

CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER

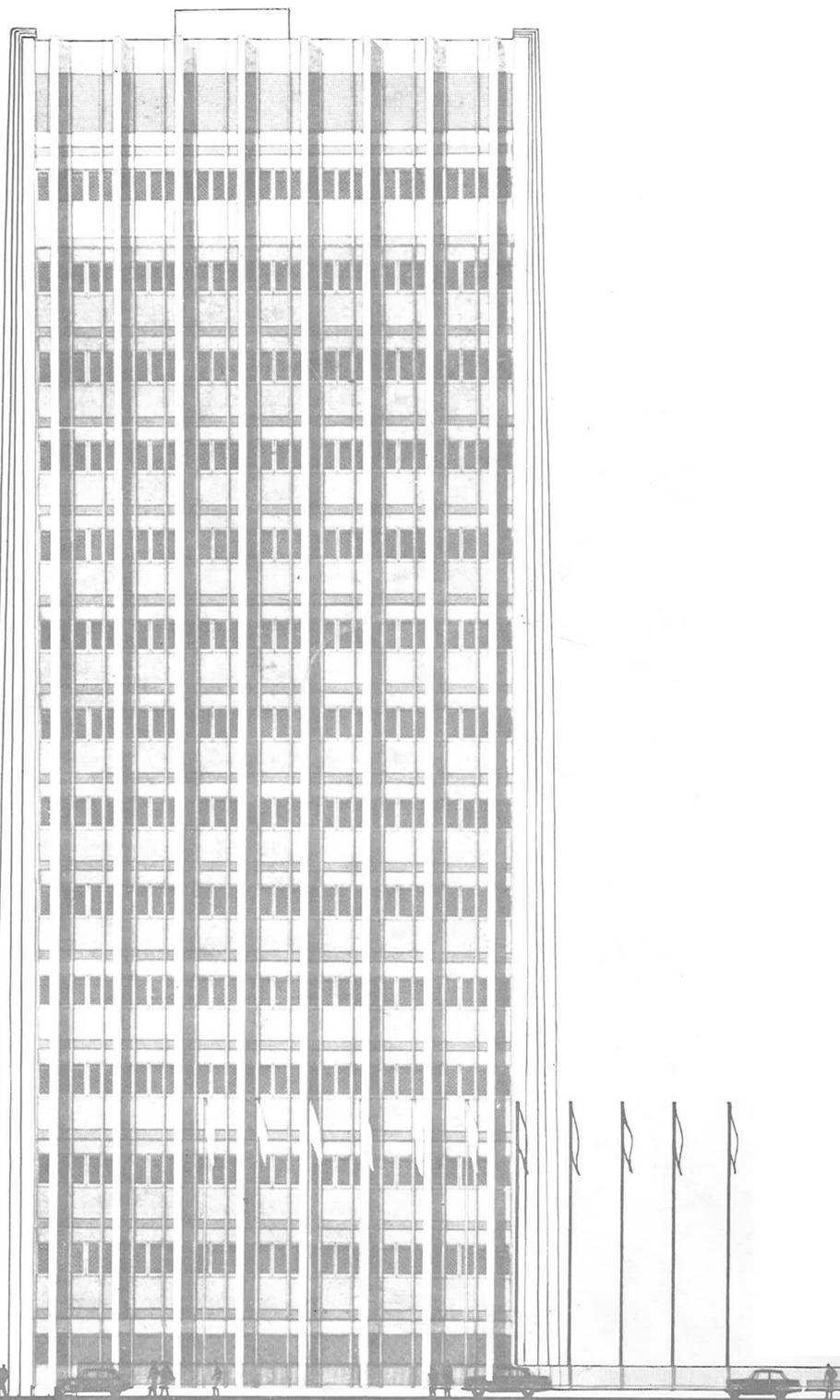


ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

LYON
FRANCE

RAPPORT ANNUEL

1968



CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE
SUR LE CANCER



ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ

RAPPORT ANNUEL
1968

LYON, 1969

IMPRIMÉ EN SUISSE

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	5
1. Service d'épidémiologie	12
2. Service de biostatistique	24
3. Service d'analyse des facteurs cancérogènes du milieu	28
4. Service des cancérogènes biologiques	34
5. Service des cancérogènes chimiques	44
6. Service de l'enseignement et des bourses d'études	55
7. Service administratif et financier	62
8. Centre régional du CIRC, Nairobi	66
9. Centre régional du CIRC, Singapour	76
10. Centre régional du CIRC, Jamaïque	80
11. Recherches diverses	82
12. Bibliothèque du CIRC	83
13. Association du personnel	84
Annexe 1. États participants et Représentants à la cinquième session du Conseil de Direction du CIRC, 29-30 octobre 1968	85
Annexe 2. Membres du Conseil scientifique	87
Annexe 3. Personnel du CIRC	89
Annexe 4. Accords de recherche conclus par le CIRC avec diverses institu- tions, au 31 décembre 1968	90
Annexe 5. Travailleurs scientifiques venus en visite au CIRC en 1968	93
Annexe 6. Réunions organisées en 1968	96
Annexe 7. Travaux publiés ou soumis pour publication par le personnel et les boursiers du CIRC, 1967-1968	97

INTRODUCTION

Chaque année, il est demandé au Directeur du Centre international de Recherche sur le Cancer de présenter un rapport sur les activités de l'année précédente. Ce rapport doit passer en revue les programmes du Centre, dans lesquels se reflètent les orientations et objectifs définis par les États participants.

Afin de faire mieux comprendre la nature et les objectifs du Centre, le Conseil de Direction a demandé que le rapport pour 1968 soit amplifié par l'inclusion d'informations générales complémentaires. Cela permettrait de présenter ce rapport aux autres organismes intéressés, outre les deux organes statutaires du Centre — le Conseil de Direction et le Conseil scientifique — qui sont déjà bien informés des premières phases de développement du Centre. Comme le Centre ne fonctionne effectivement que depuis peu de temps, les résultats obtenus sont encore limités, et c'est pourquoi le présent rapport n'examine que les programmes de recherche en cours. Par ailleurs, le Centre ne pourra pas atteindre un niveau maximal d'activité avant l'achèvement de son nouveau bâtiment. On estime toutefois qu'en dépit de ces limitations le présent rapport permettra d'apprécier le rôle d'un organisme international dont les activités sont pour l'instant largement orientées vers l'étude de l'influence du milieu sur le cancer humain.

Le présent rapport couvre la première année civile complète d'activité du Centre depuis que celui-ci a emménagé, vers le milieu de l'année 1967, dans les locaux temporaires qu'il occupe actuellement à Lyon (France).

Attributions et origines du Centre

C'est en 1965 que la Dix-Huitième Assemblée mondiale de la Santé a créé le Centre international de Recherche sur le Cancer au sein de l'Organisation mondiale de la Santé. Le Statut du Centre expose dans les termes suivants le but de cet organisme:

Le but du Centre international de Recherche sur le Cancer est de promouvoir la collaboration internationale en matière de recherche sur le cancer. Le Centre constitue le moyen par lequel les États participants et l'Organisation mondiale de la Santé, en liaison avec l'Union internationale contre le Cancer et d'autres organisations internationales intéressées, peuvent coopérer en vue de stimuler et de soutenir toutes les phases de la recherche relative au problème du cancer.

Le Centre est habilité à entreprendre ses propres programmes de recherche et notamment toutes études de laboratoires nécessaires pour la mise en œuvre de ses activités sur le terrain. Le Directeur actuel a été nommé vers le milieu de l'année 1966. Le nombre des États participants est présentement de neuf; l'annexe 1 donne la liste de ceux-ci ainsi que

le nom de leurs représentants à la cinquième session du Conseil de Direction du Centre (octobre 1968). Le Directeur général de l'OMS est membre d'office de ce Conseil. Il existe d'autre part un Conseil scientifique, nommé par le Conseil de Direction, qui est chargé de donner des directives techniques au Centre. On trouvera à l'annexe 2 la liste des membres actuels et anciens membres du Conseil scientifique.

Aspects bio-écologiques de la recherche sur le cancer

Pour le choix et l'élaboration des programmes du Centre, on a essentiellement tenu compte de deux considérations importantes. Tout d'abord, les progrès de la biologie moléculaire ont ouvert maintes possibilités nouvelles d'améliorer notre connaissance des mécanismes de cancérisation au niveau cellulaire; en second lieu, l'épidémiologie a contribué à mettre en évidence des agents cancérogènes chez l'homme, apportant ainsi une justification rationnelle à l'expérimentation moderne des cancérogènes chimiques. Tout programme de recherche cancérologique bien équilibré doit s'inspirer de ces deux considérations.

Le Conseil de Direction et le Conseil scientifique ont estimé que le Centre devrait orienter ses efforts vers la solution de problèmes auxquels son rôle international est particulièrement adapté, plutôt que de répéter des études de laboratoire qui pourraient tout aussi bien être entreprises par des instituts nationaux de recherche sur le cancer. Compte tenu des ressources limitées du Centre et du nombre limité des problèmes à la solution desquels il peut contribuer en tant qu'organisme international, certaines priorités ont été déterminées, en fonction des connaissances scientifiques actuelles et de l'importance de mieux en mieux reconnue du milieu dans les maladies humaines. Il a donc été décidé de mettre sur pied: 1) un programme de recherche sur la biologie écologique du cancer impliquant une approche multidisciplinaire, au laboratoire et sur le terrain, et 2) un programme de bourses d'études destiné à accroître le nombre des chercheurs dans le domaine du cancer.

La nécessité d'exploiter le domaine de la biologie écologique a été encore soulignée par un certain nombre d'autres considérations. Tout d'abord, on a des raisons de croire que les agents exogènes jouent un rôle majeur dans plus de 80 % des tumeurs malignes chez l'homme. En second lieu, si la synthèse de nombreuses substances chimiques nouvelles est effectuée chaque année à des fins industrielles ou médicales, un petit nombre seulement de ces substances sont soumises à des épreuves adéquates de cancérogénicité. Enfin, étant donné qu'il est extrêmement difficile d'extrapoler à l'homme l'activité cancérogène observée chez l'animal de laboratoire, les épreuves expérimentales doivent être étroitement intégrées aux études écologiques sur le terrain. C'est ainsi qu'on aurait pu interdire l'emploi d'un agent thérapeutique aussi puissant que l'isoniazide en invoquant sa cancérogénicité potentielle si la réglementation actuelle en matière d'expérimentation était entrée plus tôt en vigueur, bien que ce médicament soit apparemment sans danger pour l'homme aux doses normales d'administration. Les organismes gouvernementaux et internationaux auront de plus en plus souvent à prendre des décisions concernant l'emploi de composés thérapeutiques ou chimiques, et parfois en l'absence de données justificatives adéquates. La

société devra donc s'accommoder d'un nombre toujours accru de situations impliquant des risques calculés.

Le Conseil de Direction et le Conseil scientifique ont estimé que le Centre était bien placé pour entreprendre des recherches dans le domaine de la biologie écologique. Ces recherches qui, de toute évidence, nécessitent des études collectives étendues nous offrent la perspective d'acquérir dans un avenir prévisible des connaissances nouvelles ayant des incidences pratiques en santé publique; en outre, elles empêcheront le Centre de devenir un simple dépôt de statistiques inertes. La décision prise par le Conseil de Direction et le Conseil scientifique est apparue plus justifiée encore après les débats sur les problèmes relatifs au milieu humain qui ont eu lieu à l'Assemblée générale des Nations Unies en décembre 1968 et ont nettement fait ressortir l'intérêt croissant que ce champ d'investigation suscite à l'échelon international.

Les finances du Centre

Les activités du Centre ont jusqu'ici été financées grâce à des contributions annuelles égales versées par chacun des États participants et dont le montant était fixé pour la première période quinquennale à US \$150 000. En 1968, le budget approuvé s'élevait à US \$1,6 million; en 1969, il sera de US \$1,752 million. Pour combler la différence entre le montant total des contributions annuelles et celui des budgets approuvés, on a eu recours

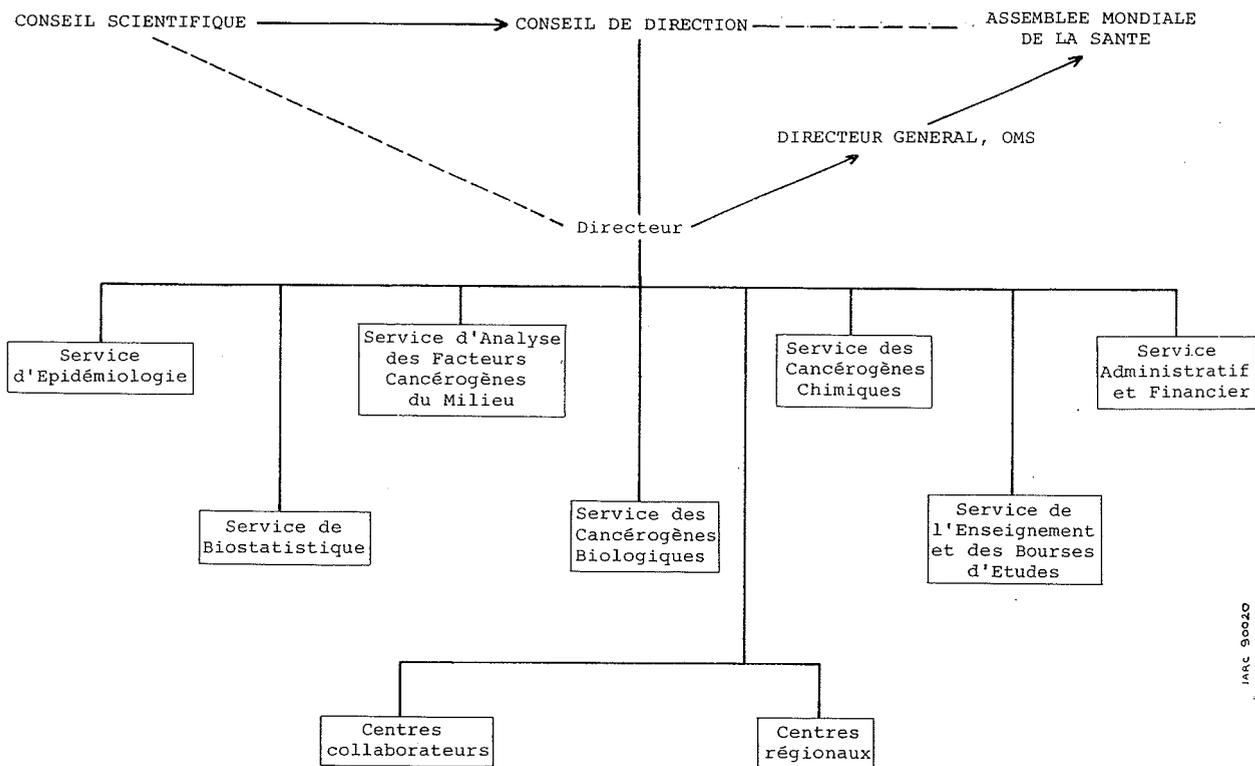


Fig. 1. Structure du Centre.

à des prélèvements sur le Fonds spécial du Conseil de Direction. La première période quinquennale s'achèvera le 31 décembre 1969; au cours de l'année 1969, le financement des activités du Centre pour la deuxième période quinquennale (1970-1974) sera examiné par le Conseil de Direction.

Personnel

Afin d'assurer une approche multidisciplinaire et coordonnée des problèmes à étudier, on s'est attaché, pour le choix du personnel actuel du Centre (annexe 3), à recruter des



Fig. 2. Bâtiment du Siège temporaire du CIRC. Le Centre dispose également de bureaux et de laboratoires situés dans d'autres quartiers de Lyon.

chercheurs de diverses disciplines. On estime que la réussite du Centre dépendra de son aptitude à s'attacher les services d'un personnel de haute valeur, qui n'ignore rien des progrès actuels de la recherche mais possède aussi les capacités d'organisation nécessaires pour mettre à profit les possibilités internationales du Centre. La structure générale du Centre est représentée dans la Fig. 1.

Locaux

Le Centre occupe présentement des bureaux temporaires (Fig. 2) mis à sa disposition par la Municipalité de Lyon, en attendant l'achèvement de son bâtiment permanent. Pour la même période, le Professeur R. Sohier, de l'Unité de Virologie de l'Institut national de la Santé et de la Recherche médicale (INSERM) et le Professeur M. Dargent, du Centre Léon Bérard, ont aimablement procuré au Centre, à titre contractuel, des locaux de laboratoire. Tous les locaux disponibles sont déjà utilisés et aucune autre expansion ne sera possible tant que le nouveau bâtiment ne sera pas terminé.

Organisation et activités du Centre

Le Centre est à l'heure actuelle organisé en cinq services de recherche, selon une division essentiellement disciplinaire. Un sixième service est chargé de l'exécution du programme d'enseignement et de bourses d'études. On trouvera à l'annexe 3 la liste des membres du personnel du Centre.

Le *service d'Epidémiologie* fournit les statistiques de base indispensables pour les investigations sur les populations humaines. Grâce à la collaboration de nombreux registres nationaux du cancer, le Centre a maintenant accès aux statistiques du cancer de régions présentant des caractéristiques culturelles et socio-économiques très diverses.

Ce service mène également une vaste étude sur l'étiologie des tumeurs de l'appareil digestif dans plusieurs régions géographiques. Bien que ces cancers aient une grande importance dans la plupart des pays, on en ignore encore presque totalement les causes.

En collaboration avec le service précité, le *service d'Analyse des facteurs cancérigènes du milieu* s'efforce de déterminer quelques sujets d'étude prioritaires parmi les nombreux agents chimiques potentiellement cancérigènes, naturels ou synthétiques, qui existent dans le milieu humain.

Il a également entrepris de mettre en place un réseau de centres de recherches collectives dans des laboratoires nationaux existants, en vue d'obtenir les données analytiques nécessaires pour faciliter les études visant à établir des corrélations entre la morbidité cancéreuse et les cancérigènes du milieu.

Le *service de Biostatistique* apporte le soutien statistique nécessaire aux programmes de recherche du Centre et élabore des modèles stochastiques du processus cancérogène.

Le *service des Cancérigènes chimiques* a pour mission d'organiser des études collectives de laboratoire, en vue notamment d'extrapoler à l'homme les données recueillies sur

l'animal. Il a également élaboré un programme afin de répondre à l'importante question de savoir si les pesticides offrent aussi un risque cancérigène dans le milieu humain. Ce programme du Centre est mis en œuvre grâce à des études de laboratoire menées parallèlement dans différents pays. Pour un programme comme celui-ci, le Centre peut faire office d'organisme neutre par l'entremise duquel les gouvernements peuvent collaborer à la solution de problèmes susceptibles d'avoir des incidences politiques ou économiques, l'absence de données fondamentales conduisant aux hypothèses les plus diverses.

Service des Cancérogènes biologiques. Les études entreprises sur les virus se sont déjà montrées fructueuses en révélant de nouvelles tumeurs pour lesquelles une étiologie virale peut être invoquée.

Le service de l'Enseignement et des Bourses d'études a octroyé, depuis sa création, 180 bourses de voyage ou bourses pour la formation de chercheurs. Ce programme est d'une grande importance car il contribue à accroître l'effectif du personnel spécialisé dont la recherche cancérologique a besoin et crée une réserve de chercheurs qui pourront dans l'avenir collaborer à la mise en œuvre des programmes du Centre.

Centres régionaux et centres collaborateurs. Progressivement, le Centre s'efforce d'organiser un réseau de centres régionaux dans les zones où l'on se propose d'étudier de manière approfondie pendant plusieurs années certains problèmes de cancérologie écologique. L'un de ces problèmes concerne le cancer du foie chez l'homme et la relation qui peut exister entre cette tumeur et la présence d'aflatoxine dans le régime alimentaire, relation qui aurait de graves conséquences socio-économiques.

Les programmes mentionnés ci-dessus sont examinés en détail dans les rapports des différents services. Bien qu'ils aient, comme on le verra, atteint des stades de développement différents, on espère qu'ils montrent bien les objectifs à long terme du Centre dans le domaine de la biologie écologique.

Relations avec les instituts nationaux de recherche cancérologique

L'expérience acquise indique déjà que le Centre peut devenir un centre biomédical dans le cadre duquel les chercheurs de plusieurs nationalités collaboreront à des recherches scientifiques conduisant à d'importantes applications pratiques. En outre, le Centre joue un rôle utile en facilitant les recherches qui nécessitent une coopération entre pays industrialisés et pays neufs afin de mettre en évidence des facteurs écologiques importants pour les uns et les autres. Ces études bénéficient du soutien des centres régionaux du Centre de Lyon ainsi que de la collaboration des instituts nationaux existants de recherche cancérologique.

Au départ, on avait exprimé la crainte que le Centre ne concurrence les instituts nationaux de recherche cancérologique pour l'obtention de personnel et de crédits. Par bonheur, il ne semble pas que ce soit le cas; en fait, le Centre est de plus en plus souvent sollicité par des organismes de recherche qui désirent développer leurs programmes grâce à la collaboration internationale. Toutefois, en raison des ressources limitées dont il dispose, le

Centre n'a pu satisfaire à un grand nombre de ces demandes, si justifiés que fussent les programmes sur le plan scientifique.

Accords de recherche

Le Centre passe des accords de recherche avec des institutions existantes pour l'exécution de projets particuliers entrant dans le cadre du programme général du Centre. On trouvera à l'annexe 4 la liste de ces accords.

Visites

Les nombreuses visites que les chercheurs du Centre ont reçues de collègues scientifiques de divers pays ont apporté un précieux concours à leurs activités. Ces contacts personnels et les discussions du programme du Centre auxquelles ils ont donné lieu se sont avérés extrêmement utiles. Durant l'année 1968, les hommes de science dont on trouvera la liste à l'annexe 5 ont été accueillis au Centre.

Divers

L'annexe 6 donne la liste des réunions scientifiques organisées par le Centre en 1968. Les publications des membres du personnel du Centre sont énumérées à l'annexe 7 et sont suivies des publications faites par les boursiers du Centre.

1. SERVICE D'ÉPIDÉMIOLOGIE

Personnel : D^r C. S. MUIR (Chef du service)
M. D. K. JAIN
D^r J. KMET
D^r ULRIKE DE JONG
D^r NUBIA MUÑOZ (à partir d'août 1969)
D^r H. TULINIUS (à partir d'avril 1969)
D^r A. J. TUYNS

Personnel de secrétariat : 5

Les activités du service d'Épidémiologie sont indiquées dans la Fig. 3.

1. ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE

Bien que la recherche des facteurs étiologiques du cancer humain demeure fondée sur la mise en évidence de différences d'incidence entre divers groupes de population ou pays, les données disponibles sur tous les continents font apparaître d'importantes lacunes.

1.1 *Données de morbidité*

Le service d'Épidémiologie continue à collaborer avec le Comité de l'Incidence du Cancer de l'UICC en vue de rassembler et d'exploiter des données sur la morbidité par cancer. Une réunion mixte CIRC/UICC, tenue à Lausanne (Suisse) en mai 1968, a envisagé la publication d'un second volume de la monographie intitulée *Cancer incidence in five continents*.¹ Ce second volume contiendra une documentation à jour fournie par la plupart des 32 registres représentés dans le premier volume ainsi que de nouvelles informations reçues de 20 autres registres d'Afrique, d'Amérique du Nord, d'Asie, d'Europe et d'Océanie.

Bien que le service entretienne d'étroites relations avec nombre de registres du cancer, le Centre n'a pas pour principe d'apporter un appui financier durable à de tels registres, sauf lorsque ce soutien est nécessaire pour certains de ses propres programmes, dans les pays neufs en particulier. Le Centre est cependant tout disposé à donner des avis et à procurer des services de consultants pour la création et le fonctionnement de ces registres.

¹ Doll, R., Payne, P. M. & Waterhouse, J. A. H. (1966) *Cancer incidence in five continents*, Berlin, Springer-Verlag (International Union Against Cancer).

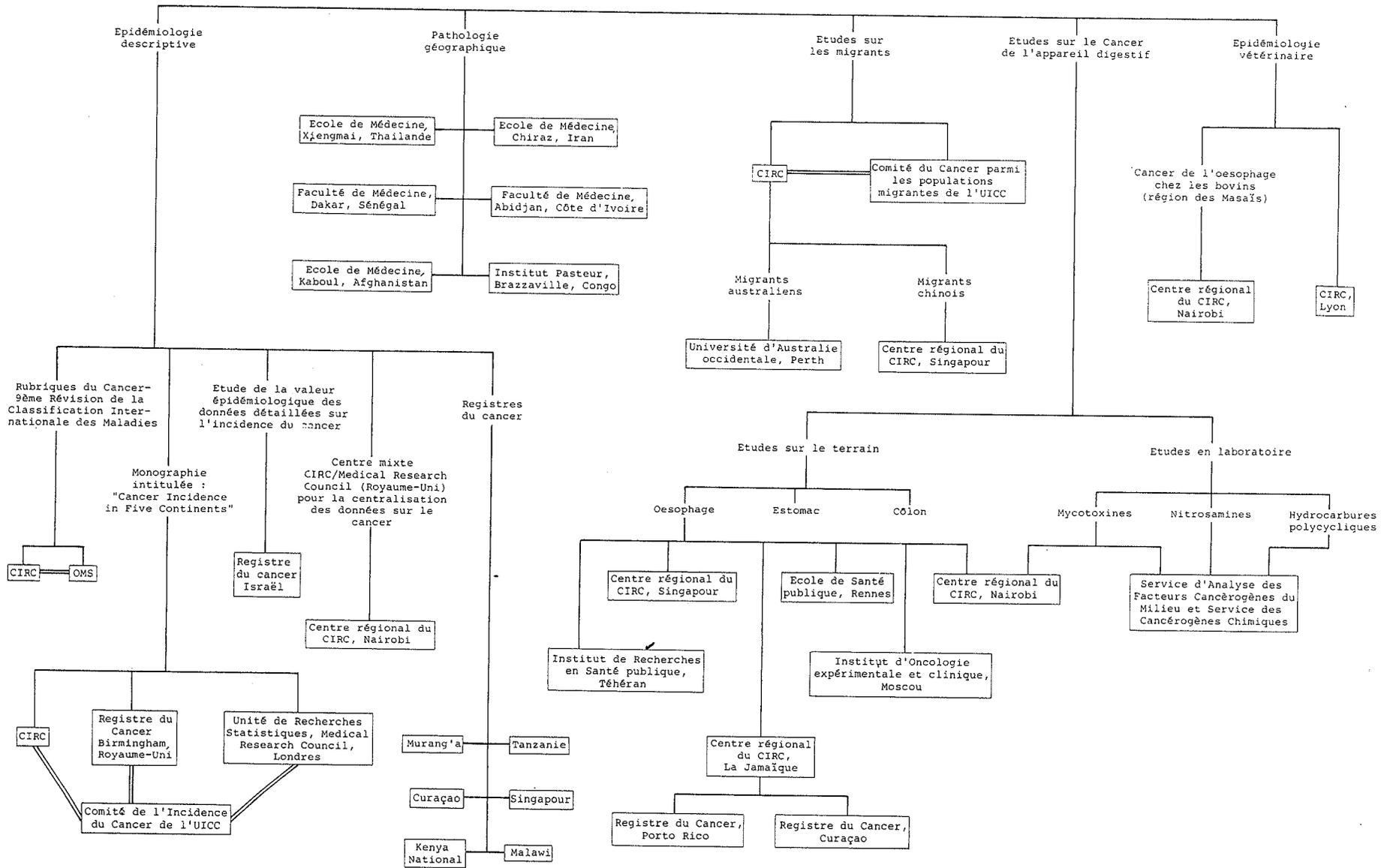


Fig. 3. Service d'Epidémiologie.

1.2 En vue d'améliorer la comparabilité des statistiques du cancer, une évaluation des techniques qu'utilisent les registres a été entreprise; elle est en voie d'achèvement.

1.3 *Étude sur la valeur épidémiologique des données détaillées relatives à l'incidence du cancer*

Directeur des recherches: D^r Ruth Steinitz (RA/67/022)

Les études de ce genre exigeant l'examen d'un grand nombre de cas, on a choisi les plus importantes localisations (sein, estomac et poumon) du Registre du Cancer d'Israël. Quelque 3900 cas de cancer du sein ont été soumis à une deuxième analyse. L'étude préliminaire a conduit à éliminer 200 cas qui se sont révélés avoir été enregistrés deux fois ou concerner des personnes non résidentes. On a maintenant transcrit sur cartes perforées les données détaillées correspondantes afin de les amalgamer aux données démographiques et d'identification déjà inscrites sur bande magnétique. Un jeu de tableaux a été élaboré et passé sur machine. Les résultats ont fait apparaître plusieurs domaines où il est nécessaire de faire des corrections avant d'entreprendre l'analyse complète.

1.4 *Incidence de certains types histologiques de tumeurs*

Les différences dans le tableau histologique pouvant avoir une signification étiologique, il a été demandé aux registres du cancer de présenter une analyse histologique par âge et par sexe de certaines localisations (vessie, thyroïde, ovaire, testicule, leucémie) afin de calculer des taux d'incidence par âge et par type histologique. Cela soulève de nombreux problèmes de classification et montre à nouveau la nécessité d'une classification internationalement reconnue qui puisse être agréée par les anatomopathologistes et les épidémiologistes. Le service poursuit son étroite collaboration avec les centres internationaux OMS de référence pour la classification histologique des tumeurs.

