

CENTRE INTERNATIONAL
DE RECHERCHE SUR LE CANCER

RAPPORT ANNUEL 1976

LYON FRANCE



Organisation
mondiale
de la Santé



SC/13/2
GC/16/2

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ



CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE
SUR LE CANCER

RAPPORT ANNUEL

1976

CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER

LYON

1976

PERSONNEL DU CIRC

<i>Directeur</i>	D ^r J. HIGGINSON
Assistant d'administration	M ^{me} E. RIVIÈRE
<i>Service d'Epidémiologie et de Biostatistique</i>	
Chef du service	D ^r C. S. MUIR
Spécialistes scientifiques:	D ^r N. E. DAY D ^r O. M. JENSEN D ^r J. KMET D ^r R. MACLENNAN D ^r J. E. H. MILNE (depuis mars 1976) D ^r L. MUENZ M. X. NGUYEN-DINH (depuis octobre 1975) D ^r R. SARACCI D ^r H. TULINIUS (jusqu'en septembre 1975) D ^r A. J. TUYNS
Consultants:	M ^{lle} P. J. COOK Professeur T. HEWER (février-juillet 1976) D ^r J. SCHIFFLERS (jusqu'en mars 1976)
Boursier de recherche du CIRC	D ^r C. TZVETANSKY
Commis technicien	M ^{me} J. NECTOUX
Assistants statisticiens:	M. U. ARKAN (à titre temporaire) M ^{me} I. ARNAUD (à titre temporaire) M ^{lle} B. CHARNAY M ^{lle} B. HUBNER (à titre temporaire) M. M. JABOULIN M ^{me} M. JACOB M ^{me} A. JOLY (à titre temporaire) M ^{lle} D. MAGNIN M ^{lle} A. RESSICAUD M. S. SABAI (à titre temporaire) M. M. SAEB (à titre temporaire) M. E. TADJBAKHACHE (à titre temporaire)
Assistant d'administration	M ^{me} A. GESER

Secrétaires:

M^{lle} S. BASSILL
 M^{lle} O. CAVOURA
 M^{me} G. DAHANNE
 M^{me} E. DEMARET
 M^{lle} M. FALLON (à titre temporaire)
 M^{lle} W. HLAHOLUK
 M^{me} L. KEREBEL (jusqu'en août 1975)
 M^{lle} V. LAMPERT (jusqu'en décembre 1975)
 M^{lle} M. J. PICARD
 M^{me} A. RIVOIRE
 M^{lle} S. WHELAN

Service des Cancérogènes de l'Environnement

Chef du service

D^r L. GRICIUTE

Spécialistes scientifiques:

M. M. CASTEGNARO
 M. E. A. WALKER
 M. R. WALKER

Techniciens:

M. J. C. BEREZIAT
 M^{me} L. GARREN
 M^{lle} F. LAFAVERGES
 M^{me} B. PIGNATELLI
 M. G. TOUSSAINT

Secrétaires:

M^{me} D. BARRET
 M^{me} M. COURCIER
 M^{me} C. PORTIER
 M^{lle} S. SOUTHWOOD (jusqu'en juin 1976)

Entretien des animaux

M^{me} M. LANOT

Service des Cancérogènes biologiques

Chef du service

D^r G. BLAUDIN DE THÉ

Spécialistes scientifiques:

D^r A. GESER
 D^r G. LENOIR
 D^r N. MUÑOZ (jusqu'en juin 1976)

Consultants:

D^r J. P. LAMELIN
 Professeur R. SOHIER

Spécialistes scientifiques extérieurs:

M^{me} M.-L. DIDIER-FICHET
 D^r J. M. SEIGNEURIN

Assistants de recherche:

M^{me} M.-C. BERTHELON
 M^{me} C. DESGRANGES-BLANC
 M^{lle} M.-C. FAVRE
 M^{me} M.-F. LAVOUÉ
 M. J. S. PELLOQUIN
 M^{me} M. VUILLAUME

Administrateur

M. P. CATTAND

Assistants de bibliographie:	M ^{me} M. DEBOSSU (jusqu'en avril 1976) M ^{lle} M. PIRON
Assistant statisticien	M ^{lle} C. BONNARDEL
Techniciens:	M ^{me} M. COMBRISSE M ^{me} S. PAULY M ^{me} C. PICCOLI M ^{me} N. ROCHE M ^{me} M. VALIÈRE
Secrétaires:	M ^{lle} C. DERIOL M ^{lle} J. DURHAM M ^{lle} J. LANGDON M ^{me} A. ROMANOFF M ^{lle} S. VENTON (jusqu'en décembre 1975) M ^{lle} L. WHITBY (jusqu'en mai 1976)
Aides de laboratoire:	M. L. MURISSET M ^{me} S. VEYRE
Etudiants diplômés:	M ^{lle} O. COSTA M ^{me} N. THOMASSET
<i>Service des Cancérogènes chimiques</i>	
Chef du service	D ^r L. TOMATIS
Spécialistes scientifiques:	D ^r C. AGTHE (jusqu'en juin 1976) D ^r H. BARTSCH M. C. MALAVEILLE D ^r R. MONTESANO D ^r V. PONOMAREV M ^{me} L. SAINT-VINCENT M. J. D. WILBOURN
Spécialistes scientifiques extérieurs:	D ^r G. MARGISON D ^r T. KUROKI D ^r L. ZARDI (jusqu'en mars 1976)
Boursier de recherche du CIRC	D ^r A. LIKHACHEV
Recherches bibliographiques:	M ^{me} C. PARTENSKY M ^{me} I. PETERSCHMIDT
Techniciens:	M. A. BARBIN M ^{lle} H. BRÉSIL M ^{me} G. BRUN M ^{lle} O. DEBLOCK M ^{lle} C. DREVON M ^{me} B. EUZÉBY M ^{me} C. GABET M ^{me} D. GALENDON M ^{lle} M. LAVAL M ^{me} N. LYANDRAT M ^{me} J. MARGISON (à titre temporaire) M ^{me} M. J. MUETTON M ^{me} L. PLOTON (jusqu'en avril 1976)

Assistants d'administration:	M ^{me} M. J. GHESS M ^{me} E. PEREZ
Assistant de bibliothèque	M ^{me} D. MIETTON
Secrétaires:	M ^{lle} A. ANDERSON M ^{lle} M. FALLON (à titre temporaire) M ^{lle} R. JOHNSON M ^{lle} P. STAFFORD-SMITH
Entretien des animaux	M ^{me} L. HERNANDEZ
Aides de laboratoire:	M. F. FARIA M. J. NOGUEIRA (à titre temporaire)
Etudiants diplômés:	M ^{lle} A. M. CAMUS M ^{lle} G. PLANCHE

Service de la Formation à la Recherche et des Liaisons extérieures

Chef du service	D ^r W. DAVIS
Assistant d'administration	M ^{lle} M. DELORME
Secrétaires:	M ^{me} P. CARLE (à titre temporaire) M ^{me} C. DECHAUX M ^{lle} J. HAWKINS
Bibliothécaire	M ^{me} A. NAGY-TIBORCZ
Commis de bibliothèque	M ^{me} L. OSSETIAN

Programme interdisciplinaire et Liaisons internationales

Chef du service	D ^r C. A. LINSELL
Spécialistes scientifiques:	D ^r A. LEVIN D ^r P. SIZARET D ^r N. MUÑOZ (depuis juillet 1976)
Boursier Corvissiano	D ^r T. YOKOTA (depuis janvier 1976)
Techniciens:	M ^{lle} N. MARTEL M ^{me} J. SAFARI
Assistant photographe	M ^{me} F. RUAULT-BURTÉ
Secrétaires:	M ^{lle} S. REYNAUD M ^{lle} A. SHANNON
Aides de Laboratoire:	M ^{lle} C. BOUCHET M ^{me} M. ESSERTEL M ^{me} S. GIRAUD M ^{me} D. GRAS
Etudiant diplômé	M ^{lle} C. DAMBUYANT

Service administratif et financier

Chef du service	M. W. A. PRICHARD
Assistant (personnel)	M ^{me} A. ESCOFFIER

Traducteur	M. Y. POLLET
Administrateur (services intérieurs)	M. B. BORGSTRØM
Assistants (administration des bâtiments):	M. J. P. BONNEFOND M. E. CATHY M. P. CAZEAUX M. G. THOLLY
Administrateur (budget et finances)	M. T. MIRZA
Administrateur (finances et comptabilité)	M. G. W. DALSTON
Commis (finances et comptabilité):	M. C. AUGROS M ^{me} F. CAFFO M ^{lle} G. MARTINOD M ^{lle} M. ROMATIER
Assistants (enregistrement et archives):	M ^{me} M. GREENLAND M ^{me} P. MALINDINE M ^{me} C. WALKER (à titre temporaire)
Assistants (fournitures):	M ^{lle} G. DESGURSE M ^{me} J. POPOFF
Assistant (documents)	M ^{me} J. NIELSEN-KOLDING
Service d'imprimerie:	M. J. DECHAUX M. J. LAMY (jusqu'en mars 1976) M. G. MOLLON
Secrétaires:	M ^{me} J. BAILLY M ^{me} M. H. CHARRIER M ^{me} J. MARTINEZ M ^{me} R. SEXTIER
Service de sténodactylographie:	M ^{lle} B. BAKER M ^{me} M. KELLY (jusqu'en mai 1976) M ^{lle} J. MITCHELL M ^{lle} J. PAULIN M ^{me} A. TROCHARD
Autres services:	M. G. BARBERO M ^{lle} A. COOTE (jusqu'en décembre 1975) M. J. DIKUNDUAKILA M ^{me} F. FLORENTIN M. G. MAGNIARD

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	9
1. Service d'Epidémiologie et de Biostatistique	28
2. Service des Cancérogènes de l'Environnement	50
3. Service des Cancérogènes biologiques	65
4. Service des Cancérogènes chimiques	89
5. Service de la Formation à la Recherche et des Liaisons extérieures	116
6. Service du Programme interdisciplinaire et des Liaisons internationales	122
7. Centre de recherche du CIRC, Nairobi	128
8. Centre de recherche du CIRC, Singapour	129
9. Centre de recherche du CIRC, Téhéran	134
 Annexe 1. Etats participants et Représentants à la quinzième session du Conseil de Direc- tion du CIRC, 29-30 avril 1976	 138
Annexe 2. Membres du Conseil scientifique à la douzième session, 8-9 janvier 1976 . . .	140
Annexe 3. Accords de recherche conclus par le CIRC avec diverses institutions et en cours d'exécution (juin 1975-juin 1976)	141
Annexe 4. Réunions et conférences-ateliers organisées par le CIRC en 1975-76	148
Annexe 5. Travailleurs scientifiques et personnalités venus en visite au CIRC (juillet 1975- juin 1976)	150
Annexe 6. Rapports techniques internes, 1975-76	156
Annexe 7. Travaux publiés ou soumis pour publication par le personnel et les boursiers du CIRC	157

INTRODUCTION

Le présent rapport rend compte des activités du Centre international de Recherche sur le Cancer au cours de la période de douze mois qui s'est achevée le 30 juin 1976. Comme il marque également les dix premières années d'existence du Centre, tenter de passer en revue et d'évaluer l'œuvre accomplie au cours de cette décennie n'est peut-être pas inutile.

LA PREMIÈRE DÉCENNIE

Les débuts

C'est en 1965 que la Dix-Huitième Assemblée mondiale de la Santé créa le Centre, dans le cadre de l'Organisation mondiale de la Santé, afin de promouvoir la collaboration internationale en matière de recherche sur le cancer. L'idée en était due à l'initiative de treize savants français qui avaient suggéré au Général Charles de Gaulle, alors Président de la République française, que les nations consacrent un demi pour cent de leur budget militaire à la recherche cancérologique.

Le Dr John Higginson, nommé Directeur en juin 1966, commença d'exercer ses fonctions au Siège de l'OMS, à Genève. Dans les mois qui suivirent, il recruta le personnel scientifique qui allait être chargé de mettre en œuvre le programme du Centre.

En décembre 1966, le Comité de Sélection des Boursiers se réunit à Genève pour la première fois; cinq hommes de science expérimentés, représentant divers domaines de recherche et venus de différents pays, examinèrent les 73 premières candidatures reçues. Ils recommandèrent l'attribution de 20 bourses de formation à la recherche et de 12 bourses de voyage, lançant ainsi le programme dont l'exécution se poursuit jusqu'à ce jour. La promptitude avec laquelle ce programme put démarrer était due, dans une large mesure, aux conseils et au soutien du personnel du Siège de l'OMS.

En 1976, 183 bourses de formation à la recherche et 228 bourses de voyage, au total, avaient été octroyées.

Le transfert à Lyon

L'accord de siège entre l'OMS et le Gouvernement français fut conclu au cours du printemps de 1967 et en mai le personnel fut transféré de Genève à Lyon. Le Centre s'installa dans un grand immeuble mis à sa disposition par M. L. Pradel, Maire de Lyon, mais précédemment le Maire lui avait déjà permis d'utiliser les salles de l'Hôtel de Ville pour les sessions du Conseil de Direction et du Conseil scientifique et comme bureau pour le Directeur.

Au cours des cinq années suivantes, le personnel du CIRC établit et mit en œuvre ses nombreux projets de recherche dans des conditions qui n'étaient guère idéales. On loua

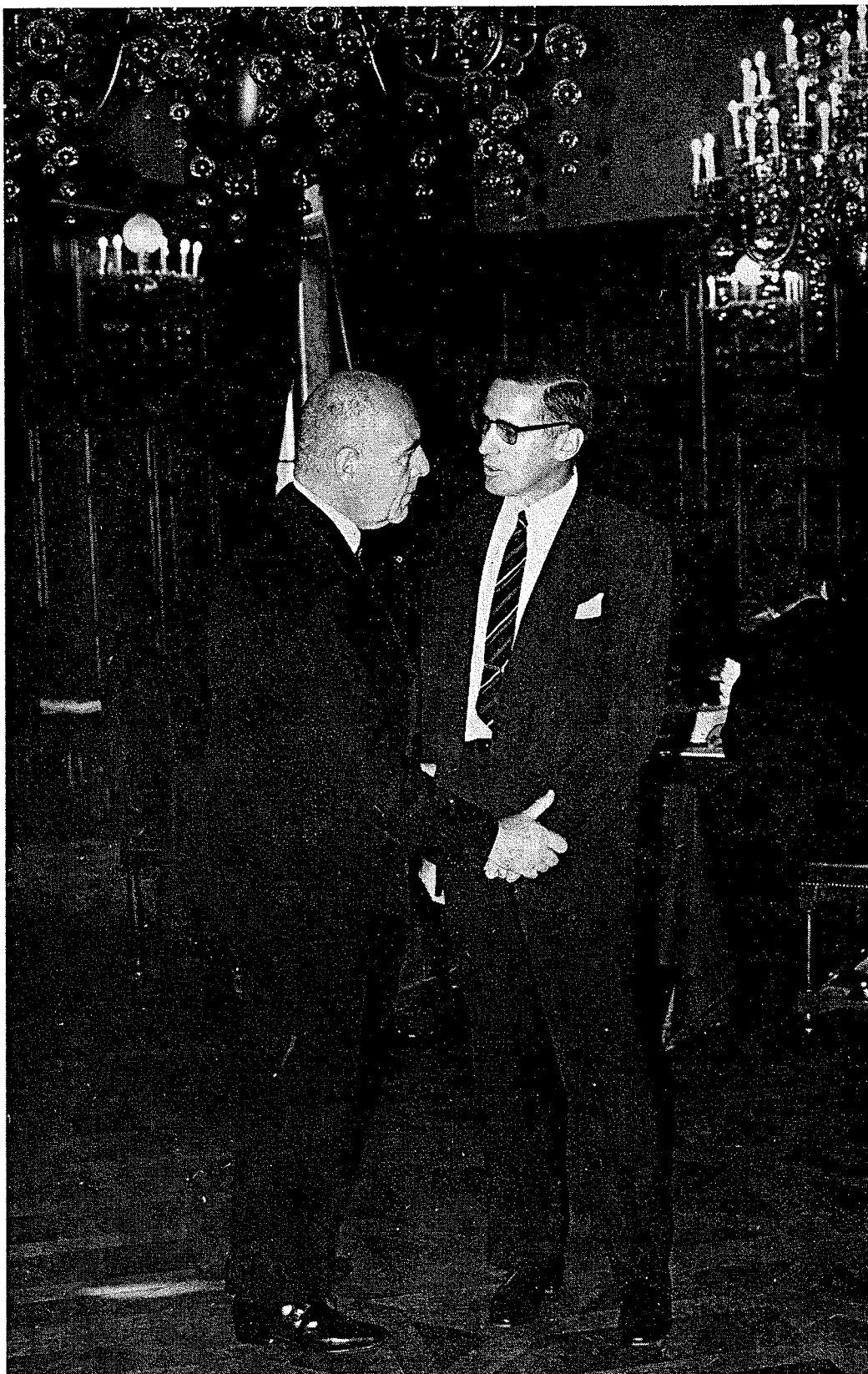
quelques locaux de laboratoire, puis un bâtiment préfabriqué de deux étages fut construit sur un terrain procuré par la Municipalité. En août 1970, le Centre put inaugurer — même à titre temporaire — ses propres laboratoires, lesquels sont d'ailleurs toujours en usage.

Entre-temps, la tour de 14 étages en construction à proximité pour le CIRC s'élevait rapidement. Les travaux avaient commencé en septembre 1969 sur un terrain offert par la Municipalité de Lyon, le coût du bâtiment étant partagé par le Conseil municipal, le Conseil général du Rhône et le Gouvernement français.

Fig. 1 Le premier bâtiment du Centre, 16, avenue Maréchal-Foch, Lyon (1967-1972).



Fig. 2 Le Dr J. Higginson et M. L. Pradel, Maire de Lyon, lors d'une réunion du Comité de Sélection des Boursiers tenue à l'Hôtel de Ville de Lyon (photographie aimablement communiquée par « Le Progrès », Lyon).



Inauguration

En juin 1972, le Président Georges Pompidou inaugura le nouveau bâtiment dont il remit les clés au Dr M. Candau, alors Directeur général de l'OMS.

C'est en novembre 1972 que tous les membres du personnel du Centre à Lyon commencèrent, pour la première fois, à travailler dans le même local. Les installations de laboratoire et l'essentiel de l'équipement furent achetés grâce au Fonds spécial du Conseil de Direction ou à des prêts ou dons généreux des Gouvernements de l'Australie, des Etats-Unis, des Pays-Bas et du Royaume-Uni. Les conditions de travail dans les laboratoires et bureaux s'avérant excellentes, les programmes de recherche et de formation n'ont cessé de s'intensifier depuis 1972.

Virus

Dès 1968, des études sur cultures tissulaires étaient entreprises dans un laboratoire prêté par l'Unité de Virologie de l'Institut national français de la Santé et de la Recherche médicale. On établit des cultures de longue durée à partir d'échantillons biopsiques prélevés sur des malades atteints de cancer du rhinopharynx à Hong Kong et de lymphome de Burkitt à Nairobi. Le virus d'Epstein-Barr avait déjà été identifié dans des cultures issues de lymphome de Burkitt, mais c'est dans le laboratoire emprunté par le Centre que ce même virus fut découvert dans des cultures provenant de biopsies de cancer du rhinopharynx.

DDT

Parallèlement, commencèrent les premières études de cancérogenèse chimique. En décembre 1967, une réunion mixte OMS/FAO formula une recommandation demandant que le DDT, cancérogène présumé, fasse l'objet d'investigations minutieuses au cours de l'année suivante; aussi le Centre entreprit-il une étude sur plusieurs générations de souris expérimentales dans les laboratoires de l'Institut Mérieux, à Lyon. Cette étude se poursuivit jusqu'en 1972, et l'on avait alors utilisé 4 000 souris pour établir que le DDT, même administré à la dose de 2 mg/kg seulement, augmentait sensiblement l'incidence des tumeurs hépatiques chez les mâles, mais sans effet décelable chez les femelles.

Cancer œsophagien

En 1968 aussi commencèrent les recherches sur le cancer de l'œsophage, particulièrement dans le nord de l'Iran et en Bretagne — deux études qui se poursuivent toujours. En Iran, le Centre effectua, avec le concours notamment de l'Institut de Recherches en Santé publique de Téhéran, des enquêtes approfondies dans la région de forte incidence de Gonbad, sur le littoral de la mer Caspienne, et dans les régions voisines de faible incidence. Malgré la masse de données recueillies sur l'hygiène, les aliments et les activités culturelles, aucun facteur environnemental particulier ne s'est jusqu'ici révélé être associé à la maladie, si ce n'est que celle-ci semble être liée à un faible niveau socio-économique et à une alimentation restreinte. En Bretagne, la forte consommation de boissons alcooliques et de tabac s'avère manifestement associée au risque très élevé de cancer de l'œsophage.

Centre de recherche de Nairobi — cancer au Kenya

Il sembla utile, dans ces premiers temps, de créer outre-mer des centres capables de diriger les études entreprises sur des problèmes locaux, et c'est ainsi qu'en 1967, des centres régionaux — qu'on devait plus tard appeler centres de recherche — furent établis à Nairobi, à Singapour et à la Jamaïque. Les investigations sur le cancer du foie se concentrèrent à Nairobi. En particulier, on s'employa à étudier l'association entre ce cancer et le taux d'ingestion d'un contaminant alimentaire, l'aflatoxine, dans la population du district kenyan de Murang'a. En cinq ans, près de 6 000 échantillons d'aliments et de boissons furent analysés dans le laboratoire du centre de recherche, et parallèlement on enregistra tous les cas de cancer du foie apparaissant dans le district de Murang'a — lequel comprend trois régions naturelles, respectivement d'altitude élevée, moyenne et faible. La contamination par l'aflatoxine apparut notablement plus forte dans la région des basses terres et c'était là également qu'on trouvait le plus grand nombre de cancers du foie. Cette association entre l'ingestion d'aflatoxine et le cancer primitif du foie fut vérifiée dans d'autres régions d'Afrique et elle ne s'est jamais démentie.

Centre de recherche de Singapour — cancer du rhinopharynx

Au Centre de recherche de Singapour, qui est installé à l'Université, un registre du cancer fonctionne depuis janvier 1968. Ce centre est également devenu un foyer d'études, tant épidémiologiques qu'immunologiques, sur le cancer du rhinopharynx, et la collaboration du Centre OMS de Recherche et de Formation en Immunologie de Singapour, créé en 1969, s'est avérée d'une importance capitale. La découverte, en 1973, d'une différence génétique dans le système antigénique HLA des sujets présentant un cancer du rhinopharynx a été précisée. Les résultats actuels indiquent l'existence d'un gène de sensibilité à la maladie qui est associé, pour l'intéressé, à un plus fort risque d'être atteint de ce cancer, mais qui semble aussi être l'indice d'un pronostic médiocre. Ce phénotype HLA particulier, appelé A2-BSin2, se rencontre surtout chez les Chinois du Sud.

Enregistrement du cancer et épidémiologie descriptive

Dès l'origine, le Centre avait vu la nécessité de disposer de données d'incidence de bonne qualité et émanant de registres du cancer répartis dans le monde entier. On souligna également qu'il fallait faire en sorte que les statistiques des différents registres fussent comparables. Lorsque l'Association internationale des Registres du Cancer fut créée, en 1969, le Centre en soutint fermement les objectifs et il établit des liaisons étroites avec son secrétariat (1970, volume II). Ces relations n'ont cessé de se resserrer, si bien qu'aujourd'hui, aux termes d'un accord, le CIRC assure le secrétariat de l'Association et assume la responsabilité de publier la masse, préparée conjointement, de statistiques fournies par les différents registres du cancer, à savoir « *Cancer Incidence in Five Continents, Volume III* ».

En 1974, fut créé, avec le concours du Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, un centre d'échanges d'informations sur les études épidémiologiques en cours qui constitue une banque informatisée des renseignements recueillis dans le monde entier. Le premier répertoire établi à partir de ces données est paru en 1976.

Lymphome de Burkitt

La présence du virus herpétique de type Epstein-Barr dans les cultures cellulaires d'échantillons biopsiques prélevés sur des sujets atteints de lymphome de Burkitt suscita un intérêt accru lorsqu'on montra que ce virus était l'agent étiologique de la mononucléose infectieuse. Avec l'aide de l'Institut de Recherches virologiques d'Afrique orientale, Entebbe, Ouganda, et du National Cancer Institute, Etats-Unis d'Amérique, une étude séro-épidémiologique fut organisée dans le district ougandais de West Nile. De décembre 1971 à 1976, l'équipe travaillant sur le terrain recueillit plus de 42 000 échantillons de sang d'enfants âgés de moins de 6 ans et exposés au lymphome de Burkitt. Après séparation, les sérums furent mis en réserve aux fins de comparaisons ultérieures entre ceux des sujets atteints de lymphome de Burkitt et ceux des témoins appariés. Dans le même temps, on avait recueilli des étalements de sang pour mesurer chez ces enfants la charge parasitaire paludéenne. Jusqu'en 1976, dix des enfants dont on avait conservé des échantillons de sang furent atteints de lymphome de Burkitt, et l'on rechercha dans leurs sérums la présence d'anticorps dirigés contre l'antigène capsidique du virus d'Epstein-Barr. Les valeurs obtenues mirent en évidence une infection virale plus forte et plus précoce chez les sujets ultérieurement atteints que chez les témoins en bonne santé, appariés selon l'âge et le sexe; ce qui laissait supposer une infection chronique massive, contractée au cours de la période néonatale et liée au développement du lymphome de Burkitt.

