
Clinique médicale et Polyclinique, Göttingen,
RFA
- D^r G. E. NEAL
MRC Toxicology Unit, Carshalton, Royaume-
Uni
- Professeur S. NEJMI
Chef du Laboratoire de Microbiologie, Hôpital
militaire d'Instruction Mohamed V, Rabat
- D^r N. NELSON *
Institute of Environmental Medicine, New York
University Medical Center, New York, NY,
États-Unis d'Amérique
- Professeur D. NEUBERT *
Institut de Toxicologie et de Pharmacologie, Uni-
versité libre de Berlin, Berlin, RFA
- M. M. NICHOLAÏDIS
Ecole nationale supérieure des Industries agricoles
et alimentaires, Douai, France
- D^r J. B. NICKSON *
Department of Radiation Oncology, University of
Tennessee, Memphis, TN, États-Unis d'Améri-
que
- M. M. NIRAVONG *
Centre régional François-Baclesse, Caen, France
- D^r G. NORDBERG *
Département de Santé communautaire et de Méde-
cine environnementale, Université d'Odense,
Odense, Danemark
- D^r M. T. O'BERG
E.I. Du Pont de Nemours & Co. Inc. Wilmington,
DE, États-Unis d'Amérique

- D^r R. L. O'CONNELL
Director, Corporate Health Affairs, Olin Corporation, Stamford, CT, Etats-Unis d'Amérique
- D^r G. T. O'CONNOR
Director, Division of Cancer Cause and Prevention, NCI, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- Mme Yoshi OKUNO
Registre du Cancer de la Préfecture de Miyagi, Association anticancéreuse de Miyagi, Sendai, Japon
- D^r W. T. OLIVER
Special Adviser to the Assistant Deputy Minister, Health Protection Branch, Department of Health and Welfare, Ottawa
- D^r N. O. OLSSON
Laboratoire d'Immunologie et de Médecine expérimentale, Faculté de Médecine, Dijon, France
- D^r J. E. OSPINA LUGO
Directeur, Institut national de Cancérologie, Bogota
- M. D. PEACHAM**
Birmingham Regional Cancer Registry, Queen Elizabeth Medical Centre, Birmingham, Royaume-Uni
- D^r A. E. PEGG
Department of Physiology and Specialized Cancer Research Center, The Milton S. Hershey Medical Center, Pennsylvania State University, Hershey, PA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r O. PELKONEN*
Département de Pharmacologie, Université d'Oulu, Oulu, Finlande
- M. C. PELL
US Senate, Washington, DC
- D^r J.-P. PERRET
Service fédéral de la Santé publique, Berne
- Mme I. PETERSCHMITT*
CBC/OMS, Genève
- D^r F. PETTERSEN*
Radiumhemmet, Stockholm
- Professeur J.-J. PICARD**
Laboratoire d'Embryologie et d'Anatomie comparée, Université catholique de Louvain, Louvain, Belgique
- D^r J. PIETRAPIANA
Médecin général de la Santé, Direction générale de la Santé, Paris
- Sir Edward POCHIN*
National Radiological Protection Board, Harwell, Didcot, Royaume-Uni
- M. N. POLSTER
Congress Adviser, Washington, DC
- D^r V. POMPE-KIRN*
Institut d'Oncologie, Ljubljana, Yougoslavie
- Mlle J. POWELL**
Birmingham Regional Cancer Registry, Queen Elizabeth Medical Centre, Birmingham, Royaume-Uni
- M. POZZO DI BORGIO
Association pour le Développement économique de la Région lyonnaise (ADERLY), Lyon, France
- Professeur R. PREUSSMANN*
Institut de Toxicologie et de Chimiothérapie, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, RFA
- D^r J. M. PRICE*
Vice-President, Medical Affairs, Norwich-Eaton Pharmaceuticals, Norwich, NY, Etats-Unis d'Amérique
- Mme PRINGUET
Ecole nationale supérieure des Industries agricoles et alimentaires, Douai, France
- D^r P. PROKOK
Biometry Branch, NCI, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- D^r J. H. PULL*
Programme d'Action antipaludique, Méthodologie et Evaluation épidémiologiques, OMS, Genève, Suisse
- Professeur C. QUENUM**
Faculté de Médecine, Amiens, France
- Mme I. QUIROZ
Université du Chili, Département du Développement scientifique et artistique et de la Coopération internationale, Santiago, Chili
- Professeur M. F. RAJEWSKY**
Institut für Zellbiologie, Université d'Essen, Essen, RFA
- D^r F. RAPP**
Pennsylvania State University, Department of Microbiology, Hershey, PA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r C. RAPPE
Département de Chimie organique, Université d'Umeå, Umeå, Suède

- M. L. RAYMOND*
Registre genevois des Tumeurs, Genève, Suisse
- D^r J. K. REDDY
Northwestern University, Department of Pathology, Chicago, IL, Etats-Unis d'Amérique
- D^r F. REPETTO
Assessorato alla Sanità, Milan, Italie
- M. J. M. ROBERTSON
Department of Scientific and Industrial Research, Chemistry Division, Auckland, Nouvelle-Zélande
- Mlle C. ROBINSON*
National Institute for Occupational Safety and Health, Robert A. Taft Laboratories, Cincinnati, OH, Etats-Unis d'Amérique
- M. C. RONSAC
Directeur, Editions Opera Mundi, Paris
- M. C. ROSSITER*
Clinical Research Centre, Medical Research Council, Division of Computer and Statistics, Harrow, Middx, Royaume-Uni
- D^r D. P. ROUNBEHLER
New England Institute for Life Science, Waltham, MA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r ROUSELL
Centre François-Baclesse, Caen, France
- D^r G. RUDALI
Directeur de Recherche, Section de Biologie, Fondation Curie-Institut du Radium, Paris
- D^r J. J. SANCHEZ
Centre national de l'Alimentation et de la Nutrition, Ministère de la Santé et de la Sécurité sociale, Madrid
- D^r F. SANZ-BARRERA
Centre national de l'Alimentation et de la Nutrition, Ministère de la Santé et de la Sécurité sociale, Madrid
- Professeur E. SCHIFFLERS**
Département de Mathématiques, Faculté de Namur, Namur, Belgique
- M. K. SCHLAEFER
Institut de Documentation, d'Information et de Statistique, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, RFA
- Professeur C. SCHLATTER
Institut für Toxikologie der Eidgenössischen, Technischen Hochschule und der Universität Zürich, Schwerzenbach bei Zürich, Suisse
- D^r P. SCHULLER
Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, Bilthoven, Pays-Bas
- Professeur R. SCRIBAN
Ecole nationale supérieure des Industries agricoles et alimentaires, Douai, France
- D^r A. SEATON*
Director, Institute of Occupational Medicine, Edimbourg, Royaume-Uni
- D^r J. P. SEILER*
Eidgenössische Forschungsanstalt für Obst-, Wein-, und Gartenbau, Wädenswil, Suisse
- D^r D. M. SHANKEL
Executive Vice Chancellor, Department of Microbiology, University of Kansas, Lawrence, KS, Etats-Unis d'Amérique
- D^r SHAO SING
Chaire de Biologie médicale, Université de Paris, Paris
- D^r S. SHAPIRO
Drug Epidemiology Unit, Boston University, Medical Center, Cambridge, MA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r T. H. SHEPARD*
Department of Pediatrics, University of Washington, Seattle, WA, Etats-Unis d'Amérique
- M. D. SHORTRIDGE*
Leeds, Royaume-Uni
- D^r P. SHUBIK**
(en congé sabbatique) Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, RFA
- D^r B. SINGER**
Department of Molecular Biology and Virus Laboratory, University of California, Berkeley, CA, Etats-Unis d'Amérique
- M. J. SKIDMORE*
MRC Pneumoconiosis Unit, Llandough Hospital, Penarth, Royaume-Uni
- D^r T. J. SLAGA
Cancer & Toxicology Program, Biology Division, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN, Etats-Unis d'Amérique
- M. M. SMANNS**
Département de Mathématiques, Faculté de Namur, Namur, Belgique
- D^r D. SMITH
International Health Services, Department of National Health & Welfare, Ottawa

- M. P. G. SMITH
Department of Medical Statistics and Epidemiology,
London School of Hygiene and Tropical
Medicine, Londres
- D^r A. O. SOBO
OMS, Monrovia
- D^r J. SPAANDER *
Directeur général de l'Institut national de la Santé
publique, Bilthoven, Pays-Bas
- D^r B. SPIEGELHALDER *
Centre allemand de Recherche sur le Cancer,
Heidelberg, RFA
- D^r R. SPIRTAS
National Institute for Occupational Safety and
Health, Robert A. Taft Laboratories, Cincinnati,
OH, Etats-Unis d'Amérique
- D^r K. W. STAHL
Institut de Cancérologie et d'Immunogénétique,
Villejuif, France
- D^r R. M. STERN*
Svejscentralen, Glostrup, Danemark
- D^r B. STEWART **
New South Wales State Cancer Council, Kensing-
ton, Australie
- D^r H. STICH*
Head, Environmental Carcinogenesis Unit, British
Columbia Research Centre, Vancouver, BC,
Canada
- M. L. STOLOFF *
Mycotoxin Unit, Division of Food Technology,
FDA, Washington, DC
- D^r M. STOVALL
The University of Texas System Cancer Center,
M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute,
Houston, TX, Etats-Unis d'Amérique
- D^r P. SULKUNEN
Fondation finlandaise et Instituts de Recherches
sociales pour les Etudes sur l'Alcool, Helsinki
- D^r F. W. SUNDERMAN, Jr *
Head, Department of Laboratory Medicine, Uni-
versity of Connecticut School of Medicine, Far-
mington, CT, Etats-Unis d'Amérique
- M. E. SUNDQUIST
Conseil national de Protection du Travail, Tampe-
re, Finlande
- D^r G. SVENSSON *
Division of Physics and Engineering, Harvard
Medical School, Radiation Treatment Planning
Center, Brookline, MA, Etats-Unis d'Amérique
- D^r G. M. H. SWAEN
Centre d'Etudes d'Oncologie sociale, Université
Erasmus, Rotterdam, Pays-Bas
- D^r W. TANG
Institut de Recherche sur le Cancer, Beijing
- D^r U. TEICHERT *
Institut d'Etude de l'Exposition professionnelle et
environnementale à l'Amiante, Neuss, RFA
- D^r B. TEICHMANN*
Département de Cancérogénèse chimique, Institut
central de Recherche cancérologique, Académie
des Sciences de la RDA, Berlin-Buch
- D^r B. TERRACINI *
Istituto di Anatomia e Istologia patologica, Turin,
Italie
- M. M. THUAIRE *
Unité de Recherches statistiques, Institut Gustave-
Roussy, Villejuif, France
- D^r D. I. THURNHAM**
London School of Hygiene and Tropical Medicine,
Londres
- M. D. TIDWELL *
Division of Cancer Cause and Prevention, NCI,
Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique
- Mme TILLIER **
Centre régional François-Baclesse, Caen, France
- D^r G. P. TILZ
Clinique médicale de l'Université de Graz, Graz,
Autriche
- D^r B. TOTH *
The Eppley Institute for Research in Cancer, Uni-
versity of Nebraska, Omaha, NE, Etats-Unis
d'Amérique
- D^r P. I. TRIGG *
Secrétaire, Comité directeur du Groupe scientifique
de travail sur le Paludisme, TDR/HQ, OMS
Genève, Suisse
- Professeur R. TRUHAUT *
Hôpital de Ville-Evrard, Neuilly-sur-Marne,
France
- D^r K. TSIQUAYE
London School of Hygiene and Tropical Medicine,
Londres
- D^r H. TULINIUS**
Registre islandais du Cancer, Reykjavik
- D^r S. VAIDYA
Association anticancéreuse de Goa, Lisbonne