2. REGISTRES DU CANCER ET ÉTUDES DE FRÉQUENCE RELATIVE BÉNÉFICIAIRE DU SOUTIEN DU CENTRE

Le Centre donne son aide à des études de fréquence relative dans certaines régions où des données d'incidence dignes de foi ne paraissent pas pouvoir être obtenues avant un certain temps. L'expérience montre qu'à une incidence inusitée du cancer correspond presque toujours une fréquence relative élevée dans le matériel anatomopathologique. Une technique a été mise au point pour améliorer la comparabilité des études de fréquence relative en corrigeant les effets de l'âge.¹

¹ Tuyns, A. J. (1968) *Int. J. Cancer*, 3, 397.

2.1 Les registres du cancer des Centres régionaux de Nairobi (D^r M. Rogoff: RA/67/001) et de Singapour (Professeur K. Shanmugaratnam: RA/67/009) sont maintenant pleinement opérationnels. Le Centre régional de Nairobi coordonne les résultats des registres auxquels le Centre apporte son soutien en Afrique avec les données recueillies par le Medical Research Council de Grande-Bretagne. Le registre du Kenya signale une fréquence élevée des cancers primitifs de l'œsophage (9,2 %), du foie (9 %), du rhinopharynx (7,5 %) et de la peau (7 %).

2.2 Les registres qui ont pour but de déterminer l'incidence minimale du cancer à Blantyre (D^r J. A. A. Borgstein: RA/68/003) et à Dar es-Salaam (D^r R. Mitchell: RA/68/005) ont également réalisé des progrès.

2.3 Le registre de Willemstadt, Curaçao (D^r W. J. A. Oostendorp: RA/68/004) est contrôlé et partiellement financé par le Centre régional de la Jamaïque (voir page 80).

2.4 Le Professeur L. Sobin, agissant en qualité de consultant du Centre,¹ a effectué une étude de fréquence relative dans la région de Kaboul (Afghanistan). Il a signalé une absence presque totale de cancer de la bouche dans une population où l'on mastique de grandes quantités de nasswar (mélange de tabac et de chaux). Il a également observé un faible taux des cancers du col de l'utérus et une fréquence modérée des cancers du corps utérin et de l'ovaire.

TABLEAU 1

TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES DIAGNOSTIQUÉES À CHIENGMAI (THAÏLANDE) ET CLASSÉES PAR LOCALISATION (D'APRÈS LA CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES MALADIES) PAR SEXE ET PAR ORDRE D'IMPORTANCE

Hommes					Femmes				
Nu- méro d'ordre	CIM N°	Localisation	Nom- bre	%	Nu- méro d'ordre	CIM N°	Localisation	Nom- bre	%
1	161	Larynx	14	17	1	171	Col utérin	26	23
2	163	Poumon	9	11	2	170	Sein	12	11
3	146	Rhinopharynx	6	7	3	163	Poumon	6	5
4	150	Œsophage	6	7	4	175	Ovaire	5	4
5	177	Prostate	6	7	5	161	Larynx	4	4
Toutes localisations			83	100	Toutes localisations			114	100

2.5 A Chiengmai, Thaïlande septentrionale (D^r Dusdee Prabhasawat: RA/68/009), l'étude de fréquence relative s'accompagne de l'enregistrement des cas diagnostiqués à l'examen clinique. Les résultats obtenus après les six premiers mois d'activité sont indiqués au tableau 1. Deux cent six cas de cancer ont été signalés (hommes, 88; femmes, 118), dont 197 parmi les Thaïs; 78 % d'entre eux ont été confirmés à l'examen histologique, l'aspect radio-

¹ Sobin, L. (1969) *Cancer (Philad.)*, sous presse.

logique paraissant avoir une valeur diagnostique pour un autre groupe de 7 %. La fréquence relative très élevée du cancer du larynx enregistrée chez les hommes fait actuellement l'objet d'investigations.

2.6 Les résultats d'une étude de fréquence relative effectuée au Sabah (Bornéo) ont été publiés.¹

2.7 Des données portant sur quelque 6000 cas de cancer fournies par les divers laboratoires d'anatomie pathologique de Dakar (Sénégal) sont en cours d'exploitation à Lyon (Consultant: D^r D. Lambert). Un accord de recherches collectives a été conclu pour développer cette étude (Professeur C. Quenum: RA/68/015). Une étude de fréquence relative a été également entreprise à Abidjan, Côte d'Ivoire (Professeur R. Loubière: RA/68/017). Ces investigations visent à recueillir des informations de base pour le programme de recherche du Centre sur le cancer du foie.

2.8 En collaboration avec le D^r Ravisse, le service a analysé les dossiers de l'Institut Pasteur de Brazzaville. Une fréquence élevée du cancer du foie a été constatée (41 % chez les hommes, 13 % chez les femmes), les taux bruts annuels d'incidence minimale étant respectivement de l'ordre de 11 et de 4 pour 100 000 habitants.

3. COMPARABILITÉ DES STATISTIQUES DU CANCER

Les données relatives au cancer sont souvent recueillies, exploitées et publiées selon des méthodes différentes, ce qui rend difficile toute comparaison valable. Le Centre s'efforce d'améliorer la quantité et la qualité de ces informations. Le service a réuni en novembre 1968 un Groupe de travail sur les Sources des Statistiques du Cancer (CIRC, Rapport technique N° 68/003). Le Groupe « a noté avec satisfaction que les activités du CIRC se situaient principalement dans le domaine des études épidémiologiques multidisciplinaires et il a souligné à nouveau la nécessité d'obtenir des données descriptives dignes de foi pouvant servir de base à ces investigations épidémiologiques ».

A propos des études épidémiologiques, il a examiné les avantages et les inconvénients des statistiques de mortalité et de morbidité. Il s'est spécialement intéressé aux registres temporaires établis à des fins particulières et à l'utilité des études de fréquence relative reposant sur l'examen de matériel anatomopathologique et clinique. L'analyse de l'incidence par âge de certains types déterminés de tumeurs est apparue comme une voie prometteuse. Dans son rapport, le Groupe a formulé des recommandations à l'intention du Centre en vue d'améliorer l'exactitude et la comparabilité des statistiques de morbidité et de mortalité. Il a estimé que le Centre était bien placé pour solliciter et recueillir des propositions concernant les rubriques « cancer » à inclure dans la Neuvième Révision (1975) de la Classification internationale des Maladies.

¹ Muir, C. S., Evans, M. D. E. & Roche, P. J. L. (1968) *Brit. J. Cancer*, 22, 637.

4. ÉTUDES SUR LES MIGRANTS

Consultant: D^r J. Staszewski

Il est difficile d'effectuer sur l'homme des expériences planifiées, mais les populations qui émigrent d'un milieu vers un autre offrent d'utiles possibilités pour l'étude épidémiologique du cancer étant donné que leurs caractères génétiques demeurent initialement inchangés. En revanche, les facteurs de milieu dépendant d'habitudes culturelles, comme le régime alimentaire et la façon de préparer les aliments, peuvent évoluer lentement en un certain nombre d'années.

Le service a dressé la liste des populations migrantes dont la taille conviendrait pour de telles études et il a évalué les possibilités de réaliser ce genre d'enquêtes en vue d'une réunion sur les aspects méthodologiques des études sur les populations migrantes. Il est à regretter que, dans de nombreux pays qui disposent de services modernes de santé et de statistiques démographiques, le lieu de naissance ne soit pas enregistré sous les rubriques appropriées, ce qui rend pratiquement impossible l'identification de la population exposée au risque. Une enquête faite par le service d'Épidémiologie a révélé que 60 % des 44 registres du cancer étudiés ne consignent pas non plus cette donnée.

4.1 *Mortalité en Australie*

Directeur des recherches: D^r M. J. McCall (RA/67/005)

Cette étude en est maintenant à sa seconde année. Les difficultés initiales ont été surmontées et le recensement de 1966 a fourni un dénominateur pour le calcul du risque différentiel.

Les taux de mortalité par âge — pour certaines localisations — des migrants venus d'Angleterre-Galles, d'Italie et d'Ecosse, ont été calculés selon le sexe et la durée de résidence (0-6 ans, 7-19 ans, 20 ans et plus) et comparés aux taux de la population née en Australie. Par exemple, les taux de cancer gastrique des Italiens du sexe masculin (Fig. 4) ayant de 0 à 6 ans de résidence en Australie sont apparus très inférieurs à ceux des Italiens vivant en Italie. Dans le groupe ayant de 7 à 19 ans de résidence en Australie, les taux sont très voisins de ceux du pays d'origine tandis que chez les immigrants qui ont plus de 20 ans de résidence ils sont beaucoup plus proches des taux australiens. Ces observations, qui rejoignent les résultats des études sur l'artériosclérose des coronaires et la myocardite dégénérative, révèlent le recrutement hautement sélectif des migrants récents et le délai relativement long qui est nécessaire pour que le milieu modifie le risque de mortalité. Le service estime qu'il conviendrait de donner plus d'ampleur aux études sur les migrants, en dépit de leur coût et de leur difficulté.

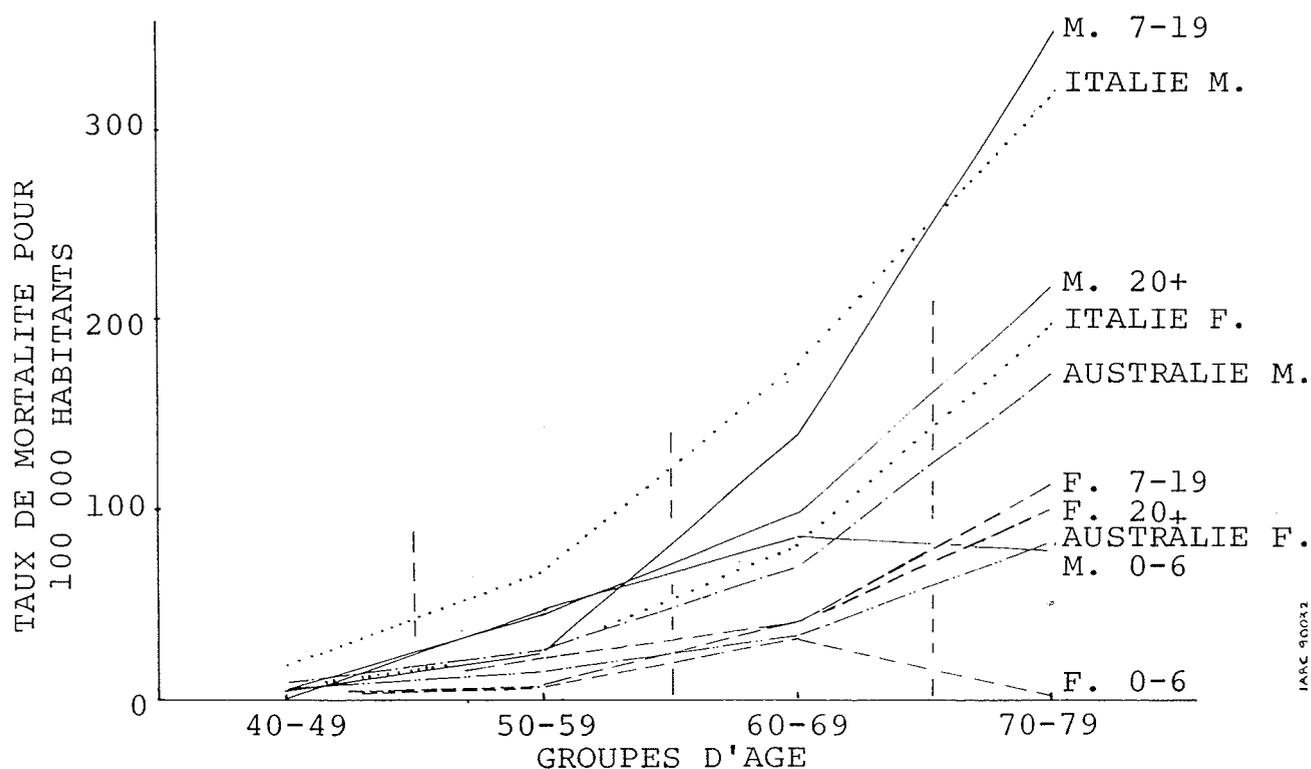


Fig. 4. Mortalité par cancer gastrique des Italiens résidant en Australie, comparée à celle des Australiens d'origine, par groupes d'âge de dix ans et selon la durée de résidence en Australie.

5. FACTEURS ÉTIOLOGIQUES DU CANCER DE L'APPAREIL DIGESTIF

Le cancer de l'appareil digestif est aujourd'hui l'un des grands problèmes qui se posent dans les pays industrialisés. C'est pourquoi le Centre a entrepris dans ce domaine de recherche un programme de longue haleine qui, dans un premier temps, porte sur le cancer de l'œsophage. Un groupe de travail s'est réuni à Lyon en juillet 1968. Son rapport (CIRC, Rapport technique N° 68/001), sur lequel le service a fondé son programme de recherche, a souligné la nécessité d'une approche équilibrée du problème.

5.1 Œsophage

Le cancer de l'œsophage est en général imputé à l'abus des boissons très alcoolisées et du tabac, mais ces facteurs n'expliquent sans doute pas les taux élevés enregistrés en Iran et dans certaines régions de l'Afrique du Sud.

Iran : Directeur des recherches: D^r E. Mahboubi (RA/68/008)

Le cancer de l'œsophage est considéré comme une affection fréquente dans la province de Mazandéran (Fig. 5). Les études préliminaires des cas diagnostiqués par examen radiologique et clinique de juin à octobre 1968 font apparaître une très forte incidence dans la

partie de la province principalement désertique, les taux diminuant très rapidement lorsqu'on s'éloigne vers l'ouest. Rien ne permet de croire qu'il s'agisse d'un artéfact. Dans la province de Mazandéran, on consomme peu d'alcool. Dans cette province septentrionale, la plupart des tumeurs se situent dans les deux tiers inférieurs de l'œsophage. A Chiraz, dans le sud de l'Iran, on pense qu'une forte proportion des tumeurs affecterait le tiers supérieur du viscère; une étude de fréquence relative (Professeur W. Dutz: RA/68/010) est en cours pour confirmer cette impression.

Région des Caraïbes. Une réunion a eu lieu au Centre régional du CIRC à Kingston (Jamaïque) en novembre 1968, afin de planifier les études à entreprendre à la Jamaïque, à Curaçao et à Porto Rico (Dr I. Martinez). L'incidence élevée observée dans la région des Caraïbes semble imputable à une consommation de boissons fortement alcoolisées qui sont pour une part fabriquées à domicile. Mais dans les Antilles néerlandaises, où les taux des femmes sont supérieurs à ceux des hommes, l'alcool n'est peut-être pas le facteur étiologique à incriminer.

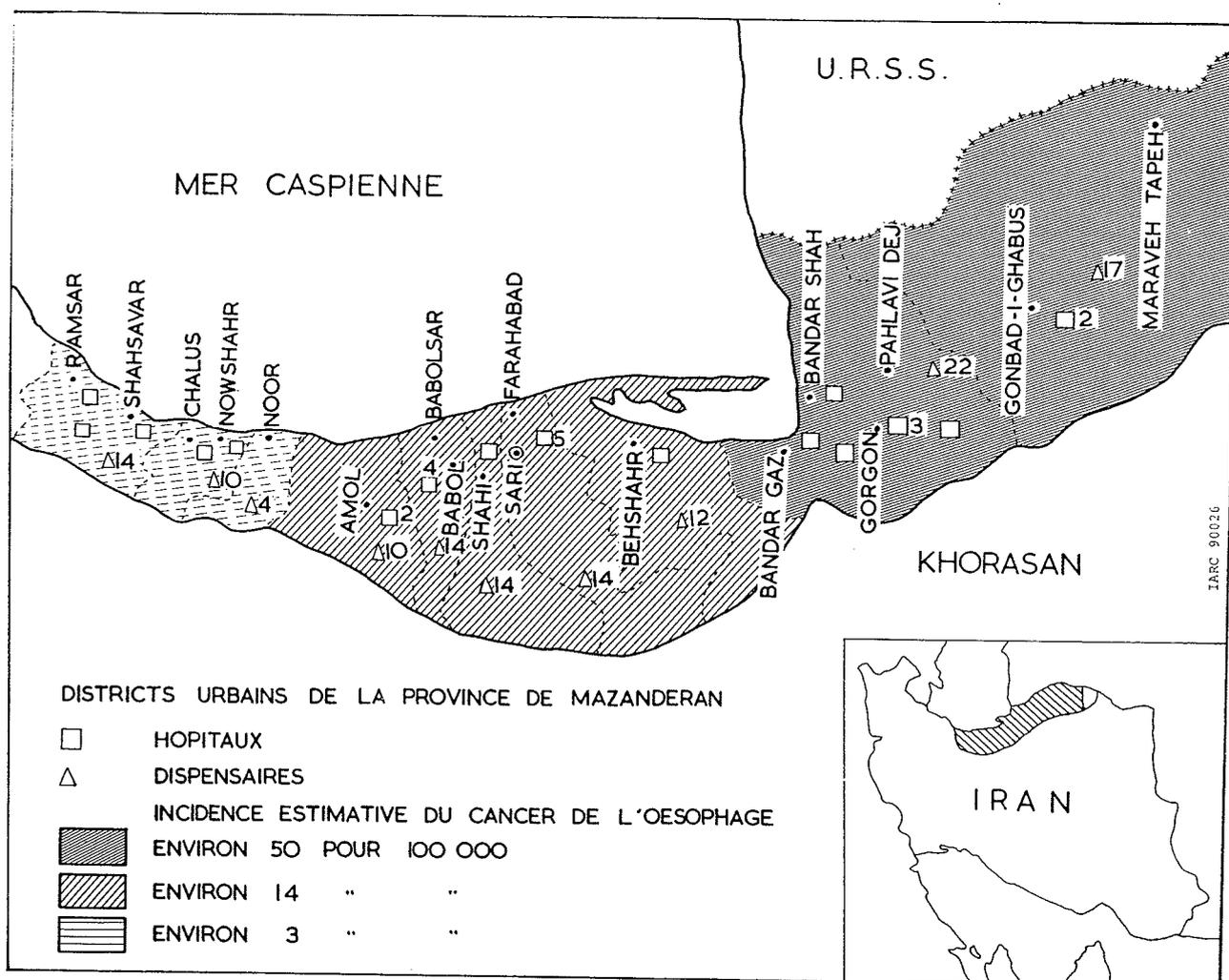


Fig. 5. Incidence estimative du cancer de l'œsophage dans la province de Mazandéran, Iran. Les chiffres figurant à côté des carrés et triangles indiquent respectivement les nombres d'hôpitaux et de dispensaires.

France. En Bretagne, les fréquences très élevées enregistrées semblent être liées à la consommation de cidre distillé (calvados). Le Professeur L. Massé, de l'Ecole de Santé publique de Rennes, collabore à l'étude de la situation.

Afrique. A Kisumu, sur la frontière entre le Kenya et l'Ouganda, où l'on trouve des zones contiguës de forte et de faible incidence, le service et le Centre régional de Nairobi font une étude en collaboration avec le Medical Research Council de Grande-Bretagne (M^{lle} P. Cook).

Le Centre régional de Singapour et la Division d'Épidémiologie de l'Institut d'Oncologie expérimentale et clinique de l'Académie des Sciences médicales de l'URSS (Professeur A. V. Chaklin) participeront également à l'étude du cancer de l'œsophage. Une incidence élevée a été signalée parmi les Chinois de Singapour et une forte mortalité dans certaines régions de la République socialiste soviétique du Kazakhstan.

5.2 *Nitrosamines et œsophage*

Etant donné que certaines nitrosamines ont une action virtuellement sélective sur l'œsophage du rat et qu'on a, d'autre part, décelé de la diéthyl-nitrosamine dans le gin du Malawi,¹ il est manifestement nécessaire de disposer d'une méthode relativement simple pour dépister la présence de telles substances dans les boissons alcooliques et autres et dans les denrées alimentaires. Lors d'une réunion mixte CIRC/UICC sur la carcinogénèse quantitative, il est apparu qu'une telle méthode n'existe pas. Le service d'Analyse des facteurs cancérigènes du milieu prépare actuellement un programme de recherches collectives destiné à faciliter l'analyse des boissons alcooliques.

5.3 *Estomac et gros intestin*

Consultant: D^r T. Hirayama

Le service a commencé de préparer des études sur les cancers de l'estomac et du gros intestin.

6. ÉTUDES DE CORRÉLATION

Les différences observées, selon les pays ou régions, entre les fréquences de diverses localisations (Fig. 6) ont été considérées comme dénotant des inégalités dans l'exposition aux agents écologiques, l'influence génétique ayant sans doute peu d'importance dans la plupart des cancers. En outre, l'examen des courbes d'incidence par âge suggère l'existence d'une grande variété d'expositions aux facteurs de milieu. Le fait qu'on observe une corrélation positive entre la production d'énergie (indice d'industrialisation) et le cancer du

¹ Mc Glashan, N. D. et al. (1968) *Lancet*, 2, 1017.

côlon — mais non entre cet indice et le cancer de l'estomac — montre que la mise en corrélation des facteurs mesurables du milieu avec l'incidence du cancer peut constituer une source d'hypothèses étiologiques à vérifier ultérieurement.

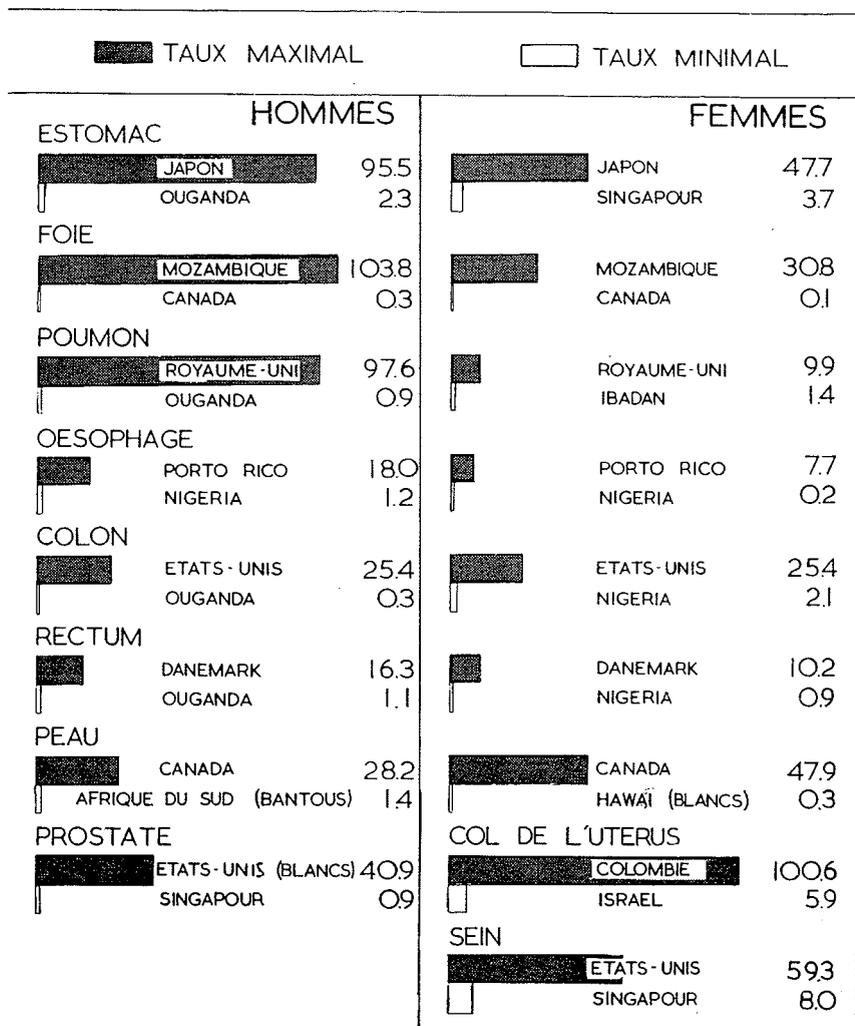


Fig. 6. Taux maximal et minimal d'incidence, ajustés selon l'âge, pour diverses localisations de cancer. Les grandes différences observées correspondent, estime-t-on, à des degrés inégaux d'exposition aux agents écologiques.

Le service prépare actuellement une série d'études visant à établir des corrélations entre certains facteurs de milieu et les morbidités cancéreuses observées.

7. AUTRES ÉTUDES

7.1 *Tumeurs de l'animal.* Le Dr L. Loomis, dont le Centre s'est attaché les services de consultant pendant 11 mois en 1968, avait pour mission de déterminer:

a) si la distribution de certains cancers chez les animaux domestiques ou sauvages est comparable à celle des cancers humains dans les mêmes régions;

b) si l'étude de certaines tumeurs de l'animal peut révéler de nouvelles façons d'aborder le problème du cancer humain et nous éclairer davantage sur la nature de certains cancers de l'homme;

c) s'il existe chez l'animal certaines situations spécifiques qui, en elles-mêmes, méritent d'être étudiées.

Le projet de rapport du D^r Loomis est actuellement mis au point. Les principales conclusions auxquelles ce consultant est parvenu sont les suivantes:

a) les données dont on dispose présentement sur les tumeurs animales ne peuvent être utilisées par le Centre;

b) rien ne prouve que l'incidence des tumeurs de l'animal soit liée à celle des cancers humains ou vice versa;

c) le Centre devrait pour l'instant s'abstenir de tout programme de recherches épidémiologiques sur les tumeurs animales.

7.2 Maladie du trophoblaste

On a maintenant achevé l'étude qui visait à faire évaluer par le Professeur K. Shanmugaratnam les cas de maladie maligne du trophoblaste diagnostiqués au microscope en Norvège (par le D^r E. Pedersen), en Suède (par le Professeur N. Ringertz), au Connecticut (par le regretté D^r H. Eisenberg) et à Singapour. Les résultats préliminaires (tableau 2) confirment les soupçons antérieurs quant à l'incidence élevée de ces tumeurs, pour 100 000 naissances, chez les Chinoises et les Malaises de Singapour. Cette incidence est cependant plus faible que la littérature publiée ne le laisserait supposer.

TABLEAU 2
TAUX ANNUELS D'INCIDENCE DE LA MALADIE MALIGNÉ
DU TROPHOBLASTE PAR 100 000 NAISSANCES VIVANTES,
ET TAUX AJUSTÉS SELON L'ÂGE PAR 100 000 FEMMES

	Taux annuels par 100 000 naissances	Taux annuels par 100 000 femmes
Singapour		
Population chinoise	17,7	1,5
Population malaise	17,7	2,2
Connecticut	2,1	0,09 ^a
Norvège	6,0	0,22
Suède	3,7 ^b	0,13 ^a

^a Taux bruts.

^b Naissances et avortements.

7.3 *Éléments à l'état de traces*

Une étude du rôle cancérigène possible des éléments à l'état de traces ¹ a été présentée à une réunion sur l'analyse par activation dans l'étude du métabolisme des éléments minéraux chez l'homme, qui s'est tenue à Téhéran en juin 1968 sous l'égide de l'Agence internationale de l'Énergie atomique.

8. PERSPECTIVES D'AVENIR

L'achèvement du programme exposé ci-dessus nécessitera encore de quatre à huit années de travail.

Le service estime que sa tâche principale, dans l'avenir, sera d'entreprendre une étude intégrée sur le cancer de l'appareil génital. Les méthodes épidémiologiques classiques ont finalement permis de débroussailler la forêt d'agents étiologiques supposés qui dissimulait l'association entre les relations sexuelles précoces et ce type de cancer.² Les faits semblent indiquer une étiologie infectieuse, une approche virologique concomitante est nécessaire. Il y aurait lieu d'étudier la fréquence accrue du cancer de l'ovaire observée dans le monde entier. Enfin, les faibles taux de cancers de la prostate et du sein enregistrés chez les Japonais et les Chinois indiquent la nécessité de créer un service spécialisé d'épidémiologie métabolique pour étudier les raisons des faits de ce genre.

Si limitées que soient les ressources du Centre, il est encourageant de constater que, dans de nombreux secteurs d'étude, des investissements modiques soutenus par l'intérêt et les avis techniques du Centre suscitent une remarquable volonté de coopération de la part des chercheurs locaux et incitent souvent divers groupes à participer au programme international commun.

¹ Kmet, J. (1969) *Selected aspects of trace metals in cancer research*. In: *Proceedings of the International Atomic Energy Agency Symposium on Activation Analysis, June 1968, Teheran, Iran* (sous presse).

² Rotkin, I. D. & Cameron, J. R. (1968) *Cancer (Philad.)*, **21**, 663.

2. SERVICE DE BIOSTATISTIQUE

Personnel : D^r T. WILLIAMS (Chef du service)

M. R. NELSEN

M. B. MORGAN (juillet-septembre 1968)

Personnel de secrétariat : 3

1. INTRODUCTION

Le service de Biostatistique a les attributions suivantes:

- a) Conseiller en matière de statistique les autres services du Centre.
- b) Effectuer les opérations de traitement de l'information et la programmation électronique qui résultent de cette coopération.
- c) Élaborer des modèles stochastiques de la cancérogénèse.
- d) Entreprendre d'autres recherches fondamentales connexes.

2. CONSULTATIONS STATISTIQUES

Le service a aidé de ses conseils les autres services du Centre. Un exemple de ces activités a consisté à élaborer un test binomial permettant de déterminer la taille de l'échantillon nécessaire pour établir une différence significative d'incidence tumorale entre des souris traitées et des souris témoins (dans le cadre d'une étude, sur plusieurs générations, de la cancérogénèse induite par les hydrocarbures polycycliques). Autre exemple: un test non paramétrique visant à déterminer les taux significativement différents, du point de vue statistique, d'un cancérogène fixé sur la peau de souris. Le service a également étudié le schéma expérimental de l'échantillonnage en grappes visant à déterminer la relation entre l'ingestion d'aflatoxine et l'incidence du cancer du foie (page 66).