Parallèlement, les études du paludisme révélèrent des taux de parasites régulièrement élevés dans le district de West Nile, alors qu'on observait des taux notablement plus faibles chez les enfants vivant sur un plateau de Tanzanie exempt de lymphome de Burkitt.

Bien que la relation exacte entre le lymphome de Burkitt, le paludisme et l'infection par le virus d'Epstein-Barr reste à déterminer, cette étude a conduit à entreprendre un projet de prophylaxie antipaludique dans une population d'enfants — moyennant la distribution de comprimés de chloroquine — et ce afin de vérifier si la régression du paludisme s'accompagnerait d'une régression du lymphome. Par ailleurs, les virologistes s'efforcent de résoudre les problèmes techniques considérables que soulève la préparation d'un vaccin antiviral.

Cancérogènes chimiques — monographies et enquête

Le programme de cancérogenèse chimique lancé en 1967 avec les études sur le DDT s'est développé dans quatre directions différentes: collecte de données de cancérogénicité, dans le cadre de la série de monographies sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques, et enquête sur les substances faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité; évaluation de l'importance pour l'homme des données expérimentales de cancérogénicité; épreuves de longue durée des substances environnementales présentant une importance socio-économique particulière; mise au point de tests de détection rapide des substances potentiellement cancérogènes.

La publication de la série de monographies commença en 1971 avec un premier volume expérimental où étaient examinées 33 substances différentes. Ce travail ayant été bien accueilli, on accéléra la préparation des ouvrages suivants, en sorte qu'aujourd'hui 11 volumes traitant de 272 substances sont déjà parus; d'autres sont prévus au rythme de trois par an.

L'enquête sur les substances faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité apparut comme indispensable afin de parvenir à une certaine coordination des moyens limités dont

on dispose, même à l'échelle mondiale, pour entreprendre des expériences de longue durée sur l'animal. En 1972, le Centre envoya des questionnaires sur les programmes d'expérimentation en cours à 470 instituts de 62 pays, et en août 1973 fut distribué le premier bulletin d'information où les réponses reçues étaient exploitées et analysées. Trente-deux laboratoires y fournissaient des renseignements sur les épreuves de 127 composés, dont la moitié avaient déjà été testés ailleurs auparavant. L'enquête de 1973 révéla que 523 substances étaient en cours d'expérimentation et celle de 1974, 470. Selon la dernière enquête, publiée cette année, le nombre des substances soumises à des tests de cancérogénicité était de 828.

Il n'existe pas encore de critères absolus pour extrapoler à l'homme avec certitude les résultats des expériences effectuées sur les rongeurs, mais le Centre a entrepris l'étude biochimique comparative du métabolisme des cancérogènes dans les tissus humains et animaux en vue de combler ce hiatus.

Etant donné l'énorme quantité de substances à tester sur les rongeurs, on s'est efforcé de trouver d'autres systèmes d'épreuve, moins onéreux et capables surtout de donner des résultats en un plus court laps de temps que les deux à trois années nécessaires pour une expérience sur l'animal. Au nombre des solutions les plus prometteuses figure le système d'épreuve fondé sur le fait qu'un très fort pourcentage de cancérogènes s'avèrent être des mutagènes et *vice versa*. Ce test, mis au point par le Dr B. N. Ames, University of California, Berkeley, Etats-Unis d'Amérique, comporte la mesure quantitative des mutations induites dans des souches de *Salmonella typhimurium*; les laboratoires du Centre l'ont modifié en 1974 afin qu'il permette de déterminer dans des conditions reproductibles l'action mutagène de substances volatiles comme le chlorure de vinyle. Pour l'instant, ce genre de test n'est pas proposé comme devant remplacer l'expérimentation animale, mais il peut certainement être très utile pour la détermination des substances à soumettre à des épreuves de longue durée.

Composés N-nitrosés

Dès octobre 1969, les chercheurs du Centre organisaient à Londres une réunion sur les problèmes d'analyse que pose le dosage des nitrosamines à l'état de traces dans les aliments, et faisaient état de progrès accomplis dans ce sens par un laboratoire collaborateur. Mais ce ne fut pas avant 1970 que le Centre put installer des laboratoires dans un bâtiment temporaire, à Lyon, et entreprendre son propre programme d'analyse des nitrosamines. La nécessité d'affiner les techniques résultait particulièrement des études épidémiologiques sur le cancer œsophagien en Bretagne et en Iran, et dans ces deux régions on recueillit des échantillons d'aliments et de boissons aux fins d'analyse ultérieure.

Cinq années de travaux intensifs et les études collectives organisées par le Centre ont maintenant abouti à la mise au point de méthodes très précises et reproductibles qui permettent de détecter les nitrosamines volatiles à la concentration de quelques parties par milliard.

Alpha-fœtoprotéine

En 1968, le Centre suscita une étude collective pour l'évaluation d'un test sérologique du cancer du foie. On avait signalé que des protéines embryonnaires réapparaissaient à

une très forte concentration dans le sérum des sujets atteints de cancer primitif du foie; aussi se mit-on en devoir de déterminer la spécificité de cette protéine, ultérieurement dénommée alpha-fœtoprotéine, dans l'espoir d'y trouver un utile moyen de diagnostic pour le dépistage précoce du cancer primitif du foie. Bien que l'utilisation clinique de l'alpha-fœtoprotéine comme moyen de diagnostic ne se soit pas révélée très probante, la connaissance de l'histoire naturelle de cette substance dans divers groupes d'âge et différentes populations s'est néanmoins beaucoup améliorée. Les études collectives ont notamment permis au Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique de choisir l'échantillon de référence préparé au Centre comme étalon international.

Cours de formation

Le Centre organisa son premier cours spécialisé en 1968. Trente participants venus de vingt et un pays passèrent alors 10 jours à Lyon pour étudier le rôle de la biostatistique dans la recherche sur le cancer. Depuis, le CIRC a organisé 9 cours, en anglais ou en français, qui traitaient d'épidémiologie, de l'emploi des animaux d'expérience dans la recherche cancérologique ou de l'immunovirologie du cancer. En 1971, un cours régional fut donné à Singapour, et en 1976 sera organisé à Brasília notre premier cours d'épidémiologie en langue espagnole destiné aux pays d'Amérique latine.

Publications

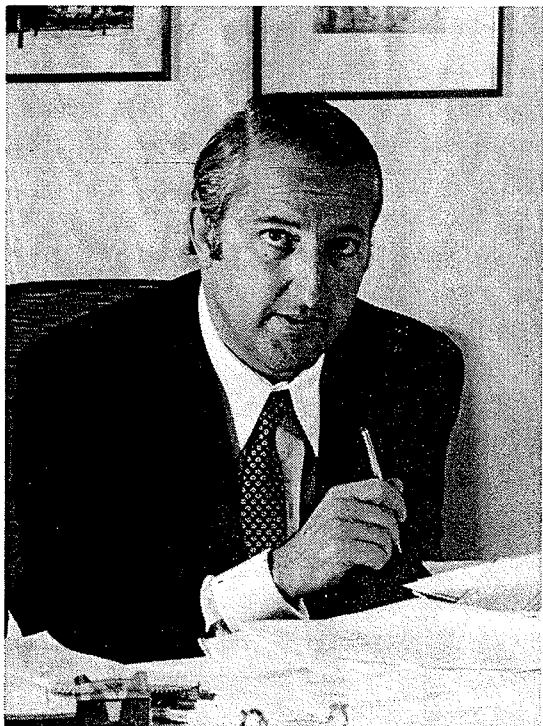
Le premier rapport imprimé du Centre, paru en 1968, ouvrit la voie à la série des publications scientifiques, commencée en 1971. Cette même année, le Centre publia, avec l'aide et les encouragements de la Division des Publications du Siège de l'OMS, le compte rendu d'une réunion sur le cancer du foie, et au cours des cinq années suivantes, les publications scientifiques — aujourd'hui au nombre de douze — apportèrent des données faisant autorité sur maints aspects des programmes de recherche du Centre. La plupart de ces ouvrages contiennent les comptes rendus des réunions organisées par le CIRC et les études capitales d'éminents spécialistes internationaux dans le domaine de la cancérogenèse environnementale.

Si donner une description complète du développement des programmes scientifiques au cours de dix années s'est avéré impossible, ce regard en arrière, toutefois, peut non seulement justifier l'existence du Centre mais aussi permettre de mieux distinguer les problèmes qu'il devra affronter dans l'avenir.

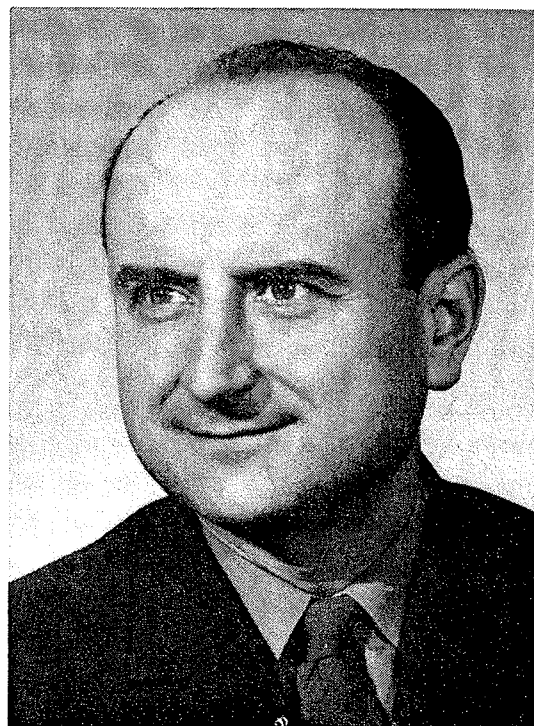
CONTEXTE GÉNÉRAL DU PROGRAMME ACTUEL

La recherche pour la lutte contre le cancer comporte maints aspects, et les grandes institutions nationales couvrent ensemble presque tous les domaines d'investigations fondamentales et cliniques. Le Centre a pour mission de déterminer et de développer les branches d'activité auxquelles une organisation internationale peut apporter la contribution la plus efficace. L'épidémiologie du cancer et la cancérogenèse environnementale se sont révélées comme telles, et c'est sur l'étude des variations d'incidence, selon les pays et dans un même pays, que reposent l'identification et l'évaluation des risques cancérogènes pour l'homme.

Fig. 3 Nouveaux membres du Conseil scientifique.



Professeur A. Caputo



Professeur S. Eckhardt



Professeur K. Munk

L'attention croissante que les gouvernements accordent aux problèmes d'environnement, du point de vue sanitaire ou socio-économique, n'a pu que renforcer cette orientation des recherches vers la cancérogenèse environnementale. De plus, c'est un fait admis que le cancer représente le danger chronique le plus important dû à la pollution du milieu.

Il est apparu, en outre, que les facteurs cancérogènes présents dans l'environnement n'étaient pas suffisamment étudiés à l'échelon national, et qu'un programme international de recherches d'épidémiologie et en laboratoire, coordonnées et multidisciplinaires, n'apporterait pas seulement des informations utiles aux gouvernements, mais stimulerait les efforts nationaux déployés dans ce sens.

Evolution des formes de maladie et importance de l'environnement chimique

Dans la plupart des pays, les problèmes de santé ont beaucoup évolué au cours des cinquante dernières années, à mesure que les maladies transmissibles et parasitaires étaient mieux maîtrisées. A l'âge d'or de la microbiologie, la médecine avait des objectifs bien définis. Les résultats de la recherche appliquée à la prévention des maladies étaient évidents et sensationnels, et nul ne contestait le rôle de la médecine dans l'amélioration de la qualité de la vie. Malheureusement, ces succès mêmes amenèrent à attendre de la science médicale bien plus que ne le permettait la technologie, notamment dans les maladies de la vieillesse. Dans l'état actuel de la connaissance, nous ne pouvons guère que retarder les lésions pathologiques aboutissant à des maladies dégénératives des systèmes cardio-vasculaire et cérébro-vasculaire. En revanche, il existe certainement une possibilité de prévenir les nombreuses tumeurs qui, de manière directe ou indirecte, sont étiologiquement liées à des stimuli environnementaux.

C'est sur cet aspect de la prévention du cancer que porte le programme de recherche du Centre, et les décisions du Conseil de Direction l'ont confirmé en fixant ses priorités comme suit:

- a) études épidémiologiques et autres études comparatives sur le terrain, avec l'aide de laboratoire nécessaire pour analyser les populations et leurs environnements;
- b) travaux dans le domaine des cancérogènes de l'environnement, ce qui permet au Centre de jouer un rôle consultatif auprès des autorités responsables; et
- c) enseignement et formation de personnel dans les domaines de l'épidémiologie du cancer et des cancérogènes de l'environnement.

L'expérience des dix dernières années a confirmé la perspicacité des Etats participants fondateurs, la collaboration internationale en matière de recherche cancérologique n'ayant cessé de prendre de l'importance au cours de cette période, et dans le domaine de la cancérogenèse environnementale le CIRC jouit maintenant d'une position bien établie.

Planification internationale

Le Centre a participé avec le Siège de l'OMS à l'élaboration d'un plan à long terme de coopération internationale en matière de recherche sur le cancer. Ce plan s'inspire pour une large part du programme du National Cancer Institute (Etats-Unis d'Amérique) et de celui des pays du Conseil d'Assistance économique mutuelle (COMECON). Comme il couvre pratiquement tous les domaines de la recherche cancérologique, une modification notable de la stratégie globale est peu probable dans l'avenir prévisible.

Personnel

Au mois de juin 1976, l'effectif régulier du Centre, qui était de 143 personnes, comprenait 35 spécialistes scientifiques, 40 techniciens et 68 membres des services administratifs et de secrétariat. En outre, 12 spécialistes scientifiques travaillaient au CIRC en qualité de consultants ou de boursiers.

Le Centre est constamment sollicité de donner ses avis et conseils, à des pays industrialisés ou non, touchant leurs programmes nationaux de lutte contre le cancer. Il fait de son mieux, mais le manque de personnel limite malheureusement cette activité.

Le programme d'épidémiologie visant à l'étude du cancer professionnel a été renforcé par l'arrivée du Dr R. Saracci et du Dr J. E. H. Milne, qui mènent cette enquête dans l'industrie de la fibre de verre.

Ni l'effectif permanent du CIRC, ni son programme ne se sont notablement accrus depuis le vote du budget de 1970. Bien que le budget, exprimé en dollars, ait sensiblement augmenté, l'inflation n'a pas permis un développement comparable des activités. Cependant, le Directeur garde toujours à l'esprit la nécessité de maintenir au Siège un niveau minimal de compétences, car, si d'autres Etats venaient à adhérer au CIRC, on pourrait développer bien davantage les activités pratiques par l'intermédiaire des laboratoires nationaux, à condition de disposer déjà du personnel de soutien nécessaire.

Fig. 4 Madame Simone Veil, Ministre français de la Santé, pendant la séance d'ouverture du symposium sur la pollution de l'environnement et les risques cancérogènes, le 3 novembre 1975 — de gauche à droite: le Professeur Pierre Denoix (Directeur général de la Santé, France), Madame Veil, le Dr John Higginson.



Financement

En 1976, les recettes du Centre se sont élevées à US \$6 164 000. Sur ce total, \$4 223 000 représentaient les contributions des Etats participants, les autres fonds étant procurés par des subventions ou des contrats. La répartition détaillée des recettes et des dépenses est indiquée au tableau 1.

En valeur réelle, ce budget n'est pas modifié par rapport à celui de l'année précédente, les augmentations servant à compenser les effets de l'inflation et des fluctuations des taux de change.

Réunion mixte

C'est avec grand plaisir que le Directeur et ses collaborateurs ont accueilli M^{me} Simone Veil, Ministre français de la Santé, venue au Centre en novembre 1975 pour ouvrir le symposium sur la pollution de l'environnement et les risques cancérogènes. Ce symposium était organisé conjointement par le CIRC et l'Institut national français de la Santé et de

Tableau 1. Recettes et dépenses pour 1976 ^a

	Montant (US \$)	% du total
Recettes		
Budget statutaire	4 233 000	68,67
Recettes extra-budgétaires	1 931 000	31,33
Total	6 164 000	100,00
Dépenses		
<i>Activités intérieures</i>		
Personnel scientifique du Siège	1 602 000	25,99
Personnel administratif et services intérieurs	796 000	12,91
Administration des bâtiments	549 000	8,91
Recherche en laboratoire (fournitures et traitements du personnel)	607 000	9,85
Programme de publications et d'information	364 000	5,91
Rénovations des bâtiments	330 000	5,35
Autres dépenses (traitement de l'information, bibliothèque, réunions statutaires et scientifiques)	161 000	2,61
Total	4 409 000	71,53
<i>Activités extérieures</i>		
Recherches contractuelles et collectives	1 312 000	21,29
Bourses d'études	269 000	4,36
Centres de recherche	92 000	1,49
Voyages en mission	82 000	1,33
Total	1 755 000	28,47
Total général	6 164 000	100,00

^a Tous les chiffres cités sont des prévisions qui reposent sur les informations disponibles au début d'octobre 1976.

la Recherche médicale (INSERM). Il a réuni cent soixante participants venus d'Europe et des Etats-Unis: chercheurs, écologistes, fonctionnaires de la santé publique et de la médecine du travail, médecins d'usines, représentants du patronat et des syndicats.

Des plans sont déjà en cours d'élaboration pour l'organisation d'une autre réunion mixte CIRC/INSERM, en 1977.

CANCÉROGÈNES DE L'ENVIRONNEMENT: ÉCLAIRCISSEMENTS

Au cours de ses dix premières années d'existence, le Centre n'a cessé d'évaluer les progrès accomplis dans le domaine des recherches sur les cancérogènes de l'environnement. Parmi les premières études effectuées, l'une avait pour objet de calculer exactement la proportion des cancers de chaque localisation qui semblaient liés, directement ou indirectement, à des facteurs environnementaux. Dès 1966 on possédait des données épidémiologiques sur un bien plus grand nombre de populations qu'auparavant, et les calculs confirmèrent l'opinion selon laquelle 60 à 90 % des cancers étaient liés à l'environnement.

L'environnement, terme ici utilisé au sens large, peut se diviser en « macro-environnement ou environnement général », auquel tous les individus sont exposés et qui est largement tributaire de facteurs géographiques et socio-économiques, et « micro-environnement ou environnement personnel », qui résulte des habitudes culturelles de l'individu — usage de la cigarette, boissons, mastication du bétel, etc. Cette distinction, toutefois, n'est pas toujours facile à établir, car on peut considérer que les expositions professionnelles affectent à la fois le « macro » et le « micro » environnement.

D'une manière générale, c'est l'action de la « société », des autorités de santé publique, qui modifie le « macro » environnement, alors que le « micro » environnement dépend dans une certaine mesure de l'individu.

Etant donné les conséquences que pourrait avoir, sur les plans socio-économique et sanitaire, l'interdiction, sans motif suffisant, de certaines substances par ailleurs utiles, il est très souhaitable que les mesures de réglementation résultent, autant que possible, d'une évaluation scientifique des données disponibles, plutôt que de pressions, parfois injustifiées, exercées par le grand public ou des milieux scientifiques ou politiques. Mais, aujourd'hui, « l'oncologie politique » doit être acceptée comme un mode de vie dans maints pays où des groupes n'ayant ni les mêmes intérêts, ni les mêmes compétences, s'estiment en droit d'exprimer leurs opinions.

L'homme de science doit admettre cette situation et s'efforcer de fournir les données précises et soigneusement évaluées sur lesquelles pourra se fonder une législation adéquate. C'est sous cet angle que le Centre jouera peut-être un rôle essentiel dans les années à venir.

Possibilités de prévention primaire

A ce jour, on estime que les stimuli environnementaux exogènes et identifiés sont responsables, directement ou indirectement, de 30 à 50 % des cancers masculins dans les sociétés industrialisées d'Europe, d'Amérique du Nord et d'Asie. Parmi ces tumeurs, celles dues aux environnements culturels ou personnels sont de loin les plus nombreuses; le micro-environnement créé par l'usage de la cigarette provoque des cancers du poumon,

de l'œsophage et du larynx; les cancers œsophagien et hépatique sont liés à l'abus des boissons et ceux de la peau à une exposition excessive à la lumière ultraviolette, lors de bains de soleil ou de travaux en plein air.

Les cancers qu'on peut formellement attribuer à des expositions professionnelles sont relativement moins nombreux; on estime que leur proportion varie de 1 à 5% selon les sociétés. Mais les tumeurs de ce type ont une importance exceptionnelle, car ces situations de grand danger permettent d'identifier plus aisément un risque cancérigène et de prendre des mesures préventives, tandis que, par ailleurs, les substances industrielles (amiante, par exemple) peuvent être largement répandues dans l'environnement général et ainsi menacer de nombreuses populations humaines.

De plus, des preuves indirectes indiquent que la moitié ou les deux tiers des cancers dont on n'a pas déterminé les facteurs étiologiques sont directement ou indirectement liés à l'environnement. Les données sur lesquelles repose cette hypothèse ont récemment fait l'objet d'une publication du Centre¹. Mais la conclusion selon laquelle 80% environ des cancers seraient dus à des stimuli environnementaux a donné lieu à de nombreuses erreurs d'interprétation, parmi lesquelles on peut citer les suivantes:

- i) il s'agit d'un fait établi
En réalité, cette conclusion repose surtout sur des preuves indirectes, et elle ne fait qu'expliquer les données existantes de la manière la plus satisfaisante et la plus logique;
- ii) il est possible de prévenir *immédiatement* 80% des cancers
Identifier exactement la plupart des stimuli environnementaux suspects est difficile, d'autant plus qu'on ne peut les mesurer avec précision; d'où l'impossibilité de mesures immédiates de prévention;
- iii) tous les facteurs d'environnement cancérigènes ont une origine industrielle
Les plus importants des stimuli cancérigènes identifiés sont d'origine culturelle;
- iv) seuls les cancérigènes directs sont importants
Des cofacteurs d'origine héréditaire ou environnementale peuvent aussi avoir une grande importance;
- v) ce chiffre estimatif de 80% est valable pour toutes les populations
En fait, les estimations varient selon les populations et la forme de cancer fréquente dans chacune d'elles. Par exemple, la proportion des cancers dont on connaît l'étiologie est bien plus faible chez les femmes que chez les hommes;
- vi) seule l'action de la « collectivité » parviendra à prévenir le cancer.

On peut cependant obtenir des fréquences moins élevées que celles enregistrées présentement dans nombre de pays industrialisés d'Amérique du Nord et d'Europe. Abstraction faite des tumeurs de la peau, le taux de cancer des hommes dans les régions rurales de Norvège, ne dépasse pas 60% de celui qu'on observe au Connecticut ou dans d'autres pays scandinaves. Aux Etats-Unis, on s'est aperçu que chez les Adventistes du Septième Jour la fréquence du cancer était à peu près égale à la moitié de la moyenne nationale, tandis que chez les Mormons de l'Utah elle ne dépasse pas 60 à 76% de cette moyenne.

¹ Higginson, J. & Muir, C. S. (1976) *Cancer Detect. Prev.*, 1, 79-105.

Le rôle de l'alimentation dans le cancer humain n'est pas clairement établi, mais l'obésité, l'excès de nourriture et les habitudes nutritionnelles semblent être associés à une surfréquence de certains cancers, notamment ceux du côlon et, peut-être aussi, du sein. A ce propos, on se rappellera que beaucoup d'Adventistes du Septième Jour observent un régime lacto-ovo végétarien, ne fument pas et ne consomment pas d'alcool.

On n'a pas déterminé avec certitude le rôle des substances fabriquées par l'homme dans l'environnement général, mais, pour la plupart des pays, les taux de maintes localisations sont plus faibles dans les régions rurales que dans les collectivités urbaines, ce qui conduit à supposer la présence dans ces dernières de facteurs nocifs dont l'origine n'est pas nécessairement récente.