D^r M. VALSECCHI
 Consorzio di Medicina del Lavoro, Montecchio
 Maggiore (Vicence), Italie

D^r E. P. VAN DER ESCH**
 Département de Pathologie, Institut du Cancer des
 Pays-Bas, Amsterdam

D^r C. A. VAN DER HEIJDEN
 Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, Bilthoven,
 Pays-Bas

D^r P. A. H. VAN NOORD
 Département de Santé publique et de Médecine
 sociale, Université Erasme, Rotterdam, Pays-
 Bas

D^r G. VAN OORTMARSEM**
 Département de Santé publique et de Médecine
 sociale, Université Erasme, Rotterdam, Pays-
 Bas

Mme M. T. VAN DER VENNE*
 Commission des Communautés européennes, Di-
 rection de la Santé et de la Sécurité, Luxem-
 bourg

M. Nguyen VAN TRONG
 Laboratoire de Toxicologie et d'Hygiène industriel-
 le, Faculté des Sciences pharmaceutiques et bio-
 logiques, Université René-Descartes, Paris

D^r R. VAN ZONNEVELD
 Organisatie voor Toegest-Natuurwetenschappe-
 lijk onderzoek, BD's-Gravenhage, Pays-Bas

D^r S. VENITT*
 Chemical Carcinogenesis Division, Institute of
 Cancer Research, Pollards Wood Research Sta-
 tion, Chalfont-St-Giles, Royaume-Uni

D^r M. VERCELLI
 Istituto di Oncologia dell'Università di Genova,
 Gênes, Italie

Mme C. VIGNEAU*
 Fédération mondiale des Associations des Centres
 de Toxicologie clinique et des Centres anti-
 poisons, Lyon, France

D^r M. A. VIGOTI
 Laboratorio di Fisiologia clinica, Pise, Italie

D^r V. B. VOUG
 Division de l'Hygiène du Milieu, OMS, Genève,
 Suisse

Professeur G. WAGNER**
 Institut d'Information, de Documentation et de
 Statistique, Centre allemand de Recherche sur le
 Cancer, Heidelberg, RFA

D^r J. WAHRENDORF**
 Département de Biostatistique, Centre allemand de
 Recherche sur le Cancer, Heidelberg, RFA

D^r S. D. WALTER
 Yale University School of Medicine, Department of
 Epidemiology and Public Health, New Haven,
 CT, Etats-Unis d'Amérique

D^r C. L. WALTERS*
 British Manufacturing Industries, Leatherhead,
 Royaume-Uni

Professeur J. A. H. WATERHOUSE**
 Birmingham Regional Cancer Registry, Queen Eli-
 zabeth Medical Centre, Birmingham, Royaume-
 Uni

Professeur H. WEILL*
 Department of Medicine, Pulmonary Diseases Sec-
 tion, Tulane University Medical School, New
 Orleans, LA, Etats-Unis d'Amérique

D^r I. B. WEINSTEIN**
 Columbia University College of Physicians and
 Surgeons, Institute of Cancer Research, New
 York, NY, Etats-Unis d'Amérique

Professeur W. WEISS
 The Hahnemann Medical College and Hospital,
 Philadelphie, PA, Etats-Unis d'Amérique

M. J. D. WENDLICK
 Weyerhäuser Company, Tacoma, WA, Etats-Unis
 d'Amérique

Mme L. M. WILLIAMS
 H.M. Factory Inspectorate, East Midlands Area,
 Northampton, Royaume-Uni

D^r R. WILLIAMS**
 Dunn Clinical Nutrition Centre, Addenbrookes
 Hospital, Cambridge, Royaume-Uni

D^r R. WILSON
 Harvard University, Energy and Environmental
 Policy Center, Jefferson Physical Laboratories,
 Cambridge, MA, Etats-Unis d'Amérique

D^r N. M. WOOLHOUSE*
 Ecole de Médecine de l'Université du Ghana,
 Département de Biochimie, Accra

M. WU TA-SHOU
 Division des Organisations internationales, Bureau
 des Affaires étrangères, Ministère de la Santé
 publique, Beijing

Professeur XUE GONGCHUO
 Directeur, Bureau des Affaires étrangères, Ministère
 de la Santé publique, Beijing

D^r S. K. YANG
Uniformed Services University of the Health Sciences,
School of Medicine, Bethesda, MD, Etats-
Unis d'Amérique

Mme Yau YING
Attachée, Mission permanente de la Chine à Genève,
Genève, Suisse

D^r R. ZANETTI
Registro dei Tumori per il Piemonte e la Valle
d'Aosta, Turin, Italie

D^r L. ZARDI**
Cattedra di Oncologia dell'Università di Genova,
Gênes, Italie

D^r W. ZATONSKI
Institut d'Oncologie, Varsovie

Professeur ZHOU KE MIN
Directeur du Premier Hôpital, annexe de la Faculté
de Médecine de Kunming, Province de Yun-
Nan, République populaire de Chine

Professeur A. J. ZUCKERMANN**
Director, Department of Medical Microbiology,
London School of Hygiene and Tropical Medicine,
Londres

Annexe 7

CONFÉRENCIERS VENUS AU CIRC (JUILLET 1979–JUN 1980)

D ^r R. Van Zonneveld	«Cancer control and research in the Netherlands»
D ^r T. Hirayama	«Prospective studies on cancer in Japan»
D ^r G. H. Kellermann	«Host factors in human carcinogenesis»
D ^r C. Quenum	«Difficulties in measuring cancer incidence in Africa»
Professeur J.-J. Picard	«Normal and transformed cell lines of the amphibious <i>Xenopus</i> and their interaction with embryonic tissues»
D ^r P. D. Lawley	«The alkylation of DNA: mutagenicity and carcinogenicity»
D ^r H. Hoellinger	«Les pyréthrinoïdes — nouvelle classe d'insecticides»
Professeur M. Furusawa	«A new simple microinjection technique: method and application»
D ^r K. Hooper	«A quantitative approach to estimate the carcinogenic potency of chemicals»
D ^r J. Hoey	«Pulmonary emboli — evaluation of diagnostic manoeuvres»
Professeur E. Hecker	«Co-carcinogenesis and the environmental significance of promoters of the diterpene ester type»
D ^r Gao Yu-Tang	«Lung cancer in Hong Kong Chinese»
D ^r S. Moolgavkar	«Two-stage model for carcinogenesis»
D ^r R. Spirtas	«Some aspects of the work of NIOSH»
D ^r G. E. Neal	«Aflatoxin activation <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> »
D ^r A. O. Sobo	«Cancer in Liberia»
D ^r H. J. Evans	«Carcinogen-induced chromosome damage in man — <i>in vivo</i> and <i>in vitro</i> studies»
Professeur A. J. Zuckerman	«Hepatitis B infection and primary liver cancer»
D ^r S. Vaidya	«Cancer in Goa»

D ^r O. Pelkonen	«Carcinogen metabolism in human tissues <i>in vitro</i> and in human cell cultures»
D ^r P. A. Jeggo	«Is recombination a step in carcinogenesis?»
D ^r D. I. Thurnham	«Riboflavin deficiency in the elderly»
D ^r J. R. Hass	«Applications of mass spectrometry in the environmental health sciences»
D ^r T. J. Slaga	«Multi-stage chemical carcinogenesis»
D ^r G. Van Oortmarsen	«Models of screening for cancer: validity and usefulness»
Professeur Shen K. Yang	«Structural requirements for the carcinogenicity of polycyclic hydrocarbon metabolites»
D ^r R. Wilson	«Interspecies comparison of carcinogenic potency»
D ^r L. Brinton	«Oestrogens and breast cancer»
D ^r A. Aitio	«Effect of tetrachlorodibenzodioxin (TCDD) on drug metabolizing enzymes»
D ^r B. Henderson	«Recent developments in breast cancer with emphasis on oral contraceptives»
D ^r I. Chouroulinkov	«Effets biologiques du phorbol ester: effet promotionnel <i>in vitro</i> et effet cancérigène propre»
D ^r E. Van der Esch	«Stage I of melanoma of the skin: evaluation of prognosis according to histological characteristics»
D ^r S. D. Walter	«Estimating the effects of preventive intervention for multifactorial diseases»
D ^r B. Singer	«Effects of chemical modifications of bases on transcription»

Annexe 8

RAPPORTS TECHNIQUES INTERNES, 1979-80

*Rapport technique
interne du CIRC n°*

- 79/003 Rapport d'un Groupe de travail du CIRC sur les critères de sélection des substances chimiques à examiner dans les *Monographies du CIRC* (Lyon, 3-10 juin 1979)
- 79/004 Risques cumulés de cancer — d'après les trois volumes de *Cancer Incidence in Five Continents*, Lyon, CIRC, 1979 (Dr M. Stukonis)