3. SERVICES DE CALCUL ÉLECTRONIQUE

Le Centre a accès aux installations de l'IBM à Lyon ainsi qu'à l'ordinateur IBM de l'OMS à Genève. Les brefs passages de mise au point ont été effectués sur place et les passages de production de longue durée à Genève. Le service utilise une Olivetti 203 — petite

calculatrice permettant l'enregistrement de programmes autocodés — ainsi qu'une perforatrice à clavier IBM 029. Le premier groupe de données de l'UICC sur l'incidence du cancer dans le monde, pour toutes les localisations et pour les six groupes d'âge de cinq ans compris en 35 et 65 ans, a été enregistré sur cartes perforées et le logarithme d'incidence estimé linéairement par la méthode des moindres carrés.

Le service a également enregistré sur cartes perforées et imprimé sous forme de tableaux les données fournies par le Registre du Cancer de Singapour, de même que les taux d'incidence comparatifs selon l'âge. Il a entrepris un travail similaire pour les données en provenance de Dakar et élaboré un programme afin de déceler et d'éliminer les répétitions dans les dossiers individuels. Une carte présentée dans une récente communication ¹ a été entièrement dressée à l'aide du dispositif de traçage Calcomp de l'IBM 360 du Siège de l'OMS à Genève.

4. MODÈLES STOCHASTIQUES

Le Professeur H. Drückrey (Fribourg-en-Brigau, République fédérale d'Allemagne) a élaboré un tableau biologique du processus de cancérisation. Il suppose que les cellules normales des tissus sont rendues cancéreuses de façon continue par l'application répétée d'un cancérigène et que, lorsque cette transformation a lieu, elle se transmet aux deux cellules filles résultant de la scission binaire. Il en résulte des foyers disséminés de cellules cancéreuses dont le développement est entravé jusqu'à ce qu'un seuil critique déterminé soit atteint (pour autant qu'il puisse l'être durant la vie de l'hôte). A partir de cette hypothèse, on a élaboré un modèle stochastique dont les conséquences ont été examinées sous l'angle mathématique. Étant donné que les cellules font partie d'un tissu dont la taille globale est contrôlée par le mécanisme homéostatique de l'organisme, on suppose que le taux de division cellulaire λ est égal au taux de mort cellulaire μ durant la première phase de ce processus; mais, lorsque le seuil critique est atteint, λ devient plus grand que μ , ce qui entraîne le développement rapide d'une tumeur. Si l'on appelle δ le taux de transformation des cellules normales en cellules cancéreuses et si l'on pose $\alpha = \delta/\lambda$, la fonction génératrice des moments du temps d'induction tumorale est exprimée par la formule:

$$(\omega/\lambda)^{(\alpha-1)/2} \left/ \{ \Gamma(\alpha) J_{\alpha-1}(2\sqrt{\omega/\lambda}) \} \right.$$

L'intégration de cette formule dans le plan complexe ne s'opère sous forme de fonctions connues (fonctions θ de Jacobi) que lorsque $\alpha = 1/2$ ou $3/2$; elle doit être effectuée sur ordinateur par des moyens numériques dans les autres cas.

¹ Williams, T. (1968) *J. gen. Virol.*, **2**, 13.

Le service poursuit ses efforts en vue d'élaborer des modèles stochastiques capables d'expliquer les courbes selon l'âge de différentes localisations cancéreuses chez l'homme. Ces recherches ont été entravées par l'absence de données expérimentales permettant une analyse comparative.

5. PROJETS DE RECHERCHE DIVERS

Un procédé souvent utilisé par les virologistes dans les expériences de culture sur plaques consiste à calculer le rapport entre les nombres de colonies ou foyers observés sur deux boîtes de Petri. Si, par exemple, on compte 200 colonies sur un milieu de culture et 400 sur un autre, on dit que le rendement de la culture est de 0,5. Mais les valeurs 200 et 400 observées ne peuvent être interprétées que comme des estimations des moyennes de deux variables de Poisson et elles sont donc soumises à des fluctuations d'échantillonnage. Si l'expérience était répétée plusieurs fois, on constaterait que dans 95 % des cas, le véritable rendement se situe entre 0,42 et 0,59. Une technique permettant d'obtenir de tels intervalles d'estimation a été exposée;¹ elle comprend une carte en relief à partir de laquelle on peut lire immédiatement sans calcul les valeurs limites supérieures et inférieures.

Le service a également mis au point une technique permettant de mesurer le rythme d'évolution des taux de division bactérienne *in vivo*. Cette technique a fait l'objet d'une communication² ainsi que l'analyse mathématique sur laquelle elle se fonde.³ On suppose que des cellules sont chacune au départ affectées d'un nombre aléatoire de marques distribuées selon la loi de Poisson, que ces cellules se divisent et meurent selon un rythme qui peut varier avec le temps, que, lorsqu'une cellule meurt, les marques qu'elle porte sont détruites et que, lorsqu'une cellule se divise, chacune des marques qu'elle porte est transmise à l'une ou à l'autre des cellules filles, avec une probabilité de $\frac{1}{2}$, quoi qu'il advienne des autres marques. En mesurant la dilution progressive des marques parmi les cellules, c'est-à-dire le pourcentage des cellules qui portent au moins une marque au temps t , on peut déterminer la manière dont le rythme de division a varié avec le temps, puisqu'il apparaît que la mort concomitante des cellules n'a pas d'influence sur la proportion en question. Une carte en relief permettant la lecture directe des résultats a été dressée.

Le service a par ailleurs procédé à une étude des systèmes de files d'attente pour clients en retard, dont les résultats sont applicables aux malades venant consulter dans les cabinets des médecins.⁴

¹ Williams, T. (1968) *J. gen. Virol.*, **2**, 13.

² Williams, T. (1969) *Rev. Inst. Pasteur (Lyon)* (sous presse).

³ Williams, T. (1969) *Biometrika* (sous presse).

⁴ Nelsen, R. B. & Williams, T. (1968) *Nature (Lond.)*, **219**, 573.

6. RELATIONS AVEC L'OMS

Le service a continué d'entretenir des rapports cordiaux et stimulants avec les services pertinents du Siège de l'OMS à Genève. Il a participé à un certain nombre de séminaires et colloques fort intéressants et une collaboration fructueuse a pu être maintenue avec le personnel. En particulier, il a été procédé à un examen du modèle stochastique général d'épidémie pour des populations qui se mêlent de façon homogène, avec élimination exponentielle des contagieux identifiés, et l'on est parvenu à une expression bien plus simple de la taille finale totale de l'épidémie que dans la littérature publiée. D'autres domaines d'intérêt commun ont été explorés.

7. FORMATION ET ENSEIGNEMENT

Le service de Biostatistique a collaboré avec le service d'Épidémiologie dans le cadre d'un cours qu'ils ont organisé conjointement à Lyon à la fin de juin et au début de juillet 1968 à l'intention des médecins qui s'adonnent à la recherche.

3. SERVICE D'ANALYSE DES FACTEURS CANCÉROGÈNES DU MILIEU

Personnel : D^r P. BOGOVSKI (Chef du service)

Personnel de secrétariat : 1

Les activités du service d'Analyse des facteurs cancérogènes du milieu sont indiquées dans la Fig. 7.

1. INTRODUCTION

Le service est entré en fonction en février 1968.

Il a pour mission principale d'élaborer des techniques et programmes de mesure des cancérogènes du milieu, afin de recueillir des données permettant d'établir des corrélations entre les taux de cancérogènes et l'incidence du cancer.

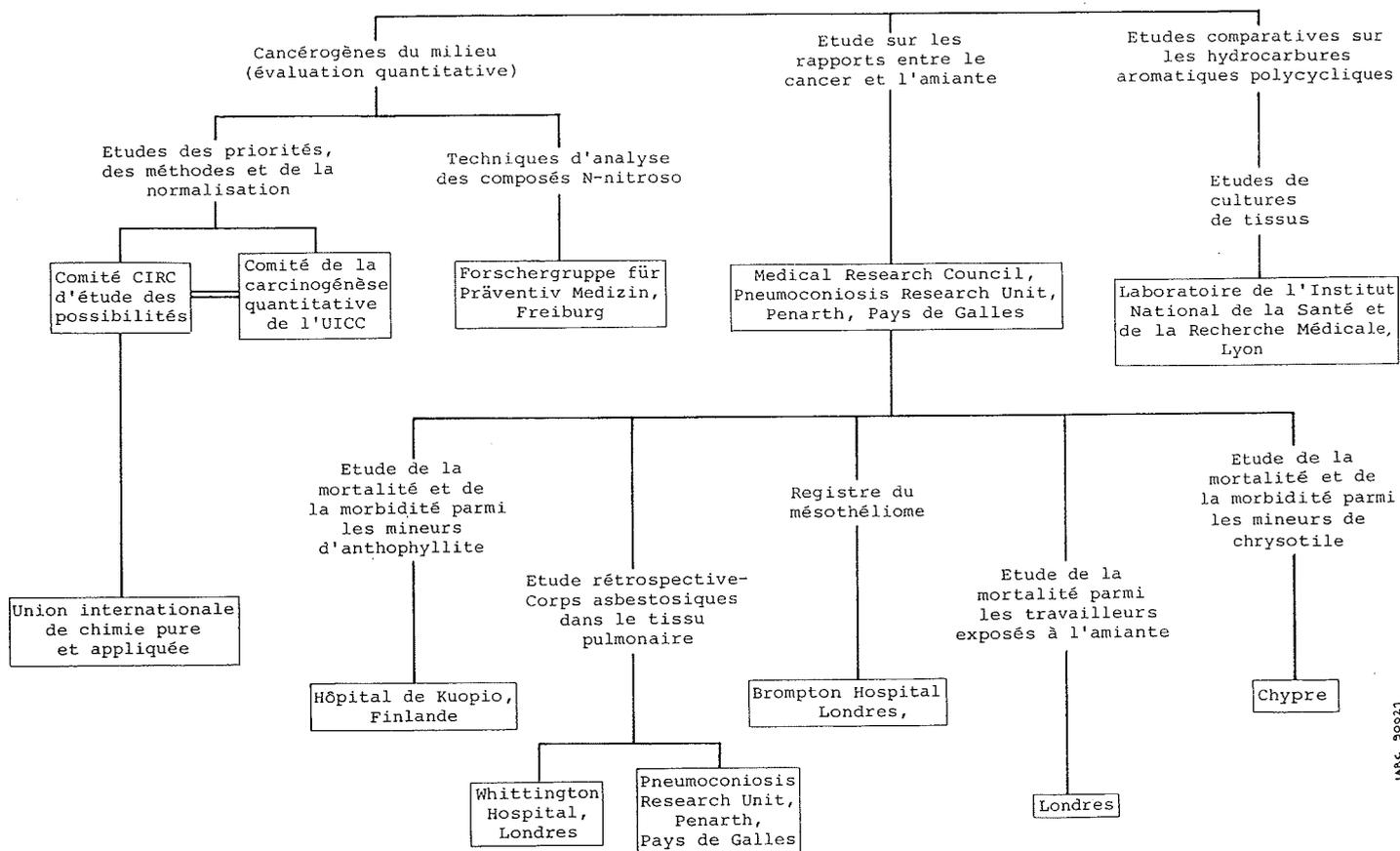


Fig. 7. Service d'Analyse des Facteurs cancérogènes du Milieu.

2. MESURE DES FACTEURS CANCÉROGÈNES DU MILIEU

Bien que la plupart des cancers humains aient une origine écologique, les données dont on dispose sur les taux de cancérogènes du milieu ne permettent pas d'établir des corrélations avec l'incidence du cancer. Par exemple, aucun lien étiologique n'a pu être mis en évidence entre la mortalité par cancer chez l'homme et l'exposition à un cancérogène aussi connu que le benzo (a) pyrène.¹ Étant donné la longue période de latence qui caractérise les cancers humains, il sera nécessaire d'évaluer la charge cancérogène totale et de la comparer pendant au moins une décennie à la morbidité par cancer dans certaines régions géographiques.

Comme, de toute évidence, c'est là une tâche extrêmement complexe, un comité de chercheurs connaissant bien les problèmes de cancérogénèse écologique a été créé en 1968 afin d'étudier les possibilités dans ce domaine et de recommander des priorités pour établir le programme du service. Comme, d'autre part, le Comité de la Carcinogénèse quantitative de l'UICC préparait dans le même temps une réunion à laquelle la normalisation des méthodes d'analyse des cancérogènes du milieu devait également être examinée, il a été décidé de réunir conjointement les deux comités, ce qui a permis de regrouper un bien plus large éventail de spécialistes.

Cette réunion a abouti à la formulation de plusieurs recommandations concernant les priorités à adopter dans l'étude des cancérogènes du milieu, compte tenu des ressources limitées dont on dispose et du fait qu'il existe dans le milieu humain un grand nombre de substances chimiques potentiellement cancérogènes. Les critères envisagés pour déterminer ces priorités ont été la localisation du cancer, la substance chimique et le risque professionnel.

Pour l'étude du cancer de l'œsophage, il a été recommandé que les recherches portent sur la mesure des nitrosamines, des aflatoxines, des hydrocarbures polycycliques et des métaux à l'état de traces. Il a été proposé que le Centre accorde une haute priorité à la recherche de la contamination du milieu par les amines aromatiques et les nitrosamines. Cette étude nécessitera la mise au point de méthodes permettant d'identifier et d'évaluer quantitativement les amines et nitrosamines dans le milieu. Une étude des méthodes de détection et de mesure des composés N-nitroso est en cours dans le cadre d'un accord de recherches collectives conclu avec le Dr R. Preussman (RA/68/016).

Il a également été recommandé d'élaborer un système permettant d'obtenir des échantillons standard de cancérogènes afin de faciliter la normalisation des diverses méthodes de détection. Il a en outre été proposé qu'une enquête soit faite sur la présence et l'utilisation des cancérogènes chimiques dans le milieu humain; les résultats en seraient comparés aux données épidémiologiques et aux conclusions des essais biologiques de cancérogénicité.

Afin de mettre ces recommandations en pratique, le service a entrepris les travaux préparatoires à l'établissement d'un réseau de laboratoires régionaux et procédé à une

¹ Stocks, P. (1966), *Brit. J. Cancer*, **20**, 595; Waller, R. E. & Commins, B. T. (1967), *Environ. Res.*, **1**, 295; etc.

première sélection des régions géographiques qui conviendraient pour l'exécution de ce programme.

On admet que le Centre ne sera pas lui-même en mesure de financer un programme aussi vaste qu'il serait nécessaire. Toutefois le Centre pourra stimuler des activités et provoquer des études dans ce domaine en constituant des groupes de travail orientés vers la mise au point de méthodes et techniques d'analyse. De plus, il participera activement à la mise en œuvre de projets visant des objectifs déterminés.

Le service maintient d'étroites relations avec les services compétents de l'OMS.

3. PROJET DE RECHERCHE SUR LES RAPPORTS ENTRE L'AMIANTE ET LE CANCER (RA/67/002)

Medical Research Council Pneumoconiosis Research Unit, Landough Hospital, Penarth, Glamorgan, Pays de Galles

Directeurs des recherches: D^r J. C. Gilson et D^r C. Wagner

3.1 *Finlande : Etude rétrospective et prospective de la mortalité et de la morbidité parmi les mineurs d'anthophyllite en Finlande (D^r L. Meurman et D^r R. Kiviluoto)*

Sur les 1092 mineurs qui ont été exposés à l'anthophyllite pendant trois mois ou plus, à un moment quelconque entre le 1^{er} janvier 1936 et le 1^{er} juillet 1967, 998 (soit 91,4 %) ont fait l'objet d'une observation suivie. Il y a eu 244 décès sur lesquels on possède 237 certificats. Sur les 848 travailleurs supposés vivants, 754 ont répondu à un questionnaire. L'étude s'est poursuivie jusqu'au 1^{er} avril 1969. Le D^r M. Hakama, du Registre du Cancer de Finlande, collabore à l'analyse des données. On tient compte également des différences bien établies dans la mortalité par cancer du poumon entre l'est et l'ouest du pays.

Les résultats préliminaires font apparaître que chez les travailleurs exposés à l'amiante la mortalité par cancer du poumon et tuberculose pulmonaire est approximativement deux fois plus élevée qu'on ne s'y attendrait. Aucun cas de mésothéliome n'a été décelé. Antérieurement, on n'a pas observé de risque accru de cancer bronchique chez les travailleurs des mines d'anthophyllite. L'absence de mésothéliomes de la plèvre et du péritoine confirme les données précédemment recueillies en Finlande et montre à nouveau que l'anthophyllite diffère à cet égard des autres types d'amiante.

Outre cette étude épidémiologique, des investigations sont en cours afin de comparer le contenu en collagène des poumons (mesuré d'après l'hydroxyproline) à la présence et au nombre de corps asbestosiques décelés par microscopie optique. Le D^r H. Huttunen a étudié soixante poumons. L'analyse chimique des tissus est assurée par la Pneumoconiosis Research Unit du Royaume-Uni.

Ce programme constitue la première enquête épidémiologique détaillée entreprise jusqu'ici dans une population bien définie de mineurs d'anthophyllite. Il permettra de se

faire une image beaucoup plus nette des effets de ce type d'amiante. Les informations recueillies sur l'usage du tabac dans la population minière seront comparées à d'autres données finlandaises.

3.2 Grande-Bretagne

1) *Registre du mésothéliome*

Le soutien apporté pour l'engagement d'une secrétaire et d'un technicien a permis de créer un centre dans le service du Dr K. F. W. Hinson au Brompton Hospital de Londres, où sont rassemblées toutes les informations concernant les mésothéliomes décelés au Royaume-Uni. Les coupes du matériel reçu sont distribuées à un groupe d'anatomopathologistes. Ce centre fonctionne en collaboration avec les Pneumoconiosis Panels du Department of Health and Social Security. Au Royaume-Uni, le mésothéliome est depuis août 1967 une maladie professionnelle ouvrant droit à indemnisation et donc soumise à déclaration obligatoire. En outre, les cas sont signalés le plus tôt possible au Medical Department du Department of Employment and Productivity, afin que les médecins inspecteurs puissent enquêter sur les activités professionnelles des malades.

Le nombre des cas identifiés s'est fortement accru pendant les quatre dernières années. A coup sûr, cette augmentation s'explique en partie par une meilleure prise de conscience du problème, mais les anatomopathologistes qui ont de nombreuses années d'expérience en la matière croient qu'il y a aussi un accroissement réel. Les cas consignés dans le Registre seront analysés lorsqu'on aura recueilli des données suffisamment complètes.

Le personnel du Registre a également contribué à rassembler les relevés anatomopathologiques relatifs à 426 décès inclus dans une enquête rétrospective et prospective de mortalité que le Dr M. L. Newhouse et M. I. D. Hill ont effectuée parmi les travailleurs et anciens travailleurs de sexe masculin d'une usine d'amiante de l'East End (Londres). Sept de ces décès étaient attribués à des mésothéliomes. Quinze autres mésothéliomes ont été ajoutés à ce chiffre après qu'on eut reclassé 301 décès sur la base d'informations plus complètes fournies par les hôpitaux et les enquêtes judiciaires. Le Dr Blanche Butler a participé à cette étude.

2) *Etude rétrospective de la fréquence des corps asbestosiques lors d'examens nécropsiques effectués à Londres, 1926-1966*

A l'aide de méthodes quantitatives améliorées, le Dr Chang Hyun Um s'est livré à une étude systématique d'un échantillon représentatif de poumons de malades décédés en 1936, 1946, 1956 et 1966. Le matériel nécessaire à cette enquête lui a été fourni par le Dr P. C. Marks, Directeur du Service de Pathologie du Whittington Hospital (Londres), où des prélèvements et des relevés anatomopathologiques complets sont conservés depuis 1933; 500 poumons ont jusqu'ici été examinés. Les résultats préliminaires font apparaître

une augmentation régulière, au cours des années, de la proportion des poumons dans lesquels on peut déceler des corps et fibres asbestosiques au microscope optique. Un autre échantillon de matériel anatomopathologique est actuellement examiné afin de déterminer l'évolution de la prévalence en fonction de l'âge. On espère ultérieurement entreprendre des études de microscopie électronique et analyser par diffraction des rayons X les fibres observées sur un échantillon représentatif du matériel, afin d'obtenir des informations supplémentaires sur la nature de ces fibres.

3) *Etude internationale des corps asbestosiques*

Le Centre de Lyon a prêté son appui à une étude internationale que 12 centres de recherche ont entreprise sur la fréquence des corps asbestosiques observés lors d'examens nécropsiques consécutifs.

3.3 *Chypre : Morbidité et mortalité dans une mine de chrysotile*

Après l'enquête pilote effectuée à Chypre en 1966 avec l'appui de l'UICC, qui n'avait révélé qu'un petit nombre de cas d'asbestose et aucun risque de cancer décelable — malgré les fortes concentrations de poussières dans les ateliers de broyage — il a été décidé d'analyser tout d'abord ces poussières.

M. G. Kronidès, Administrateur adjoint des mines, a effectué une enquête sur les poussières dans une installation ancienne sur le point d'être remplacée. Il s'est rendu à la Pneumoconiosis Research Unit pour s'y familiariser avec les nouvelles techniques d'échantillonnage des poussières fibrosiques. Certains résultats ont confirmé les fortes concentrations de poussières soupçonnées; d'autres nécessitent des investigations plus approfondies.

Une série importante de radiographies annuelles de mineurs d'amiante, accumulées au cours des quelque dix dernières années, demande à être classée. La chose est aujourd'hui possible, un groupe international de radiologues et d'épidémiologistes, qui s'est réuni avec l'aide de l'UICC à Cincinnati (États-Unis d'Amérique) en 1967, ayant mis au point un système adéquat. Cette classification a déjà été utilisée pour les 16 000 clichés de travailleurs et anciens travailleurs des mines de chrysotile du Québec et l'on espère que le Dr M. G. Constantinidès et ses collaborateurs pourront classer les radiographies des mineurs de Chypre en 1969. Un premier cas de mésothéliome pleural a maintenant été signalé à Chypre. Le Panel of Pathologists du Royaume-Uni a confirmé l'examen histologique. Le Dr Pooley se livre actuellement à des études de microscopie optique et électronique sur les poussières contenues dans les poumons.

3.4 *Afrique méridionale : Mines de chrysotile du Swaziland*

Le Dr G. K. Sluis-Cremer et le Dr J. C. Wagner ont signalé des études sur les effets de l'exposition à l'amiante dans les populations vivant à proximité des mines de crocidolite

et d'amosite en Afrique méridionale. Aucune enquête de ce genre n'a été effectuée dans le voisinage des mines de chrysotile.

L'occasion d'entreprendre ce travail s'est présentée lorsque le Dr Y. S. Kaplan, actuellement responsable du National Tuberculosis Control Centre du Swaziland, s'est rendu au Royaume-Uni. Il est apparu qu'on pourrait procéder à une étude pilote des corps asbestosiques contenus dans les échantillons de crachats envoyés pour l'identification du bacille de la tuberculose.

3.5 Projets futurs à mettre en œuvre au cours de la période initiale de trois ans prévue dans l'accord de recherche sur les cancers dus à l'amiante

Le Centre étudie actuellement avec la Pneumoconiosis Research Unit la possibilité de développer les techniques que celle-ci a mises au point pour déterminer le type et l'importance de l'asbestose dans les coupes et concentrés de tissu pulmonaire. On a élaboré une méthode qui permet d'identifier chaque fibre en fonction de sa morphologie ultrastructurale et de confirmer le résultat obtenu par analyse de la diffraction des rayons X. Ces études sont très utiles pour déterminer quels types d'amiante sont les plus dangereux pour l'homme.

4. SERVICE DES CANCÉROGÈNES BIOLOGIQUES

Personnel : D^r G. DE THÉ (Chef du service)
 D^r J.-C. AMBROSIONI
 D^r R. SCHMAUZ

Personnel de secrétariat et de laboratoire : 6

Les activités du service des Cancérogènes biologiques sont indiquées dans la Fig. 8.

1. INTRODUCTION

Le service des Cancérogènes biologiques a été créé en avril 1967. Il a pour mission d'étudier le rôle des virus dans le développement des tumeurs humaines en mettant à profit

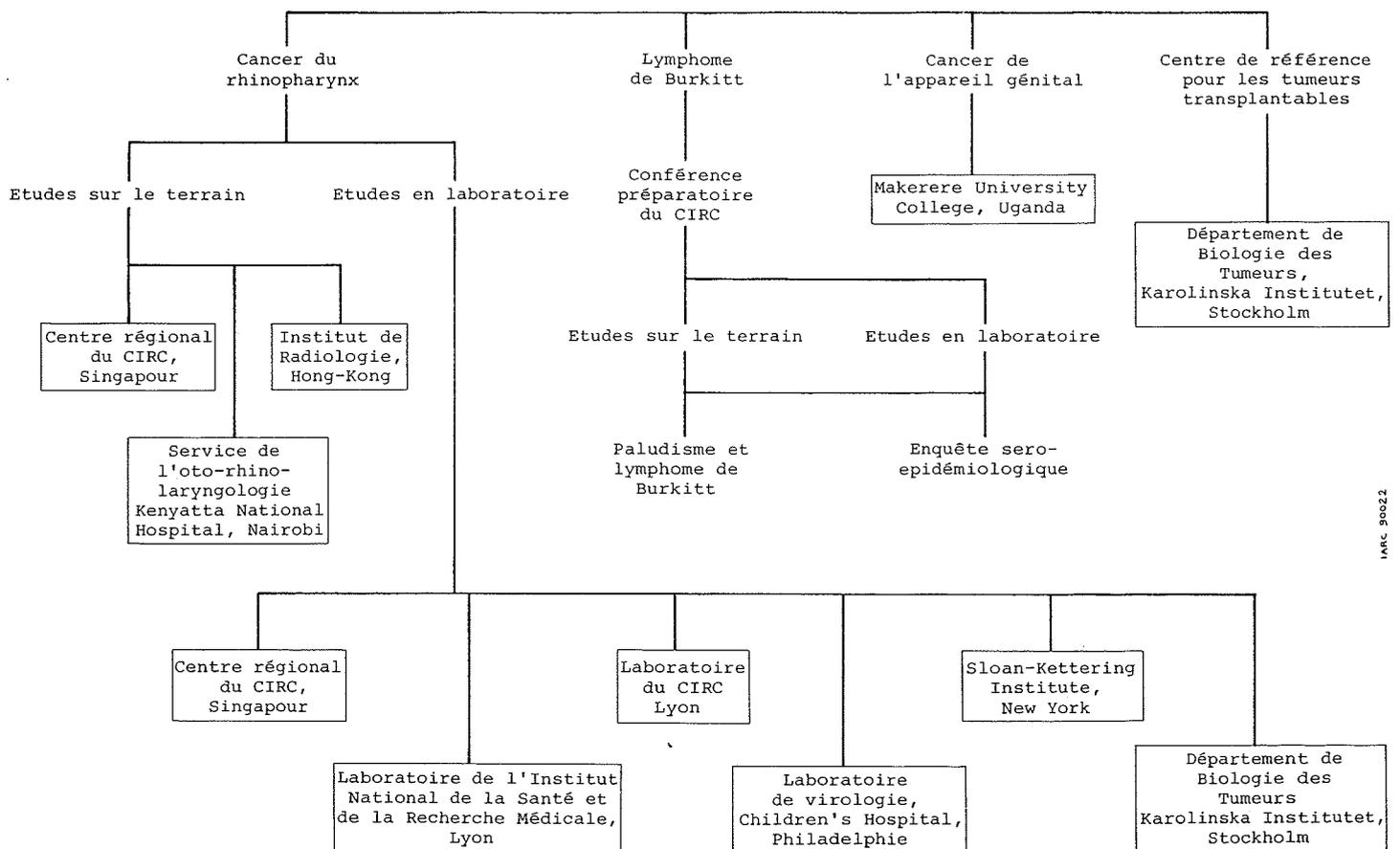


Fig. 8. Service des Cancérogènes biologiques.

les possibilités, que seul le Centre peut offrir, d'examiner simultanément dans différentes régions les facteurs écologiques en cause dans la genèse d'un même type de tumeur. Il se livre à des recherches sur trois types de tumeurs en effectuant des études intégrées en laboratoire et sur le terrain et en collaborant étroitement avec plusieurs laboratoires nationaux. Les tumeurs étudiées sont les suivantes:

- 1) cancer du rhinopharynx, tumeur particulièrement fréquente dans la population chinoise de l'Asie du Sud-Est;
- 2) lymphome de Burkitt, tumeur associée au climat tropical;
- 3) cancer de l'appareil génital.

2. ÉTUDES SUR LE CANCER DU RHINOPHARYNX

Le cancer du rhinopharynx est 60 fois plus fréquent chez les Chinois du sud de la Chine que chez les sujets de race caucasique. Cette relation apparente entre un groupe ethnique donné et la prévalence d'une tumeur intéresse le Centre, car le rôle des facteurs génétiques dans la sensibilité ou la résistance aux cancérogènes viraux ou chimiques expérimentaux est un fait bien établi.

2.1 *Études sur le terrain*

1) *Centre régional du CIRC, Singapour*

Directeur des recherches: Professeur K. Shanmugaratnam

Les activités en cours sont exposées en détail dans le rapport du Centre régional (page 76).