Plan de lutte contre le cancer — responsabilité individuelle

La prévention primaire a souvent été conçue comme une tâche incombant à la collectivité, mais dans nombre de cancers il faut admettre un certain degré de responsabilité individuelle. L'action de l'individu n'est pas seulement possible mais indispensable pour obtenir une diminution notable de l'incidence tumorale. Aussi a-t-on des raisons de croire qu'un homme qui ne fume pas, mange et boit avec modération et limite son exposition à la lumière solaire, peut réduire son risque d'être atteint de cancer d'au moins 30 à 40 %, ou même plus selon l'endroit où il habite. Pour les femmes, les chiffres correspondants sont un peu plus faibles. Néanmoins, c'est de bonne heure qu'il faut entreprendre de modifier ainsi profondément notre mode de vie, car plus ces mesures sont tardives et moins elles ont d'effet. Cette conclusion ne résulte pas de données nouvelles; il faut y voir plutôt une estimation prudente, calculée à partir d'études épidémiologiques connues.

C'est à l'individu qu'il appartient de se soumettre à un *plan personnel de lutte contre le cancer*, en changeant son mode de vie. S'il ne l'accepte pas, pour des raisons d'âge, par manque d'information ou de volonté, il doit au moins veiller à ce que ses enfants aient la possibilité de le faire. Nul ne doit prétexter quelque action future de la collectivité pour éviter d'agir dès maintenant pour lui-même ou sa famille.

Plan de lutte contre le cancer — responsabilité collective

A coup sûr, un plan personnel de lutte contre le cancer laisse à l'individu le soin d'intervenir. Il impose également aux chercheurs et aux services de santé publique la très lourde responsabilité d'étudier la nature des facteurs environnementaux en cause, de déterminer les priorités et d'assurer la diffusion des données sur lesquelles l'individu et les collectivités pourront fonder leur action. Ces informations résulteront essentiellement d'études épidémiologiques; aussi est-ce dans ce sens que le Centre oriente ses ressources. Le rôle du chercheur étant particulièrement important dans des domaines aussi complexes que les chimiothérapies de longue durée ou les effets de la pollution de l'air, il importe que les résultats de ses travaux soient communiqués avec soin: le profane a souvent bien des difficultés à comprendre tous les problèmes posés.

Le fait que l'action individuelle puisse prévenir certains cancers ne diminue en rien l'obligation qu'ont les gouvernements, les autorités de santé publique, les employeurs, etc. de faire en sorte que l'environnement actuel soit aussi sûr que possible. Il ne dispense pas non plus les industriels ou les syndicats de contribuer à l'établissement des faits concernant

les risques professionnels, en tenant à jour des listes de toutes les personnes potentiellement exposées et une documentation sur les niveaux d'exposition aux substances suspectes. La prudence exige que nous n'introduisions pas dans l'environnement humain, de manière déraisonnable ou par insouciance, des produits qui se sont avérés cancérogènes chez l'animal.

En cas d'exposition à des cancérogènes, une législation appropriée doit veiller à ce qu'elle demeure strictement limitée, s'il n'existe pas de produits de remplacement pour des substances essentielles. Cette approche pragmatique du problème des cancérogènes de l'environnement suppose que la société moderne constitue une équipe, et non des factions antagonistes.

Approche équilibrée

Dans l'avenir immédiat, l'effort de l'individu pour contrôler son « micro-environnement » et celui de sa famille permettrait peut-être de prévenir davantage de cancers, et un tel plan personnel devrait essentiellement faire partie de l'enseignement de santé publique dans tout programme national de lutte anticancéreuse. Malheureusement, il ne semble guère, pour l'instant, que dans les écoles de médecine, parmi les médecins et les fonctionnaires de la santé publique, la maîtrise de soi soit assez bien exercée pour être efficacement prêchée.

A l'heure où l'on s'efforce de stimuler l'action préventive individuelle en incitant les gens à suivre un plan personnel de lutte contre le cancer, la nécessité s'impose de surveiller étroitement l'introduction de nouvelles substances dans le milieu de travail et l'environnement général; ce qui suppose une collecte minutieuse de données sur l'exposition et les effets biologiques et, si besoin est, d'informations épidémiologiques, afin que ces renseignements fassent l'objet d'une évaluation compétente et soient communiqués aux autorités et aux groupes intéressés susceptibles de prendre les mesures nécessaires de réglementation et de contrôle. On devra donc veiller à présenter les données sous une forme largement compréhensible. Une fonction essentielle du Centre est de préparer des évaluations faisant autorité, et internationalement acceptables, des risques cancérogènes que peut comporter l'usage de certaines substances chimiques, et d'en assurer la diffusion.

RÉSEAU INTERNATIONAL DE SURVEILLANCE DU CANCER

Le Centre contribue aux efforts qui visent à déterminer de nouveaux facteurs étiologiques du cancer, faisant en sorte, parallèlement, que l'importance relative des différents agents étiologiques présumés soit évaluée en fonction de la société où on les découvre; ce dernier point importe d'autant plus que le CIRC déploie ses activités dans des pays présentant tous les stades du développement industriel, et que les priorités en matière de santé diffèrent dans chaque situation. Par exemple, dans la population masculine africaine, le cancer du foie demeure aujourd'hui l'une des tumeurs les plus fréquentes, alors que les cancers liés au tabac s'y rencontrent beaucoup moins souvent. Bien d'autres tumeurs fréquentes dans les sociétés industrielles s'observent assez rarement dans d'autres collectivités. Une étude suivie de ces dernières populations serait très souhaitable dans les dix

ans à venir, pour déterminer si ces différences de morbidité cancéreuse évoluent en même temps que le mode de vie.

L'importance des facteurs environnementaux dans l'étiologie du cancer humain étant toujours mieux reconnue, les hommes de science et le grand public apportent un ferme soutien au développement des recherches dans ce domaine. Toutefois, à mesure qu'un plus grand nombre de pays s'industrialiseront, l'environnement chimique suscitera davantage de préoccupations, en raison aussi bien de son importance socio-économique que de ses effets sur la santé. On devra, au cours de cette période, rassurer les populations en leur confirmant que tout est mis en œuvre pour protéger l'individu.

La situation actuelle exige qu'on s'engage durablement à recueillir des données environnementales sur le cancer humain, en vue d'obtenir, en quelques années, des informations précises sur lesquelles on pourra fonder une prévention du cancer et notamment une législation — ce qui constituerait un prolongement du programme épidémiologique actuel du Centre.

Les priorités de la recherche sur les cancérogènes de l'environnement sont au nombre de deux: évaluation des risques cancérogènes qui peuvent exister déjà pour l'homme, et mise en place d'un mécanisme permettant à la fois une surveillance et une évaluation continue des nouveaux risques présumés.

On note, toutefois, une absence de données épidémiologiques sur les effets chroniques chez l'homme de divers environnements — comme le montre bien la série des monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques; aussi la tendance actuelle est-elle à entreprendre des études épidémiologiques spéciales lorsqu'il est fait état d'une action cancérogène chez l'animal d'expérience ou qu'un groupe exposé est identifié. Présentement, il n'est pas possible de faire appel à un mécanisme épidémiologique existant pour évaluer l'importance d'un danger présumé.

Dans les pays industrialisés, l'environnement est souvent relativement homogène, et la surveillance des fréquences du cancer pour l'identification de facteurs étiologiques éventuels peut être impossible en l'absence d'un groupe à risque élevé susceptible d'être étudié. Aussi les comparaisons internationales entre Etats industrialisés et non industrialisés peuvent-elles fournir de précieuses indications.

Jusqu'ici, on n'a pas assez apprécié le rôle du registre du cancer en matière de cancérogenèse environnementale, l'enregistrement étant une entreprise de longue durée qui ne s'avère guère efficace tant qu'on n'a pas réuni une masse de données suffisantes.

Ce qui est aujourd'hui proposé est essentiellement la création d'un réseau international de surveillance du cancer, qui apparaîtrait comme l'expansion d'un programme de longue haleine déjà approuvé par le Conseil de Direction et le Conseil scientifique.

Il s'agirait d'établir un réseau épidémiologique d'ampleur limitée, mais de haute qualité, pour obtenir des informations sûres sur les risques cancérogènes et l'environnement dans des régions spécialement choisies. Le traitement de l'information que nécessiterait un tel réseau est techniquement réalisable, mais les données d'entrée disponibles sont insuffisantes. Il y aurait lieu de mettre sur pied un mécanisme permettant le couplage et le contrôle qualitatif des données dans les pays industrialisés et non industrialisés.

Données de morbidité cancéreuse

A l'heure actuelle, le Centre publie, avec le concours de l'Association internationale des Registres du Cancer, des données d'incidence normalisées relatives à quelque 80 popu-

lations et recueillies par des registres du cancer dans 28 pays. Il conviendrait de promouvoir un certain nombre — 8 à 10 peut-être — de ces registres qu'on choisirait dans certains environnements essentiels à travers le monde, et ce aux fins suivantes :

- assurer un apport continu de données pouvant être utilisées pour déterminer, dans des groupes de population particuliers, les modifications de la morbidité cancéreuse susceptibles d'indiquer des modifications de l'environnement;
- identifier des groupes à risque élevé dans plusieurs régions. En combinant les données relatives à plusieurs groupes on pourra obtenir des nombres permettant une rapide identification d'un nouveau risque professionnel, culturel ou autre;
- stimuler la création de systèmes de couplage des données dans certaines régions clés.

La réussite d'un tel programme dépendra, dans une large mesure, de l'effort de longue durée qu'on déploiera pour mettre à sa disposition, à l'échelon national et international, les statisticiens chargés d'assurer le traitement continu de l'information.

Données sur les taux de cancérogènes environnementaux

Créer un réseau de laboratoires nationaux, associés aux registres du cancer sélectionnés, serait nécessaire pour obtenir des données sur les niveaux d'exposition aux cancérogènes présumés dans la population générale ou dans des groupes à risque élevé particuliers. Un tel programme exigerait un accord international sur les substances susceptibles de présenter le plus de dangers, en raison soit d'une exposition humaine connue, soit d'une activité cancérogène soupçonnée.

Choisir des techniques d'analyse uniformes serait indispensable pour comparer valablement les niveaux d'exposition dans différentes collectivités, et l'on devrait également déterminer les taux « de base » des cancérogènes chimiques, connus ou soupçonnés, pour effectuer des comparaisons entre divers environnements, industriels et non industriels, ruraux et urbains, par exemple. De telles informations sont essentielles si l'on veut pouvoir considérer les niveaux d'exposition, en matière de pollution atmosphérique, par exemple, dans le contexte de l'environnement chimique général.

Cet élément du programme serait sans doute le plus difficile à mettre en œuvre, étant donné les problèmes logistiques et techniques auxquels on aurait à faire face.

Financement du réseau de surveillance proposé

Le réseau de registres envisagé devrait s'étendre à des pays industrialisés et non industrialisés et les choix opérés devraient assurer un haut niveau de contrôle qualitatif et d'efficacité. Limité à 8 à 10 centres, ce réseau s'appuierait sur les registres du cancer existants, et dans les pays industrialisés les dépenses de fonctionnement seraient largement couvertes par des fonds nationaux. Une étroite coopération serait établie avec les études nationales sur le cancer professionnel. Les registres situés dans des pays non industrialisés pourraient exiger des sources de financement extérieures, les fonds nécessaires n'étant sans doute pas disponibles sur place. De toute manière, un financement extérieur assure le maintien du contrôle qualitatif dans les études internationales de ce genre.

Un tel réseau pourrait également contribuer à d'autres études susceptibles d'être entreprises sur des questions comme les anomalies congénitales ou les effets des médicaments, et dans les pays industrialisés il pourrait compléter les programmes nationaux analogues.

Rôle du Centre

Le CIRC ayant comme objectifs primordiaux la recherche sur les cancérogènes de l'environnement et l'épidémiologie du cancer, il est particulièrement bien placé pour mettre sur pied un tel programme nécessitant à la fois des travaux de laboratoire et des études sur le terrain. En outre, son statut d'organisation intergouvernementale lui permet d'organiser la collaboration nécessaire entre hommes de science des pays industrialisés et non industrialisés.

Le Centre dispose déjà du personnel et des compétences ainsi que, grâce à l'Association internationale des Registres du Cancer et à sa publication *Cancer Incidence in Five Continents*, des éléments de base nécessaires pour la réalisation d'un tel programme. Enfin, la série de monographies du CIRC a déjà indiqué les substances chimiques à étudier en priorité et les domaines où des informations sur l'exposition environnementale sont requises.

1. SERVICE D'ÉPIDÉMIOLOGIE ET DE BIOSTATISTIQUE

Dr C. S. MUIR (Chef du service)

1. INTRODUCTION

Le Centre continue de jouer son rôle de coordination dans le domaine de l'épidémiologie descriptive, contribuant activement à l'élaboration du chapitre « Tumeurs » de la Neuvième Révision de la *Classification internationale des Maladies, Traumatismes et Causes de Décès* et d'une classification connexe spécialement adaptée, la CIM-Oncologie, ainsi qu'aux activités de l'Association internationale des Registres du Cancer. Les données à inclure dans le troisième volume de la monographie *Cancer Incidence in Five Continents* ont été préparées en vue de leur publication, et une monographie sur les buts et les techniques de l'enregistrement du cancer est en cours d'achèvement. Le centre d'échanges d'informations sur les recherches en cours dans le domaine de l'épidémiologie du cancer a fait paraître son premier répertoire annuel.

La recherche des facteurs étiologiques du cancer œsophagien se poursuit, particulièrement sur le littoral iranien de la mer Caspienne et en Bretagne (voir pp. 41 et 155). Le service coordonne toute une série d'études visant à déterminer le rôle des boissons alcooliques dans les néoplasies, et il continue ses investigations sur le risque familial de cancer du sein en Islande, la fréquence du cancer « latent » de la prostate et l'éventualité d'une association entre les différences d'incidence du cancer du gros intestin au Danemark et en Finlande et divers aspects de l'alimentation et de la fonction intestinale. Une étude, sous l'angle plus particulier du cancer, des effets des fibres minérales artificielles sur la santé a été entreprise en Europe.

La section de biostatistique a contribué à l'exécution de presque tous les programmes de recherche du Centre et elle prend une part sans cesse accrue à la conception des projets.

2. ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE

Le programme d'épidémiologie descriptive a pour but de dresser la carte de la fréquence du cancer dans le monde et d'améliorer la comparabilité des données d'incidence. L'identification de différences de risque selon les populations facilite l'élaboration d'hypothèses étiologiques en vue d'études ultérieures par le Centre ou d'autres organismes ¹.

¹ Muir, C. S. (1976) Dans: Fraumeni, J. F., Jr, éd., *Persons at High Risk of Cancer, An Approach to Cancer Etiology and Control*, New York, Academic Press, pp. 293-305.

2.1 *Classification internationale des Maladies (CIM)* (D^r C. S. Muir)

En coopération avec le service de la Classification internationale des Maladies du Siège de l'OMS, le Centre a poursuivi l'élaboration de propositions pour le chapitre « Tumeurs » de la Neuvième Révision de la CIM. Ce projet a été présenté et soutenu à la conférence de révision tenue à Genève du 30 septembre au 6 octobre 1975 et il entrera en application en 1979. Les membres du service ont en outre continué de participer à plusieurs groupes de travail.

a) *Groupe de travail sur le code morphologique* (D^r H. Tulinius)

De nouvelles réunions ont été organisées en vue de développer le code contenu dans le *Manual of Tumor Nomenclature and Coding* (MOTNAC) de l'American Cancer Society, ouvrage largement utilisé. Elles ont abouti à l'élaboration d'un code à cinq chiffres, compatible avec le code MOTNAC et comportant un système qui permet à l'utilisateur de créer, dans une certaine mesure, son propre classement pour les termes non mentionnés; par exemple, le « néphroblastome bénin » n'est pas cité, mais il serait facile de classer ce diagnostic. La classification des lymphomes malins a fait l'objet d'une attention toute particulière, ainsi que l'emploi des termes histologiques figurant dans les « Livres bleus » (*Classification histologique internationale des Tumeurs*) préparés par le service du Cancer du Siège de l'OMS.

b) *Groupe de travail sur l'index* (M^{me} J. Nectoux)

On a déterminé et systématiquement examiné tous les termes relatifs aux néoplasmes qui figurent dans les Septième et Huitième Révisions de la CIM, en vue de dresser un catalogue montrant les classements utilisés pour certaines dénominations ou localisations dans les Septième, Huitième et Neuvième Révisions. Au cours de cette étude, plus de 5 000 termes d'index ont été évalués, et les appellations désuètes éliminées.

c) *Groupe de travail sur les règles de codage*

Le comité s'est réuni à nouveau en juin 1976 pour évaluer les changements qu'on envisage d'apporter aux règles de codage.

d) *CIM-Oncologie (CIM-O)* (D^r H. Tulinius)

Lorsqu'en 1968 le Centre avait été prié par l'OMS de donner ses avis sur le chapitre « Tumeurs » pour la Neuvième Révision de la CIM, il avait proposé une classification fondée sur trois éléments: la topographie, la morphologie et le comportement. Bien que cette proposition ait été jugée inopportune pour une utilisation internationale obligatoire, on décida néanmoins d'élaborer une classification spécialement adaptée — la CIM-Oncologie ou CIM-O. La CIM-O s'inspire des principes tout d'abord proposés, mais elle peut s'intégrer dans les rubriques relatives aux tumeurs de la Neuvième Révision de la CIM.

Les divers groupes de travail sont convenus de la nécessité de faire éprouver la CIM-O par différents utilisateurs avant sa publication sous forme définitive. A la suite de réunions tenues à Paris, Washington et Leningrad on a donc pris les dispositions nécessaires pour

effectuer des essais dans des registres du cancer, des bureaux nationaux de statistiques démographiques, des salles d'archives hospitalières et des laboratoires d'anatomopathologie. La collaboration de 65 institutions de 15 pays a pu être obtenue, et plus de 35 000 diagnostics ont été codés conformément à la version expérimentale de la CIM-O. Bien que 88 % des diagnostics n'aient soulevé aucun problème, une réunion tenue à Paris du 8 au 11 juin a examiné les difficultés qui subsistaient et amendé la CIM-O. La version définitive sera publiée en octobre 1976. La préface de la CIM-O donne la liste complète des personnes qui ont collaboré à la préparation de cette publication.

e) Comité permanent d'harmonisation (Dr C. S. Muir)

L'OMS a créé ce comité (SHC) pour assurer la coordination des divers groupes de travail participant à la mise au point de la CIM-O. Lors d'une réunion tenue au Vésinet, France, du 8 au 11 juin 1976, le SHC a approuvé la version en langue anglaise de la CIM-O, amendée en fonction des résultats des essais, et constaté avec plaisir que les préparatifs des versions en allemand, en espagnol, en français, en italien, en japonais, en portugais et en russe étaient déjà très avancés.

2.2 Registres du cancer

a) Association internationale des Registres du Cancer (Dr C. S. Muir)

Aux termes d'un accord signé en avril 1973 (RA/73/016) avec l'Association internationale des Registres du Cancer, le Centre avait accepté de procurer à l'Association un secrétariat et un secrétaire adjoint. Le Dr C. S. Muir, Chef du service d'Epidémiologie et de Biostatistique, avait bien voulu remplir les fonctions de secrétaire adjoint. Cet accord a maintenant été renouvelé.

L'Association s'est réunie pendant un jour à Lyon, le 27 septembre 1975, à l'issue de la conférence-atelier sur les registres du cancer et le cancer professionnel (voir *e*) ci-dessous); 40 personnes ont assisté à cette séance de travail.

Il a été créé pour l'Association un bulletin d'information qui paraîtra périodiquement.

b) Registre du Cancer de la mer Caspienne (Voir le rapport du Centre de recherche de Téhéran, page 134)

c) Registre du Cancer de Singapour (Voir le rapport du Centre de recherche de Singapour, page 129)

d) Registre du Cancer de la Jamaïque (Professeur S. E. H. Brooks: RA/72/014)

Le Centre continue d'apporter un soutien financier partiel à ce registre, dont des données figureront dans le troisième volume de la monographie *Cancer Incidence in Five Continents*.

e) Registres du cancer et cancer professionnel (Dr C. S. Muir et M^{lle} S. Whelan)

Une conférence-atelier et un cours de formation, qui ont eu lieu à Lyon du 22 au 26 septembre 1975, ont réuni des spécialistes de l'hygiène du milieu et des membres de registres du cancer qui ont étudié comment ils pouvaient mettre leurs ressources en commun et apprécier avec le plus d'exactitude le risque cancérigène professionnel. Cette réunion

était organisée par le Dr A. Englund (Suède), le Dr J. Goldsmith (Etats-Unis d'Amérique), M. G. Linden (Etats-Unis d'Amérique), le Dr K. Magnus (Norvège), le Dr C. S. Muir (CIRC), le Dr E. Pedersen (Norvège) et le Dr J. A. H. Waterhouse (Royaume-Uni) et 142 personnes venues de 28 pays y ont participé.

Avant la conférence-atelier, on avait demandé aux participants d'exposer les problèmes qui pouvaient se présenter dans leur pays en matière de cancer professionnel et les moyens susceptibles d'être utilisés pour les étudier. Plus de 40 réponses ont été reçues de 20 pays différents; si les problèmes étaient à peu près les mêmes dans tous les pays, il semblait n'exister qu'un minimum de collaboration internationale. La réunion a souligné la nécessité d'une telle collaboration pour évaluer promptement les risques. Le caractère confidentiel des archives et du couplage des données a par ailleurs suscité certaines préoccupations.

Dans sa partie travaux pratiques, le cours comportait l'examen critique de plusieurs articles publiés, l'étude d'un risque industriel imaginaire et des réunions de groupes sur le recueil des antécédents professionnels, la surveillance et l'analyse des données.

f) Registres du cancer dans les pays latins (Dr C. S. Muir)

Le Centre était représenté à une réunion (Président: Professeur E. Anglesio, Turin) organisée les 27 et 28 mai 1976 au Registre genevois des Tumeurs (Dr G. Riotton et M. L. Raymond) sur les problèmes que posent les registres du cancer dans les pays latins. Des exposés sur les registres d'Espagne, de France, d'Italie, du Portugal et de Suisse ont été suivis de discussions sur la formation du personnel des registres et sur les contraintes que le caractère confidentiel des données impose souvent à leurs activités.

g) Avis donnés aux registres du cancer et autres organismes

Le service reçoit un nombre croissant de demandes de conseils et d'assistance, dont beaucoup lui sont transmises par l'Union internationale contre le Cancer et le service du Cancer de l'OMS. Il a donné des avis aux pays ci-après:

Algérie : pour l'exploitation des données existantes sur la fréquence du cancer et pour l'amélioration du système d'enregistrement (Professeur A. Yaker, Chef du Laboratoire d'Anatomopathologie, Hôpital Mustapha, Alger).

Birmanie : pour la conduite du Registre du Cancer de Rangoon (Dr U. Tin Aung, Département de Radiothérapie, Hôpital général, Rangoon).

Espagne : pour la création d'un registre du cancer à Oviedo (Dr J. Sanchis et Dr A. Brugarolas, Hôpital général des Asturies, Oviedo).

Fidji : pour l'amélioration du fonctionnement du Registre du Cancer de Fidji (Section médicale du Ministère de la Santé, Suva).

France : pour la conduite et l'analyse d'une étude sur les lymphomes malins à Bordeaux (M^{me} F. Bonichon, Institut Bergonié, Bordeaux); et pour la création d'un registre du cancer à Dijon (Dr J. Faivre, Hôpital général, Dijon).

Inde : pour la création d'un registre du cancer à Chandigarh (Professeur B. K. Aikat, Directeur de l'Institut postuniversitaire d'Etudes et de Recherches médicales, Chandigarh).

Italie : pour la création d'un registre du cancer à Ferrare (Professeur I. Nenci, Institut d'Anatomopathologie, Université de Ferrare, Ferrare).

Pakistan : pour l'enregistrement du cancer dans plusieurs régions du Pakistan (D^r Javid A. Hashmi, Conseil de la Recherche médicale du Pakistan; D^r S. H. M. Zaidi, Département de Radiothérapie, et D^r N. A. Jafarey, Département d'Anatomopathologie, Collège médical postuniversitaire Jinnah).

Royaume-Uni : pour la préparation et la conduite d'études internationales (D^r J. A. C. Weatherall, Office of Population Censuses and Surveys, Londres).

Suisse : on continue de donner des avis aux divers registres du cancer cantonaux.

Le service a en outre répondu à de nombreuses questions touchant le chapitre «Tumeurs» de la *Classification internationale des Maladies* et les informations disponibles sur la distribution géographique de divers cancers.

2.3 Cancer Incidence in Five Continents (D^r C. S. Muir, M^{lle} V. Lampert et M^{lle} S. Whelan)

Le troisième volume de la monographie *Cancer Incidence in Five Continents*, où figurent les taux d'incidence pour 78 populations de 28 pays, sera publié en 1976 ¹.