TRAVAUX PUBLIÉS OU SOUMIS POUR PUBLICATION
PAR LE PERSONNEL ET LES BOURSIERS DU CIRC

- Adelstein, A. M., Staszewski, J. & Muir, C. S. (1979) Cancer mortality in 1970–1972 among Polish-born migrants to England and Wales. *Br. J. Cancer*, **40**, 464–475.
- Bannikov, G. A., Saint-Vincent, L. & Montesano, R. (1980) Surface proteins in normal and transformed rat liver epithelial cells in culture. *Br. J. Cancer* (sous presse)
- Barbin, A., Bartsch, H., Leconte, P. & Radman, M. (1980) *On the possible role of the miscoding DNA-lesions, 1,N⁶-ethenoadenine and 3,N⁴-ethenocytosine, in vinyl chloride-induced mutagenesis and carcinogenesis.* In: Seeberg, E., ed., *Proceedings of the NATO/EMBO Lecture Course on Chromosome Damage and Repair, Godøysund, Norway* (sous presse)
- Barbin, A., Brésil, H., Croisy, A., Jacquignon, P., Malaveille, C., Montesano, R. & Bartsch, H. (1975) Liver-microsome-mediated formation of alkylating agents from vinyl bromide and vinyl chloride. *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **67**, 596–603
- Bartsch, H. (1978) Carcinogenic activity and biological effects in short-term tests: quantitative aspects. *Staub.-Reinhalt. Luft.*, **38**, 240–244
- Bartsch, H., Malaveille, C., Camus, A.-M., Martel-Planche, G., Brun, G., Hautefeuille, A., Sabadie, N., Barbin, A., Kuroki, T., Drevo, C., Piccoli, C. & Montesano, R. (1980) *Bacterial and mammalian mutagenicity tests: validation and comparative studies on 180 chemicals.* In: Montesano, R., Bartsch, H. & Tomatis, L., eds, *Molecular and Cellular Aspects of Carcinogen Screening Tests*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique n° 27), pp. 179–241
- Bartsch, H., Malaveille, C., Camus, A.-M., Martel-Planche, G., Brun, G., Hautefeuille, A., Sabadie, N., Barbin, A., Kuroki, T., Drevo, C., Piccoli, C. & Montesano, R. (1980) Validation and comparative studies on 180 chemicals with *S. typhimurium* strains and V79 Chinese hamster cells in the presence of various metabolizing systems. *Mutat. Res.*, **76**, 1–50
- Bartsch, H., Malaveille, C., Tierney, B., Grover, P.-L. & Sims, P. (1979) The association of bacterial mutagenicity of hydrocarbon-derived “bay-region” dihydrodiols with the Iball indices for carcinogenicity and with the extents of DNA-binding on mouse skin of the parent hydrocarbons. *Chem.-biol. Interact.*, **26**, 185–196
- Bartsch, H. & Montesano, R. (1975) Mutagenic and carcinogenic effects of vinyl chloride. *Mutat. Res.*, **32**, 93–114
- Bartsch, H., Sabadie, N., Malaveille, C., Camus, A.-M. & Richter-Reichhelm, H. B. (1979) *Carcinogen metabolism with human and experimental animal tissues: inter-individual and species differences.* In: Birch, J. M., ed., *Advances in Medical Oncology, Research and Education*. Volume 3: *Epidemiology*, Oxford & New York, Pergamon Press, pp. 179–187

- Bartsch, H. & Tomatis, L. (1980) Letter to the editor. (soumis pour publication)
- Bertrand, S., Berger, R., Philip, T., Bernheim, A., Bryon, P. A., Bertoglio, J., Doré, J.-F., Brunat-Mentigny, M. & Lenoir, G. M. (1980) Variant translocation in a non-endemic case of Burkitt's lymphoma: t(8;22) in an Epstein-Barr virus negative tumour and in a derived cell line. (soumis pour publication)
- Blot, W. J. & Day, N. E. (1979) Synergism and interaction: are they equivalent (letter to the editor)? *Am. J. Epidemiol.*, **110**, 99-100
- Bordet, C., Bannikov, G. & Montesano, R. (1980) Detection of *O*⁶-methyldeoxyguanosine in DNA by radioimmunoassay and immunofluorescence. *Mutat. Res.*, **74**, 186
- Breslow, N. E. & Day, N. E. (1980) *Statistics of case-control studies*. In: Cornell, R. G., ed., *Statistical Methods for Cancer Studies*, New York, Marcel Dekker Inc. (sous presse)
- Breslow, N. E. & Day, N. E. (1980) *Statistical Methods in Cancer Research, Volume 1: The analysis of case-control studies*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique n° 32) (sous presse)
- Brubaker, G., Levin, A. G., Steel, C. M., Creasey, G., Cameron, H. M., Linsell, C. A. & Smith, P. G. (1980) Multiple cases of Burkitt's lymphoma and other neoplasms in the North Mara District of Tanzania. *Int. J. Cancer* (sous presse)
- Cabral, J. R. P. (1980) *Carcinogenicity of pesticides*. In: Smith, R. L. & Bababunmi, E. A., eds, *Toxicology in the Tropics*, London, Taylor & Francis, pp. 162-183
- Cabral, J. R. P., Hall, R. K., Bronczyk, S. A. & Shubik P. (1979) A carcinogenicity study of the pesticide Dieldrin in hamsters. *Cancer Lett.*, **6**, 241-246
- Cabral, J. R. P., Mollner, T., Raitano, F. & Shubik, P. (1979) Carcinogenesis of hexachlorobenzene in mice. *Int. J. Cancer*, **23**, 47-51
- Cabral, J. R. P., Rossi, L., Dragani, T. A. & Della Porta, G. (1980) Carcinogenicity study of 3-(5-nitro-2-puryl)-imidazo(1,2-a)pyridine in mice and rats. *Tumori*, **66**, 131-144
- Camus, A.-M., Pyerin, W. G., Grover, P. L., Sims, P., Malaville, C. & Bartsch, H. (1980) Mutagenicity of benzo[a]pyrene 7,8-dihydrodiol and 7,12-dimethylbenz[a]anthracene 3,4-dihydrodiol in *S. typhimurium* mediated by microsomes from rat liver and mouse skin. *Chem.-biol. Interact.* (sous presse)
- Camus, A.-M., Sabadie, N., Tudek, B., Hautefeuille, A. & Bartsch, H. (1980) Detection and characterization of mutagenic metabolites in the urine of rats treated with 2-acetylaminofluorene, *N*-acetoxy-2-acetylaminofluorene and benzo[a]pyrene. (soumis pour publication)
- Castegnaro, M., Friesen, M., Michelon, J. & Walker, E. A. (1980) Problems related to the use of sodium hypochlorite in the detoxification of aflatoxin B₁. (soumis pour publication)
- Castegnaro, M., Pignatelli, B. & Walker, E. A. (1980) Analysis of volatile nitrosamines in commercial drugs. *Nat. Sci.* (soumis pour publication)
- Castegnaro, M. & Walker, E. A. (1980) Analyse des nitrosamines. *Anahusis*, **8** (4), 125-129
- Castegnaro, M. & Walker, E. A. (1980) *Report on collaborative studies on the determination of volatile nitrosamines in cheese and pesticides*. In: Walker, E. A., Castegnaro, M., Griciute, L. & Börzsönyi, M., eds, *N-Nitroso Compounds: Analysis, Formation and Occurrence*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique n° 31) (sous presse)

- Crespi, M., Muñoz, N., Grassi, A., Aramesh, B., Amiri, G., Mojtabai, A. & Casale, V. (1979) Oesophageal lesions in Northern Iran: a premalignant condition? *Lancet*, **ii**, 217-221
- Davis, W., Harrap, K.R. & Stathopoulos, G., eds, *Advances in Tumour Prevention, Detection and Characterization*, Volume 5: *Human Cancer. Its Characterization and Treatment*. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton
- Day, N. E. (1980) *The uses of routine cancer occurrence statistics in epidemiological research*. In: Symington, T. & Carter, R. L., eds, *Scientific Foundations of Oncology (supplement)*, Londres, William Heinemann Medical Books Limited (sous presse)
- Day, N. E. & Brown, C. C. (1980) Multistage models and the primary prevention of cancer. *J. natl Cancer Inst.*, **64**, 977-989
- Day, N. E. & Byar, D. P. (1979) Testing hypotheses in case-control studies—equivalence of Mantel-Haenszel statistics and logit score tests. *Biometrics*, **35**, 623-630
- Day, N. E., Byar, D. P. & Green, S. B. (1980) Overadjustment in case-control studies. *Am. J. Epidemiol.*, **112**, 696-706
- Day, N. E. & Muñoz, N. (1980) *Cancer of the oesophagus*. In: Schottenfeld, D. & Fraumeni, J. E., eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, Philadelphie, W. B. Saunders Co. (sous presse)
- Day, N. K., Witkin, S. S., Kinne, D., Sarkav, N., Levin, A., Jussawalla, D. J., Hsia, C. C. & Good, R. A. (1980) Antibodies to mouse mammary tumor virus in breast cancer: a family and geographical analysis. *Clin. Res.*, **28**, 557A (résumé)
- de la Pena, E. & Tomatis, L. (1979) Carcinogenicidad del DDT. *Rev. Esp. Oncol.*, **26**, 177-198
- Desgranges, C. & de-Thé, G. (1979) Epstein-Barr virus specific IgA serum antibodies in nasopharyngeal and other respiratory carcinomas. *Int. J. Cancer*, **24**, 555-559
- Dodet, B., Touraine, J. L. & Lenoir, G. (1980) Prédilection au cancer dans l'ataxie telangiectasie: son association à un déficit immunitaire, une instabilité chromosomique et un défaut de réparation de l'ADN. *Lyon Méd.*, **243** (12), 747-755
- Drevon, C., Piccoli, C. & Montesano, R. (1980) Mutagenicity assays of estrogenic hormones in mammalian cells. (soumis pour publication)
- Dreyfus, J. C., Poenaru, L. & Lenoir, G. (1980) Lysosomal Hydrolases in established lymphoid cell lines. *Biomedicine*, **33**, 78-80
- Easton, J. M., Levine, P. H., Connely, R. R. & Day, N. E. (1979) Studies on nasopharyngeal carcinoma in the United States: a model for international comparisons. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, **2**, 221-228
- Estève, J. (1980) Agrégation familiale et spatio-temporelle (aspects méthodologiques). *Rev. Epidémiol. Santé publ.* (sous presse)
- Fraisse, J., Lenoir, G., Vasselon, C., Jaubert, J. & Brizard, C. P. (1980) Variant translocation in Burkitt's lymphoma: 8;22 translocation in a French patient with an EBV-associated tumour. (soumis pour publication)
- Friesen, M., Walker, E. A. & Castegnaro, M. (1980) International mycotoxin check sample programme. 1. Report on an aflatoxin check sample survey. *J. Assoc. off. anal. Chem.* (sous presse)