2) *Institut de Radiologie, Kowloon, Hong-Kong*

Directeur des recherches: Dr H. C. Ho, Directeur de l'Institut

Un accord de recherches collectives a été conclu en mai 1968 pour l'envoi d'échantillons biopsiques de Hong-Kong à Lyon; du 5 mai 1968 au 8 janvier 1969, le Centre a reçu 245 prélèvements comprenant à la fois des spécimens biopsiques et les sérums des malades. Les spécimens biopsiques ont été transférés dans un milieu de culture, fixés à la glutaraldéhyde en vue d'études de microscopie électronique, préparés sous forme de frottis ou placés dans de l'eau physiologique au formol aux fins d'examen histologique. Des fractions aliquotes des sérums ont été envoyées aux laboratoires collaborateurs du Département de Biologie des Tumeurs de l'Institut Karolinska à Stockholm (Professeur G. Klein), du Sloan-Kettering Institute à New York (Dr L. J. Old) et du Virus Laboratory, Children's Hospital de Philadelphie (Dr W. & Dr G. Henle).



Fig. 9. Aspect microscopique de la lignée cellulaire NPC/866. On observe, à l'arrière-plan, des cellules fibroblastiques adhérant au verre (flèches) et, par-dessus, d'importants amas de cellules rondes libres. $\times 190$.

3) *Service d'oto-rhino-laryngologie, Kenyatta National Hospital, Nairobi*

Directeur des recherches: M. P. Clifford, FRCS

M. Clifford, qui travaillait déjà avec le Professeur G. Klein, de Stockholm, a accepté de collaborer également avec le CIRC.

2.2 *Cultures tissulaires*

Les spécimens biopsiques de cancer du rhinopharynx reçus de Hong-Kong et, plus récemment, de Nairobi ont été préparés sous forme de cultures tissulaires. On a obtenu une croissance épithéliale, les éléments fibroblastiques supplantant progressivement les cellules épithéliales après le premier ou le deuxième repiquage. On a également obtenu des cultures de longue durée avec prédominance de cellules fibroblastiques. Une transformation lymphoblastoïde a été observée dans une culture où s'étaient tout d'abord développées des cellules épithéliales, ultérieurement remplacées par des éléments fibroblastiques. Ces derniers ont apparemment subi une transformation lymphoblastoïde qui a abouti à une culture permanente de cellules rondes libres (désignée sous le nom de lignée NPC/866) qui sont mêlées à des éléments fibroblastiques (Fig. 9).

2.3 *Études ultrastructurales de spécimens biopsiques et de cultures tissulaires*

Les résultats préliminaires montrent que les cultures de cellules épithéliales bien différenciées survivent et se divisent effectivement. Dans un grand nombre de préparations de cultures tissulaires, on a constaté d'importantes inclusions nucléaires déjà observées par Papadimitriou sur des spécimens biopsiques. La présence d'une empéripolèse a également été notée dans quelques cas (page 77).

2.4 *Études morphologiques de la lignée lymphoblastoïde NPC/866*

On a entrepris de comparer les caractéristiques *in vitro* de la lignée cellulaire provenant du cancer du rhinopharynx à celles des lignées obtenues à partir du lymphome de Burkitt et de la mononucléose infectieuse. Certaines différences sont apparues. La lignée NPC/866 semble pouvoir prendre alternativement la forme de fibroblastes et celle de cellules rondes libres et vice versa, aptitude que ne possèdent pas les autres lignées. Au microscope électronique, on a constaté dans la lignée NPC/866 la présence de particules virales de type herpétique dans une proportion allant de 0,5 à 2 % des cellules (Fig. 10). On étudie actuellement la relation entre ce virus et le virus Epstein-Barr, ainsi que le rôle de la carence en arginine dans le milieu de culture tissulaire des trois lignées de cellules.

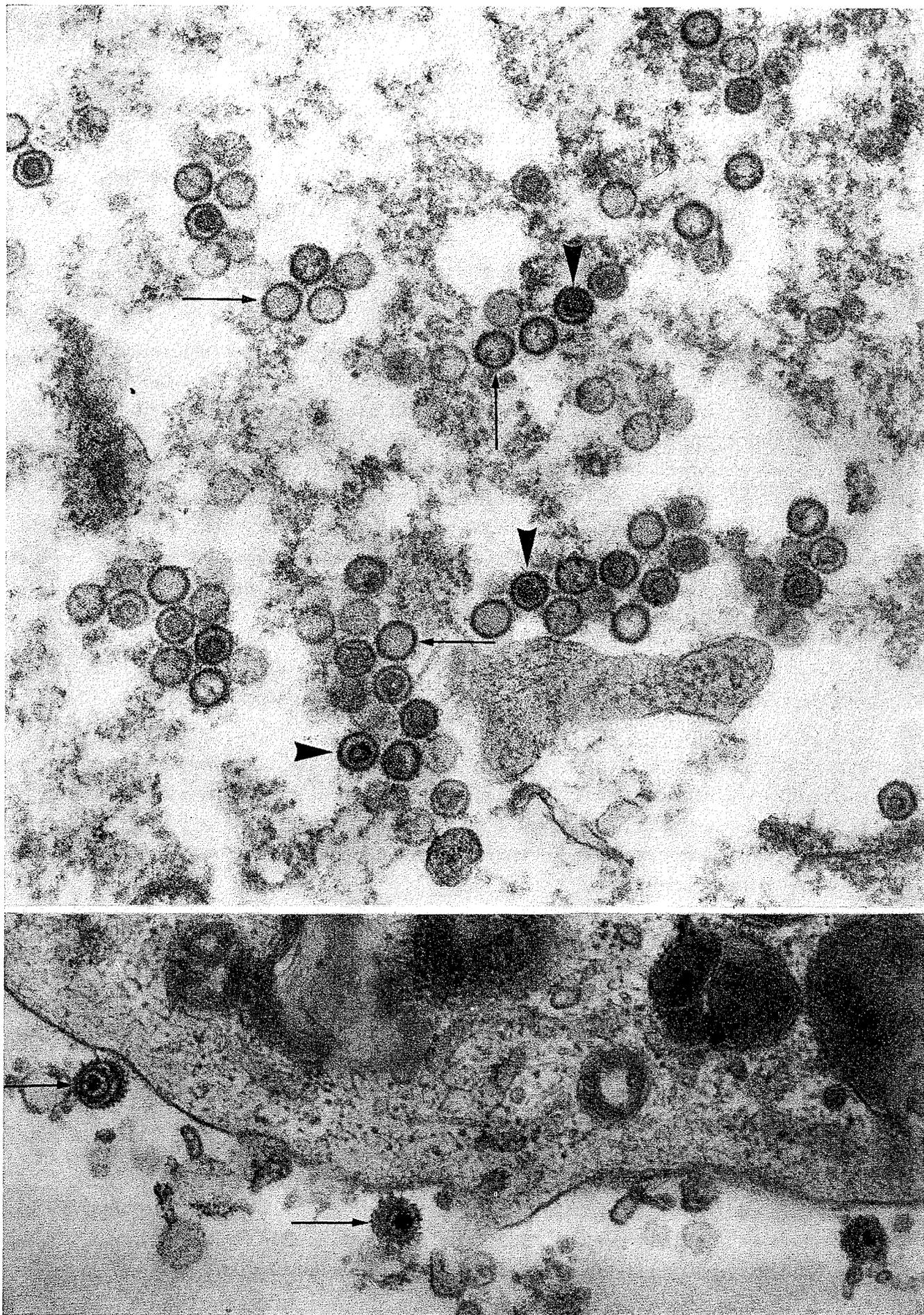


Fig. 10. Microphotographie électronique de cellules libres NPC/866 montrant la présence de particules virales de type herpétique dans les noyaux et les espaces extracellulaires. On remarquera, sur le cliché du haut, des capsides vides (flèches minces) et des nucléocapsides (flèches épaisses), sur celui du bas, deux virions complets de type herpétique, dans un milieu de culture exempt d'arginine. $\times 57\ 000$.

2.5 *Études immunologiques*

Unité de Virologie, Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, Lyon

Collaborateurs: Professeur R. Sohier et M. T. Greenland

Une technique comportant le marquage des anticorps à l'iode radioactif est actuellement mise au point pour ces études. Cette technique semble devoir être à la fois très sensible et particulièrement indiquée pour les nombreuses mesures à effectuer sur les échantillons résultant des études sur le terrain.

En collaboration avec le Professeur G. Klein, le service a entrepris des études qui visent à comparer les propriétés immunologiques des cellules NPC/866 et des cellules de lymphome de Burkitt.

D'après les données récemment recueillies à la suite d'une étude sur les sérums de 60 malades atteints de cancer du rhinopharynx qui sont la source de nos cultures et sur les sérums de sujets atteints de lymphome de Burkitt, il semblerait que certains anticorps soient communs à ces deux groupes de sérums (G. Klein, Stockholm, et W. & G. Henle, Philadelphie) (communication personnelle).

2.6 *Technique des hétérocaryons*

En collaboration avec le Professeur R. Sohier et son assistant, M. L. Gazzolo, le service étudie les possibilités de récupérer le virus de Rous à partir de cellules de mammifère transformées par co-culture et fusion avec des fibroblastes sensibles de poulet. Cette technique modèle devrait ultérieurement se révéler très utile pour l'étude de l'infection virale dans les tumeurs humaines.

2.7 *Futures études*

La Conférence préparatoire sur les relations possibles entre le lymphome de Burkitt et la mononucléose infectieuse (CIRC, Rapport technique N° 68/004) tenue à Nairobi en décembre 1968 a également examiné les rapports qui peuvent exister entre ces affections et le cancer du rhinopharynx. Au nombre des propositions qu'elle a formulées figurent trois études séro-épidémiologiques de cette forme de cancer en fonction du virus Epstein-Barr ou d'un virus apparenté. La Conférence a proposé que le CIRC entreprenne une étude des caractéristiques sérologiques dans une région où le cancer du rhinopharynx est endémique, une étude sur des « grappes » ainsi qu'une étude analogue qui engloberait les frères et sœurs des malades et des sujets témoins comparables. Elle a, en outre, suggéré la création d'un registre anatomopathologique du cancer du rhinopharynx.

Parmi les études envisagées figure également un projet de recherches collectives auquel collaboreront le service compétent du Siège de l'OMS et le Centre régional de recherche et de formation en immunologie de Singapour. On se propose d'étudier par les techniques

de typage des tissus le ou les facteurs génétiques qui pourraient être associés à l'incidence élevée du cancer du rhinopharynx dans la population chinoise.

Une autre méthode consistera à étudier la sensibilité des cellules fibroblastiques de différents groupes ethniques à certains virus oncogènes tels que le virus SV 40.

3. ÉTUDES SUR LE LYMPHOME DE BURKITT

La relation entre l'infection par le virus Epstein-Barr et la mononucléose infectieuse ayant été établie, le Dr W. Henle et le Professeur G. Klein avaient proposé que le CIRC organise une table ronde afin de déterminer s'il serait possible d'effectuer des enquêtes séro-épidémiologiques en Afrique pour étudier les rapports entre l'infection par le virus Epstein-Barr et l'apparition du lymphome de Burkitt.

La Conférence préparatoire mentionnée plus haut a formulé à ce sujet plusieurs recommandations (CIRC, Rapport technique n° 68/004).

Elle a proposé principalement d'étudier les caractéristiques sérologiques précédant l'apparition du lymphome de Burkitt et de comparer les profils sérologiques des proches parents des personnes atteintes de cette maladie avec ceux de sujets témoins de même âge et de même sexe, vivant dans des maisons voisines.

Au nombre des autres projets envisagés figure une étude de la relation entre le paludisme et la tumeur de Burkitt.

Étant donné que cette tumeur est relativement rare, l'étude des caractéristiques sérologiques des malades avant son apparition nécessiterait l'observation suivie d'un grand nombre d'enfants. De toute évidence, une telle étude ne pourrait être entreprise que parallèlement à d'autres projets de recherche, dans le cadre d'un service de santé en expansion.

Pour diriger ces enquêtes séro-épidémiologiques, on devra disposer à Nairobi d'un coordonnateur à plein temps qui sera chargé de contrôler le travail des stations de campagne dont la création est prévue dans la West Nile Province de l'Ouganda, la région Shirati de Tanzanie (pour l'étude du lymphome de Burkitt) et la région Nandi du Kenya (pour celle du cancer du rhinopharynx). Les études sérologiques seront effectuées par les laboratoires collaborateurs mentionnés ci-dessus et par les laboratoires du CIRC.

4. CANCER DE L'APPAREIL GÉNITAL

Les études épidémiologiques ont fait apparaître une nette relation entre la circoncision et l'incidence du cancer du pénis, ainsi qu'entre la précocité de la vie sexuelle et le cancer du col utérin. On peut donc raisonnablement supposer que les cancérogènes biologiques jouent un rôle dans le cancer de l'appareil génital.

Le Dr R. Schmauz a été nommé Assistant de recherche du CIRC pour travailler au Makerere University College sous la direction du Professeur M. S. R. Hutt. Depuis octobre

1968, il étudie la pathologie générale des tumeurs en Afrique. Son programme porte plus spécialement sur le cancer du pénis et sur les lésions précancéreuses dans certaines tribus de l'Ouganda. Le Dr Schmauz fait parvenir au CIRC des spécimens biopsiques qui font l'objet de cultures tissulaires et d'études de microscopie électronique.

On se propose d'entreprendre ultérieurement des recherches dans différentes régions du monde où les données épidémiologiques sur le cancer de l'appareil génital ont révélé l'existence de fréquences anormalement élevées.

5. CENTRE DE RÉFÉRENCE DU CIRC POUR LA TRANSPLANTATION DES TUMEURS

Créé initialement par l'OMS, le Centre de référence du CIRC pour la Transplantation des Tumeurs, dirigé par le Professeur George Klein du Département de Biologie des Tumeurs de l'Institut Karolinska à Stockholm, a considérablement élargi son champ d'action en 1968. La tâche qui lui avait été assignée à l'origine — fournir, à l'état congelé, des tumeurs animales transplantables — représente toujours sa principale activité, mais la fourniture de tissus tumoraux humains ainsi que de sérums et de tissus normaux prélevés sur des malades porteurs de tumeurs et sur des sujets témoins a pris une importance sans cesse accrue au cours des trois dernières années. C'était là effectivement une des futures activités que le contrat signé avec l'OMS envisageait pour le Centre, mais ce n'est qu'à partir de 1965-1966 que les demandes de matériel humain ont commencé à affluer.

Fourniture de tumeurs

En 1966, le Centre avait effectué 133 expéditions destinées à 43 chercheurs de 14 pays différents. En 1967, le nombre des envois est passé à 271 et 65 chercheurs de 18 pays en ont bénéficié. Pour 1968, les chiffres ne sont pas encore connus mais ils feront certainement apparaître une augmentation par rapport à 1967.

Tumeurs animales

La collection de tumeurs animales conservées au Centre et expédiées sur demande est ainsi composée: sarcomes murins induits par le méthylcholanthrène, le dibenzanthracène, l'implantation de pellicules de cellophane, les rayons X, le strontium radioactif, le virus du polyome, divers adénovirus, le virus du sarcome murin (MSV) et le mutant Schmidt-Ruppin du virus de Rous; épithéliomes apparus spontanément dans des souches porteuses de l'agent tumoral mammaire (MTA), ou après inoculation de cet agent à des souches qui en étaient exemptes, épithéliomes mammaires induits par les œstrogènes et divers épithéliomes induits par le virus du polyome. Les souches d'épithéliomes ascitiques établies de longue date comprennent les lignées non spécifiques Ehrlich et Krebs-2 et les épithéliomes

ascitiques spécifiques TA3 et 15091a, dérivés de la souche A. La collection comprend aussi des lymphomes ou leucémies induits par les virus de Gross, Moloney ou Graffi, par les rayons X, par l'administration d'œstrogènes ou encore d'origine spontanée. Le Centre possède également un certain nombre de lymphomes établis de longue date et propagés sous forme ascitique, tels que le 6C3HED ou lymphome de Gardner, le DBA ou lymphome de Dalton et le lymphome EL4. Parmi les autres types de tumeurs figurant dans la collection, il convient de mentionner des tumeurs à cellules interstitielles du testicule, induites par les œstrogènes, et quelques tumeurs hypophysaires productrices d'hormones.

Presque toutes les tumeurs de souris (à l'exception de quelques lignées transplantées de longue date et dites non spécifiques) ont été induites dans des souches hautement consanguines porteuses de marqueurs iso-antigéniques connus. En règle générale, le Centre fournit, avec la tumeur, des informations sur la compatibilité des souches et sur les marqueurs antigéniques. Souvent, il procure aussi quelques animaux du même génotype, afin de faciliter l'établissement de la lignée par transplantation en série.

Pour les études spéciales, le Centre dispose de lignées secondaires parallèles, isolées sélectivement à partir de la même population de cellules tumorales mais différant par l'expression iso-antigénique ou l'expression des marqueurs antigéniques spécifiques d'origine virale localisés dans les membranes. En général, à ces différences dans l'expression des antigènes superficiels correspondent des différences d'immuno-sensibilité *in vivo* ou *in vitro*.

Parmi les autres souches spéciales figurent le système antigénique TL, disponible sous la forme de lignées congéniques TL+ et TL— de la même origine génétique, et des souches porteuses d'une translocation comme T6 ou T190. Cette dernière translocation concerne le neuvième groupe de liaison porteur du H-2. Un certain nombre de lignées de myélome productrices d'immunoglobulines sont également disponibles.

Matériel tumoral humain

Le matériel tumoral humain dont la fourniture est régulièrement assurée comprend des biopsies fraîches de lymphomes de Burkitt, d'autres lymphomes et leucémies, de cancers du rhinopharynx et de plusieurs épithéliomes et sarcomes. Pour la plus grande part, ce matériel provient de Nairobi, mais des prélèvements de nombreuses tumeurs humaines qui se rencontrent en Suède peuvent aussi être fournis sur demande. Le Centre possède une très importante collection de sérums recueillis sur les malades et sur des sujets témoins. Des échantillons de moelle osseuse et de leucocytes ainsi que de sérums prélevés avant et après la maladie sur des sujets atteints de mononucléose infectieuse sont également à la disposition des chercheurs.

Lignées de cultures tissulaires

Les lignées de cultures tissulaires comprennent plus de deux douzaines de lignées provenant de lymphomes de Burkitt, une demi-douzaine de lignées leucémiques non dérivées

de lymphomes de Burkitt, des lignées dérivées de leucocytes du sang périphérique de sujets normaux ou atteints de mononucléose, des sarcomes du hamster, de la souris et du rat induits par le virus MSV ainsi que des cellules 3T3 et BHK21 non transformées ou transformées par divers virus oncogènes.

Outre son rôle de « pourvoyeur », le Centre est fréquemment amené à participer de manière plus active à la sélection des matériels qui se prêtent le mieux à l'étude de problèmes particuliers. Moyennant l'accord des autres parties, il peut aussi, s'il le souhaite, s'associer à des études collectives.

5. SERVICE DES CANCÉROGÈNES CHIMIQUES

Personnel : D^r L. TOMATIS (Chef du service)

D^r V. TURUSOV

D^r P. SIZARET

M^{lle} B. WITTHOFF

M. R. CHARLES

Personnel de secrétariat et de laboratoire : 5

Les activités du service des Cancérogènes chimiques sont indiquées dans la Fig. 11. Ce service a pour but de parvenir à une meilleure compréhension du mécanisme de la cancérogénèse afin que les connaissances acquises à ce sujet puissent être mises à profit

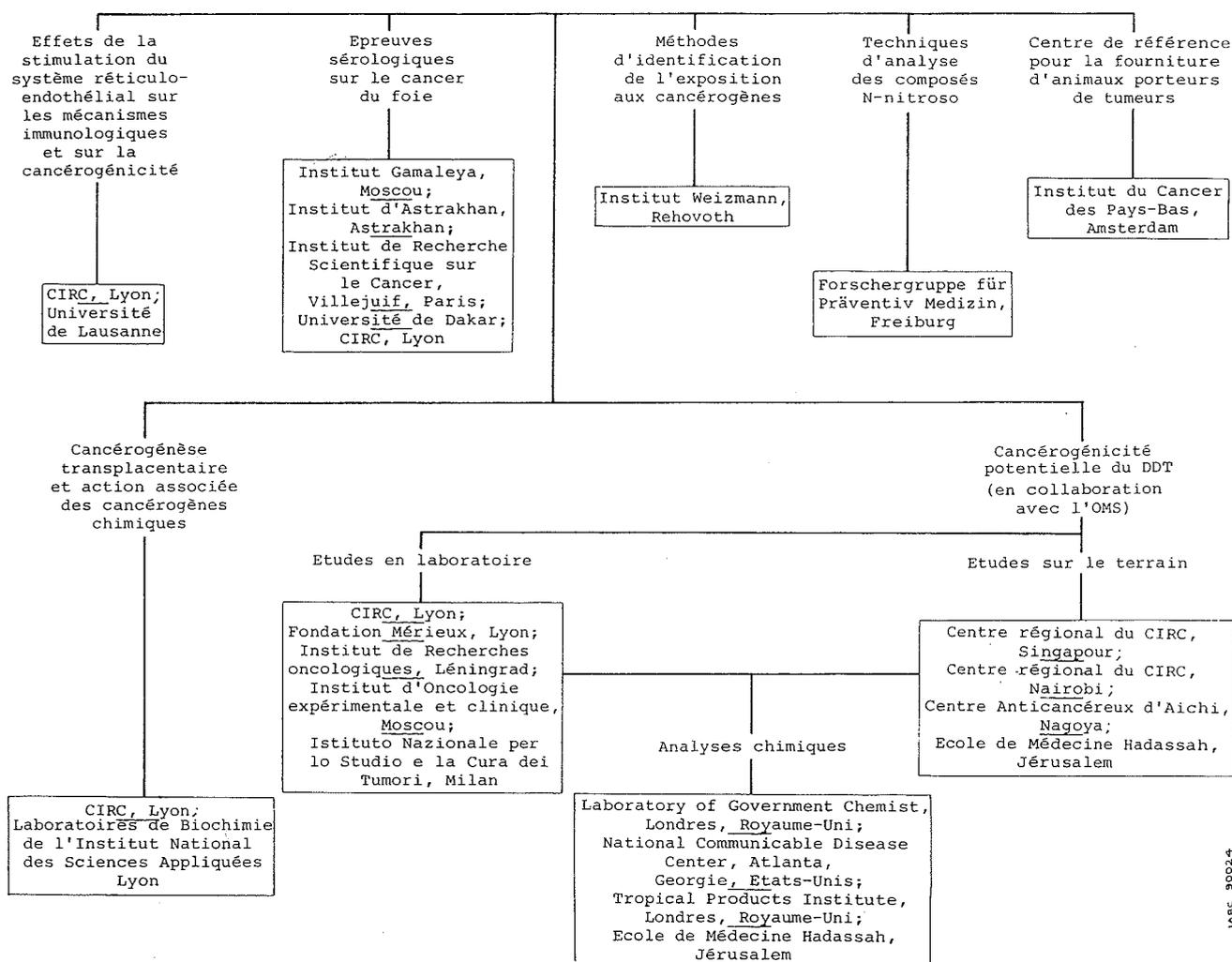


Fig. 11. Service des Cancérogènes chimiques.

pour éliminer les cancérogènes chimiques identifiés auxquels l'homme est exposé ou l'en protéger. Il est entré en activité le 1^{er} novembre 1967.

1. RISQUES D'INDUCTION DE CANCERS PAR LES PESTICIDES

Des recherches ont été faites sur les risques d'induction de cancers par l'hydrocarbure chloré DDT, ou trichloro-1, 1, 1 di-(*p*-chlorophényl)-2, 2 éthane. Par les données publiées dans la littérature, on savait déjà que l'administration chronique de DDT à des rats provoque l'apparition de quelques tumeurs hépatiques et d'une hyperplasie adénomatoïde nodulaire dans le foie de ces animaux.¹ Des communications plus récentes ont signalé que l'administration chronique de DDT à des souris pendant plusieurs générations peut déterminer, à partir de la deuxième génération, une incidence assez élevée de tumeurs, qui s'accroît encore dans les générations suivantes.² Sur la recommandation d'une réunion mixte FAO/OMS tenue à Rome le 4 décembre 1967, le Centre a décidé d'entreprendre des recherches approfondies sur la cancérogénicité éventuelle du DDT.

Une étude collective comprenant à la fois des travaux de laboratoire et des enquêtes sur le terrain a été organisée avec l'assistance financière de l'OMS. Les trois premiers accords de recherche ont été conclus en l'espace de trois semaines.

1.1 *Études de laboratoire*

Les recherches expérimentales sont effectuées, dans quatre laboratoires différents, sur trois souches de souris et une souche de rats. Les conditions d'expérience sont analogues dans les quatre laboratoires. Le DDT, mélangé aux aliments à différentes doses, est administré pendant toute la vie des animaux de cinq générations successives. Le Tropical Products Institute de Londres contrôle périodiquement la nourriture donnée aux animaux dans les quatre laboratoires afin de détecter une éventuelle contamination par l'aflatoxine. Les taux de DDT et des métabolites de cette substance sont régulièrement mesurés, dans la nourriture des animaux témoins comme dans celle où l'on incorpore du DDT, par le Laboratory of the Government Chemist (Londres). Dans chaque génération, plusieurs animaux sont sacrifiés pour déterminer la teneur des tissus en DDT. Les analyses sont confiées au National Communicable Disease Center d'Atlanta, Georgie, États-Unis. Les quatre laboratoires collaborateurs sont les suivants :

1) *Fondation Mérieux, Lyon, France (RA/68/HQ.1)*

(Le service des Cancérogènes chimiques dirige directement les recherches.)

Les animaux utilisés sont des souris CF₁ exogames, exemptes de germes pathogènes spécifiques (SPF). Quatre doses différentes de DDT leur sont administrées, à savoir: 2, 10,

¹ Organisation pour l'Alimentation et l'Agriculture (1965) Rapport N° PL/1965/10/1, Rome.

² *Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn.*, 1968, 391.

TABLEAU 3

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA CANCÉROGÉNÉICITÉ POTENTIELLE DU DDT
Administration de diverses concentrations de DDT ou d'uréthane à des souris CF₁
(Fondation Mérieux et CIRC, Lyon)

Traitement	Sexe	Nombre d'animaux au début de l'expérience ^a				Nombre d'animaux survivants au 31.12.68			
		P ^b	F ₁	F ₂	F ₃	P	F ₁	F ₂	F ₃
Témoins (animaux non traités)	♂	64	66	57	—	59	64	57	—
	♀	61	61	69	—	57	56	69	—
DDT 2 ppm	♂	60	68	57	—	57	66	57	—
	♀	60	53	65	—	58	51	65	—
DDT 10 ppm	♂	60	59	68	—	58	53	68	—
	♀	59	70	60	—	56	68	60	—
DDT 50 ppm	♂	60	78	68	—	55	75	68	—
	♀	60	52	60	—	57	50	60	—
DDT 250 ppm	♂	60	64	59	—	52	58	59	—
	♀	60	53	59	—	53	45	59	—
Uréthane 0,001 %	♂	48	61	63	50	46	61	62	50
	♀	40	38	39	40	36	38	38	39
Uréthane 0,01 %	♂	48	45	65	41	42	44	63	41
	♀	48	37	39	43	44	35	39	43

^a Nombre au début de l'expérience; pour les descendants, nombre d'individus au moment du sevrage.

^b Pour tous les groupes parentaux, l'expérience a commencé entre avril et juin 1968 et les parents ont été accouplés après 4 semaines de traitement.

50 et 250 ppm. En plus du groupe témoin de souris non traitées, on a deux autres groupes de souris auxquelles on administre deux doses différentes d'un cancérigène connu (uréthane) et qui servent de témoins positifs (voir tableau 3).

2) *Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milan, Italie (RA/68/HQ.2)*

Directeur des recherches: D^r B. Terracini

On utilise pour cette expérience des souris BALB/c et le DDT leur est administré à trois doses différentes: 2, 20 et 250 ppm. Outre les témoins non traités, des témoins positifs sont fournis par des souris auxquelles on administre un cancérigène chimique connu (diméthylnitrosamine) (voir tableau 4).

TABLEAU 4

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA CANCÉROGÉNÉICITÉ POTENTIELLE DU DDT
Administration de diverses concentrations de DDT ou de N-Nitrosodiméthylamine
(DMN) à des souris BALB/c
(Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milan)

Traitement	Groupes	Sexe	P		F ₁ ^a	
			Nombre d'animaux au début de l'expérience	Nombre d'animaux au 31.12.68	Nombre d'animaux sevrés	Nombre d'animaux à sevrer
Témoins (animaux non traités)	A	♂	28	24	19	24
		♀	29	29	29	
	B	♂	35	32	25	24
		♀	31	29	23	
DDT 2 ppm	A	♂	30	29	20	9
		♀	35	34	17	
	B	♂	34	29	20	26
		♀	31	31	28	
DDT 20 ppm	A	♂	28	24	17	31
		♀	32	31	17	
	B	♂	30	25	16	26
		♀	32	32	25	
DDT 250 ppm	A	♂	33	24	26	13
		♀	28	27	15	
	B	♂	29	21	12	25
		♀	40	40	13	
DMN 0,0003 %	A	♂	28	24	27	23
		♀	33	32	16	
	B	♂	20	19	9	21
		♀	31	29	11	

^a Situation au 31 décembre 1968.

3) Institut de Recherches oncologiques, Leningrad, URSS (RA/68/HQ.3)

Directeur des recherches: Dr N. P. Napalkov

Les animaux utilisés sont des rats exogames auxquels on administre trois doses différentes de DDT: 2, 10 et 50 ppm.