Au cours des dernières années, les données d'incidence communiquées aux rédacteurs pour 92 populations de 34 pays ont été entièrement contrôlées par recoupement, moyennant diverses opérations décrites en détail dans la publication ¹. On a préparé des tableaux donnant des taux d'incidence, corrigés de la structure d'âge, pour plusieurs rubriques à quatre chiffres et rédigé des programmes de traitement électronique pour présenter des taux cumulatifs, indiquer la proportion des cas dont le diagnostic était histologiquement confirmé ou celle des enregistrements reposant sur le seul certificat de décès et comparer les taux de mortalité et de morbidité de chaque région.

Les variations dans les méthodes de codage des registres ont fait l'objet d'enquêtes approfondies: même des différences mineures peuvent en effet nécessiter de nombreuses adaptations spécifiques des programmes de traitement des données. Le centre de calcul de l'Université de Birmingham a continué de mettre ses installations à la disposition du service, notamment une imprimante composant 160 caractères par ligne.

Comme le troisième volume de la monographie comprend également des taux fournis par des registres qui ont continué de recueillir leurs données suivant la Septième Révision de la CIM, on a préparé des tables pour convertir ces informations de la Septième Révision à la Huitième, et *vice versa*.

2.4 Monographie sur les techniques d'enregistrement du cancer (D^r R. MacLennan et D^r A. J. Tuyns)

Une monographie sur les buts et les techniques de l'enregistrement du cancer est en préparation, avec le concours de l'Association internationale des Registres du Cancer (D^r R. Steinitz) et du service du Cancer de l'OMS (D^r A. Winkler). Ces informations contribueront à améliorer la comparabilité internationale des données des registres et elles serviront de guide pour les nouveaux registres couvrant toute une population qui sont actuellement créés dans nombre de pays. Comme beaucoup de ces registres reçoivent leurs données de registres hospitaliers, on a pris grand soin d'assurer la comparabilité avec les définitions

¹ Waterhouse, J. A. H., Muir, C. S., Correa, P. & Powell, J., éd. (1976) *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. 3, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, *Publication scientifique* N° 15) (sous presse).

figurant dans le *Manuel OMS pour les Registres du Cancer normalisés*, ouvrage qui traite essentiellement des registres hospitaliers du cancer.

2.5 Etudes de fréquence relative

Dans maintes régions du monde, le tableau du cancer est encore imprécis; les données de mortalité sont parfois déficientes ou absentes et l'enregistrement peut être difficile. En l'occurrence, la fréquence relative des tumeurs de diverses localisations observées dans une institution ou un laboratoire d'anatomopathologie peut fournir une utile indication sur la distribution du cancer. Le Centre continue de stimuler la collecte d'une telle documentation, qu'il aide aussi à analyser.

a) Cameroun (Dr O. M. Jensen et Dr A. J. Tuyns)

Avec le concours du Dr P. Ravisse, de l'Institut Pasteur du Cameroun, on a analysé 1 390 cas masculins et 1 418 cas féminins de cancer ayant fait l'objet d'un examen histologique au Cameroun entre 1969 et 1973. Quelque 30 % des cas masculins et 20 % des cas féminins étaient des tumeurs cutanées; les épithéliomas spinocellulaires, principalement localisés sur les membres inférieurs, prédominaient dans les deux sexes. Les épithéliomas basocellulaires étaient rares et presque exclusivement limités à la tête et au cou. Plus de 30 % des cancers de la peau étaient des sarcomes de Kaposi, qui étaient très fréquents chez les hommes mais n'affectaient que 4 % des femmes. Environ 11 % des tumeurs observées chez les hommes étaient des cancers primitifs du foie; chez les femmes, 16 % étaient des cancers du col utérin. Chez les enfants, le lymphome de Burkitt représentait 13 % de toutes les tumeurs, avec une fréquence égale dans les deux sexes. On notait des différences régionales pour les cancers de la peau (sarcomes de Kaposi et épithéliomas spinocellulaires), de la cavité buccale, du poumon et de la vessie; ces variations font l'objet d'une étude approfondie.

b) Indonésie (Dr O. M. Jensen et Dr C. S. Muir)

En collaboration avec le Dr Soeripto, du Département de Pathologie de l'Ecole de Médecine de Jogjakarta, on a analysé 1 220 cas masculins et 2 102 cas féminins de cancer diagnostiqués dans ce service de 1970 à 1973. Ce matériel a maintenant été préparé aux fins de publication.

c) Cancer chez les Esquimaux (Dr O. M. Jensen)

Des études récemment effectuées au Canada ¹ et en Alaska ² conduisent à penser que le tableau du cancer des Esquimaux diffère de celui des populations blanches des mêmes pays; en particulier, on a observé un excédent de cancers du rhinopharynx dans les deux sexes et une moindre fréquence du cancer du sein chez les femmes. Etant donné les faibles effectifs de ces groupes de population à l'intérieur des frontières nationales dans les régions arctiques, le Centre coordonne une étude multinationale sur l'incidence du cancer chez les Esquimaux au Groenland (Danemark), au Canada et en Alaska (Etats-Unis d'Amérique).

¹ Schaefer, O., Hildes, J. A., Medd, L. M. & Cameron, D. G. (1975) *Canad. med. Ass. J.*, **112**, 1399-1404.

² Lanier, A. P., Bender, T. R., Blot, W. J., Fraumeni, J. F. & Hurlburt, W. B., communication personnelle.

2.6 *Centre d'échanges d'informations sur les recherches en cours dans le domaine de l'épidémiologie du cancer* (Dr C. S. Muir, M^{me} A. Nagy-Tiborcz et M^{me} E. Démaret)

La réalisation et la publication d'une étude épidémiologique du cancer demande souvent de trois à cinq ans. Entre-temps, des chercheurs peuvent entreprendre des études analogues, sans se douter que d'autres se penchent déjà sur le même problème.

C'est pourquoi le CIRC et le Centre allemand de Recherche sur le Cancer, à Heidelberg (Professeur G. Wagner, Dr C. Köhler, M. K. Schläfer) ont créé un centre d'échanges d'informations sur les recherches en cours dans le domaine de l'épidémiologie du cancer (RA/74/003) qui fonctionne dans le cadre de l'International Cancer Research Data Bank Program du National Cancer Institute des Etats-Unis d'Amérique, lequel en assure partiellement le financement. Les chercheurs peuvent s'adresser au centre d'échanges pour s'informer des études en cours dans leurs domaines d'intérêt et ainsi soit éviter les travaux faisant double emploi, soit, s'ils jugent opportun de répéter une étude dans une autre population — comme c'est souvent le cas en la matière — concevoir cette étude d'une manière qui en rende les résultats comparables.

Sont pris en considération par le centre d'échanges les sujets suivants:

1. Etudes prospectives et rétrospectives
2. Expositions professionnelles
3. Marqueurs génétiques ou biochimiques de populations (études familiales et jumeaux notamment)
4. Statistiques d'incidence et de mortalité
5. Séries de fréquence relative
6. Etudes de corrélations
7. Etudes méthodologiques
8. Enquêtes séro-épidémiologiques et immunologiques sur des populations déterminées.

Le centre d'échanges ne demande pas de renseignements sur les essais cliniques, le diagnostic ou les campagnes de dépistage systématique, à moins que celles-ci ne comportent une évaluation épidémiologique.

A ce jour, une liste contenant les adresses de 4 500 personnes a été dressée à Lyon et enregistrée sur bande magnétique à Heidelberg; 3 875 invitations et 2 235 rappels ont été envoyés aux éventuels participants. Le centre d'échanges a reçu plus de 500 réponses pertinentes rendant compte de quelque 700 projets; 200 chercheurs environ ont répondu qu'ils n'avaient pas d'étude à signaler et 300 qu'ils ne travaillaient pas dans le domaine de l'épidémiologie du cancer. Soixante-quinze chercheurs ont fait état de projets qu'on a estimés n'être pas du ressort du centre d'échanges; on a transmis ces informations soit au Current Cancer Research Project Analysis Center, autre section de l'International Data Bank, soit à l'office d'information de l'UICC pour les essais thérapeutiques contrôlés en cancérologie.

Le premier volume d'une série de répertoires annuels sur les recherches en cours dans le domaine de l'épidémiologie du cancer, où figure cette documentation, a maintenant été publié.

2.7 Risques de cancer au cours d'une vie humaine (Dr C. S. Muir)

Bien que le cancer puisse sembler une maladie peu fréquente, trois cas nouveaux seulement étant diagnostiqués chaque année par groupe de 1 000 habitants, le risque d'en être atteint au cours d'une vie humaine est en réalité très élevé — de l'ordre d'une chance sur quatre ou cinq.

Un consultant (Dr W. P. D. Logan) a examiné la possibilité d'exprimer le risque d'être atteint et de mourir du cancer au cours d'une vie humaine, et pour certaines périodes de celle-ci, en fonction de la localisation, du sexe, de la région géographique et de plusieurs expositions; il s'est servi, pour ce faire, des données de mortalité que l'OMS peut présentement fournir et des données d'incidence contenues dans les volumes de la monographie *Cancer Incidence in Five Continents*.

Un modèle de table de mortalité a été élaboré à partir d'une table de mortalité de populations nationale ou mondiale, cette dernière convenant mieux, en principe, pour les comparaisons internationales. Le tableau 2 illustre les résultats obtenus au moyen du modèle mondial. D'autres recherches sont envisagées sur les risques que comportent des professions et expositions particulières.

Dans cette perspective, le Dr N. E. Day a proposé l'emploi d'un taux cumulé qui est calculé immédiatement à partir de l'incidence par âge et qui se rapproche étroitement du risque actuariel ou cumulatif. Le risque cumulatif représente la probabilité d'être atteint d'un cancer au cours d'une durée de vie donnée en l'absence d'autres causes de décès¹.

Tableau 2. Risque d'être atteint de cancer avant l'âge de 85 ans (en pourcentage)

	Norvège 1964-1966		Ecosse 1964-1966	
	H	F	H	F
Estomac	4,0	2,8	2,0	1,4
Poumon	1,9	0,5	6,3	1,1
Sein	—	5,1	—	4,6
Col utérin	—	1,6	—	1,2
Autres tumeurs de l'utérus	—	1,0	—	0,8
Prostate	5,4	—	2,3	—
Leucémie	0,7	0,6	0,4	0,3
Toutes localisations	22,8	22,6	21,8	20,1

3. ÉPIDÉMIOLOGIE ANALYTIQUE

3.1 Facteurs étiologiques du cancer œsophagien

a) France (Dr A. J. Tuyns et Dr O. M. Jensen)

Etudes de mortalité. Une analyse des données de mortalité en France pour la période 1951-1971 a été publiée². On a observé une augmentation continue dans le temps du taux de décès dus au cancer de l'œsophage chez les hommes, mais non chez les femmes.

¹ Day, N. E. (1976) Dans: Waterhouse, T. A. H., Muir, C. S., Correa, P. & Powell, J., éd., *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. 3, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 15) (sous presse).

i) Etude de cohortes

Un phénomène de cohorte a pu être mis en évidence ¹ et une étude complémentaire ², a fait apparaître deux vagues: les cohortes nées entre 1892 et 1901 accusaient une mortalité accrue par cancer œsophagien, mais on ne constatait pas d'augmentation pour celles nées entre 1902 et 1916. Dans les cohortes nées plus tard la mortalité augmentait à nouveau.

Une analyse analogue des cancers du poumon et du pancréas — dont on sait que la fréquence s'accroît aussi avec le temps — n'a révélé aucune interruption dans l'augmentation. En revanche, on a observé la même interruption pour le cancer du larynx et la cirrhose alcoolique. Peut-être ce phénomène est-il lié à la pénurie de boissons alcooliques qui a sévi au cours de la Deuxième Guerre mondiale: les personnes nées entre 1902 et 1916 — donc âgées de 24 à 38 ans en 1940 — auraient été empêchées d'acquérir les habitudes normales en la matière, d'où un palier dans la progression des maladies associées à la consommation d'alcool.

ii) Etudes de corrélations

Des données plus récentes (1967–1968) ¹ sont venues confirmer la corrélation mentionnée précédemment et établie à l'aide du matériel des années 1959–1963, entre la mortalité par cancer œsophagien et la mortalité par alcoolisme et cirrhose du foie. Cette corrélation a pu être mise en évidence pour les groupes d'âge de 45 à 64 ans et de 75 ans et plus et elle est apparue à nouveau plus nette pour l'alcoolisme que pour la cirrhose.

b) Bretagne

Etudes de morbidité. Une description détaillée du fonctionnement du registre du cancer de l'œsophage installé à Rennes (Ille-et-Vilaine), ainsi que des résultats obtenus, a été publiée ³.

Le taux moyen annuel d'incidence globale, corrigé de la structure d'âge, s'établissait pour les hommes à 29,4 pour 100 000, mais dans certaines régions rurales le chiffre de 60 était dépassé. Cinquante pour cent des tumeurs se situaient dans le tiers médian de l'œsophage, trente pour cent environ dans le tiers supérieur et les autres dans le tiers inférieur; la plupart étaient des épithéliomas spinocellulaires.

Etudes de cas et de témoins. La documentation recueillie au cours de l'étude de cas et de témoins effectuée en Ille-et-Vilaine a fait l'objet d'une analyse complémentaire en coopération avec la section Nutrition de l'INSERM (Dr G. Péquignot).

i) Consommation moyenne d'alcool

Les informations concernant la consommation moyenne de diverses boissons alcooliques, par sexe et par âge, dans les groupes témoins pris dans la population ⁴, ont fourni les données de base pour les comparaisons entre les divers groupes étudiés. Il est apparu,

¹ Audigier, J. C., Tuyns, A. J. & Lambert, R. (1975) *Digestion*, **13**, 209–219.

² Tuyns, A. J. & Audigier, J. C. (1976) *Digestion* (sous presse).

³ Tuyns, A. J. & Massé, G. (1975) *Ouest méd.*, **28**, 1757–1770.

⁴ Tuyns, A. J., Péquignot, G., Jensen, O. M. & Pomeau, Y. (1975) *Rev. Alcool.*, **21**, 105–150.

cependant, que la distribution des individus dans une population en fonction de la consommation journalière d'alcool n'est pas normale mais log-normale. La figure 5 indique la moyenne géométrique pour les divers groupes étudiés ¹.

Le rang de classement est celui auquel on pouvait s'attendre. Pour ce qui est des limites de confiance à 95% pour chaque groupe, la limite inférieure est élevée pour les sujets présentant une cirrhose du foie et un delirium tremens, ce qui indique qu'au-dessous d'un certain niveau d'ingestion d'alcool la probabilité d'être atteint de l'une de ces maladies est assez faible. Bien que la consommation moyenne des sujets atteints de cancer œsophagien soit forte, la limite inférieure d'ingestion d'alcool correspond au niveau de consommation des groupes témoins. L'existence de cas pour lesquels on n'observe qu'un faible niveau de consommation d'alcool montre que d'autres facteurs étiologiques interviennent.

ii) *Comparaison des témoins hospitaliers et de ceux pris dans la population*

Des études préliminaires ont indiqué que les témoins pris dans la population constituaient une meilleure base de référence que les témoins hospitaliers pour les comparaisons avec les groupes de malades du point de vue de la consommation d'alcool et de tabac.

Les niveaux de consommation des témoins hospitaliers étaient supérieurs à ceux de l'échantillon de population. Ces différences ont fait l'objet d'une étude approfondie: on s'est aperçu que la surconsommation d'alcool observée chez les témoins hospitaliers était due au fait qu'ils comprenaient certains cas de cancer de la cavité buccale — tumeur qu'on sait être liée à la consommation d'alcool. Une fois ces cas éliminés, il ne subsistait pas de différence significative entre les deux groupes.

L'excédent de fumeurs parmi les témoins hospitaliers ne pouvait s'expliquer qu'en partie par la présence dans ce groupe de cas de cancers du larynx et des bronches. Chez ces témoins on observait une surconsommation globale de tabac qui persistait même lorsqu'on tenait compte d'affections, comme les troubles cardio-vasculaires, qu'on sait être associées à l'usage du tabac; constatation qui apporte une autre preuve des effets pernicieux et largement répandus du tabac. Comme le tableau de la consommation de tabac dans la population générale correspondait aux données disponibles sur les ventes de ce produit, on en a déduit que les informations fournies sur l'usage du tabac par les témoins hospitaliers donnaient une image inexacte de la population normale et pouvaient donc induire en erreur dans les comparaisons portant sur le rôle étiologique de ce facteur.

Ces considérations méthodologiques ont une grande importance sur le plan pratique: dans certaines circonstances, l'emploi de témoins hospitaliers pourrait dissimuler l'association entre un agent donné et un cancer. Dans le calcul des risques relatifs, il pourrait amener à sous-estimer les doses auxquelles des agents cancérigènes sont actifs.

iii) *Rôles du tabac et de l'alcool*

On a étudié plus à fond la nature de l'interaction des relations dose/réponse pour chacun de ces deux facteurs, pris isolément ou associés. Le modèle le plus proche de la réalité est de type multiplicatif (tableau 3).

¹ Péquignot, G. & Tuyns, A. J. (1975) *Publications de l'INSERM* N° 54, pp. 23-29.

Fig. 5 Consommation moyenne d'alcool dans divers groupes de population masculine en Ile-et-Vilaine. Moyennes logarithmiques ± 2 écarts-types.

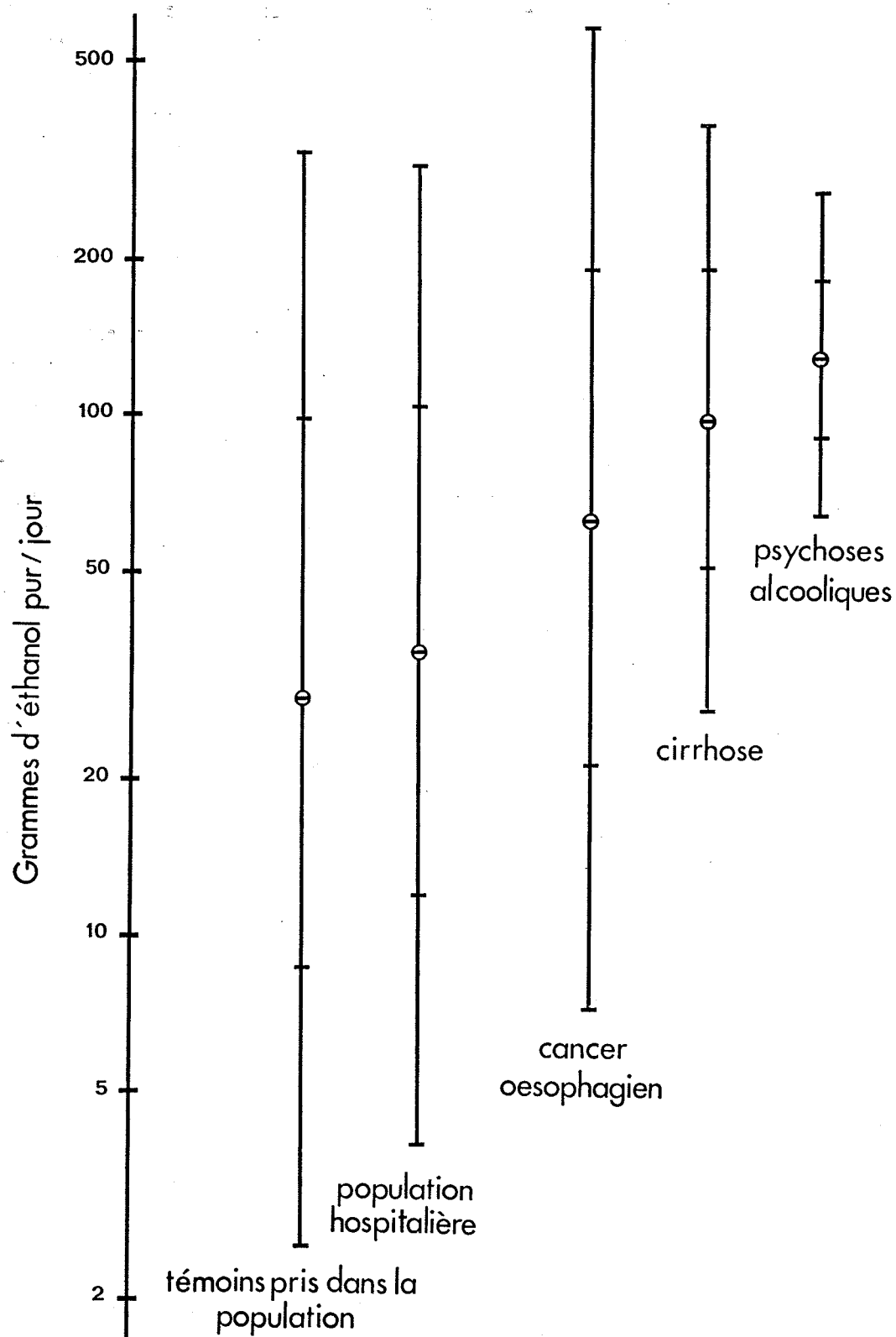


Tableau 3. Distribution de 200 cas de cancer œsophagien selon la consommation de tabac et d'alcool, exprimée en grammes d'alcool pur ou en grammes de tabac

	Consommation d'alcool	Consommation de tabac			
		10-9	10-19	20-29	30+
Nombres observés	0- 40	9	10	5	5
	41- 80	34	18	15	9
	81-120	19	18	6	7
	121+	16	12	7	10
Nombres théoriques (calculés d'après les témoins pris dans la population)	0- 40	67,21	22,23	9,87	4,79
	41- 80	34,59	16,06	12,70	1,92
	81-120	12,08	9,92	3,56	0,63
	121+	2,41	1,36	0,38	0,48
Nombres théoriques (calculés d'après un modèle multiplicatif ^a)	0- 40	14,38	6,55	3,32	4,75
	41- 80	30,72	19,65	17,73	7,90
	81-120	17,63	19,94	8,17	4,26
	121+	15,26	11,86	3,78	14,09

^a Risque relatif pour un niveau donné de consommation de tabac, multiplié par le risque relatif pour un niveau donné de consommation d'alcool, multiplié par les nombres théoriques calculés d'après les témoins pris dans la population.

iv) Rôles du mode de consommation de tabac et d'alcool

On a continué d'étudier le mode d'usage du tabac: après ajustement pour tenir compte de l'âge, de la consommation d'alcool et de la quantité totale de tabac fumé, les risques relatifs de cancer œsophagien, pour les fumeurs de cigarettes commerciales et les fumeurs de cigarettes roulées à la main, se sont révélés être de 6,2 et 7,8 respectivement, comparativement au risque des non-fumeurs. Pour les fumeurs de pipe, le risque est également accru.

Une analyse analogue du type de boisson alcoolique était malaisée en raison du grand nombre de possibilités qui s'offrent lorsqu'on prend en considération cinq catégories de boissons. Il est rare que l'on consomme une seule sorte de boisson alcoolique; aussi est-il impossible de calculer immédiatement le risque lié à une boisson particulière. On examinera maintenant le rôle que joue chaque boisson à l'aide de techniques d'analyse à plusieurs variables.

c) Normandie (Dr A. J. Tuyns et Dr O. M. Jensen)

L'étude de cas et de témoins sur le cancer œsophagien se poursuit. Un échantillon de la population générale est présentement interrogé sur ses habitudes alimentaires, sa consommation d'alcool et de tabac notamment. Pour les six premiers mois de 1976, les personnes interviewées se répartissaient comme suit:

cancer de l'œsophage	51
cancer de l'estomac	12
cancer du côlon	12
cancer du rectum	20
cancers d'autres parties des voies digestives	4
cirrhose du foie	43
delirium tremens	24
autres maladies liées à l'alcool	4
témoins pris dans la population	145

Comme il a déjà été indiqué, il semble que les catégories de boissons alcooliques consommées diffèrent de celles qu'on rencontre en Bretagne, de même que les formes de maladies liées à l'alcool.

On a préparé des expériences sur l'animal comportant l'ingestion de diverses boissons alcooliques locales et qui seront réalisées par le Professeur J. Y. Le Talaer, Centre François Baclesse, Caen.

Le Dr A. M. Mandard, anatomopathologiste de ce même centre, a examiné des segments d'œsophage adjacents aux régions cancéreuses et il a pu y mettre en évidence des lésions allant de la parakératose et de l'atypie cellulaire au cancer *in situ*. Ces investigations sont présentement étendues à d'autres catégories de malades. En vue d'élargir le champ de cette étude, des contacts ont été pris avec plusieurs autres centres de diverses régions du monde.

- d) *Littoral de la Caspienne* (Dr J. Kmet) (voir le rapport du Centre de recherche de Téhéran, page 134)

3.2 *Etudes sur l'alcool et le cancer* (Dr A. J. Tuyns et Dr O. M. Jensen)

Avec le soutien du National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) des Etats-Unis d'Amérique, le Centre met en œuvre un programme qui vise à élucider la relation entre la consommation d'alcool et le cancer.