- Geser, A., Brubaker, G. & Olwit, G. W. (1980) The frequency of Epstein-Barr virus at high and low altitudes in East Africa. *Rev. Epidemiol.* (sous presse)
- Geser, A., Feorino, P. M. & Sohier, R. (1979) Further studies of antibody levels to *herpes simplex* virus, cytomegalovirus, measles virus, and adenovirus type 5 in Burkitt's lymphoma patients. *Med. Microbiol. Immunol.*, **167**, 175-180
- Griciute, L. & Tomatis, L. (1980) Carcinogenicity of dapsone in mice and rats. *Int. J. Cancer*, **25**, 123-129
- Haines, A. P., Levin, A. G. & Fritsche, H. A. (1979) Ethnic group differences in serum levels of carcinoembryonic antigen (letter). *Lancet*, **ii**, 969
- Hall, P. J., Levin, A. G., Entwistle, C. C., Knight, S. C., Wasunna, A. & Brubaker, G. (1980) B15 heterogeneity in East African blacks. *Tissue Antigens*. (sous presse)
- Hashemi, S., Dowlatshahi, K., Day, N. E., Kmet, J., Takasugi, M., Mogaghehpour, N. & Modabber, F. Z. (1979) Esophageal cancer studies in the Caspian littoral of Iran: introductive assessment of the HLA profile of patients and controls. *Tissue Antigens*, **14**, 422-425
- Hentzen, D., Lenoir, G. M., Berthelon, M. C. & Daillie, J. (1980) Epstein-Barr virus antigenic determinants on sub-units of the EBV determined nuclear antigen (EBNA). (soumis pour publication)
- Higginson, J. (1979) Cancer and environment: Higginson speaks out. *Science*, **205**, 1353-1366
- Higginson, J. (1980) *The environment (editorial)*. In: *The Science of the Environment*, Amsterdam, Elsevier Scientific Publishing Company, p. 1
- Higginson, J. (1980) Proportion of cancers due to occupation. *Prev. Med.*, **9**, 180-188
- Higginson, J. (1980) Environmental Carcinogenesis. *Arch. Geschwulstforsch.* (sous presse)
- Higginson, J. (1980) Importance of environmental and occupational factors in cancer. *J. Toxicol. environ. Health.* (sous presse)
- Higginson, J. (1980) *Cancer*. In: Stanley, N. F. & Joske, R. A., eds, *Man and the Evolution of Health*, Londres, Academic Press. (sous presse)
- Higginson, J. (1980) *Implications for future studies in humans*. In: *Environmental Chemicals, Enzyme Function and Human Disease, Ciba Foundation Symposium 76 (New Series)*, Amsterdam, Excerpta Medica, pp. 349-358
- Higginson, J. (1980) Multiplicity of factors involved in cancer patterns and trends. *J. environ. Pathol. Toxicol.* (sous presse)
- Higginson, J. (1980) *Developments in environmental carcinogenesis*. In: *Proceedings of a Conference on Chemical Carcinogenesis and Mutagenesis, Warsaw, 21-23 April 1980*. (sous presse)
- Higginson, J. & Muir, C. S. (1979) Environmental carcinogenesis: misconceptions and limitations to cancer control. *J. natl Cancer Inst.*, **63**, 1291-1298
- Higginson, J. & Muir, C. S. (1980) *Epidemiology*. In: Holland, J. F. & Frei, E., eds, *Cancer Medicine*, Philadelphia, Lea and Febiger. (sous presse)
- Howe, G. R., Burch, J. D., Miller, A. B., Cook, J. M., Estève, J., Morrison, B., Gordon, P., Chambers, L. W., Fodor, G. & Winsor, G. M. (1980) Tobacco use, occupation, coffee, various nutrients, and bladder cancer. *J. natl Cancer Inst.*, **64**, 701-713

- Jensen, O. M. (1980) *International and urban-rural variations in cancer*. In: *Disease and Urbanization*, pp. 107-125
- Jensen, O. M. (1980) *Dietary diaries and histories*. In: Newell, G. R., ed., *Nutrition and Cancer*. (sous presse)
- Jensen, O. M. & Bolander, A. M. (1980) Trends in malignant melanoma of the skin. *World Health Stat. Q.*, **33**, 3-26
- Jensen, O. M., Bolander, A. M., Sigtryggson, P., Vercelli, M., Nguyen-Dinh, X. & MacLennan, R. (1980) Large-bowel cancer in married couples in Sweden. *Lancet*, **i**, 1161-1163
- Johannesson, G. & Day, N. E. (1979) Cervical cancer and cytology screening in New Zealand (letter to the editor). *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **86**, 671-672
- Johannesson, G., Tulinius, H., Day, N. E. & Geirsson, G. (1980) Screening for cancer of the uterine cervix in Iceland, 1965-1978. *Acta pathol. scand.* (sous presse)
- Junien, C., Kaplan, J. C., Serville, F. & Lenoir, G. (1979) Triplex gene dosage effects of TPI and G3PD in a human lymphoblastoid cell line with partial trisomy 12p13 and 18p. *Human Genet.*, **49**, 221-223
- Kawabata, T. & Ohshima, H. (1979) Analysis of *N*-nitroso compounds. *Mutagens Toxicol.*, **7**, 104-114
- Kawabata, T. & Ohshima, H. (1979) Recent advances in analysis of *N*-nitroso compounds. *Jpn. Food Ind.*, **11**, 34-42
- Kawabata, T., Ohshima, H., Uibu, J., Nakamura, M., Matsui, M. & Hamano, M. (1979) *Occurrence, formation and precursors of N-nitroso compounds in Japanese diet*. In: Miller, J. A., Miller, E. C., Sugimura, T., Takayama, S. & Hirono, I., eds, *Naturally Occurring Carcinogens—Mutagens and Modulators of Carcinogenesis*, Tokyo, Japan Scientific Societies Press, Baltimore, University Park Press, pp. 195-207
- Kawabata, T., Uibu, J., Ohshima, H., Matsui, M. & Hamano, M. (1980) *Occurrence, formation and precursors of N-nitroso compounds in Japanese diet*. In: Walker, E. A., Castegnaro, M., Griecute, L. & Börzsönyi, M., eds, *N-Nitroso Compounds: Analysis, Formation and Occurrence*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique n° 31). (sous presse)
- Khudoley, V. & Bartsch, H. (1980) Detection of carcinogenic *N*-nitramines as bacterial mutagens in host-mediated assays in rats, and of *N*-nitrodimethylamine as a methylating agent *in vitro*. (soumis pour publication)
- Khudoley, V., Malaveille, C. & Bartsch, H. (1980) On the metabolic activation of some aliphatic and heterocyclic *N*-nitramines and *N*-nitrosamines and inhibition of bacterial mutagenesis by ascorbic acid and disulfiram. (soumis pour publication)
- Lamelin, J. P., Vincent, C., Charnay, B. & Révillard, J. P. (1979) *Circulating immune complexes in nasopharyngeal carcinoma patients and their household contacts*. In: Peeters, H., ed., *Protides of the Biological Fluids, Proceedings of the 26th Colloquium*, Oxford & New York, Pergamon Press, pp. 353-358
- Lenoir, G. & Geser, A. (1979) Effect of chloroquine on Epstein-Barr virus expression. *Nature*, **282**, 758
- Lenoir, G. & Philip, T. (1979) Lymphome de Burkitt et virus Epstein-Barr (éditorial). *Nouv. Presse méd.*, **8** (49), 4017

- Lenoir, G., Philip, T., Bornkamm, G. W., Gillet, P., Bryon, P. A., Bouvier, R., Dodat, H., Doré, J. F., Brunat-Mentigny, M. & Hermier, M. (1979) Lymphome de Burkitt associé au virus Epstein-Barr chez un enfant français. *Nouv. Presse méd.*, **8** (49), 4031-4034
- Lenoir, G., Tovey, M. G. & Lavoué, M. F. (1980) Induction of Epstein-Barr virus early antigen by phytohaemagglutinin in the presence of 5-iodo-2'-deoxyuridine: application to EBV serology. *J. Immunol. Methods*, **34**, 23-29
- Li, M. H., Lu, S. H., Ji, C., Wang, M. Y., Cheng, S. J. & Jin, C. L. (1979) Formation of carcinogenic *N*-nitroso compounds in corn-bread inoculated with fungi. *Sci. Sin.*, **22**, 471-477
- Likhachev, A. J., Montesano, R., Anisimov, V., Ovsyannikov, A., Keefer, L. & Reist, E. (1980) *Formation and loss of methylated purines in DNA of young and old rats exposed i.p. to methyl(acetoxymethyl)-nitrosamine*. In: *Seventh European Workshop on Drug Metabolism, Zurich, 5-10 June, 1980*, p. 332
- Linsell, C. A. (1979) Environmental chemical carcinogens and liver cancer. *J. Toxicol. environ. Health*, **5** (2-3), 173-181
- Linsell, C. A. (1979) *Epidemiology of liver cancer*. In: Thatcher, N., ed., *Advances in Medical Oncology, Research and Education, Volume 9: Digestive Cancer (XII International Cancer Conference — Buenos Aires, 5-11 October 1978)*, Oxford & New York, Pergamon Press, pp. 61-68
- Linsell, A. (1980) Incidence of hepato-carcinoma in relation to aflatoxin intake. *Arch. Toxicol., Suppl.* **3**, 13-18
- Linsell, A. (1980) *The mycotoxins as a human health hazard*. In: Davis, W., Harrap, K. R. & Stathopoulos, G., eds, *Advances in Tumour Prevention, Detection and Characterization, Volume 5: Human Cancer, Its Characterization and Treatment*, Amsterdam-Oxford-Princeton, Excerpta Medica, pp. 114-120
- Lu, S. H., Camus, A.-M., Ji, C., Wang, Y. L., Wang, H. Y. & Bartsch, H. (1980) Mutagenicity in *S. Typhimurium* of *N*-3-methylbutyl-*N*-1-methylacetyl-nitrosamine and *N*-methyl-*N*-benzyl nitrosamine, *N*-nitrosation products isolated from corn-bread contaminated with commonly occurring moulds in Linhsien county, a high incidence area for oesophageal cancer in Northern China. (soumis pour publication)
- Lu, S. H., Camus, A.-M., Tomatis, L. & Bartsch, H. (1980) Mutagenicity studies on extracts of pickled vegetables collected in Linhsien county, a high incidence area for oesophageal cancer in Northern China. *J. natl Cancer Inst.* (sous presse)
- Malaveille, C., Bartsch, H., Barbin, A., Camus, A.-M., Montesano, R., Croisy, A. & Jacquignon, P. (1975) Mutagenicity of vinyl chloride, chloroethyleneoxide, chloroacetaldehyde and chloroethanol. *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **63**, 363-370
- Malaveille, C., Brun, G., Hautefeuille, A. & Bartsch, H. (1980) *Effect of glutathione and uridine 5'-diphosphoglucuronic acid on benzo[a]pyrene mutagenesis in the Salmonella/microsome assay*. In: *Proceedings of the Second International Congress on Toxicology, Brussels, July 1980*. (sous presse)
- Malaveille, C., Hautefeuille, A., Bartsch, H., MacNicol, A. D., Grover, P. L. & Sims, P. (1980) Liver microsome-mediated mutagenicity of dihydrodiols derived from dibenz[*a,c*]anthracene in *S. typhimurium* TA100. *Carcinogenesis*, **1**, 287-289
- Margison, G. P., Brésil, H., Planche, G. & Montesano, R. (1979) *Enhanced removal of O⁶-methylguanine from rat liver DNA during chronic administration of the hepatocarcinogen, dimethylnitrosamine*. In: Margison, G. P., ed., *Advances in Medical Oncology, Research and Education, Volume 1: Carcinogenesis*, Oxford & New York, Pergamon Press, pp. 241-245