4) Institut d'Oncologie expérimentale et clinique, Moscou, URSS (RA/68/HQ.4)

Directeur des recherches: Professeur L. Shabad

L'expérience porte sur des souris de la souche consanguine A auxquelles on administre deux doses de DDT: 10 et 50 ppm. Selon une technique mise au point par le Professeur Shabad en 1968, on se propose ainsi de répéter l'expérience *in vitro* sur cultures d'organes qui a été décrite plus haut.

1.2 Études sur le terrain

Ces études ont pour objet de recueillir des données de base sur l'exposition au DDT et sur les quantités de cette substance emmagasinées dans les tissus de l'homme, en contrôlant les taux de DDT pendant une longue période. Des échantillons de tissus adipeux humains sont prélevés dans diverses régions du monde: à Singapour, grâce à la collaboration du Professeur K. Shanmugaratnam, Directeur du Centre régional du CIRC; au Japon, par le Professeur K. Akazaki, du Centre anticancéreux d'Aichi, à Nagoya; en Israël, au Nigéria et en Ouganda par le Professeur Wassermann, de l'École de Médecine Hadassah, de Jérusalem; et au Kenya par le Dr M. Rogoff, des Medical Research Laboratories. Les échantillons sont recueillis sur 25 individus de chaque sexe dans les six groupes d'âge suivants: mort-nés et fœtus, 0-1 an, 1-5 ans, 6-20 ans, 25-45 ans et 46-80 ans. Le groupe « mort-nés et fœtus » présente une importance toute particulière car on sait que le DDT franchit la barrière placentaire et que de grandes quantités de cette substance ont été retrouvées chez des enfants mort-nés.¹ Le National Communicable Disease Center d'Atlanta, Georgie, États-Unis (Dr W. Barthel) et le Département de Médecine du Travail de l'École de Médecine Hadassah, Jérusalem (Professeur M. Wassermann) sont chargés des analyses chimiques permettant de déterminer la teneur en DDT des tissus humains.

2. EFFETS DES FAIBLES DOSES DE PLUSIEURS CANCÉROGÈNES ASSOCIÉS; CANCÉROGENÈSE TRANSPLACENTAIRE ET PÉRINATALE

Les effets de l'exposition à de faibles doses de plusieurs cancérogènes chimiques associés présentent un intérêt considérable, car il est très rare que l'homme soit naturellement exposé à des doses comparables à celles qu'on utilise dans les études expérimentales. L'importance de la charge cancérogène totale à laquelle l'homme est exposé dans son milieu est par ailleurs très mal connue. Il y a donc lieu d'entreprendre de nouvelles études pour déterminer s'il peut y avoir synergisme lorsque de multiples facteurs cancérogènes interviennent ensemble.

¹ Wassermann, M. et al. (1967) *Pesticides Monitoring Journal*, 1, 15.

Les recherches sur les effets de l'exposition du fœtus et du nouveau-né aux cancérogènes chimiques par l'intermédiaire du placenta ou du lait ont maintenant commencé. On s'attache également à examiner quelle peut être l'influence de l'exposition prénatale et périnatale aux cancérogènes chimiques sur la sensibilité ultérieure de l'individu aux mêmes cancérogènes ou à des cancérogènes différents. L'expérience en cours comporte l'administration à des souris de méthylcholanthrène, seul ou associé à de la diéthylnitrosamine.

2.1 *Département de Biochimie, Institut national des Sciences appliquées, Lyon (RA/68/011)*

Directeur des recherches: Professeur H. Pacheco

Une étude est en cours afin d'évaluer la quantité de cancérogènes chimiques qui peut atteindre le fœtus à travers la barrière placentaire ou le nouveau-né par l'intermédiaire du lait maternel. Entreprise en collaboration avec le Professeur Pacheco, cette étude devrait par la suite s'étendre aux effets des inducteurs d'enzymes chez le fœtus et le nouveau-né du point de vue de leur sensibilité ultérieure à un cancérogène donné.

3. RECHERCHE D'INDICES RÉVÉLATEURS D'UNE EXPOSITION ANTÉRIEURE AUX CANCÉROGÈNES

3.1 *Département de Biologie expérimentale, Institut des Sciences Weizmann, Rehovoth, Israël (RA/67/004)*

Directeur des recherches: D^r S. Mirvish

Cette enquête a pour but de déterminer si les modifications métaboliques provoquées par les cancérogènes chimiques peuvent permettre de déceler une exposition antérieure dans des populations humaines. L'objectif final est d'élaborer des méthodes pratiques pour des enquêtes sur l'exposition humaine aux cancérogènes. Les recherches préliminaires ont porté principalement sur le métabolisme de la diméthylnitrosamine et de la diéthylnitrosamine chez l'animal d'expérience. La radioactivité totale des protéines et des acides nucléiques du foie a été évaluée après injection de ³H-diméthylnitrosamine et de ³H-diéthylnitrosamine. On a constaté que, parmi d'autres purines marquées, les ³H-7-méthylpurines étaient excrétées non seulement après injection de diméthylnitrosamine tritiée mais aussi après injection de ³H-diéthylnitrosamine. L'influence de divers médicaments et de divers états pathologiques sur l'incorporation du matériel radioactif a également été étudiée. On s'emploie actuellement à rechercher les purines dans les urines humaines et des prélèvements sont effectués à cet effet en Israël dans plusieurs groupes de sujets originaires de pays différents. Selon les résultats préliminaires, les taux d'excrétion des purines sont assez analogues dans différents groupes de population.

4. NORMALISATION DES MÉTHODES D'ANALYSE UTILISÉES POUR LA DÉTECTION DES CANCÉROGÈNES CHIMIQUES DANS LE MILIEU

En collaboration avec le service d'Analyse des facteurs cancérigènes du milieu, le service des Cancérigènes chimiques encourage la normalisation des méthodes d'analyse employées pour la détection des cancérigènes dans le milieu.

5. ÉTUDES SUR LE SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL

Consultant: D^r G. O'Connor

Des études expérimentales sont en cours pour élucider les effets de la stimulation du système réticulo-endothélial sur la distribution et l'incidence des tumeurs spontanées ou induites.

On examine actuellement l'influence que peut avoir l'infection à *Plasmodium berghei* (forme de paludisme expérimental) sur les tumeurs spontanées ou induites. Les recherches ont porté sur la mortalité, la température, la parasitémie, le taux d'hémoglobine, la numération leucocytaire, le poids du foie et de la rate, les taux de gamma-globulines et la clearance du carbone. Les divers tissus ont fait l'objet d'un examen histologique. On étudie également chez la souris les effets d'une infection unique ou répétée à *Plasmodium berghei* sur des tumeurs spontanées ou expérimentales. Les agents cancérigènes utilisés sont à l'heure actuelle le virus de Rauscher et un produit chimique, l'uréthane.

5.1 *Institut de Biochimie, Université de Lausanne, Suisse (RA/67/006)*

Directeur des recherches: Professeur H. Isliker

L'Institut de Biochimie étudie les effets de la stimulation du système réticulo-endothélial sur la réponse immunitaire cellulaire et humorale et sur l'apparition spontanée de tumeurs chez la souris.

6. ÉTUDE COLLECTIVE EN VUE DE L'ÉVALUATION D'UNE ÉPREUVE SÉROLOGIQUE POUR LE DÉPISTAGE DU CANCER DU FOIE (Fig. 12)

Directeurs des recherches et centres collaborateurs:

D^r J. Uriel: Laboratoire de Chimie des Protéines, Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer, Villejuif, France

D^r G. Abelev: Laboratoire d'Immunochimie tumorale, Département de Virologie et d'Immunologie des Tumeurs, Institut Gamaleya d'Épidémiologie et de Microbiologie, Moscou, URSS

D^r J. S. Tatarinov: Institut médical, Astrakhan, URSS

D^r C. A. Linsell: Laboratoire du Centre régional du CIRC, Nairobi, Kenya

Professeur M. Hutt: Département de Pathologie, Makerere Medical College, Kampala, Ouganda

D^r P. Brisbois: Département de Médecine, Université de Kinshasa, République démocratique du Congo

Professeur G. Edington: Department of Pathology, Ibadan University Medical College Ibadan, Nigéria

Professeur R. Masseyeff et Professeur C. Quenum: Faculté de Médecine, Université de Dakar, Sénégal

Professeur K. Shanmugaratnam: Department of Pathology, University Medical School, Singapour

Professeur G. Bras: Department of Pathology, University of the West Indies, Kingston, Jamaïque

D^r M. Rives: Faculté de Médecine, Abidjan, Service des Grandes Endémies, Côte-d'Ivoire

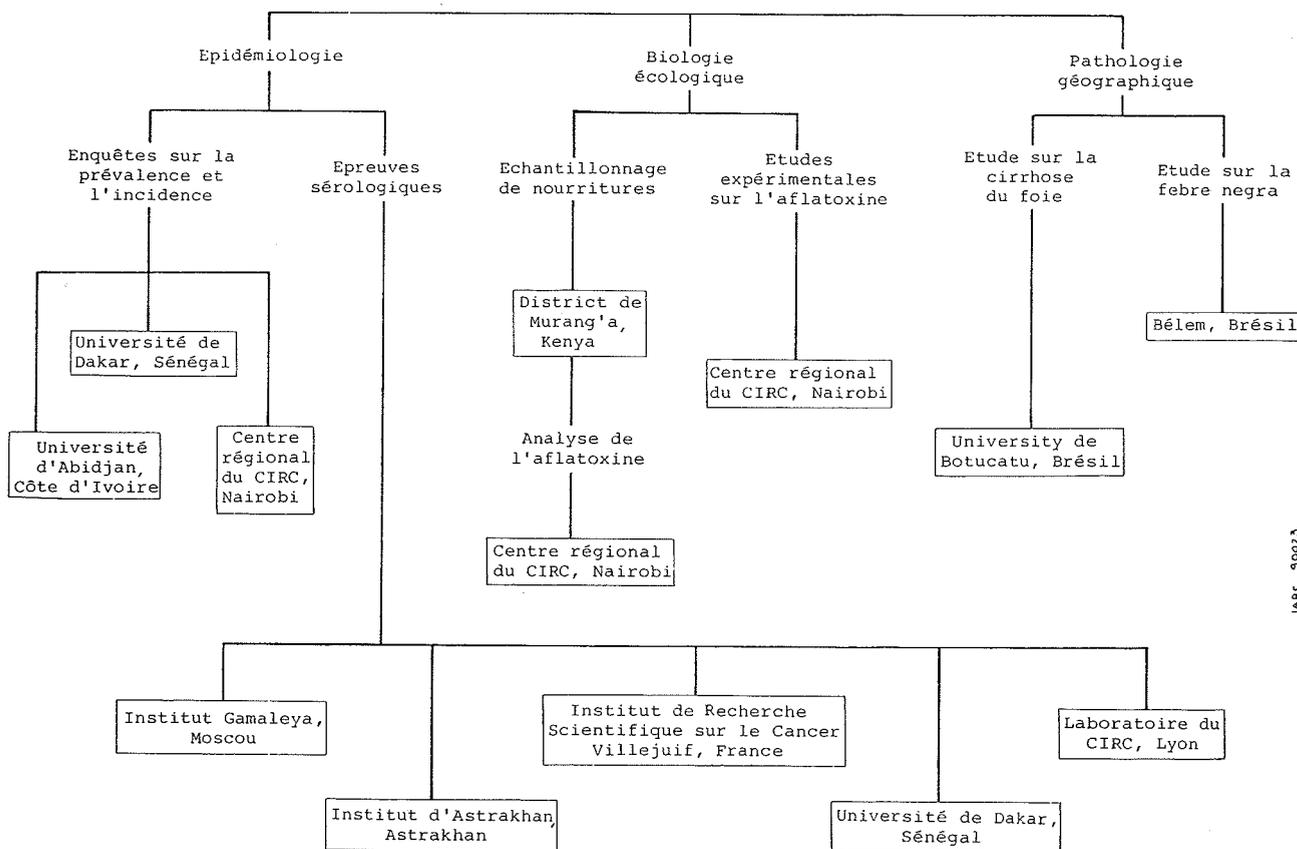


Fig. 12. Etude sur le cancer du foie.

L'initiative de ces études est due au D^r G. O'Connor qui, après avoir quitté le Centre en juin 1968, est maintenant consultant du CIRC.

Il est établi que des protéines embryonnaires réapparaissent dans le sérum d'animaux de laboratoire porteurs d'hépatomes transplantés ou primitifs et dans celui de malades atteints d'un cancer primitif du foie. Cette découverte a ouvert la voie à de nombreuses investigations qui sont effectuées ou patronnées par le Centre. L'objectif était tout d'abord de confirmer la spécificité de l'épreuve de l' α_f -globuline. Les recherches se sont ensuite orientées vers la détermination des possibilités d'utilisation de cette épreuve pour le dépistage précoce du cancer primitif du foie.

6.1 *Buts de l'étude*

L'étude a pour but de déterminer l'utilité de l'épreuve de l' α_f -globuline pour le diagnostic du cancer primitif du foie, ainsi que sa valeur éventuelle en tant qu'instrument d'investigation épidémiologique.

Elle vise plus spécialement à :

- a) déterminer la spécificité et la sensibilité de l'épreuve;
- b) comparer cette spécificité et cette sensibilité entre régions différentes des points de vue écologique et ethnique;
- c) déterminer la reproductibilité des résultats dans différents laboratoires;
- d) rechercher les corrélations qui peuvent exister entre les résultats et certains paramètres cliniques, chimiques et morphologiques.

6.2 *Résultats*

Des échantillons de sérums ont été recueillis par sept centres collaborateurs; les données cliniques, biochimiques et histologiques correspondantes ont été enregistrées pour chaque malade.

Trois centres ont recherché la présence d' α_f -globuline dans des fractions de chaque échantillon. Les résultats obtenus et les fiches de renseignements ont été adressés, pour mise en tableaux et analyse, au fonctionnaire du Centre responsable du projet.

6.3 *Conclusions préliminaires*

L'étude a porté sur 800 malades environ, dont plus de 200 cas de cancer primitif du foie. Le tableau 5 résume les résultats des examens préliminaires. Les échantillons reçus de Singapour n'avaient pas encore été analysés lorsque le présent rapport a été rédigé.

Les données obtenues font apparaître :

- a) des variations considérables de la sensibilité de l'épreuve selon les régions géographiques (la différence entre les pourcentages d'épreuves positives enregistrés en Afrique

TABLEAU 5

L'ÉPREUVE DE L' α -GLOBULINE FŒTALE: RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

Centre de collecte	Nombre d'échantillons	Hépatomes	Echantillons sérologiquement positifs	Echantillons faussement positifs
1. Nairobi	113	28	13 (46 %)	0
2. Kampala	118	14	4 (30 %)	1
3. Kinshasa	96	30	23 (77 %)	3
4. Ibadan	43	18	10 (55 %)	1
5. Dakar	198	111	73 (70 %)	11
6. Kingston	98	5	3 (60 %)	3
Total	666	206	126 (60 %)	

orientale et en Afrique occidentale chez les malades atteints de cancer du foie est significative);

b) une très haute spécificité de l'épreuve, à en juger par le faible nombre de résultats faussement positifs;

c) un haut degré de reproductibilité des résultats dans différents laboratoires.

Les travaux en cours et qui devront être achevés avant que puissent être formulées des conclusions sont les suivants:

a) répétition des épreuves et observation suivie des sujets classés faussement positifs, faussement négatifs ou pour lesquels les résultats des divers centres ont été divergents;

b) examen histologique de tout le matériel disponible;

c) corrélation entre les résultats et les données cliniques, biologiques et morphologiques; analyse statistique.

6.4 Études envisagées

On se propose d'organiser en juillet 1969 une réunion des directeurs de recherches, espérant alors disposer d'un assez grand nombre de résultats pour répondre aux objectifs essentiels de l'étude. On compte aussi sur ces résultats pour être en mesure de formuler des recommandations dont les grandes lignes sont indiquées ci-après:

a) études visant à corroborer les différences observées entre l'Afrique orientale et l'Afrique occidentale quant au pourcentage d'épreuves positives chez les malades atteints de cancer du foie;

b) études visant à établir une corrélation entre ces différences et des facteurs étiologiques ou peut-être même morphologiques;

c) études sur le délai d'apparition de l' α_f -globuline dans des groupes de population fortement exposés;

d) étude de l' α_f -globuline en fonction d'autres globulines fœtales et d'états pathologiques déterminés.

Vingt mille individus seront examinés et le sérum de chacun d'eux sera analysé tous les trois mois pendant une période de deux ans. Une partie de ce sérum sera conservée sous forme congelée et pourra être utilisée pour de nouvelles investigations.

La création d'un centre international de référence pour la normalisation de l'épreuve de l' α_1 -globuline est envisagée.

7. REGISTRE DES CANCÉROGÈNES

Le service étudie actuellement les moyens de créer un registre de toutes les substances dont on a étudié la cancérogénicité potentielle. Une réunion préliminaire sur ce sujet s'est tenue à Genève, en décembre 1968, conformément à la recommandation formulée par le Conseil scientifique du CIRC en 1968. La question avait également été examinée à la réunion mixte CIRC/UICC qui a eu lieu en novembre 1968. La nécessité de créer un tel registre et de donner la priorité à ce projet a été unanimement reconnue; c'est de la possibilité de trouver les crédits nécessaires que dépend la réalisation. Comme la réunion préliminaire tenue en décembre 1968 l'a souligné, le registre devrait être conçu sous la forme d'un recueil de données et d'une publication annuelle. Les données devraient être enregistrées dans un ordinateur d'où elles seraient aisément extractibles.

8. CENTRE INTERNATIONAL DE RÉFÉRENCE DU CIRC POUR LA FOURNITURE D'ANIMAUX PORTEURS DE TUMEURS, INSTITUT DU CANCER DES PAYS-BAS, AMSTERDAM, PAYS-BAS (RA/67/019)

Directeur des recherches: Professeur O. Mühlbock

En 1968, le Centre a fourni 2599 souris porteuses de tumeurs, ainsi que 8282 souris et 420 rats en bonne santé à des instituts d'Allemagne, d'Autriche, de Belgique, de France, de Grèce, d'Iran, d'Italie, du Japon, de Norvège, de Roumanie, du Royaume-Uni, de Suisse et d'URSS.

6. SERVICE DE L'ENSEIGNEMENT ET DES BOURSES D'ÉTUDES

Personnel : D^r W. DAVIS (Chef du service)
M^{me} S. RUBIN

Personnel de secrétariat : 1

1. INTRODUCTION

Depuis sa création, le Centre s'est efforcé de contribuer à améliorer le niveau des recherches cancérologiques tant cliniques qu'expérimentales en octroyant des bourses de longue durée pour la formation de chercheurs et des bourses de voyage de brève durée.

Les premières de ces bourses, attribuées pour une période d'un ou deux ans, sont principalement destinées aux jeunes spécialistes des recherches cancérologiques qui possèdent une certaine expérience des travaux postérieurs à l'obtention du doctorat. La condition essentielle est que le bénéficiaire accepte de se rendre dans un laboratoire déterminé d'un autre pays pour la durée du stage. Ces bourses sont attribuées à des candidats de toutes nationalités et le stage peut avoir lieu dans n'importe quel pays.

Quant aux bourses de voyage, elles sont généralement octroyées à des chercheurs plus confirmés; elles leur permettent de se rendre dans des laboratoires étrangers pendant une période maximum de trois mois. Ces visites ont pour objet des consultations entre chercheurs, la préparation de recherches en collaboration, l'étude et la normalisation de techniques nouvelles. Comme les bourses pour la formation de chercheurs, les bourses de voyage peuvent être attribuées pour des recherches cancérologiques tant cliniques qu'expérimentales.

Les candidats à ces deux catégories de bourses adressent leur demande directement au Centre, après avoir obtenu l'approbation du directeur de l'institution dont ils relèvent. Ils sont tous interviewés, généralement dans leur propre laboratoire, et les candidatures sont examinées par le Comité de sélection des boursiers qui se réunit chaque année à Lyon. Ce comité classe les candidats par ordre de mérite mais le nombre des attributions dépend finalement des crédits disponibles. Le Comité de sélection des boursiers est composé de cinq experts, représentant des disciplines différentes et invités à siéger pour une période de deux ans, et de trois fonctionnaires du Centre. Les cinq experts sont actuellement les suivants:

Professeur W. U. Gardner (Anatomie) ¹
D^r N. P. Napalkov (Cancérogenèse expérimentale)
Professeur N. F. Stanley (Virologie)
Professeur U. Veronesi (Recherche clinique)
Professeur G. Wagner (Biostatistique)

Depuis la mise en œuvre du programme à la fin de 1966, 74 bourses pour la formation de chercheurs et 106 bourses de voyage ont été attribuées.

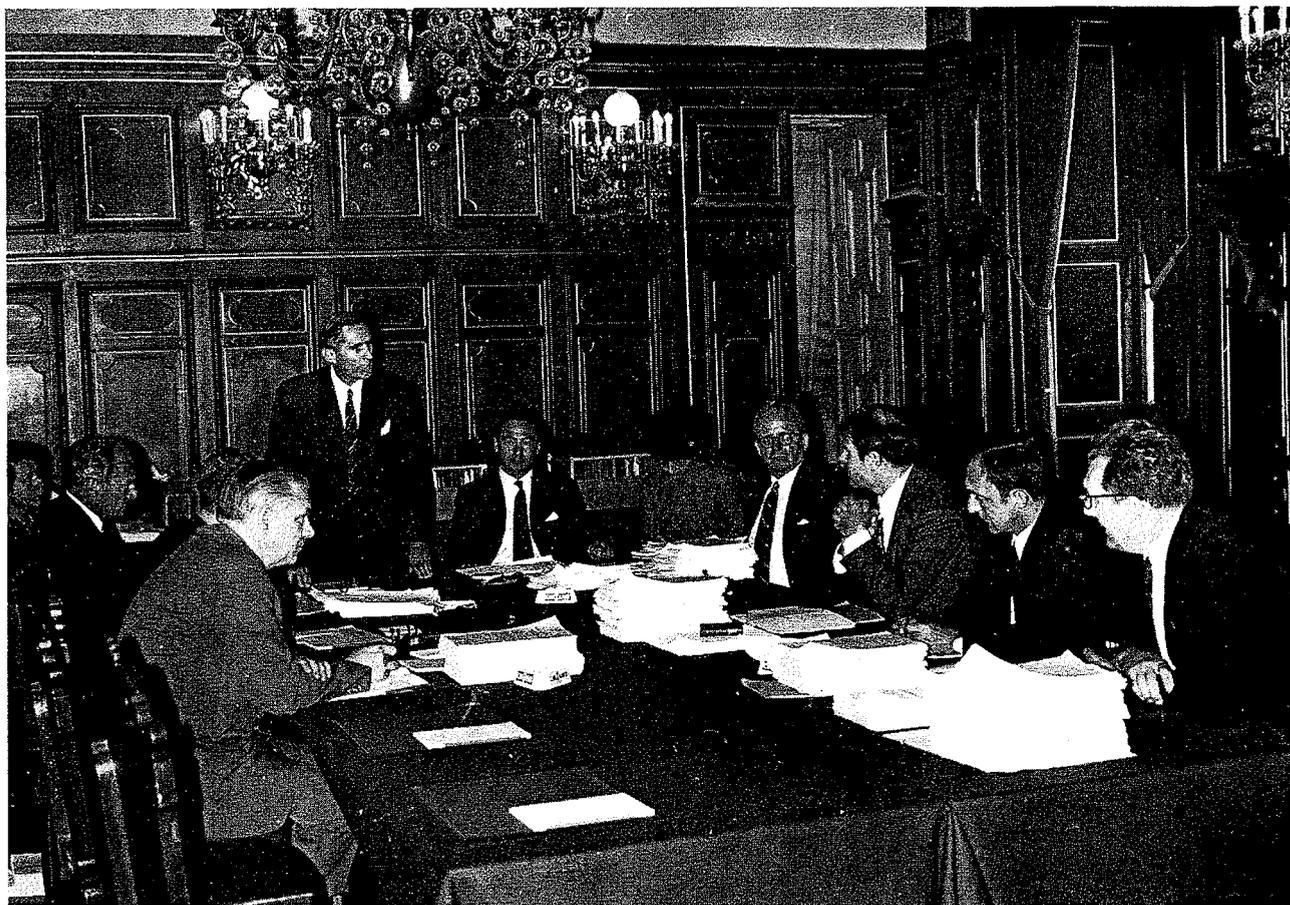


Fig. 13. Le Directeur du Centre ouvrant une session du Comité de sélection des boursiers dans une salle obligeamment prêtée par le Maire de Lyon.

2. BOURSES

Soixante-dix-neuf candidatures à des bourses de voyage ont été examinées en février, avril et juillet 1968. Après que le Comité de sélection des boursiers eut été consulté par

¹ Le Professeur Gardner assure également la liaison avec le Programme international de bourses Eleanor Roosevelt de l'American Cancer Society, programme administré par l'UICC.

correspondance, le Centre a attribué 39 bourses. En outre, 2 autres bourses de voyage ont été octroyées à des chercheurs qui avaient suivi le cours sur la biostatistique et l'épidémiologie dans la recherche sur le cancer.

Le Comité de sélection des boursiers s'est réuni à Lyon (Fig. 13) en octobre 1968 pour examiner 68 candidatures à des bourses pour la formation de chercheurs et 28 demandes de bourses de voyage. Le Centre a pu attribuer 25 bourses pour la formation de chercheurs, dont 8 pour une durée de 2 ans, sous réserve que le programme d'études du boursier se déroule de manière satisfaisante.

Le Comité de sélection des bourses d'études et de recherche de l'OMS a accepté d'examiner 15 des candidatures à des bourses de voyage déjà retenues par le Comité de sélection des boursiers du CIRC et l'Organisation a octroyé sur ses crédits six bourses. Les 9 autres bourses ont été financées par le Centre.

Le nombre des bourses de voyage attribuées en 1968 s'élève donc à 50; il faut y ajouter les 6 bourses accordées par l'OMS. Ainsi, le total dépasse légèrement la moitié du nombre des candidatures reçues qui était de 109.

Le Comité de sélection des boursiers a constaté avec satisfaction la haute qualité générale des candidats, ce qui a rendu d'autant plus difficile la sélection. Comme le montre le tableau 6, le nombre des candidatures s'est nettement accru en 1968; l'augmentation est

TABLEAU 6
BOURSES: DEMANDES REÇUES, BOURSES ACCORDÉES, COÛT

<i>Bourses pour la formation de chercheurs</i>			
	1966	1967	1968
Demandes reçues	41	51	68
Bourses accordées	22	27	25
Bourses ayant pris effet	20	27	—
Coût	\$ 209 436	\$ 290 672	\$ 186 129
Coût annuel moyen d'une bourse	\$ 7 480	\$ 8 074	\$ 7 755
<i>Bourses de voyage</i>			
	1966	1967	1968
Demandes reçues	32	73	109
Bourses accordées	16	40	56 ^a
Bourses ayant pris effet	16	37	—
Coût	\$ 43 570	\$ 63 760	\$ 81 378 ^b
Coût annuel moyen d'une bourse	\$ 2 723	\$ 1 723	\$ 1 850

^a Sur ce nombre, six ont été accordées par l'OMS.

^b Coût de 44 bourses seulement.

TABLEAU 7
RÉPARTITION DES BOURSES PAR DISCIPLINE
SCIENTIFIQUE

<i>Bourses pour la Formation de Chercheurs</i>		<i>Bourses de Voyage</i>	
Biologie cellulaire	8	Biologie cellulaire	11
Biochimie	7	Biochimie	10
Virologie	6	Virologie	15
Biologie moléculaire	2	Biologie moléculaire	4
Épidémiologie	3	Épidémiologie	6
Radiobiologie	2	Recherche clinique	3
		Anatomie pathologique	7

de 33,3 % dans le cas des bourses pour la formation de chercheurs, et de 50 % dans celui des bourses de voyage.

Le tableau 7 indique la répartition, par discipline scientifique, des candidats retenus.

En 1968, 14 bénéficiaires de bourses accordées en 1966 et mises en œuvre en 1967 ont achevé leur stage; ils ont maintenant regagné leurs laboratoires respectifs. Dans tous les



Fig. 14. Participants et conférenciers lors du premier cours du CIRC sur la biostatistique et l'épidémiologie dans la recherche sur le cancer. Au centre du groupe, M. Louis Pradel, Maire de Lyon. (Photographie aimablement communiquée par Lyon Reportage.)

cas, il est demandé à l'intéressé de présenter un rapport sur les travaux effectués. Les études dont il est fait état dans ces rapports sont généralement de bonne qualité. Les boursiers se sont déclarés uniformément satisfaits des moyens de formation mis à leur disposition dans les laboratoires d'accueil et les directeurs de ces laboratoires ont été contents de leurs stagiaires.

Parmi les nombreux et intéressants rapports reçus par le service, on peut citer les suivants: une étude détaillée du processus de cancérisation chez la souris poursuivie au moyen de plusieurs cancérogènes, à savoir des dérivés de l'acide xanthurénique et l'*o*-aminoazotoluène; une étude des effets des rayons laser sur des lignées de cellules tumorales; des travaux sur l'ultrastructure du moustique de la fièvre jaune (vecteur possible du virus du fibrome de Shope); une étude de la surface cellulaire et de la structure intracellulaire par des techniques perfectionnées de cytochimie électronique et d'autoradiographie électronique.

Un boursier qui, en stage, a été initié aux techniques épidémiologiques organise présentement un registre du cancer à Lima, Pérou.

Les titres des publications des boursiers sont indiqués à la suite de la liste des publications du personnel du Centre (annexe 7).