Une réunion a été organisée à Lyon, du 8 au 10 mars 1976 (voir la section 3.1 ci-dessus), pour examiner l'état d'avancement des diverses études comprises dans ce programme. Le Dr G. Péquignot, Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, Le Vésinet, France, y a exposé la possibilité de déterminer avec plus d'exactitude l'ingestion d'alcool au cours d'une vie humaine.

Une nouvelle analyse d'une cohorte de malades admis à l'hôpital après le diagnostic d'une affection liée à l'alcool (Dr J. A. H. Waterhouse et Dr K. W. Cross, Queen Elizabeth Medical Centre, Birmingham, Royaume-Uni) a fait apparaître un important excédent de risque pour les cancers de la cavité buccale et du pharynx ainsi que pour ceux du foie, de la vésicule biliaire et du pancréas considérés collectivement.

En raison de la forte incidence du cancer primitif du foie observée à Genève¹, une étude de cas et de témoins y est en cours sur le rôle de l'alcool dans les maladies hépatiques. M. L. Raymond (Registre des Tumeurs de Genève) a présenté les résultats d'une étude pilote de faisabilité; l'usage des boissons semble conforme à ce que l'on prévoyait, à savoir une forte consommation de vin.

Un projet d'étude de la mortalité par cancer chez les employés d'une brasserie de Dublin, Eire, a été examiné.

M^{lle} L. Ramioul (Ecole de Santé publique, Bruxelles) a fait état d'un excédent de cancers de l'estomac et du rectum dans le nord de la Belgique. Il reste à apprécier l'importance de cette constatation sous l'angle de la consommation d'alcool; en Belgique, on consomme de fortes quantités de bière.

Des membres du personnel du Centre ont rendu compte de divers projets de recherche plus directement exécutés ou coordonnés par le CIRC (voir sections 3.1 a) et b) et 3.3 a) et b) ci-après).

¹ Tuyns, A. J. & Obradovic, M. (1975) *J. nat. Cancer Inst.*, **54**, 61-64.

3.3 *Cancer dans l'industrie de la brasserie*

a) *Danemark* (D^r O. M. Jensen)

Afin d'examiner l'hypothèse d'une association entre la consommation de bière et le cancer du côlon et du rectum¹ une étude rétrospective de cohortes est en cours parmi le personnel masculin de brasseries danoises qui consomme journalièrement de grandes quantités de bière². Aux fins de comparaison, on a choisi un groupe de membres masculins des sociétés danoises de tempérance dont la consommation quotidienne d'alcool est faible ou nulle.

Après élimination des doubles, il restait pour l'analyse 14 618 ouvriers brasseurs et 1 606 membres des sociétés de tempérance. Avec le concours du D^r J. Clemmesen (RA/75/019), on utilise les archives du Registre danois du Cancer pour déterminer la morbidité dans ces groupes. Les causes de décès sont établies avec l'aide du Service national de Santé du Danemark (D^r J. Mosbech et M. S. Sørensen: RA/75/017). A l'heure actuelle, ont été enregistrés quelque 1 800 décès parmi les employés des brasseries et 600 environ parmi les tempérants. Outre les groupes étudiés, on comparera la morbidité par cancer et la mortalité (toutes causes) dans ces deux groupes aux taux disponibles pour la population générale du Danemark, en tenant compte du moment du diagnostic, des différences de structure d'âge et du lieu de résidence.

b) *Eire* (D^r R. MacLennan)

Une étude très semblable est entreprise en Eire, où la santé d'ouvriers brasseurs fabriquant un autre type de bière fait l'objet de recherches en collaboration avec le Medico-Social Research Board (D^r G. Dean: RA/76/016). Des taux comparatifs de mortalité seront calculés pour toutes les causes de décès. On analysera chaque fonction particulière dans la brasserie et l'on étudiera rétrospectivement la consommation suivant la profession en vue d'examiner l'éventualité d'un effet dose/réponse.

3.4 *Cancer du gros intestin*

L'incidence du cancer du gros intestin, cause importante de mortalité en Europe et en Amérique du Nord, accuse des variations considérables selon les pays. Le Centre coordonne sur cette maladie une étude collective internationale qui considère par priorité les régions où l'on observe des différences d'incidence à l'intérieur d'une zone géographique relativement limitée et où il existe des registres du cancer pour toute une population.

a) *Micro-écologie intestinale au Danemark et en Finlande* (D^r R. MacLennan et D^r O. M. Jensen)

Un groupe de travail, présidé par le D^r R. E. O. Williams (Public Health Laboratory Service, Londres) s'est réuni au Bureau régional pour l'Europe de l'OMS, Copenhague, du 21 au 23 avril 1976, pour examiner les résultats de l'étude collective sur la micro-écologie intestinale. Après avoir étudié des échantillons aléatoires prélevés sur 30 sujets masculins

¹ Breslow, N. E. & Enstrom, J. E. (1974) *J. nat. Cancer Inst.*, **53**, 631-639.

² Centre international de Recherche sur le Cancer (1975) *Rapport annuel, 1975*, Lyon, p. 37.

âgés de 55 à 64 ans, au cours du printemps puis de l'automne de 1975, dans une région rurale de Finlande (Kuopio) (Dr H. Vuori et M. S. Kokko) et dans une ville du Danemark (Copenhague) (Dr J. Mosbech), le groupe a conclu que les différences, dans le rapport de un à quatre, d'incidence du cancer du côlon entre ces deux régions ne pouvaient s'expliquer par les hypothèses actuelles mettant en cause les bactéries ou les stéroïdes fécaux.

Les principales variations observées avaient trait à l'apport total de fibres alimentaires et à la consommation de lait et de bière. L'apport de fibres et de lait était plus élevé à Kuopio tandis qu'à Copenhague on consommait davantage de bière (tableau 4). Dans les deux populations on notait moins de différences qualitatives parmi les divers constituants des fibres (Dr D. Southgate, Dr J. Cummings et Dr W. P. T. James, Medical Research Council, Dunn Nutritional Laboratory, Cambridge, Royaume-Uni). La population finlandaise consommait deux fois plus de fibres que l'échantillon danois, cet apport important étant associé à une masse fécale plus volumineuse. Selon la méthode de mesure unique des selles mise au point par Cummings et Wiggins¹, la durée du transit bouche-anus était semblable dans les deux populations.

Il a été décidé d'étudier le plus tôt possible d'autres populations choisies en fonction de variations dans l'incidence du cancer ou de différences présumées dans l'apport de fibres alimentaires. Les futures études accorderont plus d'importance aux méthodes d'enquête alimentaire sur le terrain.

Tableau 4. Comparaison entre une région rurale de Finlande (Kuopio) et une région urbaine du Danemark (Copenhague), du point de vue de l'apport de certains aliments, du poids fécal et de la durée du transit bouche-anus (ensemble des données afférentes au printemps et à l'automne)

	Kuopio			Copenhague		
	Nbre	Moyenne	Ecart-type	Nbre	Moyenne	Ecart-type
Bière (ml)	57	48,0	110,8	60	421,0	369,0
Lait (ml)	57	642,8	269,5	60	153,9	260,4
Apport total de fibres alimentaires ^a (g)	13	30,9	11,3	12	17,2	5,1
Poids fécal (g)	56	192,0	91,6	62	151,6	62,9
Durée du transit (h)	57	39,1	12,9	62	42,1	14,7

^a Automne seulement.

b) *Stéroïdes et bactéries fécaux et mortalité par cancer du gros intestin à Hong Kong en fonction d'indicateurs socio-économiques* (Dr R. MacLennan et M^{lle} D. Magnin)

Cette étude a été réalisée en collaboration avec la Bacterial Metabolism Research Unit du Public Health Laboratory Service, Colindale, Londres, Royaume-Uni (Dr B. Drasar et Dr M. Hill) et l'Université de Hong Kong (Dr C. H. Teoh-Chan). Le Dr N. Gibbs (St Luke's Hospital, Guildford, Royaume-Uni) contribue à sa coordination.

¹ Cummings, J. H. & Wiggins, H. S. (1976) *Gut*, 17, 219-223.

Parmi les trois groupes socio-économiques de Hong-Kong, on s'est aperçu que le groupe à revenu élevé présentait une forte concentration fécale d'acides biliaires — de type dihydroxy en particulier — comparativement au groupe à faible revenu. En outre, ces acides biliaires fécaux étaient plus nettement dégradés tandis que la flore fécale contenait des bactéroïdes et un plus petit nombre d'*Eubacteriales*. Très peu de bactéries du genre *Clostridium* capables de déshydrogéner le noyau stéroïde ont pu être isolées. Une étude épidémiologique par blocs d'immeubles a montré que dans le groupe à revenu élevé les cancers du gros intestin et du sein étaient également plus fréquents. Ces résultats corroborent l'hypothèse faisant intervenir les stéroïdes fécaux¹.

c) *Anatomopathologie du gros intestin dans des séries nécropsiques* (D^r R. MacLennan)

Les échantillons de gros intestin provenant d'une série nécropsique sont présentement examinés de manière comparable au Danemark, en Finlande, en Norvège, aux Pays-Bas et au Royaume-Uni². Plus récemment, on a inclus dans cette étude (D^r A. Urban) des échantillons prélevés à Cracovie, Pologne, où la fréquence du cancer du gros intestin est faible mais s'accroît.

3.5 *Cancer de la cavité buccale, du pharynx, du larynx et du poumon en Thaïlande septentrionale* (D^r R. MacLennan)

Une nouvelle analyse des données fournies par cette étude de cas et de témoins³ est aujourd'hui entreprise (D^r N. Breslow, University of Washington, Seattle, Wash., Etats-Unis d'Amérique) afin d'examiner plus spécialement le siège initial présumé de la tumeur en fonction des habitudes tabagiques et de mastication.

Une étude médico-anthropologique collective est en cours avec l'aide de M^{lle} C. Mougne (School of Oriental and African Studies, Londres) qui a effectué des recherches dans une région rurale voisine de Chiangmai, Thaïlande septentrionale. On s'emploie à recueillir davantage d'informations sur les types de cigares utilisés et les habitudes tabagiques et de mastication de la population « normale ».

L'analyse des fumées entreprise par le D^r C. J. Dahl et le D^r P. Scheelings (Australian Government Analytical Laboratories, Melbourne) montre que les gros cigares « khii yoo » utilisés dans le nord de la Thaïlande produisent une fumée acide et moitié moins de goudron que les petits cigares « burii », plus forts et dont la fumée est alcaline. Chez les femmes, l'habitude de fumer le « khii yoo » est associée au cancer du poumon. A poids égal, la teneur en nicotine et en goudron des cigares « burii » s'est révélée être 5 à 10 fois supérieure à celle des cigarettes australiennes.

3.6 *Cancer du poumon*

a) *Facteurs étiologiques du cancer du poumon chez les Chinois à Singapour* (D^r R. MacLennan et D^r N. E. Day)

Comme l'indiquaient les rapports annuels précédents³, les Chinoises de Singapour, cantonaises en particulier, accusent des taux élevés de cancer du poumon qu'on ne peut

¹ Crowther, J. S., Drasar, B. S., Hill, M. J., MacLennan, R., Magnin, D., Peach, S. & Teoh-Chan, C. H. (1976) *Brit. J. Cancer* (sous presse).

² Centre international de Recherche sur le Cancer (1975) *Rapport annuel, 1975*, Lyon, p. 39.

³ Centre international de Recherche sur le Cancer (1975) *Rapport annuel, 1975*, Lyon, p. 40.

imputer que partiellement à l'usage du tabac. Dans l'étude de cas et de témoins ¹, le nombre des cas féminins dont le type histologique était connu ne permettait pas d'entreprendre une analyse en fonction des antécédents de tabagisme. Aussi a-t-on recherché dans les archives hospitalières les cas féminins de cancer du poumon ayant fait l'objet d'un typage histologique lors d'une autre étude (voir la section 4.3 ci-après); ceux pour lesquels figurait une indication concernant les habitudes tabagiques, obtenue avant l'examen histologique, ont été analysés en même temps que les données fournies par l'étude de cas et de témoins.

Le tableau 5 énumère les types histologiques du cancer du poumon, selon le dialecte et les antécédents d'usage du tabac, pour l'ensemble de ce matériel. Comme l'a montré la grande enquête histopathologique (voir la section 4.3 ci-après) la proportion des épithéliomas glandulaires est chez les Cantonaises relativement élevée, mais elle ne semble pas associée à l'usage du tabac. Aussi le faible risque imputable à cet usage chez les Cantonaises présentant un cancer du poumon peut-il être dû en partie aux taux élevés d'épithélioma glandulaire. Cette éventualité fait l'objet d'une étude approfondie à Hong Kong (voir la section *b*) ci-dessous).

Tableau 5. Types histologiques du cancer du poumon, selon le dialecte et les antécédents d'usage du tabac, chez les Chinoises de Singapour, 1968-1973

Type histologique	Cantonaises		Non-Cantonaises	
	Nombre	Fumeuses (pourcentage)	Nombre	Fumeuses (pourcentage)
Epithélioma épidermoïde	5	80	7	85,7
Epithélioma à petites cellules	7	85,7	6	83,3
Epithélioma glandulaire	16	31,3	9	22,2
Epithélioma à grandes cellules	6	66,7	2	0
Autres types	4	75	2	0
Type non déterminé ^a	16	62,5	23	30,4
Totaux	54	59,3	49	40,8

^a Dans 33 cas la biopsie était de mauvaise qualité, 1 cas n'entrait pas dans la classification et pour 5 cas on ne possédait pas de lame.

b) Types histologiques du cancer du poumon à Hong Kong (Dr R. MacLennan)

Avec le concours du Dr W. C. Chan (Université de Hong Kong), on a analysé le matériel anatomopathologique recueilli au cours de la période 1960-1972.

Les taux annuels de mortalité par cancer du poumon, pour 100 000 personnes et corrigés de la structure d'âge, ont augmenté rapidement à Hong Kong entre 1960 et 1972, passant de 21,7 à 39,6 pour les hommes et de 11,4 à 19,7 pour les femmes. Chez les hommes, la fréquence relative de l'épithélioma spinocellulaire s'est accrue dans les biopsies bronchiques mais ni dans les biopsies ou résections du parenchyme pulmonaire ni dans les échantillons nécropsiques. On a observé, concurremment, une diminution de fréquence de l'épithélioma anaplasique à petites cellules. Lorsqu'on tenait compte de toutes les sources de matériel, le rapport de Kreyberg n'augmentait pas, bien que la mortalité par cancer du

¹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1975) *Rapport annuel, 1975*, Lyon, p. 40.

poumon eût doublé. Chez les femmes, la mortalité était accrue de 60% mais là encore le rapport de Kreyberg n'augmentait pas. Malgré la forte mortalité par cancer du poumon, l'épithélioma glandulaire était le type histologique le plus fréquent chez les femmes. On pense que dans la population chinoise de Hong Kong l'usage de la cigarette pourrait déterminer des caractéristiques histologiques différentes de celles qu'on observe en Occident, ou que d'autres facteurs étiologiques pourraient intervenir. Le Department of Community Medicine de l'Université de Hong Kong (Professeur M. Colbourne) entreprend présentement une étude de cas et de témoins, dont le protocole est comparable à celui utilisé à Singapour et qui vise à établir chez les femmes une relation entre le type histologique de cancer du poumon et les antécédents d'usage du tabac.

3.7 *Cancer de la prostate* (Dr H. Tulinius, M^{lle} D. Magnin et M^{me} L. Kerebel)

L'étude, coordonnée par le Centre, du cancer « latent » de la prostate dans des populations accusant des incidences différentes de cancer clinique de la prostate, s'est poursuivie, en collaboration avec le Professeur G. Dhom (République fédérale d'Allemagne), le Dr W. C. Chan (Hong Kong), le Professeur B. Gellei (Israël) le Dr B. Sparke (Jamaïque), le Dr R. A. B. Drury (Ouganda), le Dr Lee Yoke Sun (Singapour) et le Dr S. Lundberg (Suède). L'analyse statistique est confiée au Dr N. Breslow (University of Washington, Seattle, Wash., Etats-Unis d'Amérique).

Pour réaliser cette étude, des coupes en série de prostate, provenant d'autopsies pratiquées consécutivement dans les groupes d'âge 45-54 ans, 55-64 ans, 65-74 ans et 75 ans et plus, ont été préparées selon un protocole convenu. On n'a pu obtenir dans toutes les régions 50 cas par groupe d'âge, car il s'est avéré impossible d'atteindre des nombres suffisants dans les groupes les plus âgés en Ouganda. Au total, l'étude a porté sur 1 327 cas.

Chaque anatomopathologiste a analysé son propre matériel pour y rechercher la présence du cancer latent et, si le cas était positif, en déterminer le type histologique, la différenciation et le degré d'invasion. Le coordinateur de l'étude s'est servi d'un tableau de permutations aléatoires pour choisir dans l'une des six autres régions un autre anatomopathologiste chargé de réexaminer les mêmes lames. Ce deuxième anatomopathologiste ignorait l'origine du matériel. Beaucoup de désaccords avaient trait à la présence ou à l'absence de très petites tumeurs; une réévaluation a permis de réduire de près de deux tiers le nombre des plus graves. Au total, 284 prostates, soit 22%, ont été considérées comme cancéreuses, et 43, soit 3%, reconnues comme douteuses. Les effets de la région et de l'âge étaient hautement significatifs ($P < 0,0001$); l'influence de l'anatomopathologiste avait une signification statistique quelque peu inférieure ($P < 0,01$), mais elle n'en était pas moins manifeste.

Dans toutes les régions, sauf Singapour et Israël, on observait un accroissement continu avec l'âge de la fréquence du cancer latent de la prostate. Dans les deux régions asiatiques la fréquence était sensiblement moins élevée que dans les régions européennes et à la Jamaïque; mais à Singapour seul elle était notablement plus faible qu'en Israël et en Ouganda. La Suède pouvait être distinguée d'Israël et de l'Ouganda, mais non la Jamaïque et la République fédérale d'Allemagne. Globalement, la fréquence du cancer latent se comparait à celle de la forme invasive de la maladie. L'analyse de cette étude complexe se poursuit.

3.8 Exposition industrielle

a) *Dangers des fibres minérales artificielles pour la santé* (D^r R. Saracci et D^r J. Milne)

Une fois mis en évidence ^{1, 2, 3} que les fibres minérales artificielles de certaines dimensions provoquent des lésions néoplasiques dans les cavités pleurales et péritonéales des animaux d'expérience, la question s'est posée de savoir si ces fibres représentaient un risque cancérigène pour les travailleurs de l'industrie.

Se rendant compte que ce problème nécessitait des investigations approfondies, les entreprises produisant des fibres minérales artificielles ont décidé de pressentir le Centre en vue d'entreprendre des études épidémiologiques sur ce risque éventuel, et de demander au Medical Research Council du Royaume-Uni et à l'Institute of Occupational Medicine, Edimbourg, Ecosse, d'effectuer, respectivement, des expériences sur l'animal et des études environnementales. Pour sauvegarder l'indépendance des recherches, ces projets sont coordonnés par un comité scientifique et technique spécial, qui comprend actuellement six membres représentant les trois instituts participants et deux techniciens représentant le comité mixte européen de recherche médicale des industries de la fibre de verre et de la laine minérale. Les syndicats de travailleurs ont été priés d'envoyer des délégués.

Une étude de faisabilité est en cours pour déterminer, moyennant des visites sur place, les caractéristiques suivantes: situation dans chaque usine quant au nombre de travailleurs exposés, type de fibres produites, méthodes de fabrication, stockage, délai écoulé depuis le début de la production, existence et qualité des dossiers individuels, mesures de l'environnement et moyens de surveillance. Une fois ces informations recueillies, on pourra choisir le mode d'étude approprié. D'étroites relations sont maintenues avec les autres instituts collaborateurs.

b) *Risques généraux*

Des conversations ont eu lieu avec le D^r J. Clemmesen (Registre danois du Cancer, Copenhague) sur les possibilités d'une étude que doit entreprendre la Communauté économique européenne pour l'enregistrement des expositions industrielles.

4. BIOSTATISTIQUE (D^r N. E. Day et D^r L. Muenz)

Au cours de l'année écoulée, le D^r E. Schiffers (Centre de Calcul, Université catholique de Louvain, Belgique) a travaillé au Centre pendant six mois, à titre de consultant, pour analyser et améliorer les capacités du CIRC en matière de calcul électronique. Il en est résulté une amélioration générale du soutien apporté par le service pour le traitement de l'information et un rapport doit être présenté sur les plans d'évolution des installations. En outre, le D^r Schiffers a entrepris, avec M. S. Sabai, une étude du rôle de l'ordinateur dans l'enregistrement du cancer.

La section de biostatistique n'a pas seulement rendu au Centre les services d'un conseil général en la matière; elle a aussi participé, notamment, aux projets décrits ci-après.

¹ Stanton, M. F. & Wrench, C. (1972) *J. nat. Cancer Inst.*, **48**, 797-821.

² Wagner, J. C., Berry, G. & Timbrell, V. (1973) *Brit. J. Cancer*, **28**, 173-185.

³ Pott, F. & Friederichs, K. H. (1972) *Naturwissenschaften*, **59**, 318.

4.1 *Cancer œsophagien sur le littoral iranien de la mer Caspienne* (Dr N. E. Day)

L'étude de cas et de témoins commencée l'an dernier a été achevée. Le traitement des données à Lyon est presque terminé et l'on espère en réaliser l'analyse complète dans les prochains mois. Une analyse préliminaire a été effectuée (voir page 134).

4.2 *Immunogénétique* (Dr N. E. Day)

a) *Cancer du rhinopharynx*

Avec le concours du Dr M. Simons (Centre OMS de Recherche et de Formation en Immunologie, Singapour), on a maintenant clairement établi la relation entre le phénotype HLA A2-B Sin 2 et le risque de cancer du rhinopharynx¹. Selon les résultats préliminaires, l'antigène HLA locus D Sin 2a serait associé à un risque considérablement accru.

b) *Méthodologie*

Les associations entre maladie et antigènes d'histocompatibilité dépendent souvent de l'existence d'un déséquilibre génétique entre les allèles des loci voisins et, en général, ne représentent pas intégralement l'association du risque de maladie avec la région d'histocompatibilité. Pour bien étudier cette association, on peut utiliser la ségrégation conjointe des haplotypes HLA et de la maladie dans les familles présentant de multiples rechutes. L'analyse de liaisons classique ne convient pas dans ce cas, car seuls les sujets atteints de la maladie sont porteurs d'informations (on ignore si ceux qui en sont exempts ont été exposés à l'agent nécessaire, ou si d'autres facteurs génétiques peuvent intervenir). La méthode statistique à employer a été mise au point et l'on a montré son efficacité dans des données publiées sur le diabète juvénile². Une étude est en préparation pour examiner la ségrégation conjointe des haplotypes HLA et de diverses formes de cancer.

4.3 *Cancer du poumon à Singapour* (Dr N. E. Day)

En collaboration avec le Département de Pathologie de l'Université de Singapour, on a continué d'étudier les types histologiques particuliers du cancer du poumon. Diverses techniques ont été employées pour éliminer les distorsions, après quoi on a calculé les taux d'incidence corrigés de la structure d'âge pour différents types histologiques et par groupe dialectal³ (voir section 3.6 ci-dessus).

4.4 *Cancer du sein*

a) *Etude familiale en Islande* (Dr N. E. Day et Dr H. Tulinius)

Une « surface de risque », qui tient compte de l'âge, de l'année de naissance et de l'âge au moment de la première grossesse, a été élaborée, et elle s'applique à toutes les Islandaises nées depuis 1840. Cette surface met en évidence que l'augmentation de l'incidence du cancer du sein en Islande au cours des 100 dernières années ne peut s'expliquer par des facteurs

¹ Simons, M. J., Wee, G. B., Chan, S. H., Shanmugaratnam, K., Day, N. E. & de Thé, G. (1976) *J. nat. Cancer Inst.* (sous presse).

² Day, N. E. & Simons, M. J. (1976) *Tissue Antigens* (sous presse).

³ Law, C. H., Day, N. E. & Shanmugaratnam, K. (1976) *Int. J. Cancer*, 17, 304-309.

inhérents aux antécédents individuels de reproduction¹. La collecte et le contrôle des données pour l'étude du risque familial sont achevés, et l'on prépare maintenant les résultats en vue de leur publication. Cette étude a été entreprise avec le concours du Professeur O. Bjarnason, du Registre islandais du Cancer (RA/73/004).

b) *Lausanne* (Dr L. Muenz et M^{me} A. Joly)

Avec le concours de l'Institut Ludwig de Recherche sur le Cancer, de Lausanne, la section de biostatistique traite et analyse les données émanant d'un essai clinique sur le cancer du sein. Près de 300 malades sont actuellement suivies, dont quelques-unes depuis plus de trois ans. Ces malades sont choisies au hasard parmi les femmes faisant l'objet d'une radiothérapie et celles qui n'ont pas reçu d'autre traitement; toutes ont subi une mastectomie radicale. A ce jour, 28 ont présenté une métastase locale ou lointaine, soit 14 dans chaque groupe; il semblerait que les métastases lointaines apparaissent plus tôt chez les femmes traitées aux rayons X. On se propose en outre de déterminer si le degré de lymphopénie radio-induite est un facteur pronostique. Jusqu'ici, les résultats ne permettent pas de conclure.