- Margison, G. P., Likhachev, A. J. & Tomatis, L. (1980) Incorporation of 5-bromodeoxyuridine into DNA in newborn rat tissues. *Chem.-biol. Interact.*, **30**, 297-303
- Matsui, M., Ohshima, H. & Kawabata, T. (1980) Increase in the nitrosamine content of several fish products upon broiling. *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.* (sous presse)
- Mattocks, R. A. & Cabral, J. R. P. (1979) Effects of some pyrrolic and dihydropyrrolizine esters on mouse skin: a preliminary study. *Tumori*, **65**, 289-293
- Mendelsohn-Pottern, L., Stone, B. J., Day, N. E., Pickle, L. W. & Morris, L. (1980) Thyroid cancer in Connecticut 1935-1975. An analysis by cell type. *Am. J. Epidemiol.* (sous presse)
- Miwa, J., Tabuse, Y., Nishiwaki, S., Furusawa, M. & Yamasaki, H. (1980) Effects of tumor promoters on the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Igaku no Ayumi*. (sous presse)
- Miwa, J., Tabuse, Y., Furusawa, M. & Yamasaki, H. (1980) Tumor promoters have specific developmental and behavioural effects on *Caenorhabditis elegans*. (soumis pour publication)
- Montesano, R., Bannikov, G., Drevon, C., Kuroki, T., Saint Vincent, L. & Tomatis, L. (1980) Neoplastic transformation of rat liver epithelial cells in culture. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (sous presse)
- Montesano, R., Bartsch, H., Boyland, E., Della Porta, G., Fishbein, L., Griesemer, R. A., Swan, A. B. & Tomatis, L., eds (1979) *Handling Chemical Carcinogens in the Laboratory — Problems of Safety*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique n° 33)
- Montesano, R., Bartsch, H. & Tomatis, L., eds (1980) *Molecular and Cellular Aspects of Carcinogen Screening Tests*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique n° 27)
- Montesano, R., Brésil, H., Planche-Martel, G. & Margison, G. P. (1980) Modulation of removal of *O*⁶-methylguanine from liver DNA of rats treated chronically with dimethylnitrosamine. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **21**, 5
- Montesano, R., Brésil, H., Planche-Martel, G., Margison, P. & Pegg, A. E. (1980) The effects of chronic treatment of rats with dimethylnitrosamine on the removal of *O*⁶-methylguanine from DNA. *Cancer Res.*, **40**, 452-458
- Montesano, R. & Margison, G. P. (1980) *Modulation of DNA damages induced by nitrosamines*. In: Pullman, B., Ts'ao, P. O. P. & Gelboin, H. V., eds, *Carcinogenesis: Fundamental Mechanisms and Environmental Effects*, Amsterdam, Reidel Publishing Company. (sous presse)
- Montesano, R., Pegg, A. E. & Margison, G. P. (1980) Alkylation of DNA and carcinogenicity of *N*-nitroso compounds. *J. Toxicol. environ. Health.* (sous presse)
- Moolgavkar, S., Day, N. E. & Stevens, R. G. (1980) Two-stage models for carcinogenesis: epidemiology of breast cancer in females. *J. natl Cancer Inst.* (sous presse)
- Muenz, L. R. & Sizaret, P. (1979) *On an international study of the α -fetoprotein standard and statistical methodology for radioimmunoassays*. In: Weitzel, H. K. & Schneider, J., eds, *Alpha-fetoprotein in Clinical Medicine, International Workshop, Hanover, Stuttgart*, Georg Thieme Publishers, pp. 157-168
- Muir, C. S. (1980) Limitations and advantages of epidemiological investigations in environmental carcinogenesis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **329**, 153-164
- Muir, C. S., Köhler, C. O., Schlaefer, K. & Wagner, G. (1979) *On-going research and needs in cancer epidemiology — a worldwide survey*. In: Birch, J. M., ed., *Advances in Medical Oncology, Research and Education*, Volume 3: *Epidemiology*, Oxford & New York, Pergamon Press, pp. 215-221

- Muir, C. S. & Nectoux, J. (1979) Epidemiology of cancer of the testis and penis. *Natl Cancer Inst. Monogr.*, **53**, 157-164
- Muir, C. S. & Nectoux, J. (1980) Descriptive epidemiology of malignant neoplasms of nose, nasal cavities, middle ear and accessory sinuses. *Clin. Otolaryngol.*, **5**, 195-211
- Muir, C. S. & Nectoux, J. (1980) *Geographical distribution and aetiology of kidney cancer*. In: Sufrin, G. & Beckley, S. A., eds, *Renal Adenocarcinoma*, Genève, Union internationale contre le Cancer (UICC, *Série de Rapports techniques, Volume 49*), pp. 133-155
- Muir, C. S. & Nectoux, J. (1980) *International pattern of cancer*. In: Fraumeni, J. F. & Schottenfeld, D., eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*. (sous presse)
- Muir, C. S. & Wagner, G., eds, (1980) *Directory of On-going Research in Cancer Epidemiology*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, *Publication scientifique n° 35*)
- Müller, H. K., Ball, G., Epstein, M. A., Achong, B. G., Lenoir, G. & Levin, A. (1980) The prevalence of naturally occurring antibodies to human syncytial virus in East African populations. *J. gen. Virol.*, **47**, 399-406
- Muñoz, N. (1979) *Liver cancer cell and hepatitis B virus*. In: Davis, W., Harrap, K. R. & Stathopoulos, G., eds, *Advances in Tumour Prevention, Detection and Characterization, Volume 5: Human Cancer. Its Characterization and Treatment*, Amsterdam-Oxford-Princeton, Excerpta Medica, pp. 147-157
- Muñoz, N. (1979) *Epidemiological opportunities in Latin America*. In: Birch, J. M., ed., *Advances in Medical Oncology, Research and Education, Volume 3: Epidemiology*, Oxford & New York, Pergamon Press, pp. 7-12
- Muñoz, N., Dunn, T. B. & Turusov, V. S. (1978) *Tumours of the vagina and uterus*. In: Turusov, V. S., ed., *Pathology of Tumours in Laboratory Animals, Volume II, Tumours of the Mouse*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, *Publication scientifique n° 23*), pp. 359-370
- Ohshima, H., Matsui, M. & Kawabata, T. (1979) Gas chromatographic separation of hydroxylated *N*-nitrosamines. *J. Chromatogr.*, **169**, 279-286
- Peto, R., Pike, M. C., Day, N. E., Gray, R. G., Lee, P. N., Parish, S., Peto, J., Richards, S. & Wahrendorf, J. (1980) *Guidelines for simple, sensitive significance tests for carcinogenic effects in long-term animal experiments*. In: *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Supplement 2, Long-term and short-term screening assays for carcinogens: a critical appraisal*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer, pp. 311-426
- Philip, T., Lenoir, G., Rolland, M. O., Philip, I., Hamet, M., Lauras, B. & Fraisse, J. (1980) Regional assignment of the ADA locus on 20q13.2→qter by gene dosage studies. *Cytogenet. Cell Genet.*, **27**, 187-189
- Pignatelli, B., Friesen, M. & Walker, E. A. (1980) *The role of phenols in the catalysis of nitrosamine formation*. In: Walker, E. A., Castegnaro, M., Gričute, L. & Bötzsönyi, M., eds, *N-Nitroso Compounds: Analysis, Formation and Occurrence*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, *Publication scientifique n° 31*). (sous presse)
- Ponomarev, V. & Tomatis, L. (1980) Long-term testing of vinylidene chloride and chloroprene for carcinogenicity in rats. *Oncology*, **37**, 136-141
- Sabadie, N., Malaveille, C., Camus, A.-M. & Bartsch, H. (1980) Comparison of the hydroxylation of benzo[a]pyrene with the metabolism of vinyl chloride, *N*-nitrosomorpholine and *N*-nitroso-*N*-methylpiperazine to mutagens by human and rat liver microsomal fractions. *Cancer Res.*, **40**, 119-126

- Saracci, R. (1979) Aspects socio-économiques du cancer du poumon. *J. Suisse Méd.*, **109**, 820-824
- Saracci, R. (1979) Fibre minerali artificiale e non: ricerca epidemiologica. *Atti del Convegno su la Patologia da Fibre Minerali*, Regione Piemonte, pp. 15-28
- Saracci, R. (1979) Pathologie géographique et milieu du travail. *Rev. Epidémiol. Santé publ.*, **27**, 409-423
- Saracci, R. (1979) *Asbestos and lung cancer*. In: Lemen, R. & Dement, J. M., eds, *Dusts and Disease*, SOEH, Park Forest South, Illinois, Pathotox Publishers, pp. 157-169
- Saracci, R. & Tomatis, L. (1979) Public health (letter to the editor). *New Sci.*, **84**, 126-127
- Saracci, R. (1980) *Introduction: Epidemiology of groups exposed to other mineral fibres*. In: Wagner, J. ed., *Effets biologiques des fibres minérales*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique n° 30), pp. 951-963
- Saracci, R. (1980) Proportionate mortality ratio and standardized mortality ratio. *Am. J. Epidemiol.* (sous presse)
- Saracci, R. (1980) Interaction and synergism (letter). *Am. J. Epidemiol.* (sous presse)
- Saracci, R. (1980) Environmental research. *CIBA Symposium on Collaboration in Biomedical Research in Europe*. (sous presse)
- Saracci, R. & Repetto, F. (1980) Time trends of primary liver cancer: indication of an increased incidence in selected cancer registry populations. *J. natl Cancer Inst.* (sous presse)
- Saracci, R. & Repetto, F. (1980) Breast cancer mortality trends in Italy. *Br. J. Cancer.* (sous presse)
- Siemiatycki, J., Brubaker, G. & Geser, A. (1980) Space-time clustering of Burkitt's lymphoma in East Africa: analysis of recent data and a new look at old data. *Int. J. Cancer*, **25**, 197-203
- Sizaret, P. & Estève, J. (1980) Relative potencies of four CEA preparations assayed by three commercial radioimmunoassay kits. *J. Immunol. Methods*, **34**, 79-89
- Sizaret, P., Breslow, N. *et al.* (1979) Equivalence between international units and mass units of alpha-foetoprotein. Report of a collaborative study. *Clin. chim. Acta*, **96**, 59-65
- Smith, A. G., Cabral, J. R. P. & De Matteis, F. (1979) A difference between two strains of rats in their liver non-haem iron content and in their response to the porphyrinogenic effect of hexachlorobenzene. *Chem.-biol. Interactions*, **27**, 353-363.
- Smith, P. G., Pike, M. C., Hill, A. P., Breslow, N. E. & Day, N. E. (1980) Multivariate conditional logistic analysis of stratum-matched case-control studies. *Appl. Stat.* (sous presse)
- Tandon, S. K., Magos, L. & Cabral, J. R. P. (1979) Protection against mercuric chloride by nephrotoxic agents which do not induce thionein. *Toxicol. appl. Pharmacol.*, **52**, 227-236
- Tomatis, L. (1979) *Evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans*. In: Margison, G. P., ed., *Advances in Medical Oncology, Research and Education*, Volume 1: *Carcinogenesis*, Oxford & New York, Pergamon Press, pp. 191-198
- Tomatis, L. (1979) *Mutagenesi e cancerogenesi*. In: Mondadori, A., ed., *Enciclopedia della Scienza e della Tecnica*, Volume 6, Milan, pp. 135-142