3. LA BIOSTATISTIQUE ET L'ÉPIDÉMIOLOGIE DANS LA RECHERCHE SUR LE CANCER

Le premier cours organisé par le Centre a eu lieu à Lyon du 24 juin au 5 juillet 1968. Le service d'Épidémiologie, le service de Biostatistique et plusieurs membres du personnel de l'OMS ont collaboré à l'organisation et à l'enseignement. Cinquante-six demandes de participation ont été reçues. Vingt-trois des candidats ont bénéficié d'un soutien total du Centre et deux d'un appui. En outre, cinq candidats qui n'avaient sollicité aucune aide ont été invités à suivre gratuitement le cours. Les 30 candidats retenus ont assisté à des conférences et participé à des séances de travaux pratiques pendant dix jours ouvrables (Fig. 14).

Pour dispenser l'enseignement, le Centre a pu s'assurer la précieuse collaboration de plusieurs experts n'appartenant pas au personnel du CIRC, ni de l'OMS: le Dr W. R. S. Doll, le Dr P. J. Lawther, le Dr T. Mork, le Professeur D. D. Reid et le Professeur G. T. Stewart.

Le Centre tient en outre à exprimer toute sa gratitude à la Société Olivetti de Lyon, qui lui a généreusement prêté trente calculatrices de table (Fig. 15).

4. TECHNIQUES D'UTILISATION DES ANIMAUX D'EXPÉRIENCE DANS LA RECHERCHE CANCÉROLOGIQUE

Le deuxième cours organisé par le Centre aura lieu à Amsterdam du 12 au 23 mai 1969. Le directeur en sera le Professeur O. Mühlbock, de l'Institut du Cancer des Pays-Bas.



Fig. 15. Participants au premier cours du CIRC s'initiant à l'emploi de calculatrices de table pour résoudre certains problèmes statistiques. (Photographie aimablement communiquée par Lyon Reportage.)

De nombreux conférenciers ont été invités, dont 6 sont attachés à des instituts de recherche cancérologique situés hors des Pays-Bas. Comme il est prévu d'offrir aux participants d'amples possibilités de travaux pratiques, plusieurs membres du personnel de l'Institut du Cancer des Pays-Bas feront non seulement des cours mais aussi des démonstrations. Collaboreront également à l'enseignement 6 conférenciers venus d'autres instituts des Pays-Bas.

5. UTILISATION DES TECHNIQUES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DANS LA RECHERCHE SUR LE CANCER

Des entretiens préliminaires ont déjà eu lieu avec le Professeur Daniel Schwartz (Unité de Recherches statistiques, Villejuif, France) en vue d'un cours qui sera donné en français, au début de 1970, sur l'utilisation des techniques épidémiologiques dans la recherche sur le cancer.

6. COMITÉ DE COORDINATION DES RECHERCHES SUR LES TUMEURS HUMAINES

Outre ses responsabilités à la tête du service de l'Enseignement et des Bourses d'Études, le D^r Davis a pu continuer d'exercer les fonctions de Secrétaire du Comité de Coordination des Recherches sur les Tumeurs humaines, poste qu'il occupe depuis la création du Comité en 1961. Les activités de ce Comité, qui est patronné par l'UICC, sont manifestement liées au programme général de recherches du Centre.

Le but du Comité est de réunir les chercheurs cliniciens et les spécialistes des recherches expérimentales sur les tumeurs humaines, afin d'encourager l'exécution de projets en collaboration dans ce domaine difficile.

Sous l'égide du Comité ont été constitués plusieurs groupes chargés d'étudier les questions suivantes: prolifération cellulaire, culture de tissus et d'organes, cancérogenèse humaine, cytogénétique, biologie cellulaire.

Deux colloques internationaux sur la « Caractérisation biologique des tumeurs humaines » ont été tenus, l'un à l'Abbaye de Royaumont, près de Paris (mai 1965), l'autre à l'Accademia Nazionale dei Lincei, à Rome (avril 1967). Un troisième consacré au même sujet a eu lieu en avril 1969 dans les locaux du Consejo Superior de Investigaciones Científicas, à Madrid, Espagne.

7. SERVICE ADMINISTRATIF ET FINANCIER

Personnel : M. A. G. B. SUTHERLAND (Chef du service)
M. Y. POLLET (Services de traduction)

Personnel de secrétariat : 11

1. INTRODUCTION

Le service assure toutes les prestations requises pour les programmes scientifiques en matière de finances, de voyages et de fournitures; de plus, il est chargé de l'administration intérieure et du recrutement du personnel. Il entretient des relations avec le Gouvernement français et la Municipalité de Lyon, en accordant une attention particulière aux questions juridiques. Le personnel des services de traduction, de l'enregistrement et des archives ainsi que les chauffeurs et messagers relèvent du Service administratif et financier.

Le service est directement responsable de la préparation des sessions du Conseil de Direction et du Conseil scientifique. A l'heure actuelle, il assume également la plupart des tâches découlant de la construction du nouveau bâtiment du Centre.

Le volume de travail auquel le Service administratif et financier doit faire face est devenu tel qu'il sera bientôt nécessaire de revoir en détail les dotations en personnel. Tout a été mis en œuvre pour restreindre les frais généraux et, chaque fois que c'était possible, on a eu recours à du matériel et à des méthodes de travail modernes conçus pour exiger un personnel peu nombreux.

2. LOCAUX PERMANENTS DU CENTRE

Au cours de l'année écoulée, les plans du nouveau bâtiment ont été définitivement mis au point et approuvés (Fig. 16). Les travaux de construction doivent commencer en 1969. Les retards de 1968 ont été dus aux modifications apportées dans la législation française aux règlements de sécurité applicables aux bâtiments élevés. Ces modifications ont exigé la refonte complète des projets initiaux et l'élaboration de nouveaux plans. Le coût de la construction sera pris en charge conjointement par le Gouvernement français, le Département du Rhône et la Ville de Lyon.

Le Centre a été honoré de l'intérêt particulier dont a témoigné le Président de la République française pour le futur bâtiment lors de sa visite à Lyon, le 24 mars 1968. Le

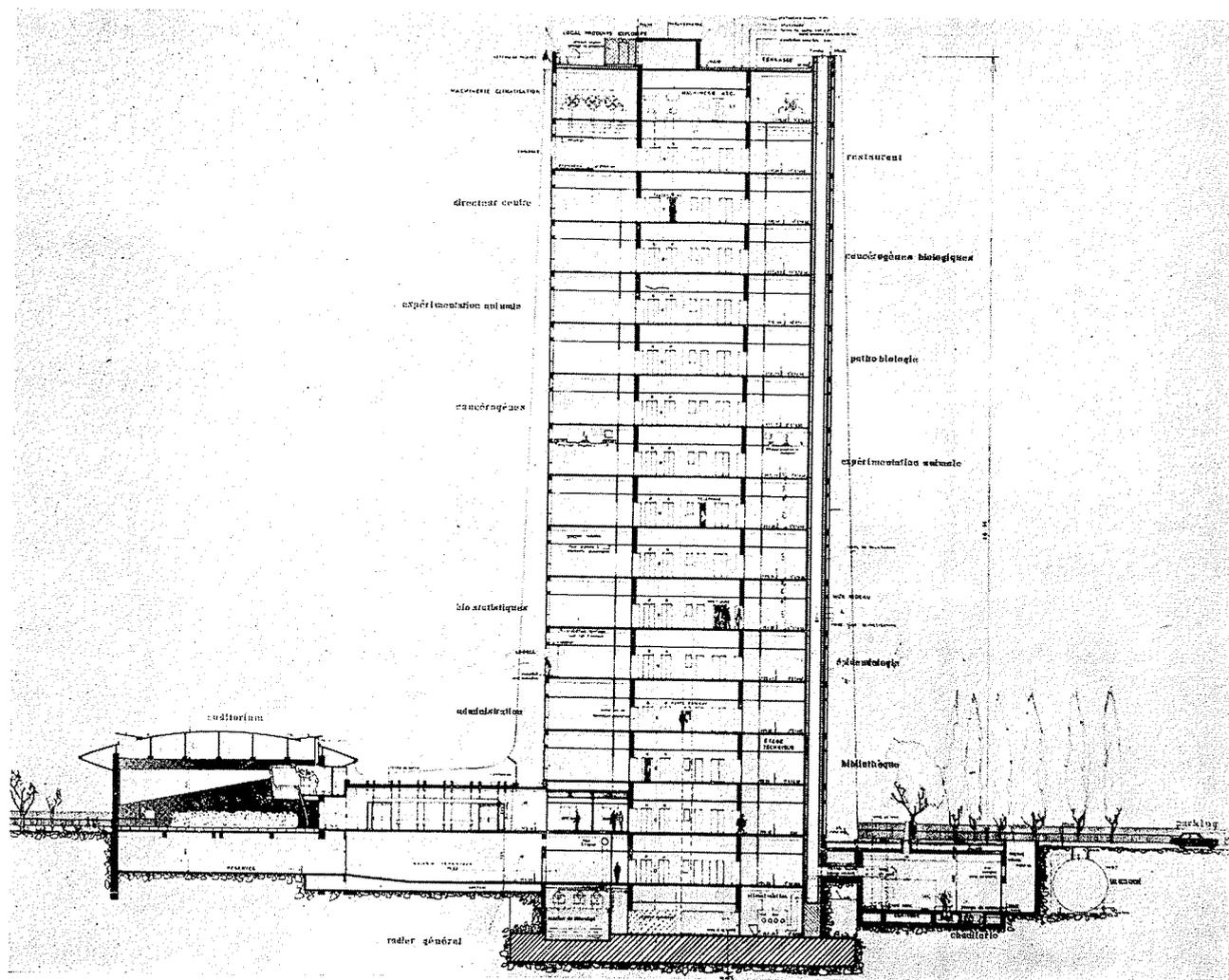


Fig. 16. Coupe verticale du futur bâtiment du Centre international de Recherche sur le Cancer, Lyon.

Président a examiné la maquette du nouvel édifice en présence des représentants des États participants et du Directeur général de l'O.M.S.

Le bâtiment comportera 14 étages et un sous-sol à deux niveaux. Le Centre disposera ainsi de locaux administratifs, d'une bibliothèque, de laboratoires — avec des secteurs pour l'expérimentation sur l'animal — d'un restaurant avec cafétéria et d'un auditorium (Fig. 17). Dans toute la mesure du possible, l'édifice a été conçu selon le système du module qui assure une extrême souplesse et permet d'adapter les surfaces utiles à tel ou tel emploi avec un minimum de dépenses et de pertes de temps. Il a été décidé de renoncer aux cloisons amovibles pour les corridors et murs intérieurs, en raison des frais supplémentaires qui en résulteraient et parce que ces cloisons insonorisent moins bien que les légères séparations en moellons de béton creux préfabriqués. Les canalisations et lignes de service seront logées dans un faux plafond.

La tour principale de 14 étages comprendra une partie centrale qui abritera les ascenseurs, un monte-charge pour les marchandises, un monte-charge pour les animaux, un petit monte-charge pour les documents ainsi que les escaliers, toilettes et petits locaux de

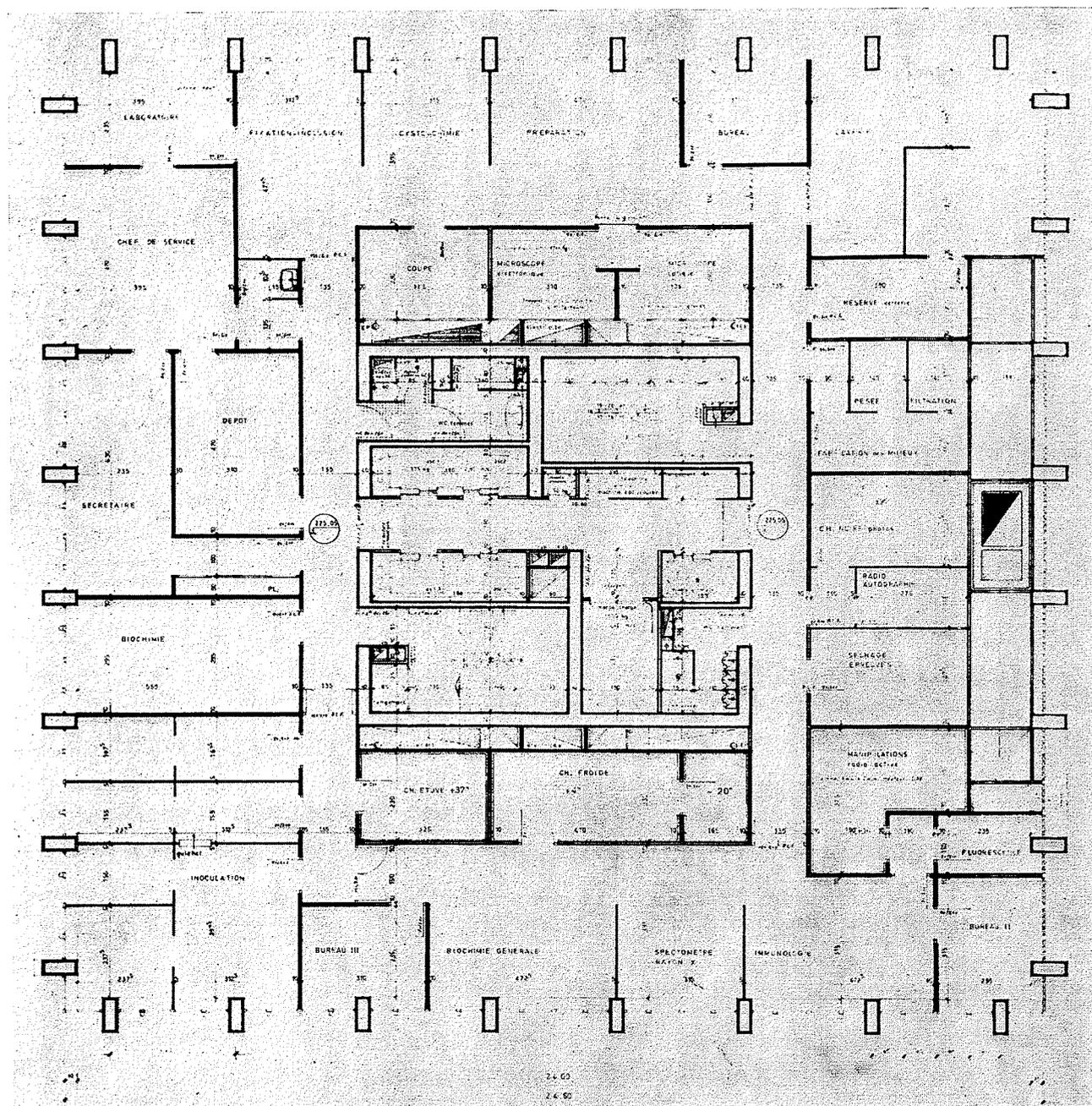


Fig. 17. Plan d'étage type du futur bâtiment. Les cloisons peuvent être enlevées pour adapter les locaux aux besoins éventuels.

service ou magasins. Sur les quatre côtés du bâtiment, cette partie centrale sera entourée des surfaces utiles qui, en raison de la souplesse des plans et de la conception, pourront être occupées par des laboratoires ou des bureaux. Aux sous-sols seront aménagées les diverses machineries, et se trouveront les secteurs de stockage et les quais de déchargement et de chargement. Les animaux pourront passer directement des quais de déchargement au monte-charge.

L'auditorium sera un bâtiment polyvalent équipé pour l'interprétation simultanée en cinq langues, avec en plus une cabine d'enregistrement. Son mobilier sera démontable;

les éléments pourront être transportés dans une réserve par un ascenseur. L'auditorium sera donc utilisable pour les sessions des Conseils et pour d'autres réunions, conférences, réceptions officielles ou projections cinématographiques. Lorsque le Centre n'en aura pas besoin, il sera mis à la disposition d'organisations internationales, de la Faculté de Médecine et d'autres instituts ou organismes scientifiques de Lyon.

Il y a lieu d'espérer que le Centre trouvera dans le bâtiment les installations et l'atmosphère dont il a besoin pour fonctionner avec efficacité et qu'il disposera de locaux non seulement pour son personnel mais aussi pour des spécialistes et chercheurs venus de l'extérieur y faire des travaux de courte durée. Un local climatisé est prévu pour l'installation ultérieure d'un ordinateur ou d'un système de liaison avec l'ordinateur 360/40 du Siège de l'OMS, à Genève. Une salle spéciale est également réservée pour un microscope électronique; une extrême souplesse sera maintenue dans l'agencement des laboratoires afin de pouvoir opérer les modifications requises. Dans un premier temps, deux étages seront laissés complètement dégarnis, sans séparations intérieures, de manière à permettre une adaptation aux besoins futurs et à l'évolution du programme du Centre.

3. ÉTUDE D'UN SYSTÈME DE MICROFICHES

A la demande du Directeur, l'OMS a procédé à une étude en vue de la mise en application par le Centre d'une technique de microfiches; elle a soumis un rapport d'enquête de gestion ainsi qu'un organigramme du système proposé. Le Centre s'est mis immédiatement en devoir d'acheter le matériel recommandé — un appareil de photographie spécial, des dispositifs de lecture et une tireuse de photocopies. Ce système, qui entrera en service au cours de la première moitié de l'année 1969, est conçu en vue d'une exploitation plus raffinée des microfiches dans le nouveau bâtiment. L'incorporation de cette installation à un système de communication interne en circuit fermé est envisagée.

4. TÉLÉCONFÉRENCES

Les conférences traditionnelles qui réunissent des chercheurs venus de diverses régions du monde sont coûteuses et prennent beaucoup de temps. En outre, bien des chercheurs sont trop occupés pour pouvoir quitter leur laboratoire. Dans certains pays, aux États-Unis en particulier, on a recours à un procédé extrêmement commode qui consiste à organiser des téléconférences sur des lignes téléphoniques nationales et internationales. Il n'est guère douteux que dans l'avenir ces téléconférences feront partie intégrante de la vie scientifique internationale. Afin que le personnel du Centre et des centres, instituts et laboratoires du monde entier qui collaborent avec lui puissent profiter de cette innovation, des organismes expérimentés en la matière ont été consultés sur les possibilités d'adoption d'un tel système par le Centre. On espère que les premiers essais auront lieu dans le courant de 1969.

8. CENTRE RÉGIONAL DU CIRC, NAIROBI

D^r C. A. LINSELL (Directeur)

M. F. G. PEERS (Consultant — au titre de l'accord de recherche RA/68/006 conclu avec le Tropical Products Institute de Londres)

Autre personnel : 8

1. INTRODUCTION

Le centre régional de Nairobi a été créé en 1967 pour mettre en œuvre et superviser les programmes du Centre en Afrique orientale et centrale. Son personnel bénéficie du soutien du Centre. Le centre régional entretient également d'étroites relations avec les instituts de recherche locaux, dont quelques-uns collaborent à des programmes d'intérêt commun. Les programmes actuels sont pour la plupart de courte durée et leurs objectifs sont limités. Mais on se propose de développer les activités du centre régional dans le cadre des études écologiques à long terme entreprises par le Centre. Le Gouvernement du Kenya a très utilement contribué au développement du centre régional de Nairobi.

2. ÉTUDE SUR L'AFLATOXINE (District de Murang'a)

L'une des principales activités du centre régional a consisté à organiser un programme de recherches sur le cancer primitif du foie en Afrique et, notamment, sur le rôle de l'aflatoxine dans le régime alimentaire. Ce programme, qui a été entrepris par le D^r G. O'Connor, est actuellement placé sous la responsabilité du Directeur du centre régional.

2.1 *Fondements du programme*

Il est apparu que le cancer primitif du foie et le rapport éventuel entre cette tumeur et l'ingestion d'aflatoxine pourraient constituer un sujet d'étude pour le Centre, car :

a) la fréquence du cancer du foie accuse des différences géographiques très marquées qui sont incontestablement liées à des facteurs écologiques ;

b) il est notoire qu'en conditions expérimentales, les mycotoxines sont de puissants agents hépatotoxiques et hépatocancérogènes ;

c) des preuves indirectes semblent indiquer l'existence d'une corrélation entre le cancer primitif du foie et l'exposition aux mycotoxines. La confirmation de cette corrélation aurait de graves répercussions sur les programmes actuels de santé publique et de nutrition ainsi que sur la vie économique de certaines régions.

2.2 *Justifications de l'étude sur le terrain*

Les premières impressions donnaient à penser que si le cancer primitif du foie existe bien en Afrique orientale, les taux de fréquence y sont cependant bien inférieurs à ceux qu'on observe au Mozambique et au Sénégal. Il semble très improbable qu'on puisse circonscrire en Afrique orientale des régions où l'incidence de la maladie accuse des variations sensibles et statistiquement significatives. Néanmoins, compte tenu des conditions favorables existant sur place, il a été décidé qu'une enquête nutritionnelle, accompagnée d'un effort accru pour enregistrer les cas de cancer en Afrique orientale, permettrait d'expérimenter et d'élaborer des méthodes d'échantillonnage, d'analyse, et de collecte des données, et qu'elle fournirait une base de référence pour des comparaisons ultérieures avec des régions où le cancer du foie est plus fréquent. On estime que la détermination de ces données de base sur l'exposition à l'aflatoxine et sur l'incidence de la maladie est essentielle dans tout programme visant à vérifier l'existence d'une association possible entre l'ingestion d'aflatoxine et le cancer primitif du foie.

Le district de Murang'a, dans la province centrale du Kenya, a été choisi pour plusieurs raisons :

a) il est proche de Nairobi, où l'on pouvait aisément installer le laboratoire d'analyse nécessaire;

b) diverses équipes de l'OMS ont déjà établi d'excellentes relations avec les services de santé de la région;

c) les caractéristiques sociologiques, géographiques et météorologiques du district permettent de le diviser en trois zones aux fins d'études comparatives;

d) une population rurale très dense se nourrit traditionnellement de denrées qui sont presque toutes d'origine locale;

e) un recensement précis de la population du district a été effectué en 1962 jusqu'au niveau de la sous-circonscription (unité qui compte approximativement 2500 personnes) et un autre recensement doit avoir lieu prochainement;

f) la population du district ne consomme pas d'arachides et la plupart des constituants du régime alimentaire sont inclus dans un petit repas vespéral;

g) certains indices permettent de penser que l'incidence du cancer du foie y est plus élevée qu'en Europe mais moindre qu'en Afrique méridionale ou occidentale.

2.3 *Résultats des six premiers mois d'enquête*

La collecte des échantillons de nourriture et de bière locale a commencé le 1^{er} avril 1968; à la fin de septembre, on avait recueilli, au total, par sondage aléatoire, 768 échantillons de



Fig. 18. Equipe du Centre régional de Nairobi recueillant des échantillons d'aliments dans un village (programme de recherches sur la cancérogénicité de l'aflatoxine).

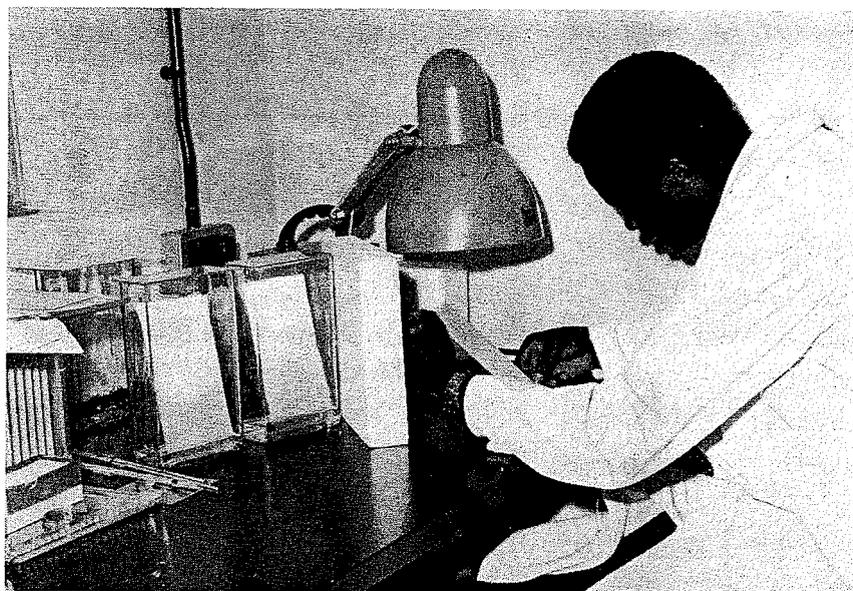


Fig. 19. Analyse d'échantillons d'aliments sur plaques de chromatographie en couche mince (programme de recherches sur la cancérogénicité de l'aflatoxine, Centre régional de Nairobi).

nourriture et 96 échantillons de bière (Fig. 18). Ces échantillons sont représentatifs des denrées effectivement consommées par 4494 personnes, dont 2509 enfants.

Les échantillons recueillis ont été analysés par épaulements successifs au moyen de solvants et chromatographie sur colonne, puis séparation par chromatographie en couche mince. Lors de cette séparation finale, les plaques chromatographiques ont été éluées par une solution chloroformique à 3 % de méthanol, par de l'éther-oxyde d'éthyle et par une solution chloroformique à 10 % d'acétone (Fig. 19). Tous les échantillons qui, éclairés en lumière ultraviolette, ont présenté des points fluorescents ont été soumis à une épreuve de contrôle¹ au cours de laquelle les extraits remélangés ont été acétylés avant la chromatographie en couche mince. Le tableau 8 rassemble les résultats obtenus au cours de ces six premiers mois.

TABLEAU 8
EXAMEN D'ÉCHANTILLONS DANS L'ÉTUDE SUR L'AFATOXINE

	Nombre d'échantillons examinés	Nombre d'échantillons positifs	Nombre d'échantillons positifs douteux
Avril	144	5	4
Mai	144	5	4
Juin	144	4	3
Juillet	144	3	1
Août	144	5	3
Septembre	144	3	5

Des 864 échantillons examinés, 25 se sont révélés certainement positifs et 20 vraisemblablement positifs. L'aflatoxine de ces 45 échantillons, dont trois de bière, a été dosée par double dilution jusqu'à extinction (tableau 9).

TABLEAU 9
EXAMEN D'ÉCHANTILLONS DANS L'ÉTUDE SUR L'AFATOXINE

de 16 à 32 $\mu\text{g}/\text{kg}$	2 échantillons positifs
de 8 à 16 $\mu\text{g}/\text{kg}$	2 échantillons positifs
de 4 à 8 $\mu\text{g}/\text{kg}$	9 échantillons positifs
de 2 à 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$	11 échantillons positifs et 5 positifs douteux
de 1 à 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$	0 échantillon positif et 15 positifs douteux

Le tableau 10 indique les mois au cours desquels les échantillons positifs ont été recueillis et les zones correspondantes du district de Murang'a en fonction de l'altitude.

Jusqu'à présent, les résultats semblent indiquer que la population en cause est relativement peu exposée à l'aflatoxine par ingestion. Ils suggèrent l'existence d'une différence

¹ Andrellos, P. J. & Reid, G. R. (1964) *J. Ass. Off. agric. Chem.*, **47**, 801.

entre les zones d'altitude élevée, moyenne ou faible, mais ne permettent pas encore d'observer des variations saisonnières. Il est intéressant de noter que les cas de cancer primitif du foie déjà enregistrés cette année semblent faire apparaître une distribution analogue.

Enfin, l'étude a confirmé qu'il est possible d'effectuer de telles enquêtes dans les régions rurales d'Afrique.

TABLEAU 10
DISTRIBUTION SAISONNIÈRE DE 45 ÉCHANTILLONS POSITIFS
ET POSITIFS DOUTEUX EN FONCTION DE L'ALTITUDE

	Altitude élevée		Altitude moyenne		Altitude faible	
	+ ^a	± ^b	+	±	+	±
Avril	—	1	3	1	2	2
Mai	1	—	—	2	4	2
Juin	—	1	1	1	3	1
Juillet	1	—	1	—	1	1
Août	1	—	2	2	2	1
Septembre	—	1	1	1	2	3
Total	3	3	8	7	14	10
	6		15		24	

^a + = positif.

^b ± = positif douteux.

3. ENREGISTREMENT DU CANCER (District de Murang'a)

Lorsque le district de Murang'a a été choisi comme zone d'enquête, on a établi un registre du cancer pour étudier la morbidité cancéreuse générale dans la région et localiser exactement les cas de cancer du foie.

Au départ, tous les cas de cancer décelés de 1945 à 1951 au Fort Hall Hospital ont été analysés et comparés aux taux nationaux du Registre du Cancer du Kenya pour les années 1957-1963. Il n'est pas apparu de différences significatives, le cancer du foie venant au cinquième rang, par ordre de fréquence, parmi toutes les formes de cancer diagnostiquées. Les chiffres hospitaliers comprennent les cas identifiés par examen clinique ou par biopsie. Les chiffres nationaux reposent essentiellement sur l'enregistrement des cas confirmés par l'examen histologique d'un prélèvement biopsique.

Un membre de l'équipe opérationnelle a été chargé de la tenue du registre. Il doit visiter tous les hôpitaux, dispensaires et centres de santé du district, ainsi que ceux des districts limitrophes où se rendent des malades de la région étudiée. On a examiné les archives d'un grand nombre d'hôpitaux voisins du district afin d'évaluer les effectifs de malades qu'ils attirent et l'on a pu contrôler la valeur des estimations ainsi faites en recueillant certaines données sociologiques au moment de la collecte des échantillons.