Prochainement, on s'emploiera à mesurer les taux d'immunoglobuline d'échantillons de sérum stockés, dans le cadre d'un effort plus vaste visant à choisir des sous-groupes de malades susceptibles de bénéficier de l'un ou l'autre traitement.

c) *Registre genevois des Tumeurs* (Dr L. Muenz)

On a analysé les systèmes de détermination du stade du cancer du sein utilisés par la classification TNM et l'End Results Group, à l'aide des dossiers de 389 malades suivies pendant une durée maximale de 20 ans. Les données ont été fournies par le Registre genevois des Tumeurs et le stade de chaque cancer a été déterminé suivant les deux systèmes. L'un des systèmes est jugé supérieur à l'autre s'il permet de donner une plus forte proportion de réponses exactes à la question: la malade sera-t-elle encore en vie six mois (ou 12, ou 18, etc.) après le diagnostic? Les conclusions préliminaires mettent en évidence la supériorité, statistiquement significative, du système TNM. Toutefois, on n'a pas encore envisagé l'influence de covariables, comme l'âge ou le type histologique, qui pourraient rendre un système plus utile pour certaines malades que pour d'autres. En outre, le critère employé étant fonction du temps, il pourrait se faire qu'un système s'avère meilleur au bout de deux ans, par exemple, mais moins bon après quatre ans, du point de vue de la question posée ci-dessus.

d) *Cancer du sein en Tunisie* (Dr L. Muenz)

La section a donné des avis au Dr N. Mourali, de l'Institut Salah Azaiz, touchant l'épidémiologie et la présentation clinique du cancer du sein en Tunisie, notamment pour une analyse visant à décrire les cas classés sous la rubrique « poussée évolutive ».

¹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1975) *Rapport annuel, 1975*, Lyon, p. 42.

4.4 Dosage de l'*alpha*-fœtoprotéine (D^r L. Muenz)

L'analyse de la deuxième expérience collective sur l'*alpha*-fœtoprotéine (AFP) est presque achevée. La proportion des dosages qui ne peuvent fournir une concentration utile d'AFP (non-parallélisme, non-linéarité ou non-chevauchement sur l'échelle de précipitation) est une fonction lentement décroissante de la véritable concentration d'AFP. L'emploi, dans les dosages qui satisfont aux tests de validité statistique, de l'étalon 72/225 proposé se traduit par un coefficient de variation de la concentration d'AFP égal à la moitié environ de celui obtenu avec les étalons locaux de laboratoire. Dans l'un et l'autre cas, cependant, les variations sont relativement faibles. Il importe maintenant de fractionner la variabilité entre dosages en éléments intra- et interlaboratoires. Ces analyses ont nécessité l'emploi de splines cubiques, technique qui n'a pas encore été largement mise à profit dans les études des données dose/réponse.

5. ACTIVITÉS DIVERSES

Outre les cours organisés par le Centre, les membres du service ont participé à divers séminaires. Plusieurs d'entre eux font partie des comités de rédaction de revues internationales sur le cancer et il leur est souvent demandé de rendre compte d'articles scientifiques. En acceptant de présider des séances lors de réunions internationales soigneusement choisies, ils ont contribué à faire mieux connaître les programmes et les grandes options du Centre.

2. SERVICE DES CANCÉROGÈNES DE L'ENVIRONNEMENT

D^r L. GRICIUTE (Chef du service)

1. INTRODUCTION

Le service des Cancérogènes de l'Environnement a poursuivi l'élaboration de méthodes permettant de mesurer la distribution des cancérogènes chimiques dans l'environnement humain.

Le laboratoire d'analyse a amélioré une technique d'identification des *N*-nitrosamines volatiles à l'état de traces, et la collaboration avec d'autres laboratoires (l'Institut de Toxicologie et de Chimiothérapie expérimentales, Heidelberg, notamment) pour la mise au point de méthodes d'analyse a été maintenue et développée. Un nouvel appareil, le Thermal Energy Analyzer (analyseur d'énergie thermique), est utilisé pour la détection et la mesure des nitrosamines. On continue de faire largement appel à la collaboration internationale: les études coopératives sur les méthodes d'analyse des *N*-nitrosamines ont atteint le stade IV et d'autres sont prévues. Constatation encourageante, le nombre des laboratoires qui participent à ces études ne cesse d'augmenter.

De nouvelles données touchant l'analyse et la formation des *N*-nitrosamines ont été examinées lors du IV^e symposium international que le service a organisé sur cette question en collaboration avec l'Institut estonien de Médecine clinique et expérimentale, Tallinn (URSS).

Les chercheurs qui s'emploient à mesurer les cancérogènes chimiques ont exprimé le besoin de normaliser et d'évaluer les méthodes d'analyse pour pouvoir comparer les données présentées par divers laboratoires de divers pays. Aussi le service des Cancérogènes de l'Environnement a-t-il entrepris de préparer, avec l'aide consultative d'un comité de rédaction, un *Recueil de méthodes d'analyse pour les cancérogènes de l'environnement*.

Le service collabore étroitement avec les épidémiologistes du Centre en organisant en commun la sélection des échantillons et des zones de prélèvement et le recueil des données environnementales pertinentes. Une étude initiale d'aliments iraniens provenant de régions accusant des fréquences élevées ou faibles de cancer œsophagien a été achevée, et l'on entreprend maintenant d'analyser des boissons alcooliques pour y rechercher la présence de *N*-nitrosamines, d'hydrocarbures aromatiques polycycliques et de certaines mycotoxines.

Le service participe également avec le service des Cancérogènes chimiques à l'extraction fractionnée de divers échantillons présentant un intérêt commun pour les épreuves de mutagénicité.

Les études sur les rapports entre l'amiante et le cancer se poursuivent. Les données obtenues par la Medical Research Council Pneumoconiosis Unit (Penarth, Royaume-Uni)

serviront d'éléments de base pour un essai dans lequel on tentera de mettre en corrélation l'inhalation des fibres d'amiante présentes dans l'air (expositions non professionnelles) avec la morbidité due aux mésothéliomes, au cancer du poumon et aux hémorragies cérébrales.

2. DONNÉES QUANTITATIVES SUR LES CANCÉROGÈNES DE L'ENVIRONNEMENT

2.1 *Etude sur les composés N-nitrosés* (M. E. A. Walker)

a) *Méthode de détection*

i) Une méthode de détection des nitrosamines dans les denrées alimentaires a fait l'objet d'une publication¹. On en a amélioré la spécificité par le contrôle d'ions spécifiques, en chromatographie gazeuse associée à la spectrométrie de masse, afin de déterminer les nitramines obtenues; cette amélioration tire parti de la purification et réduit le nombre des échantillons nécessitant une analyse confirmative des nitrosamines par spectrométrie de masse. La technique peut aussi être appliquée aux échantillons de boissons alcooliques. Un procédé d'oxydation modifié, qui perfectionne encore la méthode, est depuis peu employé; l'exposé détaillé en sera soumis pour publication.

Au cours de l'analyse systématique, un pic qu'on ne pouvait séparer de la diméthyl-nitramine par chromatographie gazeuse, mais qui apparaissait dans une fraction différente, a conduit à se demander si le composé n'était pas une nitramine résultant de l'oxydation d'une substance de type nitrosamine. La spectrométrie de masse a permis de mettre en évidence que ce composé n'était pas une nitramine, coupant court ainsi à toute conjecture.

ii) La mise au point d'une méthode d'analyse comportant la réduction des nitrosamines en hydrazines correspondantes et la formation ultérieure de dérivés avec la trifluoro-acétylacétone continue de susciter des difficultés. La méthode s'avère tout à fait bonne pour la nitrosodiméthylamine, permettant 100% de récupérations; mais les rendements continuent d'être faibles pour d'autres nitrosamines volatiles. Le problème demeure à l'étude.

iii) Pour l'évaluation et l'analyse des nitrosamines, le service a reçu du National Cancer Institute (Etats-Unis d'Amérique), à titre de prêt, un analyseur d'énergie thermique qui permet une détection hautement sélective des composés N-nitrosés. Les tests ont donné satisfaction, et l'instrument est utilisé pour l'analyse d'aliments et de boissons alcooliques, d'où une économie importante de temps et de certains produits comme les solvants.

iv) Le spectromètre de masse a servi à l'identification positive des nitrosamines dans les échantillons environnementaux, mais aussi à celle d'un certain nombre d'hydroxy-nitrosamines préalablement aux épreuves de mutagénicité.

¹ Walker, E. A., Castegnaro, M. & Pignatelli, B. (1975) *Analyst*, 100, 818-821.

b) *Analyse d'aliments*

Institut de Toxicologie et de Chimiothérapie expérimentales, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne (RA/70/026)

Directeur des recherches: D^r R. Preussmann

i) *Nitrosamines volatiles*

On a achevé au cours de l'année l'étude comportant le dosage des nitrosamines volatiles dans des échantillons d'aliments iraniens. Deux techniques d'analyse complémentaires ont été utilisées: détermination spécifique de produits azotés (nitrosamines intactes) au moyen d'un détecteur Hall (modifié) de conductivité électrolytique et détection spécifique d'ions en chromatographie gazeuse et spectrométrie de masse à basse résolution après formation d'heptafluorobutyramides à partir des nitrosamines. Au total, on a analysé 146 échantillons: sept échantillons de blé et de riz contenaient de la *N*-nitrosodiméthylamine (NDMA) et trois de la *N*-nitrosodiéthylamine (NDEA); deux de ces derniers aliments devaient être directement consommés. Les concentrations variaient de 2 à 10 µg/kg (tableau 6). Ces résultats n'ont pas encore été confirmés par spectrométrie de masse à haute résolution.

La sûreté de cette technique a été confirmée par spectrométrie de masse à haute résolution (MS 902) associée à la chromatographie en phase gazeuse. On a mesuré de cette manière une série d'aliments provenant de la République fédérale d'Allemagne et pour lesquels les techniques de détection donnaient des résultats positifs. Dans presque tous les cas où les deux systèmes de détection avaient indiqué une teneur en NDMA, NDEA, *N*-nitrosopyrrolidine ou *N*-nitrosopipéridine, on en a obtenu confirmation par chromatographie gazeuse-spectrométrie de masse avec une résolution supérieure à 10 000. Ces résultats sont exposés en détail dans d'autres documents ^{1, 2}.

Tableau 6. Echantillons d'aliments iraniens dans lesquels on a détecté des nitrosamines par deux méthodes différentes

Echantillon	Récupération de la ¹⁴ -C-NDMA (%)	Récupération de la nitrosodi- <i>n</i> -propylamine (%)		Nitrosamines détectées par les méthodes Hall et HFB (µg/kg) (valeurs corrigées)
		Hall	HFB	
Blé	104	89	82	NDMA 7
Blé	58	82	53	NDMA 2
Blé	90	61	59	NDMA 7
Pain	79	54	54	NDEA 2
Grosse fève	92	70	60	NDEA 3
Riz champa	63	46	67	NDMA 10
Riz champa	65	68	100	NDMA 5
Riz champa	100	97	91	NDMA 5
Riz champa	63	44	53	NDMA 5
Pâte à pain	99	86	62	NDEA 3

Hall — détecteur Hall de conductivité électrolytique
HFB — méthode des heptafluorobutyramides
NDMA — nitrosodiméthylamine
NDEA — nitrosodiéthylamine

¹ Eisenbrand, G., Rappard, E. V., Zappe, R. & Preussmann, R. (1976). Dans: Walker, E. A., Bogovski, P. & Gričute, L., éd., *Environmental N-nitroso Compounds — Analysis and Formation*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 14) (sous presse).

² Rappard, E. V., Eisenbrand, G. & Preussmann, R. (1976) *J. Chromat.* (sous presse).

ii) *Nitrosamines non volatiles*

L'analyse des composés *N*-nitrosés non volatils se poursuit: on a préparé et utilisé de la *N*-nitrososarcosine et de la *N*-nitrosoproline marquées au carbone 14 pour mettre au point une technique d'isolement permettant le dosage dans les aliments de la *N*-nitrososarcosine, de la *N*-nitrosoproline et de la *N*-nitrosohydroxyproline. L'emploi conjoint de l'extraction par solvant, du partage liquide-liquide et de la chromatographie sur colonne a donné des résultats prometteurs. Le dosage final des composés étudiés s'effectue par séparation en chromatographie gazeuse des dérivés triméthylsilylés, puis fragmentographie de masse. On a inclus dans ces études la *N*-nitrosohydroxy-3-pyrrolidine et l'on espère détecter cette nitrosamine non volatile par le même procédé.

c) *Réseau collaborateur d'analyse*

i) *Etudes coopératives*

L'organisation d'études analytiques coopératives demeure une activité importante du réseau. On a adopté le terme « coopératif » pour différencier ces études des études collectives, lesquelles, selon la définition normale, ne portent que sur une seule méthode. Les études conduites par le Centre visent à évaluer et comparer toutes les techniques d'analyse des nitrosamines. Un compte rendu détaillé des évaluations statistiques des études jusqu'ici effectuées a été présenté ¹.

Comme l'annonçait le rapport annuel précédent ², une étude coopérative est en cours pour l'analyse des nitrosamines dans les viandes épicées (stade IV des études coopératives). Pour l'analyse de trois nitrosamines non volatiles (nitrososarcosine, nitrosoproline et nitrosohydroxyproline) on organise présentement une étude préliminaire qui tentera pour la première fois de déterminer les concentrations de nitrosamines non volatiles. Une autre étude est prévue pour l'analyse des nitrosamines dans le pain.

Les substances à examiner en priorité dans ces études ont été déterminées par le Sous-Comité européen pour les méthodes de détermination des composés *N*-nitrosés, dont la dernière réunion s'est tenue à Lyon les 29 et 30 mars 1976 (*CIRC, Rapport technique interne* N° 76/001).

ii) *Quatrième réunion biennale sur l'analyse et la formation des composés N-nitrosés dans l'environnement*

La quatrième réunion biennale sur l'analyse et la formation des composés *N*-nitrosés dans l'environnement s'est tenue à Tallinn du 29 septembre au 4 octobre 1975. Quarante-vingt-un participants venus de seize pays ont assisté à ses travaux et cinquante-deux communications y ont été présentées. Les discussions ont porté sur trois aspects: analyse, formation et présence dans l'environnement des composés *N*-nitrosés. Le compte rendu de la réunion est en cours d'impression ³.

¹ Walker, E. A. & Castegnaro, M. (1976) Dans: Walker, E. A., Bogovski, P. & Gričute, L., éd. *Environmental N-nitroso Compounds — Analysis and Formation*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (*CIRC, Publication scientifique* N° 14) (sous presse).

² Centre international de Recherche sur le Cancer (1975) *Rapport annuel*, 1975, Lyon, p. 50.

³ Walker, E. A., Bogovski, P. & Gričute, L., éd. (1976) *Environmental N-nitroso Compounds — Analysis and Formation*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (*CIRC, Publication scientifique* N° 14) (sous presse).

d) *Effets catalytiques et inhibiteurs des composés phénoliques sur la formation des nitrosamines*

Des expériences types ^{1, 2} ont précédemment mis en évidence que la formation de la nitrosodiéthylamine dépend du pH et de la concentration relative d'acide gallique; on les a développées de manière à montrer qu'il existe une concentration optimale d'acide gallique pour une formation maximale de nitrosodiéthylamine à pH₄ (fig. 6). Comme le temps de réaction pourrait jouer un rôle important du point de vue de la formation *in vivo*, on a étudié la relation entre ce temps et la formation de nitrosamines à pH₄ et en présence de deux concentrations différentes d'acide gallique. La figure 7 rend compte des résultats obtenus. Bien que ces résultats appellent une analyse plus approfondie, ils indiquent déjà que la formation initiale est rapide, mais aussi que la réaction est plus complexe qu'elle ne paraissait: l'acide gallique et l'amine entrent en compétition vis-à-vis du nitrite et l'acide a un effet catalytique; en outre, intervient, manifestement, au moins une autre réaction qui aboutit à l'élimination ou à la destruction de la nitrosamine, sans doute par d'autres produits de réaction. C'est ce qu'indique la figure 3, qui rend compte de la quantité de nitrosodiéthylamine formée en fonction du temps.

Etant donné l'évidente complexité de la réaction, on a entrepris d'étudier le rôle du phénol (hydroxybenzène), membre le plus simple de ce groupe de composés et de ses dérivés C-nitrosés, qui résultent de la nitrosation du phénol. Une étude initiale a montré que le nitroso-4 phénol est un catalyseur plus puissant que le phénol originel. Il se peut donc que la catalyse par le phénol résulte de la C-nitrosation de cette substance au cours de la réaction. Comme il n'y a pas de formation de nitrosamines à partir de l'amine et du composé C-nitrosé en l'absence de nitrite, l'effet n'est pas une simple trans-nitrosation. On a également cherché à examiner l'influence de l'alcool éthylique sur la formation des nitrosamines, et dans ce cas il n'a été observé qu'un simple effet catalytique. Des discussions ont été engagées avec le Dr Knowles, Ministry of Agriculture, Fisheries & Food, Royaume-Uni, en vue d'études collectives sur cette question.

2.2 *Recueil de méthodes d'analyse des cancérrogènes de l'environnement* (Dr L. Griciute)

La nécessité de normaliser les méthodes d'analyse des cancérrogènes de l'environnement ayant été reconnue par tous les chercheurs travaillant dans ce domaine, le service se propose de publier une série de manuels traitant des substances les plus importantes pour lesquelles il existe des méthodes d'analyse. La première réunion du comité de rédaction (Président: Professeur H. Egan, Laboratory of the Government Chemist, Londres) s'est tenue les 18 et 19 juin 1975 (*CIRC, Rapport technique interne N° 75/002*). Les sujets suivants y ont été examinés: buts du recueil, critères de choix des méthodes à retenir, collaboration avec d'autres organismes, priorités, contenu et présentation de chaque volume. Pour la publication, on a établi l'ordre des priorités en fonction de l'importance pratique des substances et de l'état d'avancement de la méthodologie:

¹ Walker, E. A., Pignatelli, B. & Castegnaro, M. (1975) *Nature (Lond.)*, **258**, 176.

² Pignatelli, B., Castegnaro, M. & Walker, E. A. (1976) Dans: Walker, E. A., Bogovski, P. & Griciute, L., éd. *Environmental N-nitroso Compounds — Analysis and Formation*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (*CIRC, Publication scientifique N° 14*) (sous presse).

Fig. 6 Formation de nitrosodiéthylamine au pH 4 et en fonction de la concentration d'acide gallique.

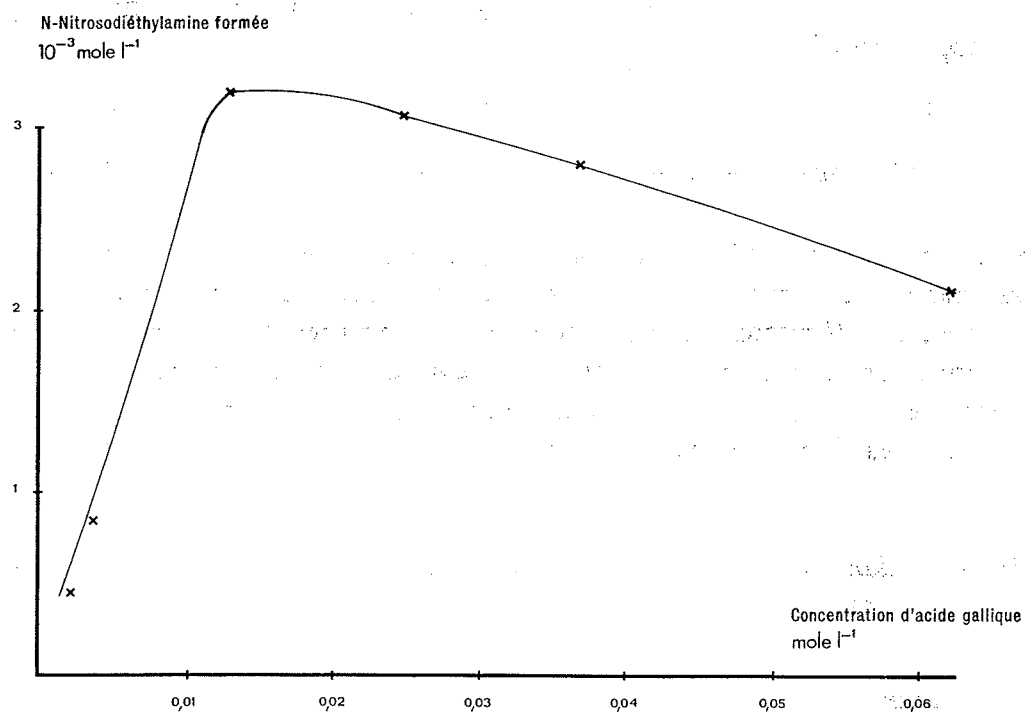
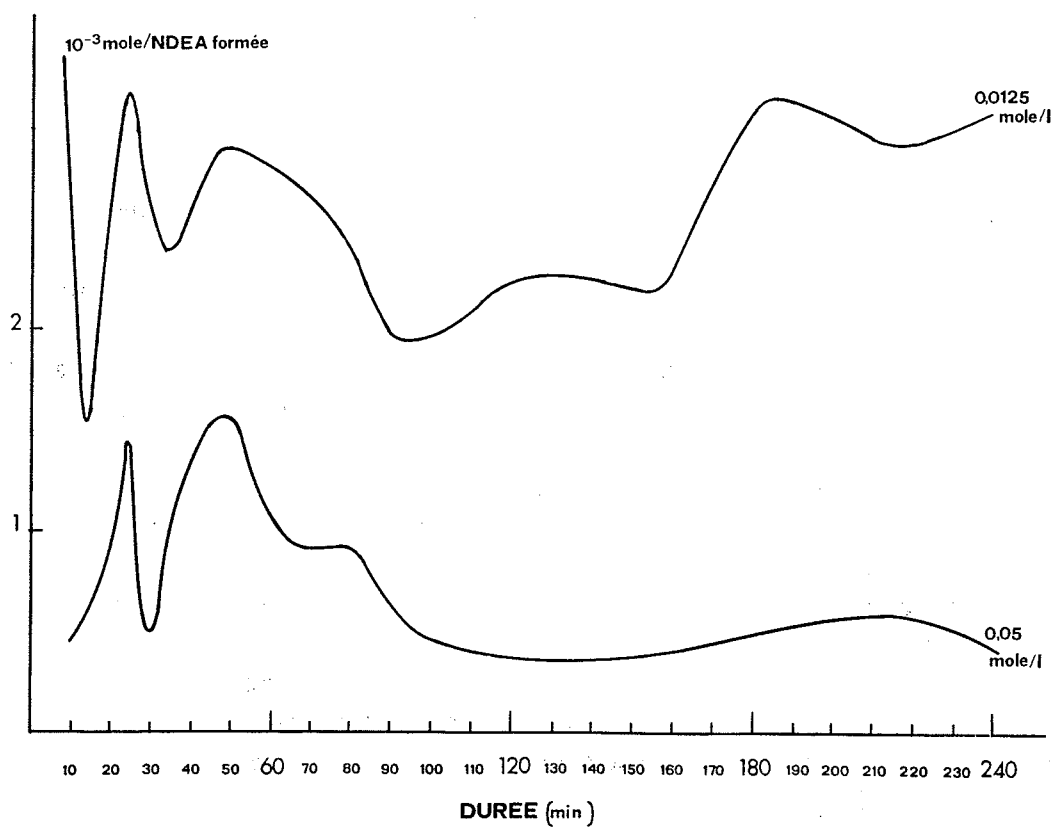


Fig. 7 Formation de nitrosodiéthylamine en fonction du temps.



- Priorité 1: Mycotoxines; composés *N*-nitrosés
- Priorité 2: Hydrocarbures aromatiques polycycliques; chlorure de vinyle et composés apparentés
- Priorité 3: Amines aromatiques; diéthylstilboestrol et autres hormones synthétiques
- Priorité 4: Amiante, agents alcoylants directs; certains constituants de végétaux; uréthane

Les présidents des comités d'examen des quatre premiers volumes ont été choisis et ils font tous partie du comité de rédaction. Le Professeur R. Preussmann, président du comité d'examen des *N*-nitrosamines, a désigné les membres de son groupe peu après la réunion du comité de rédaction. Les auteurs et réviseurs de ce volume ont été choisis en septembre, lors de la réunion du Sous-Comité européen pour l'orientation des études collectives sur les méthodes d'analyse des *N*-nitrosamines (Tallinn, 30 septembre 1975).