- Tomatis, L. (1979) *Contribution de la recherche cancérologique expérimentale à la prévention du cancer humain*. In: Lazar, P., ed., *Pathologie Industrielle, Approche Epidémiologique*, Paris, Flammarion, pp. 62-74
- Tomatis, L. (1979) L'esportazione dei rischi: i pesticidi in Centro-America. *Sapere*, **817**, 66-67
- Tomatis, L. (1979) *Contribution of experimental oncology to the prevention of human cancer*. In: Shabad, L. M. & Shishkov, V. P., eds, *Problems of Experimental Oncology and Leukoses of Man and Animals*, Moscou «Koloss», Académie des Sciences médicales de l'URSS, pp. 125-130
- Tomatis, L., Agthe, C., Bartsch, H., Huff, J. E., Montesano, R., Saracci, R., Walker, E. & Wilbourn, J. (1979) Valutazione dei rischi oncogeni per l'uomo de sostanze chimiche. Una rassegna del Programma di Monografie I.A.R.C., *Epidemiol. Prevenzione*, **7**, 2-7
- Tomatis, L., Breslow, N. E. & Bartsch, H. (1980) *Experimental studies in the assessment of human risk*. In: Schottenfeld, D. & Fraumeni, J. F., eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, Philadelphie, W. B. Saunders Co. (sous presse)
- Tomatis, L. & Montesano, R. (1979) *Contribution de la cancérogenèse expérimentale à la prévention du cancer humain*. In: *L'Animal de Laboratoire au Service de l'Homme*, Paris, Collection Fondation Mérieux, III, pp. 385-390
- Tomatis, L. & Saracci, R. (1979) Sostanze chimiche e processi industriali associati al cancro nell'uomo. *Epidemiol. Prevenzione*, **9**, 46-48
- Tovey, M. G., Lenoir, G., Begon-Lours, J., Tapiero, H. & Rochette-Egly, C. (1979) The effect of mitogens on the expression of Epstein-Barr virus antigens in human lymphoid cell lines. *J. Immunol.*, **123** (1), 138-142
- Trichopoulos, D., Sizaret, P., Tabor, E., Gerety, R., Martel, N., Muñoz, N. & Theodoropoulos, G. (1980) Alphaprotein levels of liver cancer patients and controls in a European population. *Cancer* (sous presse)
- Tuyns, A. J. (1979) *Cancer and alcoholic beverages*. In: Gastineau, C. F., Darby, W. J. & Turner, T. B., eds, *Fermented Food Beverages in Nutrition*, New York, Academic Press, Inc., pp. 427-437
- Tuyns, A. J. (1979) Epidemiology of alcohol and cancer. *Cancer Res.*, **39**, 2840-2843
- Tuyns, A. J. (1980) Une véritable prévention des cancers est-elle possible dès aujourd'hui? *Cah. Méd.*, **5**, 1541-1546
- Tuyns, A. J. (1980) L'épidémiologie du cancer primitif du foie. *Actual. Pharmacol.* (sous presse)
- Tuyns, A. J. (1980) *Alcohol*. In: Schottenfeld, D. & Fraumeni, J. F., eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, Philadelphie, W. B. Saunders Co. (sous presse)
- Tuyns, A. J., Castegnaro, M., Toussaint, G., Walker, E. A., Griciute, L., Le Talaer, J. Y., Loquet, C., Guerain, J. & Drilleau, J. F. (1980) Recherches concernant les facteurs étiologiques du cancer de l'œsophage dans l'ouest de la France. *Bull. Cancer*, **67** (1), 15-28
- Tuyns, A. J. & Griciute, L. L. (1980) *Carcinogenic substances in alcoholic beverages*. In: Davis, W., Harrap, K. R. & Stathopoulos, G., eds, *Advances in Tumour Prevention, Detection and Characterization*, Volume 5: *Human Cancer. Its Characterization and Treatment*, Amsterdam-Oxford-Princeton, Excerpta Medica, pp. 130-135
- Tuyns, A. J. & Repetto, F. (1979) Pathologie géographique et cancers digestifs. *Rev. Epidémiol. Santé publique*, **27**, 465-477

- Tuyns, A. J. & Repetto, F. (1979) Les risques liés à l'environnement dans les cancers du sein. *Senologia*, **4**, 241-249
- Tuyns, A. J. & Repetto, F. (1980) Evolution de la fréquence des cancers. *Rev. Prat.*, **30**, 187-195
- Tuyns, A. J. & Sohler, R. (1980) Principes et définitions de l'épidémiologie. *Rev. Epidémiol. Santé publ.* (sous presse)
- Wahrendorf, J. & Brown, C. C. (1980) Bootstrapping a basic inequality in the analysis of joint action of two drugs. *Biometrics* (sous presse)
- Wahrendorf, J. & Port, R. E. (1980) Confidence limits for drug-induced response rates in carcinogenesis experiments. *Biomed. J.*, **22**, 253-257
- Wahrendorf, J., Zentgraf, R. & Brown, C. C. (1980) Optimal designs for the analysis of interactive effects of two carcinogens or other toxicants. *Biometrics* (sous presse)
- Walker, E. A. (1980) *Solvents: purity and purification*. In: Castegnaro, M., Bogovski, P., Kunte, A. & Walker, E. A., eds, *Environmental Carcinogens, Selected Methods of Analysis*, Volume 3: *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique n° 29), pp. 75-78
- Walker, E. A. (1980) *Some chemical carcinogens and their analysis*. In: Knapman, C. E. H., ed., *Development in Chromatography*, **2**, pp. 69-106
- Walker, E. A. & Castegnaro, M. (1980) *Sampling*. In: Castegnaro, M., Bogovski, P., Kunte, A. & Walker, E. A., eds, *Environmental Carcinogens, Selected Methods of Analysis*, Volume 3: *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique n° 29), pp. 65-67
- Walker, E. A. & Castegnaro, M. (1980) Response of nitrosamines in the thermal analyser. *J. Chromatogr.*, **187**, 229-231
- Walker, E. A. & Castegnaro, M. (1980) Disposal of Carcinogens. *Nature*, **284**, 210
- Walker, E. A., Castegnaro, M., Garren, L., Toussaint, G. & Kowalski, B. (1979) Intake of volatile nitrosamines from consumption of alcohols. *J. natl Cancer Inst.*, **63** (4), 947-951
- Walker, E. A., Castegnaro, M., Pignatelli, B., Muñoz, N. & Crespi, M. (1980) *N-Nitrosamines in gastric juice and atrophic gastritis — A pilot study*. In: Walker, E. A., Castegnaro, M., Griçute, L. & Börzsönyi, M., eds, *N-Nitroso Compounds: Analysis, Formation and Occurrence*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique n° 31) (sous presse)
- Walker, E. A., Castegnaro, M. & Scriban, R. (1979) *Preliminary results on nitrosamines in malting and brewing processes*. In: *Proceedings of the International Conference on Nitrosamines, 17-18 September 1979, Montreal, Québec, Canada*
- Walker, E. A., Castegnaro, M. & Scriban, R. (1980) Résultats préliminaires sur l'étude des nitrosamines en malterie et en brasserie. *BIOS*, **11** (6), 66-76
- Walker, E. A., Pignatelli, B. & Friesen, M. (1980) The role of phenols in catalysis of nitrosamine formation. (soumis pour publication)
- Weinstein, I. B., Lee, L. S., Fisher, P. B., Mufson, A. & Yamasaki, H. (1979) *The mechanism of action of tumor promoters and a molecular model of two-stage carcinogenesis*. In: Emmelot, P. & Kriek, E., eds, *Environmental Carcinogenesis*, Amsterdam, Elsevier/North Holland Biomedical Press, pp. 265-285

- Weinstein, I. B., Lee, L. S., Fisher, P. B., Mufson, R. A. & Yamasaki, H. (1979) *Cellular and molecular events associated with the action of tumor promoters*. In: Miller, E. C., Miller, J. A., Hirono, I., Sugimura, T. & Takayama, S., eds, *Naturally Occurring Carcinogens, Mutagens and Modulators of Carcinogenesis*, Tokyo, Japan Scientific Societies Press, pp. 301-313
- Weinstein, I. B., Lee, L. S., Fisher, P. B., Mufson, A. & Yamasaki, H. (1979) Action of phorbol esters in cell culture: mimicry of transformation, altered differentiation and effects on cell membranes. *J. Supramol. Struct.*, **12**, 195-208
- Yamasaki, H. (1980) *Reversible inhibition of cell differentiation by phorbol esters as a possible mechanism of the promotion step in chemical carcinogenesis*. In: Montesano, R., Bartsch, H. & Tomatis, L., eds, *Molecular and Cellular Aspects of Carcinogen Screening Tests*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique n° 27), pp. 91-111
- Yamasaki, H. (1980) *Biological and biochemical effects of phorbol ester-type tumor promoters on Friend cells*. In: Rossi, G. B., ed., *In vivo and in vitro Erythropoiesis: The Friend System*, Amsterdam, Elsevier/North Holland Biomedical Press, pp. 593-602
- Yamasaki, H. (1980) Multi-stage carcinogenesis. Application to cancer prevention. *Protein, Nucleic Acid and Enzyme*, **25**, 334-343. (en japonais)
- Yamasaki, H. (1980) *The action of tumor promoters on cell cultures and the relevance to two-stage carcinogenesis; aberrant differentiation and tumor promotion*. In: *Proceedings of the NATO Advanced Research Institute on Toxicity Testing of Environment Agents — Current and Future Possibilities, Monaco, 22-28 September 1979*. (sous presse)
- Yamasaki, H. (1980) *Tumor promoter*. In: Yamamura, Y. & Sugimura, T., eds, *Cancer' 80*, Nakayama Publishers Co. (sous presse) (en japonais)
- Yamasaki, H. & Drevon, C. (1980) *Tumor promoter-induced membrane changes associated with inhibition of differentiation in Friend erythroleukemia cells*. In: *Biology of the Cancer Cells*, Ametelveen, Kugler Medical Publications, pp. 317-325
- Yamasaki, H., Fibach, E., Weinstein, I. B., Nudel, U., Rifkind, R. A. & Marks, P. A. (1979) *Inhibition of Friend leukemia cell differentiation by tumor promoters*. In: Ikawa, I., ed., *Oncogenic Viruses and Host Cell Genes*, New York, Academic Press, pp. 365-376
- Yamasaki, H., Mufson, R. A. & Weinstein, I. B. (1979) Phorbol ester induced prostaglandin synthesis and (H)-TPA metabolism by TPA-sensitive and TPA-resistant Friend erythroleukemia cells. *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **89**, 1018-1025
- Yamasaki, H., Saint-Vincent, L. & Martel, N. (1980) Long-term reversible and irreversible inhibition of induced Friend cell differentiation by a tumor promoter, 12-O-tetradecanoyl phorbol-13-acetate (TPA). *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, **21**, 70
- Yamasaki, H., Saint-Vincent, L. & Martel, N. (1980) Long-term effect of a tumor promoter, 12-O-tetradecanoyl phorbol-13-acetate, on induced differentiation of Friend leukemia cells. *Cancer Res.* (sous presse)
- Yamasaki, H., Weinstein, I. B., Fibach, E., Rifkind, R. A. & Marks, P. A. (1979) Tumor promoter-induced adhesion of the DS19 clone of murine erythroleukemia cells. *Cancer Res.*, **39**, 1989-1994