TABEAU 11
CAS DE CANCER ENREGISTRÉS DANS LE DISTRICT DE MURANG'A, AU KENYA,
DE JANVIER A SEPTEMBRE 1968

	Cancer (toutes formes)		Cancer du foie			
	Cas confirmés histologiquement	Cas identifiés à l'examen clinique	Cas confirmés histologiquement		Cas identifiés à l'examen clinique	
			Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Hôpital de Murang'a	46	6	4	1	2	—
Hôpital de Thika	—	18	—	—	2	1
Hôpital de Nyeri	—	4	—	—	—	—
Hôpital de Tumutumu	—	1	—	—	—	—
Total	46	29	4	1	4	1

Il semble que si les cas diagnostiqués à l'examen histologique et à l'examen clinique sont enregistrés dans les trois principaux hôpitaux — Fort Hall, Thika et Nairobi — plus de 90 % des cancéreux qui s'adressent aux services médicaux du district seront connus.

Sur la base des cas enregistrés de janvier à septembre 1968 (voir le tableau 11), le taux global de cancer (toutes formes) serait de 25 pour 100 000 et celui de cancer du foie de 6 pour 100 000 chez les hommes, de 2 pour 100 000 chez les femmes.

On est parvenu à déterminer le lieu de résidence de la plupart des cancéreux jusqu'au niveau de la circonscription; des investigations plus approfondies permettront de descendre jusqu'à celui de la sous-circonscription.

D'une manière générale, il semble que la distribution des cas soit analogue à celle des échantillons contenant de l'aflatoxine, mais, pour l'instant, leur nombre est bien trop restreint pour autoriser une évaluation solide.

4. ÉTUDE SÉROLOGIQUE SUR LE FOIE

Le centre régional a participé à cette étude et a pu fournir 113 échantillons, dont 28 recueillis sur des malades atteints d'hépatomes (page 53).

5. ENQUÊTE SUR LES MALADES DU FOIE (Kenyatta National Hospital, Nairobi)

Au cours de l'année 1968, la nouvelle École de Médecine de Nairobi a entrepris une enquête sur toutes les personnes hospitalisées pour maladie du foie. A cette étude ont



Fig. 20. Administration d'aflatoxine à un babouin par tubage gastrique (Centre régional de Nairobi).

TABLEAU 12

AFLATOXINE: ÉTUDES EXPÉRIMENTALES DE TOXICITÉ AIGÜE SUR DES BABOUINS

	Dose	N° du babouin	Sexe	Survie	État biochimique ^a	
					TGOS	TGPS
<i>Expériences par tubage gastrique</i>						
1.	3,6 mg/kg	68	M	11 jours	49	150
2.	3,6 mg/kg	71	M	6 jours	132	150
3.	3,6 mg/kg	73	M	6 jours	—	—
4.	3,6 mg/kg	109	F	6 jours	—	—
5.	2,1 mg/kg	65	M	8 jours	197	150
6.	2,1 mg/kg	81	M	3 jours	—	—
7.	1,7 mg/kg	69	M	8 jours	145	150
8.	1,7 mg/kg	74	M	6 jours	—	—
9.	1,3 mg/kg	75	M	encore en vie	210	150
10.	1,3 mg/kg	86	M	encore en vie	114	150
<i>Expériences par voie intrapéritonéale</i>						
11.	3,6 mg/kg	60	M	1½-2 jours		
12.	2,1 mg/kg	72	M	4 jours		

^a Les examens ont eu lieu 7 jours environ après le tubage. Les babouins N° 3, 4, 6 et 8 sont morts avant qu'on ait pu évaluer leur état biochimique. Taux normaux (23 observations) — TGOS = 27 unités; TGPS = 11 unités. Tous les animaux pesaient approximativement 10 livres et étaient âgés de 2 ans.

participé des cliniciens et des anatomopathologistes ; le centre régional a donné des conseils pour la collecte des données et a préparé les formules d'enregistrement. Quatre cents malades environ ont été admis, dont la plupart sont maintenant régulièrement suivis. Tous les quinze jours ont lieu des évaluations clinico-pathologiques au cours de réunions auxquelles assiste du personnel du centre régional.

6. ÉTUDES EXPÉRIMENTALES SUR L'AFLATOXINE

Le centre régional a fait des études expérimentales de toxicité aiguë sur des babouins pour évaluer les lésions hépatiques après l'administration d'aflatoxine et rassembler des données en vue d'une expérimentation de longue durée (Fig. 20). On a recueilli des renseignements sur le temps de survie pour différentes doses et déterminé les titres de la transaminase glutamique-oxaloacétique et de la transaminase glutamique-pyruvique en tant que paramètres de la fonction hépatique (tableau 12). Des examens histopathologiques complets ont été effectués sur des pièces d'autopsie ou sur des prélèvements biopsiques.

7. TISSUS ADIPEUX HUMAINS ET RÉSIDUS DE DDT

Avec la participation du Medical Research Laboratory de Nairobi (D^r M. Rogoff) et de l'École de Médecine Hadassah de Jérusalem (Professeur M. Wassermann), le centre régional a organisé une étude collective ayant pour objet de doser les résidus de DDT dans des échantillons adipeux humains prélevés à l'autopsie sur des Africains du Kenya de divers groupes d'âge.

8. ENREGISTREMENT DU CANCER

Des accords de recherche ont été conclus avec le Kenya Cancer Research Fund, de Nairobi (RA/67/001), le Ministère de la Santé et du Logement de Tanzanie (RA/68/005) et le Ministère de la Santé du Malawi (RA/68/003) (on espère signer un accord semblable avec le Gouvernement soudanais) afin d'entreprendre l'enregistrement du cancer en liaison avec l'étude sur la fréquence du cancer du Medical Research Council de Grande-Bretagne. Des médecins de Zambie collaborent également à cette entreprise bien que leurs activités ne soient pas financées par le Centre. Il est difficile, pour l'instant, d'évaluer l'efficacité du projet, car l'établissement des registres périphériques a été retardé, mais les modalités générales de la collaboration avec le Medical Research Council ont été fixées et la collecte des données progresse de manière satisfaisante. La documentation des registres du cancer nationaux sera exploitée par l'équipe épidémiologique de l'OMS en poste à Nairobi, et les données résultant de l'étude sur la fréquence dans les hôpitaux par l'unité de statistique du

Medical Research Council. Un rapport sur les activités en cours au Kenya a été présenté au Congrès sur le Dépistage du Cancer récemment tenu à Bruxelles. On estime que l'un des grands avantages de cette étude de base est qu'elle permettra, s'il y a lieu, d'effectuer des enquêtes plus détaillées dans ces pays d'Afrique orientale et centrale.

9. TUMEURS DE L'ENFANCE AU KENYA

Par l'intermédiaire du centre régional, le Registre du Cancer du Kenya a mis quatre cents de ses échantillons à la disposition du Professeur J. N. P. Davies, de l'Albany Medical College, N. Y., États-Unis, pour lui permettre d'achever son étude sur les tumeurs de l'enfance en Afrique orientale.

10. CANCER DE L'ŒSOPHAGE

A la suite de la réunion récemment tenue à la Jamaïque, une étude écologique préparée conjointement par le Medical Research Council et le Centre sera entreprise dans la région de Kisumu, au Kenya. On envisage d'étudier les boissons habituellement consommées et la composition chimique de l'alcool absorbé par les populations des districts de Luo et de Nandi, au Kenya, populations qui sont voisines et entre lesquelles s'observent cependant de très grandes différences de fréquence du cancer de l'œsophage.

10.1 *Cancer de l'œsophage chez les bovins*

Il est prévu d'effectuer, en collaboration avec la East African Veterinary Research Organization, une enquête sur ce cancer dans le district Masai du Kenya. Depuis quelques années, dans une zone d'étendue limitée, 10 % des bovins seraient morts de cancer de l'œsophage ou du rumen. Une étude pilote sera entreprise pour vérifier cette observation concernant une forme de cancer considérée comme peu fréquente chez les bovins.

11. ÉTUDE SUR LES PURINES URINAIRES

Avec la collaboration de l'Institut des Sciences Weizmann, Rehovoth (Directeur des recherches: D^r S. Mirvish) une étude est en cours en vue d'évaluer le taux d'excrétion de différentes purines dans les urines de certaines populations africaines comprenant des cas de cancer du foie et de l'œsophage (page 49.)

9. CENTRE RÉGIONAL DU CIRC, SINGAPOUR

Professeur K. SHANMUGARATNAM (Directeur)

1. INTRODUCTION

Le centre régional a été créé à l'Université de Singapour en 1967.

2. REGISTRE DU CANCER DE SINGAPOUR

Directeur des recherches: Professeur K. Shanmugaratnam (RA/67/009).

Le Registre est géré par un comité local ainsi composé: Professeur K. Shanmugaratnam (Président et Directeur), D^r Chia Kim Boon (radiothérapeute), D^r Goon Sek Mun (obstétricien-gynécologue), M. T. Nadarahaj (archiviste des hôpitaux), D^r S. R. Sayampanathan (délégué du Ministère de la Santé), D^r Tan Kheng Khoo (anatomopathologiste), M. Tye Cho Yook (statisticien).

Les arrangements préliminaires ayant été terminés en 1967, l'enregistrement de tous les cas de cancer diagnostiqués à Singapour a commencé le 1^{er} janvier 1968. Le Registre a fonctionné de manière satisfaisante; 1850 cas nouveaux de cancer ont été enregistrés au cours de l'année. On procède au codage des données qui seront prochainement transcrites sur cartes perforées IBM.

Le Registre a bénéficié d'une excellente collaboration des médecins de Singapour; les diverses autorités intéressées ont facilité l'accès à leurs archives: admissions dans les hôpitaux, relevés anatomopathologiques, dossiers de radiothérapie et certificats de décès. Singapour, qui dispose de bonnes statistiques démographiques et d'une infrastructure solide de services médicaux, est une ville particulièrement favorable à la tenue d'un registre du cancer. Il y a lieu d'espérer que celui-ci sera en mesure de fournir, sur la population asiatique urbaine faite de multiple races, des informations comparables à celles que donnent les registres des pays occidentaux.

Comme la population âgée de Singapour comprend un grand nombre d'individus nés en Chine ou en Inde, il est primordial de déterminer les taux exacts d'incidence pour étudier les effets des migrations sur la fréquence du cancer. Des études antérieures donnaient à penser que le cancer primitif du foie serait bien plus fréquent parmi les Chinois nés en Chine

que chez ceux venus au monde à Singapour; il semble que tel ne soit pas le cas pour le cancer du rhinopharynx.

3. ÉTUDES VIROLOGIQUES SUR LE CANCER DU RHINOPHARYNX (RA/67/007)

Directeurs des recherches: Professeur Lim Kok Ann et D^r M. Y. Murphy (Département de Bactériologie, Université de Singapour). Consultant: Professeur N. F. Stanley (Université d'Australie-Occidentale).

Le centre régional a organisé une série d'études pour déterminer les relations qui peuvent exister entre le cancer du rhinopharynx et les adénovirus. Bien que, d'après les données disponibles, l'incidence élevée du cancer du rhinopharynx observée dans l'est et le sud-est de l'Asie puisse être due à une réceptivité génétique, il n'est pas exclu que les cancérigènes du milieu, les adénovirus oncogènes par exemple, puissent avoir un rôle étiologique.

Les méthodes d'investigation utilisées par le centre régional sont les suivantes: a) isolement de virus sur du matériel biopsique; b) études d'immunofluorescence; c) études sérologiques. En mars 1968, des consultants du Centre et des chercheurs locaux ont passé en revue quelques aspects de ce projet; ils sont convenus de poursuivre et de développer le programme actuel d'études virologiques à Singapour (dont le D^r Murphy assure l'exécution sous la direction du Professeur Stanley et la responsabilité du Professeur Lim Kok Ann). Il a également été décidé que le matériel biopsique et les sérums seraient envoyés au laboratoire du Centre (Lyon) pour études séro-épidémiologiques, détection des antigènes T dans les cellules tumorales et détermination des taux d'anticorps T chez les malades.

Des isollements de virus ont été tentés à partir de biopsies de cancer du rhinopharynx, d'échantillons obtenus par gargarisme et d'écouvillonnages rectaux.

Dans les sérums recueillis au moment du prélèvement biopsique et, par la suite, à des intervalles de 6 mois, on recherchera, par fixation du complément, les anticorps spécifiques de groupes d'adénovirus et, par neutralisation, les anticorps des adénovirus des types 7 et 12. Jusqu'ici seuls les premiers échantillons de sérum ont été reçus.

4. AUTRES ÉTUDES SUR LE CANCER DU RHINOPHARYNX

4.1 *Études par microscopie électronique*

Centre régional de Singapour et Département d'Anatomopathologie de l'Université d'Australie-Occidentale

Directeurs des recherches: Professeur K. Shanmugaratnam et D^r J. M. Papadimitriou.

Du matériel biopsique prélevé sur des malades atteints de cancer du rhinopharynx a été mis en blocs de paraffine à Singapour et envoyé à Perth pour examen au microscope

électronique. Ces investigations ont pour objet d'élucider l'ultra-structure de la tumeur et notamment de préciser: *a*) l'histogénèse des cellules néoplasiques; *b*) les variations morphologiques des cellules néoplasiques; *c*) les relations des cellules néoplasiques, tant entre elles qu'avec d'autres types de cellules (de la série plasmolymphocytaire en particulier); et *d*) la nature des inclusions (peut-être virales) qu'on observe parfois dans les cellules néoplasiques. En décembre 1967, on avait envoyé à l'Université d'Australie-Occidentale du matériel prélevé sur 49 cas. En outre, des prélèvements fixés à l'osmium et insérés dans des blocs ainsi que du matériel fixé à la glutéraldéhyde provenant de 30 cancers du rhinopharynx ont été adressés au laboratoire du Centre (Lyon). Les études ont confirmé la nature épithéliale de ces tumeurs.

Il est frappant de constater la présence presque constante d'un corps nucléaire fibrillaire. Des inclusions nucléaires analogues ont été signalées dans certains autres néoplasmes humains, notamment les tumeurs malignes des tissus lymphoïdes.

Les lymphocytes collent étroitement aux cellules néoplasiques et, dans certains cas, on note une invagination du cytoplasme de la cellule épithélioïde par un pseudopode lymphocytaire.

4.2 *Études hormonales sur le cancer du rhinopharynx*

Centre régional de Singapour et Imperial Cancer Research Fund, Londres

Directeurs des recherches: Professeur K. Shanmugaratnam, D^r R. D. Bulbrook et D^r D. Y. Wang.

Selon des données en provenance du Kenya, certaines anomalies endocriniennes pourraient intervenir dans l'étiologie du cancer du rhinopharynx parmi la population africaine masculine. L'hypothèse a été étudiée à Singapour où cette tumeur est de 10 à 21 fois environ plus fréquente qu'au Kenya et où l'on constate des différences d'incidence significatives entre les divers groupes ethniques de la population. Étant donné qu'on observe chez les Chinois et les Malais, pour cette forme de cancer, une prédisposition qui n'existe pas chez les Indiens, il a paru intéressant d'évaluer certains facteurs endocriniens dans ces trois groupes raciaux.

L'étude, qui était limitée aux hommes, a été effectuée en deux temps. Le premier comportait l'évaluation des taux plasmatiques de sulfate de déhydro-épiandrostérone (DS), de sulfate d'androstérone (AS), d'hydrocortisone et de transcortine chez les Chinois, les Malais et les Indiens de Singapour. Cette évaluation est maintenant terminée et les résultats font apparaître que les taux de DS, d'AS et d'hydrocortisone ainsi que le degré de liaison de l'hydrocortisone plasmatique sont les mêmes chez les trois groupes raciaux étudiés. Il semble donc que l'hypothèse précitée ne soit pas soutenable.¹

¹ Wang, D. Y., Bulbrook, R. D. & Shanmugaratnam, K. (1969) (sous presse).

Le second temps, encore inachevé, comporte l'évaluation de ces mêmes hormones et des œstrogènes urinaires chez des sujets atteints de cancer du rhinopharynx, d'autres cancers ou d'autres maladies et chez des témoins normaux. Une étude pilote du plasma de quatre cas de cancer du rhinopharynx a révélé un faible taux d'hormones androgènes mais un taux élevé de corticoïdes; d'autres recherches seront cependant nécessaires pour déterminer si ces taux sont plus faibles que chez des groupes témoins correspondants et si cette anomalie précède la maladie ou lui est due.

5. ÉVALUATION D'UNE ÉPREUVE SÉROLOGIQUE POUR LE DÉPISTAGE DU CANCER DU FOIE (RA/67/010)

En 1968, le centre régional de Singapour a recueilli des échantillons sur 120 individus (38 cas de cancer du foie, 25 cas de cirrhose et 57 témoins); il a assuré l'expédition de ces échantillons à titre de participation à l'étude collective entreprise. Les données cliniques et histologiques correspondantes ont été rassemblées à Singapour et les résultats seront analysés à Lyon en 1969.

6. ÉVALUATION DU RÔLE DU DDT DANS LES MALADIES HUMAINES

Au cours de l'année écoulée, le centre régional de Singapour a collaboré avec le service des Cancérogènes chimiques à l'évaluation du rôle du DDT dans les maladies humaines. Les études pilotes ont indiqué que les tissus adipeux conservés dans des flacons de matière plastique sont inutilisables pour l'analyse, fait qui avait échappé à l'observation dans les études antérieures. L'achèvement de ce projet est prévu d'ici la fin de 1969.

10. CENTRE RÉGIONAL DU CIRC, JAMAÏQUE

Professeur G. BRAS (Directeur)

1. INTRODUCTION

Les dernières dispositions visant à créer un centre régional du CIRC à l'University of the West Indies, Kingston, Jamaïque, ont été prises vers la fin de 1967. Le présent rapport traite des activités de ce centre depuis lors (RA/68/001).

2. REGISTRE DU CANCER

2.1 *Jamaïque*

Le Registre du cancer, dont le financement est assuré par la British Empire Cancer Campaign, a continué de fonctionner de manière satisfaisante. Il fournit les données statistiques de base qui permettront l'élaboration de nouveaux programmes dans le domaine de la biologie écologique du cancer.

2.2 *Curaçao*

Un registre du cancer a été établi à Willemstadt, Curaçao. Ses activités, malheureusement, n'ont pas progressé aussi rapidement qu'on l'espérait en raison de la démission de l'anatomopathologiste en poste à Curaçao et à Aruba. Mais son remplaçant a été nommé, et entrera en fonctions au cours de 1969. Entre-temps, les membres du corps médical de Curaçao ont confirmé au Professeur Bras que le Registre du cancer répond à un besoin réel et ont tous exprimé l'espoir qu'il poursuivra ses activités. Le préposé à la tenue du Registre de Curaçao a séjourné deux semaines à la Jamaïque pour s'y initier aux techniques d'enregistrement du cancer. A Curaçao, le cancer de l'œsophage semble très répandu, mais on ne constate pas de différence considérable d'incidence entre les hommes et les femmes. Le taux global est de 19,8 pour 100 000; chez les hommes, le taux est de 18,3 pour 100 000, chez les femmes, de 20,9 pour 100 000.

3. ÉPREUVE SÉROLOGIQUE POUR LE DÉPISTAGE DU CANCER DU FOIE (RA/67/016)

La partie intéressant la Jamaïque dans l'étude collective visant à évaluer l'épreuve sérologique pour le dépistage du cancer du foie a été menée à bonne fin et le rapport de

l'étude sérologique indique les résultats concernant les 100 échantillons expédiés. Étant donné le petit nombre de cancers primitifs observés, on a décidé de prélever d'autres biopsies sur les sujets dont le cancer du foie n'a été diagnostiqué qu'à l'examen clinique et d'examiner plus minutieusement les cas faussement positifs ou faussement négatifs. Tout sera mis en œuvre pour déceler le plus grand nombre possible d'autres hépatomes primitifs car il apparaît de plus en plus nettement que la proportion des malades dont les sérums sont positifs diffère selon les régions.

4. GROUPES DE TRAVAIL

En novembre 1968, la Jamaïque a accueilli la conférence de l'UICC sur les cancérogènes chimiques et la conférence du CIRC sur le cancer de l'œsophage ainsi que le groupe de travail conjoint sur les priorités en matière de cancérogenèse chimique. Ces deux réunions ont été organisées préalablement à la Deuxième Conférence sur le Cancer dans les Caraïbes, en sorte que l'existence et les objectifs du centre régional sont maintenant mieux connus dans la région.

11. RECHERCHES DIVERSES

1. CANCER DU FOIE

1.1 *Étude internationale sur le foie*

Consultant: Professeur M. Montenegro, Botucatu, Brésil

Le Professeur Montenegro a continué à recueillir des échantillons de foie pour l'étude internationale sur cet organe. Il dispose maintenant d'un nombre suffisant d'échantillons provenant de cinq régions pour évaluer les variations géographiques des caractéristiques anatomopathologiques.

1.2 *Febre negra*

Le D^r H. Torloni, de l'O.M.S., s'est rendu à Belem, Brésil, pour le compte du Centre afin d'y étudier la signification éventuelle de la *febre negra* et ses rapports avec l'ingestion de mycotoxines. C'est le D^r J. Boshell qui, pour la première fois, a décrit cette affection chez des enfants de Lábrea, Brésil. Le foie des malades présente une nécrose graisseuse aiguë de caractère toxique et des altérations veineuses. Les conditions locales conduisent à penser que la maladie serait due à un agent naturel. Après des échanges de vues avec des chercheurs locaux, il a été reconnu qu'il n'existait dans la région aucun accroissement correspondant de la fréquence du cancer primitif du foie. On a cependant estimé nécessaire d'étudier plus à fond l'étiologie éventuelle de cette affection car l'identification d'une mycotoxine cancérigène écarterait vraisemblablement la probabilité d'une action hépatocancérogène chez l'homme.

2. CANCER GASTRIQUE EXPÉRIMENTAL

Les tumeurs de l'estomac glandulaire sont rares chez l'animal d'expérience mais assez fréquentes chez le mastomys (*Praomys natalensis*), d'où l'intérêt évident de cette espèce en tant que système expérimental pour des études sur l'homme.

On a administré à plusieurs groupes de mastomys diverses nourritures expérimentales pendant des périodes dont certaines ont atteint trois ans. Le Centre possédait des tissus prélevés sur ces animaux; il les a mis à la disposition du D^r C. F. Hollander, du Service de Gérontologie expérimentale de Rijswijk, Pays-Bas. Celui-ci a observé une fréquence analogue du cancer gastrique parmi tous les groupes, expérimentaux ou témoins. Une petite colonie de mastomys est maintenue à Lyon pour le cas où d'autres études deviendraient nécessaires.

12. BIBLIOTHÈQUE DU CIRC

Bibliothécaire : M^{me} P. DE TONNAC (jusqu'en octobre 1968)
M. N. P. CUMMINS (à partir d'avril 1969)

Aide-bibliothécaire : M^{lle} R. TISSOT

La bibliothèque du Centre répond aux besoins ordinaires du personnel scientifique des différentes disciplines et assure un excellent service de documentation spécialisée dans la recherche cancérologique en général et dans les domaines de la cancérogenèse, de la biologie écologique et de l'épidémiologie en particulier.

En moins de deux ans, le Centre a constitué une bibliothèque certes restreinte mais extrêmement utile; elle reçoit annuellement 160 périodiques et a déjà acquis 800 volumes et ouvrages de référence.

Les activités sont dirigées par un comité que préside le D^r W. Davis.

13. ASSOCIATION DU PERSONNEL

Président : D^r W. DAVIS

A la fin de 1966, le Directeur a demandé au D^r W. Davis de bien vouloir se charger de créer une Association du Personnel du Centre, selon les principes adoptés pour l'Association du Personnel de l'OMS.

Le Centre a largement bénéficié des avis et conseils de l'Association du Personnel de l'OMS et de ceux du Président de la Fédération des Associations de Fonctionnaires internationaux. La première réunion de l'Association du Personnel du Centre s'est tenue à Lyon en juillet 1967 sous la présidence provisoire du D^r W. Davis. Un comité a été élu en septembre 1967 avec, pour mission, le développement des activités de l'Association. Un projet de statuts, inspiré des Statuts de l'Association du Personnel de l'OMS, a été élaboré; il sera soumis à l'Assemblée générale de l'Association du Personnel pour ratification. L'Association du Personnel du Centre a déjà établi d'excellentes relations avec les associations similaires de l'OMS et de l'UNESCO.

L'Association s'est employée de maintes manières à œuvrer en faveur de ses membres et entretient avec l'Administration des relations cordiales.

Un local situé au dernier étage du bâtiment du Centre a été aménagé en salle de repos et, de plus, doté d'installations qui permettent la préparation de petites collations.

Grâce à leur Association, les membres du personnel peuvent profiter des facilités offertes par divers groupements sportifs et culturels de Lyon.

Au cours du mois d'octobre 1968, l'Association du Personnel a collaboré avec le Service administratif pour mener une enquête sur les barèmes de traitement appliqués dans les entreprises locales.

Annexe 1

ÉTATS PARTICIPANTS
ET
REPRÉSENTANTS À LA CINQUIÈME SESSION DU CONSEIL
DE DIRECTION DU CIRC, 29-30 OCTOBRE 1968

Australie

D^r Graham ROUCH
Assistant Chief Medical Officer
Australian High Commission
Londres

M^{lle} J. H. BARNETT
First Secretary
Australian Permanent Mission to the United Nations
Genève

États-Unis d'Amérique

D^r K. ENDICOTT
Director
National Cancer Institute
Bethesda, Md.

France

Professeur E. J. AUJALEU
Directeur général de l'Institut national de la Santé et de la Recherche médicale
Conseiller d'État
Paris

D^r J. C. MEILLON
Division des Relations internationales
Ministère des Affaires sociales
Paris

Israël

D^r M. FELDMAN
Directeur du Département de Biologie cellulaire
Institut des Sciences Weizmann
Rehovoth

Italie

Professeur R. VANNUGLI
Directeur du Bureau des Relations internationales
Ministère de la Santé
Rome

D^r L. SANTI
Professeur d'Oncologie expérimentale à l'Université de Gênes
Gênes

Pays-Bas

D^r R. J. H. KRUISINGA (Président)
Secrétaire d'État aux Affaires sociales et à la Santé publique
Ministère des Affaires sociales et de la Santé publique
La Haye

M^{lle} J. SCHALY
Directrice de la Section de l'Organisation mondiale de la Santé
Ministère des Affaires sociales et de la Santé publique
La Haye

Pays-Bas (suite)

D^r G. LAMSVELT
Directeur de la Division des Affaires
internationales de Santé publique
Ministère des Affaires sociales
et de la Santé publique
La Haye

République fédérale d'Allemagne

D^r J. STRALAU
Directeur général
Bundesministerium für Gesundheitswesen
Bad Godesberg

D^r H. KAISER
Regierungsdirektor
Ministère des Finances
Bonn

Royaume-Uni

D^r J. A. B. GRAY
Secretary
Medical Research Council
Londres

M. J. I. JONES
Department of Education and Science
Londres

Union des Républiques socialistes soviétiques

D^r B. P. DANILOV
Vice-Ministre de la Santé
Moscou

Professeur A. V. CHAKLIN
Directeur adjoint de l'Institut d'Oncologie
expérimentale et clinique
Moscou

Organisation mondiale de la Santé

D^r M. G. CANDAU
Directeur général

Annexe 2

MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE

Jusqu'en 1969

Professeur G. KLEIN
Institut de Biologie des Tumeurs
Institut Karolinska
Stockholm, Suède

Professeur O. MÜHLBOCK
Institut du Cancer des Pays-Bas
Amsterdam, Pays-Bas

D^r D. METCALF
Walter and Eliza Hall Institute for Medical
Research
Melbourne, Australie

Professeur P. N. WAHI
Head, Department of Pathology
Sarojini Naidu Medical College
Agra, Inde

Jusqu'en 1970

Professeur N. N. BLOHIN
Directeur de l'Institut d'Oncologie
expérimentale et clinique
Académie des Sciences médicales
Moscou, URSS

D^r W. R. S. DOLL
Head, Statistical Research Unit
Medical Research Council
Londres, Angleterre

Professeur P. F. DENOIX
Directeur de l'Institut Gustave Roussy
Villejuif, France

Professeur H. ISLIKER
Institut de Biochimie
Université de Lausanne
Lausanne, Suisse

Jusqu'en 1971

Professeur B. MACMAHON
Department of Epidemiology
Harvard University School of Public Health
Boston, États-Unis

Professeur C. G. SCHMIDT
Deutscher Zentrallausschuss für Krebs-
bekämpfung und Krebsforschung e. v.
Essen-Holsterhausen,
République fédérale d'Allemagne

Professeur L. SACHS
Directeur de la Section de Génétique
Institut Weizmann
Rehovoth, Israël

Professeur L. SEVERI
Directeur de l'Institut d'Anatomie
pathologique et d'Histologie
Pérouse, Italie

ANCIENS MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE

Jusqu'en 1967

Professeur B. KELLNER
Institut de Recherches oncologiques
Budapest, Hongrie

Professeur G. MATHÉ
Institut Gustave Roussy
Villejuif, France

Jusqu'en 1968

Professeur I. BERENBLUM
Département de Biologie expérimentale
Institut Weizmann
Rehovoth, Israël

Professeur H. HAMPERL
Directeur de l'Institut de Pathologie
Venusberg, Bonn, République fédérale
d'Allemagne

Professeur P. BUCALOSSI
Directeur de l'Istituto Nazionale per lo
Studio e la Cura dei Tumori
Milan, Italie

Professeur A. LILIENFELD
Division of Chronic Diseases
Johns Hopkins University School of Hygiene
and Public Health
Baltimore, États-Unis