2.3 *Cancérogènes dans les boissons alcooliques* (M. E. A. Walker, M. M. Castegnaro et M. G. Toussaint)

a) *Nitrosamines*

Les recherches précédemment effectuées sur les boissons alcooliques utilisaient des échantillons qui n'avaient pas été spécialement recueillis en fonction de l'incidence du cancer. L'existence de certains cancérogènes chimiques dans ces échantillons ayant été démontrée, notamment dans les boissons fabriquées à domicile en Bretagne et en Normandie, régions de France où l'incidence du cancer œsophagien est plus élevée que dans le reste du pays, une vaste enquête est en cours sur les boissons alcooliques généralement consommées dans certaines zones de forte ou faible incidence cancéreuse, en vue de déterminer les apports relatifs de cancérogènes chimiques. Des études préliminaires, à l'aide de l'analyseur d'énergie thermique (TEA), ont confirmé la présence de nitrosodiméthylamine, déjà constatée dans les travaux antérieurs, et montré dans plusieurs échantillons celle d'autres nitrosamines, nitrosodiéthyl- et nitrosodipropylamines notamment, à la concentration de 1 à 2 $\mu\text{g/kg}$. L'existence de ces trois nitrosamines dans les mêmes échantillons a été confirmée par le Dr Fine (Thermo Electron Research Center, Waltham, Mass., Etats-Unis d'Amérique) à l'aide d'une méthode associant la chromatographie liquide à haute pression au TEA. La spectrométrie de masse à haute résolution a également confirmé ces résultats. Un autre pic, aussi observé en chromatographie gazeuse, est compatible avec la présence d'environ 1 $\mu\text{g/kg}$ de nitrosométhylvinylamine. Bien que les données obtenues par spectrométrie de masse semblent corroborer cette hypothèse, une nouvelle confirmation de l'identité de ce composé est nécessaire, étant donné sa très faible concentration et sa labilité. On notera cependant que la nitrosamine présumée n'était présente que lorsqu'il existait d'autres nitrosamines dans l'échantillon.

Dix-huit échantillons de bière de maïs africaine, recueillis par le Dr van Rensburg au cours d'études épidémiologiques sur le cancer œsophagien au Transkei, ont fait l'objet d'analyses. Dans trois d'entre eux on a décelé de la nitrosodiméthylamine aux concentrations de 1,0, 1,5 et 7,5 $\mu\text{g/kg}$.

b) Hydrocarbures aromatiques polycycliques

Une technique simple de chromatographie en couche mince¹ a permis de mettre en évidence la présence d'hydrocarbures aromatiques polycycliques dans des échantillons d'eau-de-vie de pomme. Le Dr Grimmer (Université de Hambourg) a procédé à l'examen détaillé d'un échantillon typique par chromatographie en phase gazeuse. Le tableau 7 indique les résultats obtenus.

2.4 Aflatoxines dans l'huile d'olive (M. G. Toussaint)

Compte tenu de la forte incidence de cancers primitifs du foie observée en Grèce², le Professeur Trichopoulos (Département d'Hygiène et d'Epidémiologie, Université d'Athènes) a demandé au Centre de rechercher la présence d'aflatoxines dans un certain nombre d'huiles d'olive, non raffinées particulièrement. En l'absence de méthode spéciale pour l'analyse de l'huile d'olive, une technique classique de chromatographie en couche mince a été adaptée à cette fin. Les résultats ont fait apparaître de faibles teneurs en aflatoxines (tableau 8); mais les petites différences de concentration n'ont pu être précisées et la plupart des taux se situent entre 5 et 10 µg/kg. Afin d'obtenir des résultats plus exacts, on a mis au point une méthode qui utilise pour la purification la chromatographie liquide à haute performance «semi-préparative», et pour l'analyse, la chromatographie liquide normale à haute performance. Comme le montre le tableau 8, cette méthode est plus précise que la chromatographie en couche mince, laquelle ne permet de détecter que l'aflatoxine B₁-G₁, B₂ et G₂ étant masquées à ce niveau par des interférences. L'analyse répétée de quatre échantillons auxquels on avait ajouté 5 µg/kg des aflatoxines a montré que la précision était supérieure à ± 10%. La méthode a aussi permis un dosage relativement précis des aflatoxines B₁, G₁, B₂ et G₂ au taux de 1 µg/kg.

Tableau 7. Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) détectés dans l'eau-de-vie de pomme par chromatographie en phase gazeuse

HAP ^a	µg/kg
Fluoranthène	27,3
Pyrène	19,0
Benzo[a]fluorène	1,71
Benzo[fluorènes (b, c)	0,99
Benzo[c]phénanthrène	2,18
Benzo[ghi]fluoranthène	1,04
Benzo[a]anthracène	4,57
Chrysène	5,30
Benzo[fluoranthènes (b, k, j)	3,50
Benzo[e]pyrène	1,95
Benzo[a]pyrène	1,79
Pérylène	0,57
Dibenz[a, j]anthracène	0,26
Indéno[1, 2, 3-cd]pyrène	0,65
Benzo[ghi]pérylène	0,75

^a Plusieurs HAP inconnus ont été également détectés.

¹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1975) *Rapport annuel, 1975*, Lyon, p. 54.

² Trichopoulos, D., Violakis, M., Sparros, L. & Xirouchaki, E. (1975) *Lancet*, ii, 1038.

Tableau 8. Analyses comparatives pour le dosage des aflatoxines dans l'huile d'olive par chromatographie en couche mince (TLC) et chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

Type d'échantillon	TLC ($\mu\text{g/l}$) B ₁	HPLC ($\mu\text{g/l}$) B ₁	G ₁	B ₂	G ₂
huile d'olive brute produite à domicile	5-10	7,5	-	-	-
huile d'olive brute produite à domicile	5-10	5	-	-	-
huile d'olive brute produite à domicile	5-10	5	-	-	-
huile d'olive brute produite à domicile	5-10	3	-	2	-
huile d'olive brute produite à domicile	5-10	6,5	2,5	5,5	5
huile d'olive brute produite à domicile	5-10	4	1	2	2
huile d'olive brute produite à domicile	$\approx$ 5	3	-	2	-
huile d'olive brute produite à domicile	$\approx$ 5	3	2,5	2	2
huile d'olive brute produite à domicile	$\approx$ 5	2,5	-	-	-
huile d'olive commerciale	< 5	1	-	1	-
huile d'olive commerciale	< 5	1	-	1	-
huile d'olive commerciale	5-10	5	1	1	1
huile d'olive commerciale	5	3	1	1	1
huile d'olive brute produite à domicile	5	-	-	-	-
huile d'olive brute produite à domicile	traces	1	-	1	-

3. ÉTUDES ENVIRONNEMENTALES EN IRAN

(M. E. A. Walker et M. M. Castegnaro)

a) Des échantillons de pain, de blé et de thé prélevés dans les régions iraniennes de forte incidence du cancer œsophagien ont fait l'objet d'extractions à l'aide de solvants de diverses polarités (cyclohexane, chlorure de méthylène, éthanol et eau); le service des Cancérogènes chimiques a utilisé les résidus pour des épreuves de mutagénicité.

b) Des cas d'opiomanie ayant été signalés en Iran, on a analysé deux échantillons, l'un constitué de résidus et l'autre d'extraits aqueux séchés du résidu carbonisé de pipes à opium, pour y rechercher la présence de nitrosamines et d'hydrocarbures aromatiques polycycliques. Bien que la quantité totale de chaque échantillon n'atteignît pas 200 mg, on pouvait y déceler des hydrocarbures aromatiques polycycliques, ce qui correspondait à des taux probables d'environ 50 mg/kg. Aucun des deux échantillons ne contenait de nitrosamines volatiles, mais en utilisant le détecteur TEA dans le mode d'injection directe, on a obtenu des indices de la présence de composés *N*-nitrosés non volatils. Le service des Cancérogènes chimiques a soumis à des épreuves de mutagénicité des fractions d'extraits préparés avec deux solvants différents.

c) Une étude comparative est en préparation sur la teneur en nitrite et nitrate de la salive dans des régions iraniennes de forte ou faible incidence du cancer. Deux collaborateurs, le Dr Eisenbrand (Institut de Toxicologie et de Chimiothérapie, Heidelberg) et M. Telling (Unilever Research Laboratories, Sharnbrook, Royaume-Uni) étudient les trousseaux d'instruments utilisés sur le terrain pour tester les approvisionnements en eau afin de déterminer si elles pourraient servir pour l'analyse de la salive.

4. ÉTUDES SUR LES RAPPORTS ENTRE L'AMIANTE ET LE CANCER

4.1 *Medical Research Council Pneumoconiosis Unit, Llandough Hospital, Penarth, Royaume-Uni (RA/70/014)*

Directeurs des recherches: Dr J. C. Gilson et Dr J. C. Wagner

a) *Physique et chimie*

- i) *Normalisation des méthodes de contrôle des comptages de poussières dans l'industrie de l'amiante* (M. W. H. Walton, Institute of Occupational Medicine, Edimbourg, Royaume-Uni)

La réunion internationale prévue sur ce sujet a dû être reportée au début de 1977. On a recueilli de nouvelles informations et étudié les méthodes appliquées dans différents pays; ces données aideront à organiser les études comparatives qui seront nécessaires pour normaliser le comptage des fibres dans les échantillons recueillis sur filtres à membrane.

- ii) *Amiante contenu dans les tissus* (Dr F. D. Pooley, Department of Mineral Exploitation, University College, Cardiff, Royaume-Uni)

Le Dr Pooley a élargi le champ de ses études par l'emploi d'un microscope électronique à transmission muni d'un dispositif d'analyse à rayons X. Il a maintenant la possibilité d'identifier les poussières minérales présentes dans des échantillons préparés à partir de tissu pulmonaire, de doser les diverses variétés de minéraux et d'évaluer le nombre de particules de chaque catégorie. Cette technique sera particulièrement utile pour l'étude des cas de mésothéliome pleural diffus, au cours de laquelle on se propose d'examiner le contenu minéral pulmonaire pour tous les cas enregistrés au Royaume-Uni pendant un an. A l'heure actuelle, le Dr Pooley entreprend une étude préliminaire visant à expérimenter diverses méthodes de prélèvement de tissu pulmonaire sur les sujets présentant une asbestose, accompagnée ou non de mésothéliome.

- iii) *Caractérisation et identification des fibres minérales*

Le Dr V. Timbrell poursuit l'élaboration de méthodes permettant de caractériser et d'identifier les fibres minérales dans les échantillons de poussières et les tissus. Pour calibrer les fibres on a recours à une cellule de centrifugation sans convection et à l'alignement magnétique. L'examen, par diffusion de la lumière, des fibres en suspension liquide permet de mettre en corrélation les paramètres de dimension des particules et les indices de diffusion. On a également étudié la possibilité d'une séparation de l'amiante par champ magnétique à haut gradient, et mis au point un système microscopique de diffusion de la lumière qui servira à obtenir des informations sur la taille des particules à partir de la diffusion de

fibres individuelles et à examiner les échantillons de poussières d'amiante recueillis sur filtres à membrane.

Le Dr R. Davies s'emploie à analyser des tissus pulmonaires, après digestion chimique de la matière organique, pour la recherche des fibres d'amiante par la méthode Timbrell de diffusion de la lumière-laser. L'emploi de cette technique devrait fournir des renseignements quantitatifs et qualitatifs sur l'amiante présent dans les tissus, et notamment sur l'origine géographique de la variété observée et sur les dimensions des fibres.

b) Pathologie expérimentale

i) Etudes sur l'animal

Des études par inhalation et inoculation intrapleurale sont en préparation afin de comparer les effets biologiques des échantillons étalons d'amiante de l'UICC à ceux de diverses fibres artificielles — fibre de verre, coton minéral et laine minérale notamment. Ces investigations seront menées dans le cadre d'une étude que l'industrie européenne des fibres artificielles effectue en collaboration avec le service d'Epidémiologie et de Biostatistique.

L'exposition à l'amiante puis à la fumée de cigarette a provoqué chez les animaux d'expérience un plus petit nombre de tumeurs que dans les études précédentes où seul l'amiante était utilisé.

Lors d'expériences par ingestion, on a administré à des animaux, pendant 100 jours, une dose quotidienne de 100 mg d'échantillons UICC de crocidolite ou de chrysotile mélangés à de la farine lactée; aucun mésothéliome péritonéal n'est apparu chez les animaux qu'on a laissés achever leur vie normale.

ii) Immunologie

L'étude des travailleurs qui courent un risque élevé en raison d'une exposition à la crocidolite dans un chantier naval du Royaume-Uni se poursuit. Une troisième enquête sur le groupe initial vient de prendre fin, et l'on s'emploie à en évaluer les résultats. De nouveaux tests ont été inclus dans les investigations, dont une étude sur les cellules porteuses d'immunoglobuline de la membrane de surface. Le typage HLA a été réalisé avec le concours du Dr C. Darke, du National Blood Transfusion Centre, pays de Galles.

c) Anatomopathologie

On escompte étudier tous les mésothéliomes de la plèvre enregistrés au Royaume-Uni au cours d'une année. Un groupe d'experts du mésothéliome a été constitué sous la présidence du Dr J. S. P. Jones (University of Nottingham). Il sera demandé aux anatomopathologistes d'envoyer au Dr Jones une fraction de la tumeur et une coupe sagittale médiane du poumon le moins affecté. Le tissu pulmonaire sera préparé de façon que le Dr F. Pooley et le Dr V. Timbrell, de la MRC Pneumoconiosis Unit, Penarth, puissent en déterminer la teneur en minéraux, amiante notamment. Du matériel témoin sera également étudié. On mettra ces données en corrélation avec les résultats d'une enquête épidémiologique sur les antécédents environnementaux et professionnels des cas de mésothéliome et des témoins. Toutes ces informations seront analysées et l'on espère aboutir ainsi à une meilleure connaissance de l'association entre les mésothéliomes et l'exposition à l'amiante.

Le Dr Wagner a rendu visite au Professeur I. Webster, South African Medical Research Council, National Research Institute for Occupational Diseases, Johannesburg, pour étudier les cas de mésothéliome péritonéal observés dans les mines de crocidolite du nord du Transvaal. Du matériel à analyser par le Dr Pooley a été recueilli, et l'on a pris les dispositions nécessaires pour obtenir du tissu pulmonaire d'autres malades, le cas échéant.

Le Professeur I. Baris a continué d'envoyer du matériel biopsique dans lequel on a diagnostiqué au moins trois mésothéliomes pleuraux. Comme on ignore toutefois le nombre des biopsies disponibles, le nécessaire est fait pour que l'un des assistants du Professeur Baris apporte à la MRC Pneumoconiosis Unit la totalité de ce matériel.

Du matériel histologique provenant de chantiers navals français a fait l'objet d'entretiens avec le Dr J. Bignon (Hôpital Laënnec, Paris). On espère que le Dr Sébastien étudiera les échantillons de tissu pulmonaire disponibles en collaboration avec le Dr Pooley.

d) Epidémiologie

On a achevé la collecte de données aux fins de l'étude détaillée des travailleurs exposés à l'amiante dans les chantiers navals du Royaume-Uni (Sgn Cdr P. G. Harries) et des rapports préliminaires ont été présentés au Ministère de la Défense (Marine) et au Medical Research Council. Ces rapports sont en préparation aux fins de publication. L'important exercice de lecture de radiographies a montré que, si l'on veut en extraire tous les renseignements nécessaires pour évaluer la réponse à l'exposition à l'amiante, il importe que chaque cliché soit examiné par au moins trois lecteurs en pleine conformité avec la classification OIT/UICC de 1971.

On a des raisons de croire à une interaction entre l'usage de la cigarette et l'exposition à l'amiante dans le développement de l'épaississement pleural et de la fibrose pulmonaire. L'observation distincte, pendant neuf ans, de travailleurs des chantiers navals de Devonport qui avaient été fortement exposés à l'amiante avant 1966, a mis en évidence l'apparition ultérieure de lésions radiographiques et d'altérations de la fonction pulmonaire, bien que l'exposition à l'amiante eût cessé.

Les résultats de l'étude sur la mine de chrysotile du North Vermont (Professeur G. M. Green, Burlington) ont été publiés et ils confirment les observations déjà faites dans les mines de chrysotile du Québec.

Les études de mortalité et les enquêtes répétées de morbidité sur les travailleurs exposés à l'amiante-ciment à la Nouvelle-Orléans (Professeur H. Weill) se poursuivent.

4.2 Institut de Médecine expérimentale et clinique, Tallinn, RSS d'Estonie (RA/74/011)

Directeur des recherches: Dr A. Vôsamäe

Au cours d'expériences de longue durée, on a étudié le rôle des poussières de chrysotile dans le cancer des voies respiratoires — chez le hamster doré de Syrie — en comparant les effets de l'instillation intratrachéale d'amiante à l'administration par voie buccale ou sous-cutanée de nitrosodiéthylamine (NDEA). Les solutions de NDEA dans l'eau distillée ont été administrées comme suit:

a) par voie buccale (tubage gastrique) à raison de 0,4 ml d'une solution à 0,4% deux fois par semaine pendant 20 semaines (la dose par animal était chaque fois de 1,5 mg et la dose totale de 60 mg), ou

b) par voie sous-cutanée sous forme d'une dose de 3,5 mg de NDEA dans 0,2 ml d'eau injectée une fois par semaine pendant 12 semaines (dose totale: 42 mg).

Pour l'administration intratrachéale des poussières de chrysotile canadien (échantillon étalon de l'UICC) la dose était de 1 mg en suspension dans 0,5 ml de polyglucine (substitut de synthèse du plasma sanguin), à raison d'une fois par semaine pendant 6 semaines (dose totale: 6 mg). Les administrations de poussières ont commencé un mois après le début du traitement à la NDEA.

Les hamsters dorés de Syrie ont été fournis par le Centre de Production d'Animaux de Laboratoire « Rappolowo » de l'Académie des Sciences médicales de l'URSS. Les animaux, qui étaient âgés de 3 à 4 mois au début du traitement, ont été séparés selon le sexe puis placés à raison de 5 ou 6 dans des cages en acier inoxydable passées à l'autoclave. Au total, 355 hamsters ont été répartis en 6 groupes comprenant un nombre à peu près égal de mâles et de femelles. Le tableau 9 indique les substances expérimentées, les voies d'administration, les nombres initiaux de hamsters et ceux d'animaux ayant fait l'objet d'un examen histologique.

On a mis fin à l'expérience au bout de 24 mois. Les animaux sont morts naturellement ou on les a sacrifiés lorsqu'ils étaient moribonds. Parmi les hamsters traités à la NDEA, seule ou en association avec les poussières d'amiante, la mortalité était bien plus élevée que chez les témoins traités aux poussières d'amiante et à la polyglucine: pour les groupes 1 à 4, l'expérience s'est achevée au bout de 8 à 10 mois, pour le groupe 5 après 21 mois et pour le groupe 6a après 24 mois. La première tumeur, un papillome trachéal, a été observée chez un hamster du groupe 4 qui est mort 1 mois $\frac{1}{2}$ après le début des injections sous-cutanées de NDEA et immédiatement après la 3^e instillation intratrachéale de suspensions de poussières d'amiante.

Les effets cancérogènes de la NDEA sur les voies respiratoires supérieures (trachée et, dans une moindre mesure, muqueuse du larynx) étaient manifestes. Chez les animaux des groupes 1 à 4, on a observé de multiples papillomes trachéaux mais il n'y avait aucune différence significative, selon les groupes, dans la fréquence ou les caractéristiques histologiques de ces tumeurs. L'incidence des tumeurs pulmonaires était nettement plus élevée chez les hamsters ayant reçu de la NDEA et des poussières d'amiante (groupes 3 et 4) que chez ceux traités seulement à la NDEA (groupes 1 et 2). La plupart des tumeurs bénignes du poumon étaient des adénomes périphériques (adénomes de la région bronchio-laire) apparus seuls ou séparément. Les tumeurs malignes du poumon étaient le plus souvent des épithéliomas glandulaires, bronchiques ou bronchiolaires, avec production de mucus. Des lésions épithéliales précancéreuses ont en outre été observées chez tous les animaux traités à la NDEA.

Les hamsters traités seulement aux poussières d'amiante (groupe 5) ne présentaient pas de tumeurs du poumon et l'on n'observait des papillomes trachéaux ou laryngés isolés que dans quelques cas. Aucune tumeur des voies respiratoires n'a été décelée chez les animaux des deux groupes témoins (groupes 6a et b). Des tumeurs du foie (hépatomes et épithéliomas hépato-cellulaires) sont apparues avec une fréquence moyenne ou faible, chez les animaux traités à la NDEA qui sont morts dans la dernière phase de l'expérience.

Les résultats actuels montrent que les poussières de chrysotile canadien, après instillation répétée dans la trachée de hamsters traités à la NDEA, renforcent la réponse néoplasique des voies respiratoires inférieures.

Tableau 9. Effets de la nitrosodiéthylamine (NDEA) et des poussières d'amiante sur le hamster

N° du groupe	Substance expérimentée et voie d'administration	Nombre initial d'animaux (M, F) ^a	Nombre d'animaux ayant fait l'objet d'un examen histologique	Nombre effectif d'animaux	Nombre d'animaux présentant des tumeurs									
					laryngées		trachéales		pulmonaires		hépatiques		autres ^b	
					béni-gnes	malignes	béni-gnes	malignes	béni-gnes	malignes	béni-gnes	malignes	béni-gnes	mali-gnes
1	NDEA par voie buccale	50 (25, 25)	50	50	—	—	44	—	1	—	3	7	1	—
2	NDEA par voie sous-cutanée	50 (28, 22)	50	47	13	—	42	—	2	1	3	1	1	—
3	NDEA par voie buccale et poussières d'amiante dans la polyglucine par voie intratrachéale	60 (30, 30)	56	52	4	—	34	—	15	6	3	1	5	—
4	NDEA par voie sous-cutanée et poussières d'amiante dans la polyglucine par voie intratrachéale	60 (30,30)	58	51	6	—	31	—	5	9	1	—	3	—
5	Poussières d'amiante dans la polyglucine par voie intratrachéale	50 (28, 22)	50	50	1	—	2	—	—	—	1	—	5	2
6	Témoins:													
	a) Polyglucine par voie intratrachéale	30 (15, 15)	30	30	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	b) Pas de traitement intra-trachéal ou autre	55 (22,33)	55	55	—	—	—	—	—	—	—	—	8	5

^a Les nombres entre parenthèses se rapportent aux mâles et femelles.^b Tumeurs de la cavité nasale exceptées.

5. EXPÉRIENCE BIOLOGIQUE VISANT A DÉTERMINER L'ÉVENTUELLE CANCÉROGÉNICITÉ DE LA DAPSONE (D^r L. Griciute)

On a poursuivi l'expérience de longue durée visant à déterminer l'éventuelle cancérogénicité de la dapsoné, médicament employé contre la lèpre. Des rats BDIV et des souris C57BL ont reçu de la dapsoné *in utero* et durant la période de lactation, par administration aux femelles gravides et allaitantes, et à partir de l'âge de sept semaines par tubage buccal du médicament dissous dans l'eau (ce à raison de 100 mg/kg de poids corporel cinq fois par semaine). En mai 1976, 138 des 174 rats recevant de la dapsoné et 42 des 55 témoins positifs recevant des injections de benzo[a]pyrène étaient encore en vie; 65 des 70 souris recevant de la dapsoné, 64 des 67 souris n'ayant reçu le médicament que pendant les périodes de gestation et lactation et 67 des 70 témoins positifs recevant des injections d'uréthane vivaient également. On n'a observé que quelques tumeurs, tant dans les groupes expérimentaux que chez les témoins positifs.

3. SERVICE DES CANCÉROGÈNES BIOLOGIQUES

D^r G. BLAUDIN DE THÉ (Chef du service)

1. INTRODUCTION

Les recherches sur l'étiologie du lymphome de Burkitt ont eu pour principal objectif la détection des cas dans la population préalablement soumise à la prise de sang. A la faible incidence signalée l'an dernier a succédé une incidence très élevée dans les six derniers mois de 1975: dès juin 1976, on avait décelé douze cas de lymphome de Burkitt dans la cohorte d'enfants sur lesquels on avait prélevé de échantillons de sang. La comparaison des dix premières paires de sérums de malades et de témoins appariés a montré que les enfants ultérieurement atteints de lymphome se distinguaient, longtemps avant l'apparition de la maladie, par un titre élevé d'anticorps contre l'antigène de la capsid virale du virus d'Epstein-Barr. Cette constatation, si elle est confirmée, renforcerait l'une des hypothèses avancées lors de l'étude prospective — à savoir le fait qu'une infection chronique massive par le virus d'Epstein-Barr favoriserait l'apparition du lymphome de Burkitt. L'hypothèse selon laquelle l'infection par le virus d'Epstein-Barr au cours de la période néonatale pourrait constituer un facteur de risque fait l'objet de vérifications dans le district de West Nile, Ouganda.