Zajdela, F., Croisy, A., Barbin, A., Malaveille, C., Tomatis, L. & Bartsch, H. (1980) Carcinogenicity of chloroethylene oxide, an ultimate reactive metabolite of vinyl chloride, and bis(chloromethyl)ether after subcutaneous administration and in initiation-promotion experiments in mice. *Cancer Res.*, **40**, 352-356

Boursiers du CIRC:

- Bannikov, G. A., Saint-Vincent, L. & Montesano, R.** (1980) Surface proteins in normal and transformed rat liver epithelial cells in culture. *Br. J. Cancer.* (sous presse)
- Bordet, C., Bannikov, G. & Montesano, R.** (1980) Detection of *O*⁶-methyldeoxyguanosine in DNA by radioimmunoassay and immunofluorescence. *Mutat. Res.*, **74**, 186
- Börzsönyi, M., Ferenc, A., Pintér, A., Nadasdi, L., Török, G. & Surján, A.** (1980) The analysis of the effect of a *N*-nitroso compound originated from pyridinol-carbamate, with Ames *Salmonella*/microsome test. *Magyar Onkologia*, **24**, 1-6
- Galili, U., Galili, N., Vanky, F. & Klein, E.** (1978) Natural species-restricted attachment of human and murine T lymphocytes to various cells. *Proc. natl Acad. Sci. USA*, **75**, 2396-2400
- Galili, U., Vanky, F., Rodriguez, L. & Klein, E.** (1979) Activated T lymphocytes within human solid tumors. *Cancer Immunol. Immunother.*, **6**, 129-133
- Galili, U., Rosenthal, L., Galili, N. & Klein, E.** (1979) Activated T cells in the synovial fluid of arthritic patients: characterization and comparison with *in vitro* activated human and murine T cells in cooperation with monocytes in cytotoxicity. *J. Immunol.*, **122**, 878-883
- Geser, A., Brubaker, G. & Olwit, G. W.** (1980) The frequency of Epstein-Barr virus at high and low altitudes in East Africa. *Rev. Epidémiol.* (sous presse)
- Hayabuchi, H., Yoshimura, T. & Kuratsune, M.** (1979) Consumption of toxic rice oil by *Yusho* patients and its relation to the clinical response and latent period. *Food Cosmet. Toxicol.*, **17**, 455-561
- Khudoley, V. & Bartsch, H.** (1980) Detection of carcinogenic *N*-nitramines as bacterial mutagens in host-mediated assays in rats, and of *N*-nitrodimethylamine as a methylating agent *in vitro*. (soumis pour publication)
- Khudoley, V., Malaveille, C. & Bartsch, H.** (1980) On the metabolic activation of some aliphatic and heterocyclic *N*-nitramines and *N*-nitrosamines and inhibition of bacterial mutagenesis by ascorbic acid and disulfiram. (soumis pour publication)
- Lewinsohn, R.** (1979) Carlos Chagas (1879-1934): the discovery of *Trypanosoma cruzi* and of American trypanosomiasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **73**, 513-523
- Lewinsohn, R., Glover, V. & Sandler, M.** (1980) Bêta-phenylethylamine and benzylamine as substrate for human monoamine oxidase A: a source of some anomalies? *Biochem. Pharmacol.*, **29**, 777-781
- Lewinsohn, R., Glover, V. & Sandler, M.** (1980) Development of benzylamine oxidase and monoamine oxidase A and B in man. *Biochem. Pharmacol.*, **29**, 1121-1230
- Margison, G. P., Likhachev, A. J. & Tomatis, L.** (1980) Incorporation of 5-bromodeoxyuridine into DNA in newborn rat tissues. *Chem.-biol. Interact.*, **30**, 297-303

- Masuda, Y., Kagawa, R., Kuroki, T., Kuratsune, M., Yoshimura, T., Taki, I., Kusuda, M., Yamashita, R. & Hayashi, M. (1978) Transfer of polychlorinated biphenyls from mothers to foetuses and infants. *Food Cosmet. Toxicol.*, **16**, 453-546
- Mehrotra, R., Srivastava, A. N. & Mehrotra, R. M. L. (1979) A clinicopathologic study of chronic hepatitis. *Indian J. med. Res.*, **69**, 781-787
- Miko, M. (1979) Effect of chloro- and bromo-derivatives of isocrotonic acid on bioenergetic processes in Ehrlich ascites cells and isolated mitochondria. *Neoplasma*, **26**, 449-460
- Miko, M., Drobnica, L. & Chance, B. (1979) Inhibition of energy metabolism in Ehrlich ascites cells treated with dactylarin *in vitro*. *Cancer Res.*, **39**, 4242-4251
- Montesano, R., Bannikov, G., Drevon, C., Kuroki, T., Saint-Vincent, L. & Tomatis, L. (1980) Neoplastic transformation of rat liver epithelial cells in culture. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (sous presse)
- Nakamura, Y., Takeshita, M., Hirota, Y., Ueda, K., Yao, T., Kohzaki, T., Omae, T. & Yoshimura, T. (1977) An evaluation of gastric cancer screening program in Hisayama, Japan. *Gastroenterol. Jpn.*, **12**, 427-434
- Pliss, G. B., Zabezhinsky, M. A., Khudoley, V. V., Syzenko, O. A. & Petrov, A. S. (1980) *Blastomogenic effect of N-nitramines — a new group of carcinogenic compounds*. In: *Proceedings of the IV Symposium on N-Nitrosamines, the Action and Determination*, Leningrad. (sous presse)
- Ricciardi, P., Lieberman, M. & Kaplan, H. S. (1979) T cell lymphoma induction by radiation leukemia virus (RadLV) in athymic nude mice. *J. exp. Med.* (sous presse)
- Roubal, J., Luka, J. & Klein, G. (1980) Effect of retionic acid (RA) on the Epstein-Barr virus (EBV)-inducing effect of sodium butyrate. *Cancer Lett.*, **8**, 209-212
- Saracci, R. & Repetto, F. (1980) Time trends of primary liver cancer: indication of an increased incidence in selected cancer registry populations. *J. natl Cancer Inst.* (sous presse)
- Saracci, R. & Repetto, F. (1980) Breast cancer mortality trends in Italy. *Br. J. Cancer.* (sous presse)
- Thein-Hlaing & Thein-Maung-Myint (1978) Risk factors of breast cancer in Burma. *Int. J. Cancer*, **21**, 432-437
- Tuyns, A. J. & Repetto, F. (1979) Pathologie géographique et cancers digestifs. *Rev. Epidémiol. Santé publ.*, **27**, 465-477
- Tuyns, A. J. & Repetto, F. (1979) Les risques liés à l'environnement dans les cancers du sein. *Senologia*, **4**, 241-249
- Tuyns, A. J. & Repetto, F. (1980) Evolution de la fréquence des cancers. *Rev. Prat.*, **30**, 187-195
- Walker, E. A., Castegnaro, M., Garren, L., Toussaint, G. & Kowalski, B. (1979) Intake of volatile nitrosamines from consumption of alcohols. *J. natl Cancer Inst.*, **63** (4), 947-951
- Weber, A. (1980) Enzootic bovine leukosis: prevalence of blood lymphocyte nuclear pockets in dairy bulls in the United States and foreign countries. *Am. J. vet. Res.*, **41**, 14-17
- Yoshimura, T. & Ikeda, M. (1978) Growth of school children with polychlorinated biphenyl poisoning or Yusho. *Environ. Res.*, **17**, 416-425

Les publications de l'OMS peuvent être commandées, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un libraire, aux adresses suivantes:

AFRIQUE DU SUD: Van Schaik's Bookstore (Pty) Ltd, P.O. Box 724, Church Street 268, PRETORIA 0001

ALGÉRIE: Société Nationale d'Édition et de Diffusion, 3 bd Zirout Youcef, ALGER

ALLEMAGNE, RÉPUBLIQUE FÉDÉRALE D': Govi-Verlag GmbH, Ginnheimerstrasse 20, Postfach 5360, 6236 ESCHBORN — W. E. Saarbach, Postfach 101 610, Follerstrasse 2, 5000 COLOGNE 1 — Alex. Horn, Spiegelgasse 9, Postfach 3340, 6200 WIESBADEN

ARGENTINE: Carlos Hirsch SRL, Florida 165, Galerías Güemes, Escriorio 453/465, BUENOS AIRES.

AUSTRALIE: Mail Order Sales: Australian Government Publishing Service, P.O. Box 84, CANBERRA A.C.T. 2600; or over the counter from Australian Government Publishing Service Bookshops at: 70 Alinga Street, CANBERRA CITY A.C.T. 2600; 294 Adelaide Street, BRISBANE, Queensland 4000; 347 Swanston Street, MELBOURNE VIC 3000; 309 Pitt Street, SYDNEY N.S.W. 2000; Mt Newman House, 200 St. George's Terrace, PERTH WA 6000; Industry House, 12 Pirie Street, ADELAIDE SA 5000; 156-162 Macquarie Street, HOBART TAS 7000 — Hunter Publications, 58a Gipps Street, COLLINGWOOD VIC 3066 — R. Hill & Son Ltd, 608 St. Kilda Road, MELBOURNE, VIC, 3004; Lawson House, 10-12 Clark Street, Crow's Nest, NSW 2065

AUTRICHE: Gerold & Co., Graben 31, 1011 VIENNE 1

BANGLADESH: Coordonnateur des Programmes OMS, G.P.O. Box 250, DACCA 5 — The Association of Voluntary Agencies, P.O. Box 5045, DACCA 5

BELGIQUE: Office international de Librairie, 30 avenue Marnix, 1050 BRUXELLES — Abonnements à Santé du Monde seulement: Jean de Lannoy, 202 avenue du Roi, 1060 BRUXELLES

BIRMANIE: voir Inde, Bureau régional de l'OMS

BRESIL: Biblioteca Regional de Medicina OMS/OPS, Unidade de Venda de Publicações, Caixa Postal 20.381, Vila Clementino, 04023 SÃO PAULO, S.P.