Annexe 3

PERSONNEL DU CIRC

D^r J. HIGGINSON, Directeur

D ^r G. BLAUDIN DE THÉ	Chef du service des Cancérogènes biologiques
D ^r P. BOGOVSKI	Chef du service d'Analyse des facteurs cancérogènes du milieu
M. R. T. CHARLES	Service des Cancérogènes chimiques
D ^r W. DAVIS	Chef du service de l'Enseignement et des Bourses d'Études
M. D. K. JAIN	Service d'Épidémiologie
D ^r J. KMET	Service d'Épidémiologie
D ^r C. A. LINSELL	Directeur du Centre régional du CIRC, Nairobi
D ^r C. S. MUIR	Chef du service d'Épidémiologie
M. Y. POLLET	Service administratif et financier (traducteur)
M ^{me} S. RUBIN	Service de l'Enseignement et des Bourses d'Études
D ^r P. SIZARET	Service des Cancérogènes chimiques
M. A. G. B. SUTHERLAND	Chef du service administratif et financier
D ^r L. TOMATIS	Chef du service des Cancérogènes chimiques
D ^r V. TURUSOV	Service des Cancérogènes chimiques
D ^r A. TUYNS	Service d'Épidémiologie
D ^r T. WILLIAMS	Chef du service de Biostatistique
M ^{lle} B. WITTHOFF	Service des Cancérogènes chimiques

PERSONNEL DEVANT PRENDRE SES FONCTIONS EN 1969

M. N. P. CUMMINS	Service administratif et financier (bibliothécaire)
D ^r U. DE JONG	Service d'Épidémiologie
D ^r N. MUÑOZ	Service d'Épidémiologie
D ^r H. TULINIUS	Service d'Épidémiologie

ASSISTANTS DE RECHERCHE

D ^r J.-C. AMBROSIONI	Service des Cancérogènes biologiques
D ^r L. LEBLANC	Service d'Épidémiologie
M. B. MORGAN	Service de Biostatistique
M. R. NELSEN	Service de Biostatistique
D ^r R. SCHMAUZ	Service des Cancérogènes biologiques

Annexe 4

ACCORDS DE RECHERCHE CONCLUS PAR LE CIRC
AVEC DIVERSES INSTITUTIONS, AU 31 DÉCEMBRE 1968

- RA/67/001 Kenya Cancer Research Fund, Nairobi
(Registre du Cancer de Nairobi)
- RA/67/002 Medical Research Council Pneumoconiosis Research Unit, Penarth, Pays de Galles
(Programme de recherches sur l'amiante)
- RA/67/003 Département de Biologie des Tumeurs, Institut Karolinska, Stockholm
(Fourniture de souches congelées de tumeurs transplantables)
- RA/67/004 Institut des Sciences Weizmann, Rehovoth, Israël
(Étude du métabolisme des cancérogènes en vue d'élaborer des méthodes pratiques d'identification de l'exposition aux cancérogènes chez l'homme)
- RA/67/005 University of Western Australia, Medical School, Perth
(Étude différentielle de la mortalité par cancer chez les migrants dans la population australienne)
- RA/67/006 Institut de Biochimie, Lausanne
(Effet de la stimulation chronique du système réticulo-endothélial sur les mécanismes immunitaires et la tumorigénèse chez l'animal d'expérience)
- RA/67/007 Centre régional du CIRC, Université de Singapour
(Études virologiques sur le cancer du rhinopharynx)
- RA/67/008 Centre régional du CIRC, Université de Singapour
(Études sur le cancer du rhinopharynx)
- RA/67/009 Centre régional du CIRC, Université de Singapour
(Registre du Cancer de Singapour)
- RA/67/010 Centre régional du CIRC, Université de Singapour
(Étude collective en vue de l'évaluation d'une épreuve sérologique pour le dépistage du cancer du foie)
- RA/67/011 Institut Gamaleya d'Épidémiologie et de Microbiologie, Moscou
(Étude collective en vue de l'évaluation d'une épreuve sérologique pour le dépistage du cancer du foie)
- RA/67/012 Institut médical, Astrakhan
(Étude collective en vue de l'évaluation d'une épreuve sérologique pour le dépistage du cancer du foie)
- RA/67/013 Université d'Ibadan, Nigéria
(Étude collective en vue de l'évaluation d'une épreuve sérologique pour le dépistage du cancer du foie)
- RA/67/014 Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer, Villejuif, Seine, France
(Étude collective en vue de l'évaluation d'une épreuve sérologique pour le dépistage du cancer du foie)

- RA/67/015 Université Lovanium, Kinshasa, République démocratique du Congo
(Étude collective en vue de l'évaluation d'une épreuve sérologique pour le dépistage du cancer du foie)
- RA/67/016 Medical College of the University of the West Indies, Mona, Kingston, Jamaïque
(Étude collective en vue de l'évaluation d'une épreuve sérologique pour le dépistage du cancer du foie)
- RA/67/017 Medical College of the University of the West Indies, Mona, Kingston, Jamaïque
(Études épidémiologiques collectives sur le cancer du foie)
- RA/67/018 École de Médecine de l'Université de Dakar, Sénégal
(Étude collective en vue de l'évaluation d'une épreuve sérologique pour le dépistage du cancer du foie)
- RA/67/019 Institut du Cancer des Pays-Bas, Amsterdam
(Centre international de référence du CIRC pour la fourniture d'animaux porteurs de tumeurs)
- RA/67/020 Centre Léon Bérard, Lyon
(Laboratoires mis à la disposition du CIRC à Lyon)
- RA/67/021 Groupement d'études Cellule-Cancer-Virus (CCV), Lyon
(Laboratoires mis à la disposition du CIRC à Lyon)
- RA/67/022 Registre du Cancer d'Israël, Ministère de la Santé, Jérusalem
(Étude de la valeur épidémiologique des données détaillées sur l'incidence du cancer)
- RA/67/023 Makerere University Medical College, University of East Africa, Kampala, Ouganda
(Étude collective en vue de l'évaluation d'une épreuve sérologique pour le dépistage du cancer du foie)
- RA/68/001 University of the West Indies, Mona, Kingston, Jamaïque
(Contribution aux activités d'un Centre régional du CIRC à l'Université des Indes Occidentales)
- RA/68/002 Université de Singapour
(Contribution aux activités d'un Centre régional du CIRC à l'Université de Singapour)
- RA/68/003 Ministère de la Santé, Malawi
(Registre du Cancer du Malawi)
- RA/68/004 Registre du Cancer de Curaçao et Aruba
(Étude visant à recueillir des données sur l'incidence du cancer à Curaçao et à Aruba)
- RA/68/005 Ministère de la Santé et du Logement, Tanzanie
(Registre du Cancer de Tanzanie)
- RA/68/006 Tropical Products Institute, Ministry of Overseas Development, Londres
(Contribution à l'entretien d'un chercheur biochimiste chargé de contrôler et d'exécuter des travaux techniques et d'analyse entrant dans le cadre des études pratiques sur les mycotoxines au Kenya)
- RA/68/007 Hong Kong Anti-Cancer Society
(Études sur le cancer du rhinopharynx)

- RA/68/008 Institut de Recherches en Santé publique, Téhéran
(Étude pilote sur le cancer dans la province de Mazandéran, le cancer de l'œsophage en particulier)
- RA/68/009 École de Médecine de l'Université de Chiengmai, Thaïlande
(Étude de la morbidité par cancer à Chiengmai)
- RA/68/010 Département de Pathologie, École de Médecine, Université Pahlavi, Chiraz, Iran
(Étude de fréquence relative sur le cancer à Chiraz, Iran)
- RA/68/011 Institut National des Sciences Appliquées, Villeurbanne, France
(Étude du passage transplacentaire d'hydrocarbures polycycliques chez les rongeurs, et étude sur l'induction enzymatique chez le fœtus et le nouveau-né par le passage transplacentaire de substances inductrices d'enzymes)
- RA/68/012 CCV, Lyon
(Études séro-épidémiologiques)
- RA/68/013 Faculté de Médecine de l'Université de Dakar
(Étude collective en vue de l'évaluation d'une épreuve sérologique pour le dépistage du cancer du foie)
- RA/68/014 Institut Gamaleya d'Épidémiologie et de Microbiologie, Moscou
(Étude collective sur l'emploi de l'épreuve de la fêtuine dans les études épidémiologiques sur le cancer du foie)
- RA/68/015 École de Médecine de l'Université de Dakar
(Étude collective sur la fréquence relative des cancers à Dakar et au Sénégal)
- RA/68/016 Forschergruppe für Präventivmedizin, Max-Planck-Institut für Immunbiologie, Fribourg-en-Brigau, République fédérale d'Allemagne
(Contribution à l'étude de méthodes d'analyse permettant d'identifier et de quantifier les composés *N*-nitroso dans divers milieux)
- RA/68/017 Faculté de Médecine de l'Université d'Abidjan, Côte-d'Ivoire
(Étude collective sur la distribution géographique des cancers à Abidjan et en Côte-d'Ivoire)

L'étude sur la cancérogénicité potentielle du DDT chez plusieurs générations de rongeurs a par ailleurs amené l'OMS à conclure quatre accords avec les institutions suivantes :

- RA/68/HQ.1 Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milan
- RA/68/HQ.2 Fondation Mérieux, Lyon
- RA/68/HQ.3 Institut de Recherches oncologiques, Leningrad
- RA/68/HQ.4 Institut d'Oncologie expérimentale et clinique, Moscou

Annexe 5

TRAVAILLEURS SCIENTIFIQUES VENUS EN VISITE
AU CIRC EN 1968

Professeur G. ABELEV	Institut Gamaleya, Moscou, URSS
D ^r M. BOEVA	Institut d'Oncologie, Sofia, Bulgarie
D ^r J. BOSHELL	Laboratoire de Virologie de Belem, Belem, Brésil
D ^r A. BOUÉ	Centre international de l'Enfance, Paris, France
D ^r M. BRUNET	Unité de Recherches statistiques de l'Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, Paris, France
M ^{me} M. CHAPPIE	Connecticut Tumour Registry, Connecticut, États-Unis
D ^r N. W. CHOI	Department of Social and Preventive Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Canada
D ^r J. CLEMESSEN	Institut Finsen, Copenhague, Danemark
D ^r V. COMES	Institut d'Oncologie, Cluj, Roumanie
D ^r P. CORREA	Département de Pathologie, Université du Valle, Cali, Colombie
Professeur M. CRESPI	Institut Regina Elena, Rome, Italie
D ^r G. DELLA PORTA	Institut national du Cancer, Milan, Italie
D ^r G. DRAPER	Department of Social Medicine, Oxford University, Angleterre
Professeur L. A. ELSON	Chester Beatty Research Institute, Londres, Angleterre
D ^r R. FLAMANT	Institut Gustave Roussy, Villejuif, France
M. M. FRESON	Secrétaire général, FNRS, Bruxelles, Belgique
D ^r J. GALVES BRANDON	Institut national du Cancer, Lima, Pérou
Professeur L. GILLO	Comité pour la Promotion de la Recherche scientifique, Bruxelles, Belgique
D ^r J. HAKKINEN	Département de Pathologie, Université de Turku, Finlande
D ^r M. J. HARTGERINK	Département d'Épidémiologie et d'Analyse, Ministère de la Santé, La Haye, Pays-Bas
D ^r C. F. HOLLANDER	Unité expérimentale de Gérologie de l'Organisation pour la Recherche médicale TNO, Rijswijk, Pays-Bas
D ^r JAIN	Kinshasa, République démocratique du Congo
D ^r T. A. KHWAJA	Department of Biochemistry, Punjab Laboratory, Lahore, Pakistan
D ^r R. KINOSITA	City of Hope Medical Center, Duarte, Cal., États-Unis
D ^r J. T. KOFI DUNCAN	Department of Radiation Biology and Radiotherapy, University of Lagos College of Medicine, Nigéria

D ^r W. KRETSCHMER	Institut de Médecine tropicale, Université de Tübingen, République fédérale d'Allemagne
D ^r D. LAMBERT	Institut Gustave Roussy, Villejuif, France
D ^r L. LEBLANC	Laboratoire de Biochimie, Faculté de Médecine, Université de Dakar, Sénégal
D ^r J. A. H. LEE	Department of Preventive Medicine, University of Washington, Seattle, Wash., États-Unis
D ^r C. L. LEESE	Chester Beatty Research Institute, Londres, Angleterre
Professeur A. LLOMBART	Département de Pathologie, Université de Valence, Espagne
Professeur C. MALTONI	Institut de Prévention du Cancer, Bologne, Italie
D ^r E. MASCIA	Association espagnole contre le Cancer, Madrid, Espagne
Professeur G. G. MEYNELL	Lister Institute of Preventive Medicine, Londres, Angleterre
M ^{me} E. MEYNELL	Medical Research Council Unit of Bacteriology, Londres, Angleterre
D ^r S. MIRVISH	Département de Biologie expérimentale, Institut des Sciences Weizmann, Rehovoth, Israël
Professeur M. MONTENEGRO	Faculté des Sciences médicales et biologiques, Botucatu, Brésil
Professeur H. R. MORGAN	Department of Bacteriology, University of Rochester, New York, États-Unis
D ^r N. P. NAPALKOV	Sous-Directeur de l'Institut de Recherches oncologiques, Leningrad, URSS
Professeur NUNN	Department of Organic Chemistry, Grahamstown, Rhodes University College, Afrique du Sud
D ^r G. PORETTI	Directeur de l'Institut du Radium, Université de Berne, Suisse
D ^r K. J. RANADIVE	Indian Cancer Research Centre, Bombay, Inde
D ^r N. RETANA	Association espagnole contre le Cancer, Madrid, Espagne
D ^r ROACH	Transkei, Afrique du Sud
D ^r J. C. SALOMON	Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer, Villejuif, France
Professeur W. SANDRITTER	Département de Pathologie, Fribourg-en-Brisgau, République fédérale d'Allemagne
Professeur L. M. SHABAD	Institut d'Oncologie expérimentale et clinique, Moscou, URSS
D ^r M. B. SHIMKIN	Temple University Health Sciences Center, Philadelphie, États-Unis
D ^r P. SHUBIK	Eppley Institute for Research on Cancer, Omaha, Nebraska, États-Unis
D ^r L. H. SOBIN	Department of Pathology, Cornell University Medical College, New York, États-Unis
D ^r J. STASZEWSKI	Institut d'Oncologie, Gliwice, Pologne
D ^r M. STUKONIS	Tallinn, URSS
Professeur Y. S. TATARINOV	Institut médical national, Astrakhan, URSS
D ^r B. TERRACINI	Institut national du Cancer, Milan, Italie
Professeur M. TORTORA	Université de Ferrare, Italie

Professeur R. TRUHAUT	Faculté de Pharmacie, Université de Paris, France
D ^r J. URIEL	Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer, Villejuif, France
D ^r J. VACHER	Medical Research Council, Carshalton, Surrey, Angleterre
D ^r F. DE WAARD	Nederlands Huisartsen Instituut, Utrecht, Pays-Bas
D ^r G. WARWICK	Chester Beatty Research Institute, Londres, Angleterre
D ^r R. J. G. WILLIGHAGEN	Département de Pathologie, Université de Leyde, Pays-Bas

Le Centre a également reçu la visite officielle des personnalités suivantes :

M ^{lle} J. BARNETT	First Secretary, Australian Permanent Mission to the United Nations, Genève
D ^r J. S. BOXALL	International Health Section, Commonwealth Department of Health, Australia House, Londres, Angleterre
D ^r R. J. H. KRUISINGA	Secrétaire d'État aux Affaires sociales et à la Santé publique, Ministère des Affaires sociales et de la Santé publique, La Haye, Pays-Bas
Professeur B. PETROVSKI	Ministre de la Santé de l'URSS, Moscou
Sir William REFSHAUGE	Director-General of Health Services, Canberra, Australie
D ^r J. STRALAU	Directeur général, Bundesministerium für Gesundheitswesen, Bad Godesberg, République fédérale d'Allemagne
M. C. TRUNINGER	Consul général de Suisse à Lyon

Annexe 6

RÉUNIONS ORGANISÉES EN 1968

			<i>Rapport technique interne du CIRC N°</i>	
1.	16-19 juillet	Lyon	Groupe de travail pour l'étude du programme de recherches sur le cancer de l'appareil gastro-intestinal et de l'œsophage en particulier	68/001
2.	28-30 octobre	Lyon	Conférence de travail du CIRC sur les études relatives au rôle de l'aflatoxine dans les maladies humaines	68/002
3.	4-8 novembre	Lyon	Groupe de travail du CIRC sur les sources des statistiques du cancer	68/003
4.	18-22 novembre	Kingston, Jamaïque	Réunion mixte CIRC/UICC sur les cancérogènes chimiques	—
5.	20-22 novembre	Kingston, Jamaïque	Réunion de chercheurs sur le cancer de l'œsophage dans la région des Caraïbes	—
6.	23 novembre	Kingston, Jamaïque	Réunion des directeurs des centres régionaux du CIRC	—
7.	16-18 décembre	Nairobi, Kenya	Table ronde sur les relations éventuelles entre le lymphome de Burkitt et la mononucléose infectieuse	68/004

TRAVAUX PUBLIÉS OU SOUMIS POUR PUBLICATION
PAR LE PERSONNEL ET LES BOURSIERS DU CIRC, 1967-1968

Personnel du Centre

- Boesen, Evelyn, A. M. & Davis, W. (1969) *Cytotoxic Drugs in the Treatment of Cancer*, Londres, Edward Arnold (sous presse)
- de Thé, G. (1967) Action de la digitonine sur les virions leucémogènes murins. *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, **264**: 2347-2349
- de Thé, G. (1967) *Recherches sur les virus leucémogènes*, Paris (Thèse)
- de Thé, G. (1968) *On the structure of the leukemia viruses*. In: *Proceedings of the 3rd International Symposium on Comparative Leukemia Research, Paris, 1967. Bibl. Haemat. (Bâle)*, **31**, 54-56
- de Thé, G. (1968) Structure et activités enzymatiques des virus leucémogènes. *Nouv. Rev. franc. Hémat.*, **8**, 293-321
- de Thé, G. (1968) *Ultrastructural cytochemistry of the cellular membranes*. In: Dalton, A. J. & Haguenu, F., ed., *The membranes*, New York, Academic Press, pp.122-147
- de Thé, G. (1968) *Virus-induced avian leukaemia. Cell-virus relationships*. In: Rich, M., ed., *Experimental Leukemia*, New York, Appleton Century Crafts, pp. 277-304
- de Thé, G. Relations cellules-virus dans les leucémies et tumeurs aviaires. *Nouv. Rev. franc. Hémat.* (sous presse)
- de Thé, G., Ambrosioni, J. C., Ho, H. C. & Kwan, H. C. Presence of herpes-type virions in a nasopharyngeal tumour cultured *in vitro*. *Nature (Lond.)* (sous presse)
- de Thé, G. et al. Interferon and murine leukemia. V. Effect of interferon preparation on the evolution of Rauscher disease in mice. *J. nat. Cancer. Inst.* (sous presse)
- Goodall, C. M., Lijinsky, W. & Tomatis, L. (1968) Tumorigenicity of *N*-nitrosohexamethyleneimine. *Cancer Res.*, **28**, 1217-1222
- Higginson, J. (1967) Cancer epidemiology and cancer prevention. *Bulletin de l'UICC*, **5**, N° 4, 2
- Higginson, J. (1967) Environment and cancer. *Practitioner*, **198**, 621-630
- Higginson, J. (1967) L'épidémiologie du cancer. *Rev. Méd. (Paris)*, **26**, 1299-1304
- Higginson, J. (1967) *Etiological factors in gastrointestinal cancer in man*. In: Harris, R. J. C., ed., *Proceedings of the 9th International Cancer Congress, Tokyo, October 1966, Panel Discussions*, Berlin, Springer, pp. 30-36 (Série de monographies de l'UICC, vol. 10)
- Higginson, J. (1967) *Etiology of gastrointestinal cancer in man*. In: Murray, J. F., ed., *Symposium on Tumors of the Alimentary Tract in Africans held at Geneva, Switzerland, November 29 to December 5, 1965*, Bethesda, Md., National Cancer Institute, pp. 191-198 (*Nat. Cancer Inst. Monogr.*, N° 25)
- Higginson, J. (1967) Le rôle de l'épidémiologie en recherche cancérologique. *Méd. et Hyg. (Genève)*, **25**, 358-360

- Higginson, J. (1967) The role of geographical pathology in cancer research. *Schweiz. med. Wschr.*, **97**, 565-568
- Higginson, J. (1968) Distribution of different patterns of cancer. *Israel J. med. Sci.*, **4**, 457-463
- Higginson, J. (1968) Le Centre international de Recherche sur le Cancer. *Chronique OMS*, **22**, 573-579
- Higginson, J. (1968) Research progress of the IARC. *Int. Bull. Pathol.*, **9**, 3-4
- Higginson, J. (1968) Theoretical possibilities of cancer prevention in man. *Proc. roy. Soc. Med.*, **61**, 723-726
- Higginson, J. *Present trends in cancer epidemiology*. In: Proceedings of the Canadian Cancer Conference, Honey Harbor, 1968 (sous presse)
- Kmet, J. *Selected aspects of trace metals in cancer research*. In: *Proceedings of the International Atomic Energy Agency Symposium on Activation Analysis, June 1968, Teheran, Iran* (sous presse)
- Kmet, J. Present status and perspective of epidemiological studies of oral cancer in Asia. *Rev. odont. Argent.* (sous presse)
- Lijinsky, W., Lee, K. Y., Tomatis, L. & Butler, W. H. (1967) Nitroazetidine — a potent carcinogen of low toxicity. *Naturwissenschaften*, **54**, 518
- Lijinsky, W., Tomatis, L. & Wenyon, C. E. M. Lung tumours in rats treated with *N*-nitrosoheptamethyleneimine and *N*-nitrosooctamethyleneimine (soumis pour publication)
- Linsell, C. A. (1968) *Cancer in Kenya*. In: Clifford, P., Linsell, C. A. & Timms, G. L., ed., *Cancer in Africa*, Nairobi, E. A. Publishing House, pp. 7-12.
- Linsell, C. A. Cancer patterns in Kenya and radiotherapy services (sous presse)
- Meynell, G. G. & Williams, T. (1967) Estimating the date of infections from individual response times. *J. Hyg.*, **65**, 131-134
- Muir, C. S. (1967) Cancer incidence in five continents. *Bulletin de l'UICC*, **5**, N° 2, 2-3
- Muir, C. S. (1967) *Nasopharyngeal cancer. A historical vignette*. In: Muir, C. S. & Shanmugaratnam, K., ed., *Cancer of the nasopharynx. A Symposium organized by the International Union Against Cancer*, Copenhagen, Munksgaard, pp. 13-17 (Série de monographies de l'UICC, vol. 1)
- Muir, C. S. (1967) *The oral cavity*. In: Raven, R. W. & Roe, F. C., ed., *The prevention of cancer*, Londres, Butterworth, pp. 71-78
- Muir, C. S. & Oakley, W. F. (1967) Nasopharyngeal cancer in Sarawak (Borneo). *J. Laryng.*, **81**, 197-207
- Muir, C. S. & Shanmugaratnam, K., ed. (1967) *Cancer of the nasopharynx. A Symposium organized by the International Union Against Cancer*, Copenhagen, Munksgaard (Série de monographies de l'UICC, vol. 1)
- Muir, C. S. & Shanmugaratnam, K. (1967) *The incidence of nasopharyngeal cancer in Singapore*. In: Muir, C. S. & Shanmugaratnam, K., ed., *Cancer of the nasopharynx. A Symposium organized by the International Union Against Cancer*, Copenhagen, Munksgaard, pp. 47-53 (Série de monographies de l'UICC, vol. 1)
- Muir, C. S., Evans, M. D. E. & Roche, P. J. L. (1968) Cancer in Sabah (Borneo): a preliminary survey. *Brit. J. Cancer*, **22**, 637-645
- Nelsen, R. B. & Williams, T. (1968) Randomly delayed appointment streams. *Nature (Lond.)*, **219**, 573-574

- O'Connor, G. *Primates in cancer research*. In: *Special published proceedings of international meetings on use of primates in medical research* (sous presse)
- Peers, F. G. (1968) Aflatoxin: a summary of recent work. *Trop. Sci.*, **9**, 186
- Shanmugaratnam, K. & Higginson, J. (1967) *Aetiology of nasopharyngeal carcinoma. Report on a retrospective survey in Singapore*. In: Muir, C. S. & Shanmugaratnam, K., ed., *Cancer of the nasopharynx. A Symposium organized by the International Union Against Cancer*, Copenhagen, Munksgaard, pp. 130-137 (Série de monographies de l'UICC, vol. 1)
- Shanmugaratnam, K. & Muir, C. S. (1967) *Cancer incidence in Singapore*. In: Shivas, A. A., ed., *Racial and geographical factors in tumour incidence*, Edimbourg, Livingstone, pp. 133-146
- Shanmugaratnam, K. & Muir, C. S. (1967) *Nasopharyngeal cancer. Origin and structure*. In: Muir, C. S. & Shanmugaratnam, K., ed., *Cancer of the nasopharynx. A Symposium organized by the International Union Against Cancer*, Copenhagen, Munksgaard, pp. 153-162 (Série de monographies de l'UICC, vol. 1)
- Svoboda, D., Racela, A. & Higginson, J. (1967) Variations in ultrastructural nuclear changes in hepatocarcinogenesis. *Biochem. Pharmacol.*, **16**, 651-657
- Svoboda, D. & Higginson, J. (1968) A comparison of ultrastructural changes in rat liver due to chemical carcinogens. *Cancer Res.*, **28**, 1703-1733
- Tomatis, L. & Goodall, C. M. The occurrence of tumours in F1, F2 and F3 descendants from pregnant mice injected with 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (sous presse)
- Turusov, V. S. (1968) *Radiation skin tumours in man and animals: combined action of irradiation and chemical carcinogens*. In: Svyatonknin, M., Sorokin, J. & Turusov, V. S. *Radiation tumours in man and in animals*, Moscou, Medicina (sous presse)
- Turusov, V. S. The so-called painful tumours of the skin. *Neoplasma (Bratisl.)* (sous presse)
- Turusov, V. S. Fluorescence of DMBA in the preirradiated skin. *Vop. Onkol.* (soumis pour publication)
- Turusov, V. S. Combined action of DMBA and irradiation on mouse skin. *Vop. Onkol.* (sous presse)
- Tuyns, A. J. (1968) Cancer relative frequencies (ratio studies): a method for computing an age standardized cancer ratio. *Int. J. Cancer*, **3**, 397-403
- Wang, D. Y., Bulbrook, R. D. & Shanmugaratnam, K. (1969) Hormonal studies on nasopharyngeal cancer (sous presse)
- Williams, T. (1968) Interval estimates for efficiency of plating. *J. gen. Virol.*, **2**, 13-18
- Williams, T. La mesure *in vivo* des taux variables de la scission bactérienne au moyen d'un marker phage non reproductif. *Rev. Inst. Pasteur (Lyon)*, (sous presse)
- Williams, T. The distribution of inanimate marks over a non-homogeneous birth-death process. *Biometrika* (sous presse)

*Boursiers du CIRC*¹

- Chassagne, D.** (1968) Causes possibles des recto-sigmoïdites et des sigmoïdites survenant après radiothérapie pour cancer du col. *J. Radiol. Electrol.*, **49**, 639-641
- Dzhioev, F. K.** & Clayson, D. B. The effect of feeding 4-ethylsulphonylnaphtalene-1-sulphonamide for limited periods in the A × IF mouse. *Brit. J. Cancer* (sous presse)

¹ Les noms des boursiers sont imprimés en caractères gras.

- Gamaleja, N. F.,** Rounds, D. E. & Olson, R. S. The alteration of the cells in tissue culture with the green laser light. I. Total irradiation of the cells. *J. Cell Biol.* (sous presse)
- Gamaleja, N. F.** et al. The alteration of the cells in tissue culture with the green laser light. II. Micro-irradiation of the single mitochondria in the myocardial cells. *J. Cell Biol.* (sous presse)
- Griciute, L.** & Rudali, G. Activité de la phosphatase alcaline dans les tissus pulmonaires de souris XVII/G et CF7BL (soumis pour publication)
- Kasten, F. H., **Gamaleja, N. F.,** Rounds, D. E. & Huber, J. Electron microscope observations on argon laser alterations of myocardial cells. *Exp. Cell Res.* (sous presse)
- Lawson, T. A., **Dzhioev, F. K.,** Lewis, F. A. & Clayson, D. B. Acute changes in nucleic acid synthesis induced by carcinogens in the mouse bladder. *Brit. J. Cancer* (sous presse)
- MacLeod, R. M.** et al. (1968) Suppression of hepatic lipid biosynthesis in rats with a hormone-secreting pituitary tumor MtTW5. *Endocrinology*, **82**, 253
- Muñoz N.,** Correa, P., Cuello, C. & Duque, E. (1968) Histologic types of gastric carcinoma in high- and low-risk areas. *Int. J. Cancer*, **3**, 809-818
- Muñoz N.** & Dunn, T. (1968) Primary and transplanted endometrial adenocarcinoma in mice. *J. nat. Cancer Inst.*, **41**, 1155-1177
- Muñoz N.,** Rabson, A., Bedoya, V. & Tyrrel, S. Infection of hamster spleen and thymus with herpes simplex virus *in vitro* and *in vivo*. *J. nat. Cancer Inst.*, (sous presse)
- Nishimura, S.** & Weinstein, I. B. Fractionation of rat liver transfer RNA: isolation of tyrosine, valine, serine and phenylalantine — specific transfer RNAs and their coding properties. *Biochemistry* (sous presse)
- Robinson, E.** (1968) Cancer immunology. *J. Israel med. Assoc.*, **74**, 52
- Vainer, H.** & Wattiaux, R. (1968) Glycogen synthetase activity in blood platelets. *Nature (Lond.)*, **217**, 951-952
-