CANADA: Pour toute commande hors abonnement: Association canadienne d'Hygiène publique, 1335 Carling Avenue, Suite 210, OTTAWA, Ont. K1Z 8N8. Abonnements: Les demandes d'abonnement, accompagnées d'un chèque au nom de la Banque Royale du Canada, Ottawa, compte Organisation mondiale de la Santé, doivent être envoyées à l'Organisation mondiale de la Santé, P.O. Box 1800, Postal Station B, OTTAWA, Ont. K1P 5K5. La correspondance concernant les abonnements doit être adressée à l'Organisation mondiale de la Santé, Distribution et Vente, 1211 GENEVE 27, Suisse

CHINE: China National Publication Import Corporation, P.O. Box 88, BEIJING (PEKING)

CHYPRE: Publishers' Distributors Cyprus, 30 Demokratias Ave Ayios Dhometios, P.O. Box 4165, NICOSIA

COLOMBIE: Distribuidores Lid, Pio Alfonso Garcia, Carrera 4a, Nos 36-119, CARTHAGÈNE

DANEMARK: Munksgaard Export and Subscription Service, Nørre Søgade 35, 1370 COPENHAGUE K

ÉGYPTE: Osiris Office for Books and Reviews, 50 Kasr El Nil Street, LE CAIRE

EL SALVADOR: Librería Estudiantil, Edificio Comercial B No 3, Avenida Libertad, SAN SALVADOR

ÉQUATEUR: Librería Científica S.A., P.O. Box 362, Luque 223, GUAYAQUIL

ESPAGNE: Comercial Atheneum S.A., Consejo de Ciento 130-136, BARCELONE 15; General Moscardó 29, MADRID 20 — Librería Diaz de Santos, Lagasca 95 y Maldonado 6, MADRID 6; Balmes 417 y 419, BARCELONE 22

ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE: Pour toute commande hors abonnement: WHO Publications Centre USA, 49 Sheridan Avenue, ALBANY, N.Y. 12210. Abonnements: Les demandes d'abonnement, accompagnées d'un chèque au nom de Chemical Bank, New York, Account World Health Organization, doivent être envoyées à World Health Organization, P.O. Box 5284, Church Street Station, NEW YORK, N.Y. 10249. La correspondance concernant les abonnements doit être adressée à l'Organisation mondiale de la Santé, Distribution et Vente, 1211 GENEVE 27, Suisse. Les publications sont également disponibles auprès de United Nations Bookshop, NEW YORK, N.Y. 10017 (vente au détail seulement)

FIDJI: Coordonnateur des Programmes OMS, P.O. Box 113, SUVA

FINLANDE: Akateeminen Kirjakauppa, Keskuskatu 2, 00101 HELSINKI 10

FRANCE: Librairie Arnette, 2, rue Casimir-Delavigne, 75006 PARIS

GHANA: Fides Enterprises, P.O. Box 1628, ACCRA

GRÈCE: G. C. Eleftheroudakis S.A., Librairie internationale, rue Nikis 4, ATHÈNES (T. 126)

HAÏTI: Max Bouchereau, Librairie «A la Caravelle», Boîte postale 111-B, PORT-AU-PRINCE

HONG KONG: Hong Kong Government Information Services, Beaconsfield House, 6th Floor, Queen's Road, Central, VICTORIA

HONGRIE: Kultúra, P.O.B. 149, BUDAPEST 62 — Akadémiai Könyvesbolt, Váci utca 22, BUDAPEST V

INDE: Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est, World Health House, Indraprastha Estate, Ring Road, NEW DELHI 110002 — Oxford Book & Stationery Co., Scindia House, NEW DELHI 110001: 17 Park Street, CALCUTTA 700016 (Sous-agent)

INDONÉSIE: M/s Kalman Book Service Ltd, Kwitang Raya No. 11, P.O. Box 3105/Jkt, DJAKARTA

IRAN: Iranian Amalgamated Distribution Agency, 151 Khiaban Soraya, TEHERAN

IRAQ: Ministry of Information, National House for Publishing, Distributing and Advertising, BAGDA

IRLANDE: The Stationery Office, DUBLIN 4

ISLANDE: Snaebjörn Jonsson & Co., P.O. Box 1131, Hafnarstræti 9, REYKJAVIK

ISRAËL: Heifiger & Co., 3 Nathan Strauss Street, JÉRUSALEM

ITALIE: Edizioni Minerva Medica, Corso Bramante 83-85, 10126 TURIN; Via Lamarmora 3, 20100 MILAN

JAPON: Maruzen Co. Ltd, P.O. Box 5050, Tokyo International, 100-31 KOWEI: The Kuwait Bookshops Co. Ltd, Thunayan Al-Ghanem Bldg, P.O. Box 2942, KOWEI

LIBAN: The Levant Distributors Co. S.A.R.L., Box 1181, Makdassi Street, Hanna Bldg, BEYROUTH

LUXEMBOURG: Librairie du Centre, 49 bd Royal, LUXEMBOURG

MALAISIE: Coordonnateur des Programmes OMS, Room 1004, Fitzpatrick Building, Jalan Raja Chulan, KUALA LUMPUR 05-02 — Jubilee (Book) Store Ltd, 97 Jalan Tunku Abdul Rahman, P.O. Box 629, KUALA LUMPUR 01-08 — Parry's Book Centre, K. L. Hilton Hotel, Jln. Treacher, P.O. Box 960, KUALA LUMPUR

MALAWI: Malawi Book Service, P.O. Box 30044, Chichiti, BLANTYRE 3

MAROC: Editions La Porte, 281 avenue Mohammed V, RABAT

MEXIQUE: La Prensa Médica Mexicana, Ediciones Científicas, Paseo de las Facultades 26, Apt. Postal 20-413, MEXICO 20, D.F.

MONGOLIE: voir Inde, Bureau régional de l'OMS

MOZAMBIQUE: INLD, Caixa Postal 4030, MAPUTO

NÉPAL: voir Inde, Bureau régional de l'OMS

NIGÉRIA: University Bookshop Nigeria Ltd, University of Ibadan, IBADAN

NORVÈGE: J. G. Tanum A/S, P.O. Box 1177 Sentrum, OSLO 1

NOUVELLE-ZÉLANDE: Government Printing Office, Publications Section, Mulgrave Street, Private Bag, WELLINGTON 1; Walter Street, WELLINGTON; World Trade Building, Cubacade, Cuba Street, WELLINGTON; Government Bookshops at: Hannaford Burton Building, Rutland Street, Private Bag, AUCKLAND; 159 Hereford Street, Private Bag, CHRISTCHURCH; Alexandra Street, P.O. Box 857, HAMILTON; T & G Building, Princes Street, P.O. Box 1104, DUNEDIN — R. Hill & Son, Ltd, Ideal House, Cnr Gillies Avenue & Eden St., NEWMARKET, AUCKLAND 1

PAKISTAN: Mirza Book Agency, 65 Shahrah-E-Quaid-E-Azam, P.O. Box 729, LAHORE 3

PAPOUASIE-NOUVELLE-GUINÉE: Coordonnateur des Programmes OMS, P.O. Box 5896, BOROKO

PAYS-BAS: Medical Books Europe BV, Noorderwal 38, 7241 BL LOCHEN

PHILIPPINES: Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental, P.O. Box 2932, MANILLE — The Modern Book Company Inc., P.O. Box 632, 922 Rizal Avenue, MANILLE 2800

POLOGNE: Składnica Księgarska, ul. Mazowiecka 9, 00052 VARSOVIE (sauf périodiques) — BKWZ Ruch, ul. Wronia 23, 00840 VARSOVIE (périodiques seulement)

PORTUGAL: Livraria Rodrigues, 186 Rua do Ouro, LISBONNE 2

RÉPUBLIQUE ARABE SYRIENNE: M. Farras Kekkha, P.O. Box No. 5221, ALEP

RÉPUBLIQUE DE CORÉE: Coordonnateur des Programmes OMS, Central P.O. Box 540, SÉOUL

RÉPUBLIQUE DÉMOCRATIQUE ALLEMANDE: Buchhaus Leipzig, Postfach 140, 701 LEIPZIG

RÉPUBLIQUE DÉMOCRATIQUE POPULAIRE LAO: Coordonnateur des Programmes OMS, P.O. Box 343, VIENTIANE

ROYAUME-UNI: H.M. Stationery Office: 49 High Holborn, LONDRES WC1V 6HB; 13a Castle Street, ÉDIMBOURG EH2 3AR; 41 The Hayes, CARDIFF CF1 1JW; 80 Chichester Street, BELFAST BT1 4JY; Brazen-nose Street, MANCHESTER M60 8AS; 258 Broad Street, BIRMINGHAM B1 2FE; Southey House, Wine Street, BRISTOL BS1 2BQ. Toutes les commandes postales doivent être adressées de la façon suivante: P.O. Box 369, LONDRES SE1 9NH

SIERRA LEONE: Njala University College Bookshop (University of Sierra Leone), Private Mail Bag, FREETOWN

SINGAPOUR: Coordonnateur des Programmes OMS, 144 Moulmein Road, G.P.O. Box 3457, SINGAPOUR 1 — Select Books (Pte) Ltd, 215 Tanglin Shopping Centre, 2/F, 19 Tanglin Road, SINGAPOUR 10

SRI LANKA: voir Inde, Bureau régional de l'OMS

SUÈDE: Aktiebolaget C. E. Fritzes Kungl. Hovbokhandel, Regeringsgatan 12, 103 27 STOCKHOLM

SUISSE: Medizinischer Verlag Hans Huber, Länggass Strasse 76, 3012 BERNE 9

TCHÉCOSLOVAQUIE: Artia, Ve Smečkach 30, 111 27 PRAGUE 1

THAÏLANDE: voir Inde, Bureau régional de l'OMS

TUNISIE: Société Tunisienne de Diffusion, 5 avenue de Carthage, TUNIS

TURQUIE: Haset Kitapevi, 469 Istiklal Caddesi, Beyoglu, ISTANBUL

URSS: Pour les lecteurs d'URSS qui désirent les éditions russes: Komso-molskij prospect 18, Medicinskaja Kniga, MOSCOU — Pour les lecteurs hors d'URSS qui désirent les éditions russes: Kuzneckij most 18, Mež-dunarodnaja Kniga, MOSCOU G-200

VENEZUELA: Editorial Interamericana de Venezuela C.A., Apartado 50.785, CARACAS 105 — Librería del Este, Apartado 60.337, CARACAS 106 — Librería Médica Paris, Apartado 60.681, CARACAS 106

YUGOSLAVIE: Jugoslovenska Knjiga, Terazije 27/II, 11000 BELGRADE

ZAÏRE: Librairie universitaire, avenue de la Paix No 167, B.P. 1682, KINSHASA 1

Des conditions spéciales sont consenties pour les pays en développement sur demande adressée aux Coordonnateurs des Programmes OMS ou aux Bureaux régionaux de l'OMS énumérés ci-dessus ou bien à l'Organisation mondiale de la Santé, Service de Distribution et de Vente, 1211 Genève 27, Suisse. Dans les pays où un dépositaire n'a pas encore été désigné, les commandes peuvent être adressées également à Genève, mais le paiement doit alors être effectué en francs suisses, en livres sterling ou en dollars des États-Unis.

Prix: Fr. s. 12.—; US \$ 7,00.

Prix sujets à modification sans préavis.

C/181