Il est clair, cependant, que l'infection par le virus ubiquitaire d'Epstein-Barr ne saurait expliquer à elle seule l'incidence élevée, mais géographiquement limitée, du lymphome de Burkitt; aussi une recherche de cofacteurs est-elle présentement incorporée au programme. Les enquêtes sur le paludisme dans le district de West Nile, Ouganda, comme dans celui de North Mara, Tanzanie, ont mis en évidence un parallélisme entre la parasitémie, la présence d'anticorps antipaludiques et le risque de lymphome de Burkitt. Afin de déterminer si le paludisme hyperendémique joue un rôle essentiel dans le développement de ce lymphome, un essai d'intervention doit être entrepris dans le district de North Mara. Au cours de la période considérée, on a effectué des études de faisabilité.

Une sensibilité génétique à quelque agent oncogène pourrait aussi jouer un rôle de cofacteur, car la concentration familiale des cas de lymphome de Burkitt indique que certaines familles sont exceptionnellement exposées au risque de maladies associées au virus d'Epstein-Barr (lymphome de Burkitt et cancer du rhinopharynx).

Dans le cadre des recherches sur l'étiologie du cancer du rhinopharynx, l'étude des marqueurs génétiques associés à cette tumeur a permis d'avancer l'hypothèse d'un gène de sensibilité à la maladie. Les études immunogénétiques conduites à Singapour indiquent que la présence d'un gène de réaction lymphocytaire mixte est un marqueur génétique du risque de cancer du rhinopharynx; sans doute ce gène est-il plus proche du gène de sensi-

bilité à la maladie que l'antigène HLA précédemment mentionné. Des études collectives, effectuées à Hong Kong, à Singapour et à Tunis, ainsi que par un réseau de laboratoires collaborateurs, ont élargi encore le champ des recherches *in vitro* sur l'immunité cellulaire décrites l'an dernier, dans un effort concerté visant à l'utilisation de la même préparation antigénique par les divers laboratoires intéressés. La présence d'anticorps lymphocyto-toxiques froids, d'immuncomplexes circulants et de petits anticorps anti-muscle lisse a été observée chez les sujets atteints de cancer du rhinopharynx dans diverses régions géographiques. Avec le concours de laboratoires nationaux, on s'emploie à mettre au point une nouvelle épreuve sérologique applicable sur le terrain et utilisant un antigène nucléaire du virus d'Epstein-Barr partiellement purifié. Cette épreuve pourrait s'avérer très utile pour l'étude épidémiologique des maladies associées au virus d'Epstein-Barr.

L'exécution du programme international de référence pour les virus herpétiques oncogènes s'est poursuivie avec l'aide de consultants, et l'on a, au cours de l'année, préparé et distribué deux bulletins d'information.

Les projets de recherches sur les cancers génitaux et sur la relation entre les événements prénatals et le cancer de l'enfance ont progressé conformément aux plans. La première de ces études devrait s'achever à la fin de 1976.

2. ÉTUDES SUR L'ÉTIOLOGIE DU LYMPHOME DE BURKITT (Dr A. Geser)

2.1 *Etude prospective sur le lymphome de Burkitt dans le district de West Nile, Ouganda*

Institut de Recherches virologiques d'Afrique orientale, Entebbe, Ouganda

Directeur des recherches: Dr P. M. Tukei

Station de campagne pour l'étude du lymphome de Burkitt, district de West Nile, Ouganda

Directeur des recherches: Dr D. P. Beri

Hôpital Kuluva, Arua, Ouganda

Directeur des recherches: Dr E. H. Williams

a) *Dépistage*

La recherche de cas nouveaux de lymphome de Burkitt s'est poursuivie dans tout le district de West Nile et plus particulièrement dans la cohorte de 45 235 enfants qui avaient été soumis à une prise de sang au cours de l'enquête initiale, de 1972 à 1974. A la faible incidence observée en 1974 (six cas seulement) et signalée dans le rapport de l'an dernier ¹, a succédé en 1975 une incidence maximale, 19 cas ayant été détectés dans le district de West Nile. Six de ces cas avaient fait l'objet d'une prise de sang au cours de l'enquête sérologique. Le nombre des malades préalablement soumis à la prise de sang s'élève maintenant à 12. Dans dix de ces sérums on a recherché la présence d'anticorps contre le virus d'Epstein-Barr, et les résultats de ces investigations sont examinés à la section b) ci-dessous.

¹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1975) *Rapport annuel, 1975*, Lyon, p. 65.

L'exceptionnelle variation d'incidence observée dans le district de West Nile en 1974 et 1975 n'a pu être expliquée. L'infection paludéenne s'est maintenue au même niveau d'hyperendémicité de 1972 à 1975. Par ailleurs, l'intensité du traitement antipaludique n'a pas varié à ce point qu'on puisse lui imputer les différences d'incidence observées. Les précipitations ont été abondantes dans le district de West Nile ces dernières années, et rien n'indique que la « poussée » de lymphomes enregistrée en 1975 ait été précédée d'une malnutrition particulièrement sévère.

b) *Etude des sérums « antérieurs au lymphome de Burkitt »* (M^{me} M.-F. Lavoué)

Comme il est indiqué ci-dessus, on dispose maintenant de douze groupes de sérums antérieurs et postérieurs au lymphome de Burkitt. Pour deux des cas, les sérums pré-lymphome de Burkitt n'existaient qu'en petite quantité (moins de 0,1 ml); aussi les gardera-t-on pour l'analyse de fin d'étude. Les dix autres sérums antérieurs au lymphome de Burkitt ont été testés simultanément, et sous forme codée, par le Dr W. Henle, à Philadelphie, et par les laboratoires du Centre. La correspondance de rang entre les deux groupes s'est avérée très bonne lorsqu'on a analysé les données relatives aux sérums des malades, des témoins et de la population générale et résultant des études approfondies décrites à la section c) ci-dessous.

On a analysé ces résultats en comparant les taux d'anticorps des sérums antérieurs au lymphome de Burkitt à ceux de cinq témoins soumis à la prise de sang, lors de l'étude principale, dans les mêmes zones et en même temps que les sujets atteints. Les chiffres donnés ci-après ont été obtenus au Centre.

La figure 8 montre les réactivités au virus d'Epstein-Barr, avant l'apparition de la tumeur, chez dix paires de sujets — chaque paire comprenant un malade atteint de lymphome de Burkitt et un témoin. On constate que les sérums pré-lymphome diffèrent essentiellement de ceux des témoins appariés, prélevés au moment de la principale prise de sang, quant aux titres d'antigène de la capside virale — titres qui dans la moitié environ des cas sont plus élevés pour les sérums antérieurs au lymphome que pour les sérums témoins appariés. Les réactivités à l'antigène précoce n'étaient pas sensiblement différentes dans les deux groupes. Pour ce qui est de l'antigène nucléaire du virus d'Epstein-Barr et de l'antigène fixant le complément, quelques sérums manifestaient des réactivités plus faibles que les sérums témoins appariés.

La figure 9 indique les titres d'antigène de la capside virale des sérums antérieurs au lymphome de Burkitt et ceux des sérums prélevés sur des voisins au moment de la principale prise de sang. L'intervalle de temps entre la prise de sang initiale et l'apparition du lymphome de Burkitt y est également indiqué. Dans les sérums antérieurs au lymphome de Burkitt le titre d'antigène de la capside virale était souvent plus élevé que dans les sérums des témoins appariés, et le taux d'anticorps dirigés contre l'antigène de la capside virale diminuait lorsque l'âge au moment de la prise de sang principale augmentait.

Le même phénomène se retrouve à la figure 10 où les titres d'antigène de la capside virale des sérums antérieurs au lymphome de Burkitt sont comparés au titre moyen géométrique des groupes d'âge correspondants de la population générale. Les sérums antérieurs au lymphome des très jeunes enfants accusent des titres nettement plus élevés que ceux des cas de lymphome plus âgés; cette tendance semble correspondre à la diminution progressive des titres d'antigène de la capside virale dans la population générale entre la deuxième et la quinzième année.

Fig. 8 Comparaison des réactivités au virus d'Epstein-Barr, avant le développement de la tumeur, chez dix malades atteints de lymphome de Burkitt (BL) et dix témoins.

VCA — antigène de la capsid virale; EA — antigène précoce; EBNA — antigène nucléaire Epstein-Barr; CF — antigène fixant le complément.

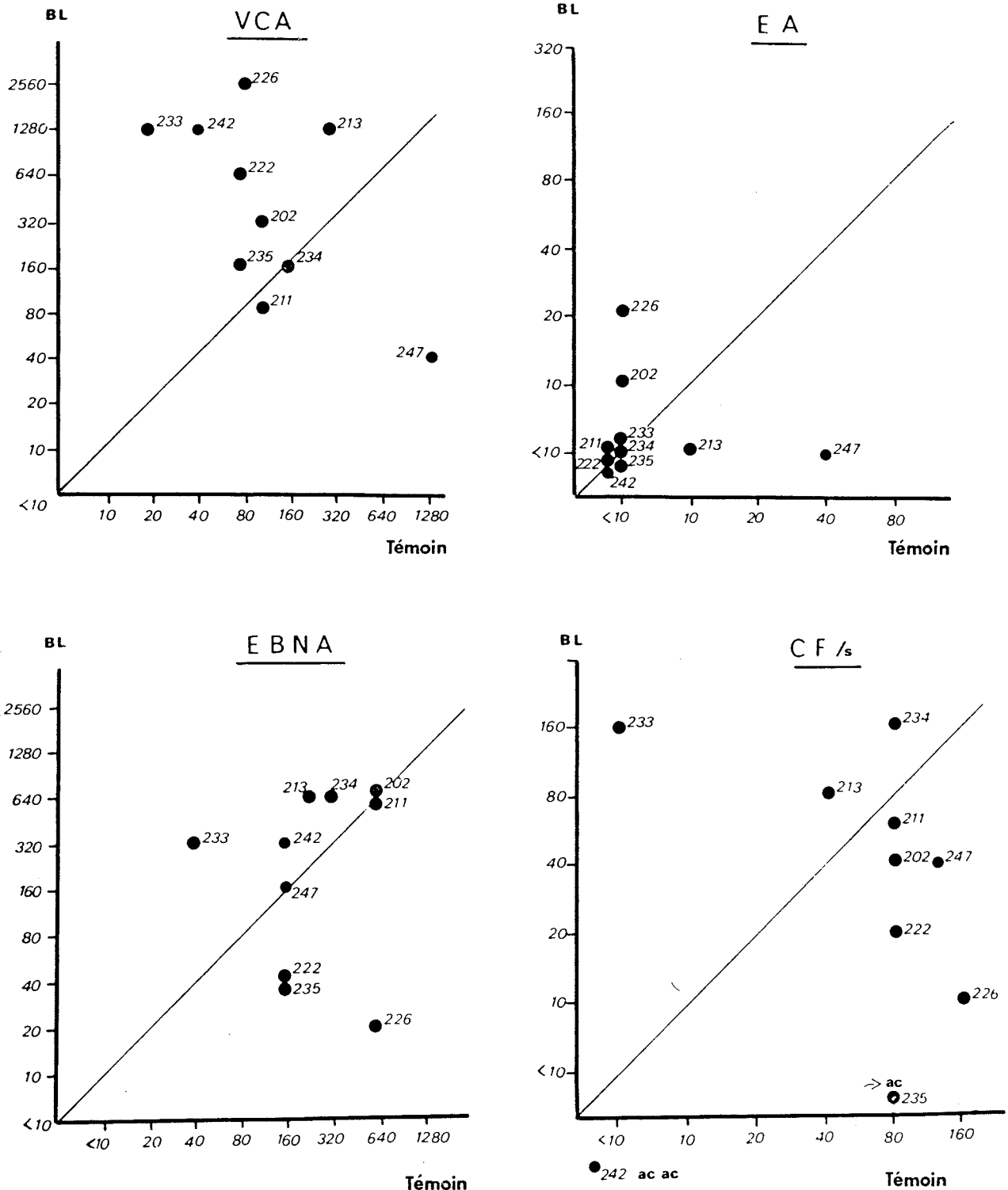
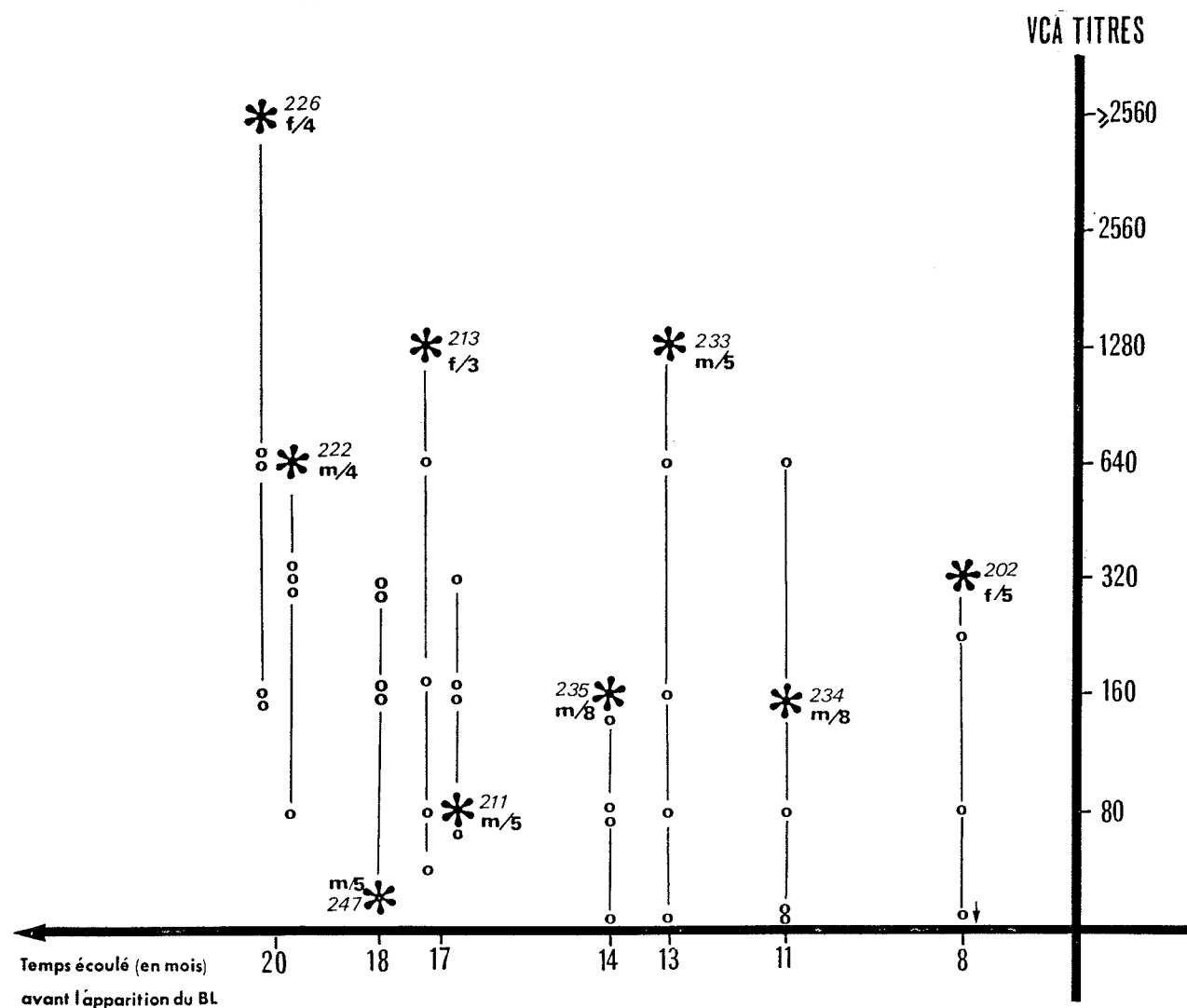


Fig. 9 Titres d'antigène de la capsid virale (VCA) dans les sérums antérieurs au lymphome de Burkitt (*) et dans ceux des voisins (o).



Les titres individuels d'antigène de la capsid virale antérieurs au lymphome de Burkitt, et ceux des cinq témoins appariés lors de la principale prise de sang figurent au tableau 10. Dans l'avant-dernière colonne est indiqué le rang du cas considéré parmi les six valeurs, et dans la dernière la proportion de la population générale (voir également la Fig. 10) du même âge et du même sexe ayant un titre plus élevé que le cas correspondant.

La partie supérieure du tableau expose les résultats obtenus par le Centre alors que dans la partie inférieure sont donnés ceux qu'a obtenus le Dr W. Henle (Children's Hospital of Philadelphia, Etats-Unis d'Amérique) avec les mêmes sérums. Bien que les titres observés dans le laboratoire du Dr Henle soient régulièrement plus faibles que ceux obtenus au Centre, la corrélation est excellente, comme le montre le classement des cas. Lorsqu'on compare chaque cas de lymphome de Burkitt à ses cinq témoins appariés, huit sur dix ont le rang 1 ou 6 dans les laboratoires du Dr Henle comme dans ceux du Centre. La probabilité que cela soit l'effet du hasard est de 0,0034 pour les données du Centre et 0,047 pour celles du Dr Henle.

La figure 11 montre que cinq cas sur dix, lorsqu'ils sont appariés selon l'âge avec la population générale, se situent parmi les 15% de titres les plus élevés d'antigène de la

Fig. 10 Comparaison entre les titres d'antigène de la capsid virale (VCA) dans les sérums antérieurs au lymphome de Burkitt (*) et le titre moyen géométrique des groupes d'âge correspondants de la population générale (—).

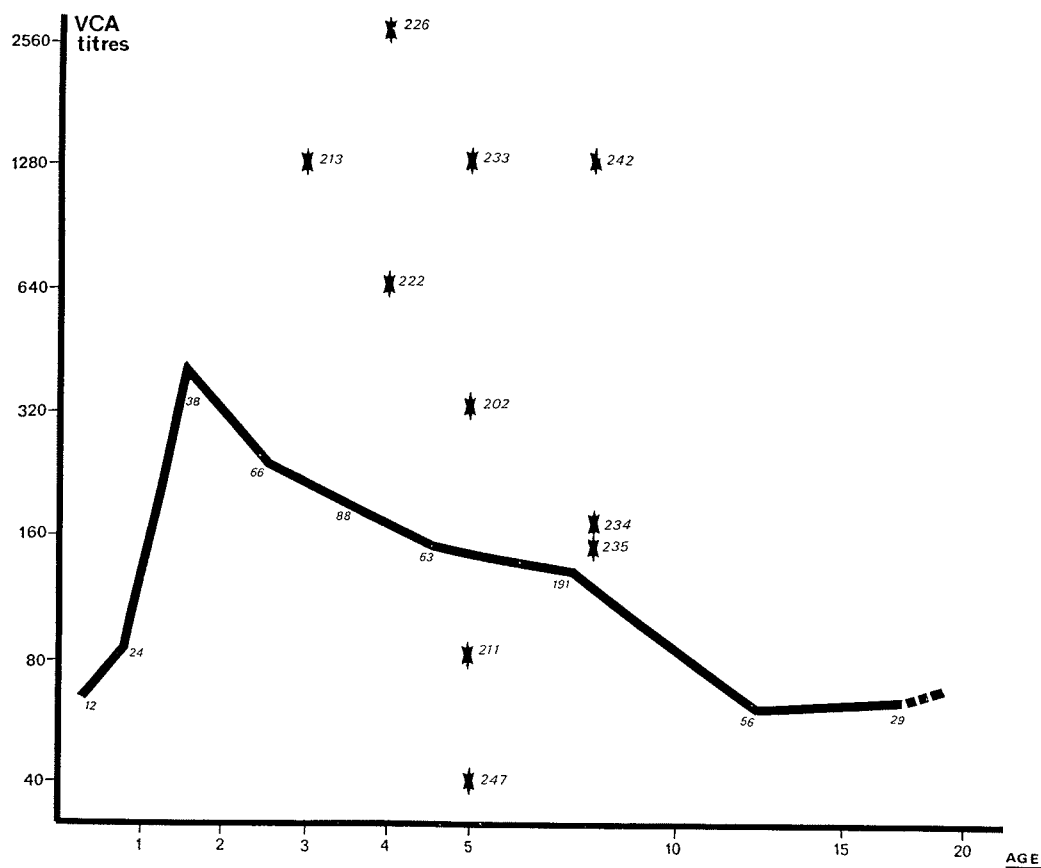
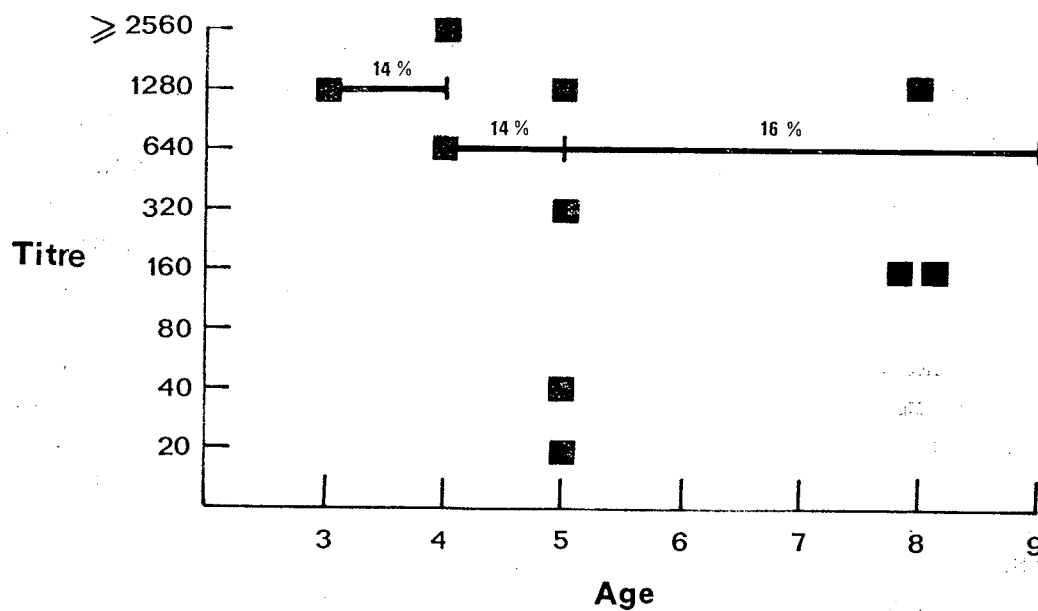


Fig. 11 Pourcentage de la population générale des groupes d'âge 3-4, 4-5 et 5-9 ans ayant un titre d'antigène de la capsid virale égal ou supérieur au niveau indiqué par les lignes noires horizontales, comparativement aux cas de lymphome de Burkitt (carrés).



capside virale. La figure 12 décrit les profils sérologiques vis-à-vis du virus d'Epstein-Barr, avant et après la maladie, des sujets atteints de lymphome de Burkitt, comparativement à ceux des témoins. On constate qu'il n'y a pas de différence sérologique majeure entre les sérums pré- et post-lymphome de Burkitt, comparativement aux témoins appariés, si ce n'est la présence d'anticorps dirigés contre les antigènes précoces: bien qu'on ait observé chez quelques sujets une séroconversion de la négativité à la positivité, chez les autres les titres d'antigène précoce augmentaient quand on passait des sérums antérieurs aux sérums postérieurs à la maladie.

Comme on possédait des échantillons biopsiques congelés de sept des cas de lymphome de Burkitt précédemment soumis à la prise de sang, on les a envoyés au Dr H. zur Hausen aux fins de détection du génome du virus d'Epstein-Barr par hybridation de l'ADN. Pour cinq cas les résultats ont été nettement positifs et l'on a constaté une incorporation de l'ADN du génome viral dans les cellules tumorales. Deux tumeurs, cependant, issues des cas 234 et 247, ont donné des résultats inférieurs au seuil de sensibilité de l'épreuve. Ces résultats expliquent peut-être les faibles titres d'anticorps observés pour ces deux tumeurs (voir tableau 10).

Trois hypothèses fondamentales ont été initialement avancées:

- i) les titres pré-lymphome de Burkitt seraient inférieurs à ceux des sérums de la population générale;
- ii) les titres pré-lymphome de Burkitt seraient supérieurs à ceux des sérums de la population générale;
- iii) les titres pré-lymphome de Burkitt ne différeraient pas de ceux des sérums de la population générale.

Fig. 12 Profils, vis-à-vis du virus d'Epstein-Barr, des sérums prélevés avant et après la maladie sur les sujets atteints de lymphome de Burkitt (BL) (●), comparativement aux témoins (Δ).

VCA — antigène de la capside virale; EBNA — antigène nucléaire Epstein-Barr; EA — antigène précoce.

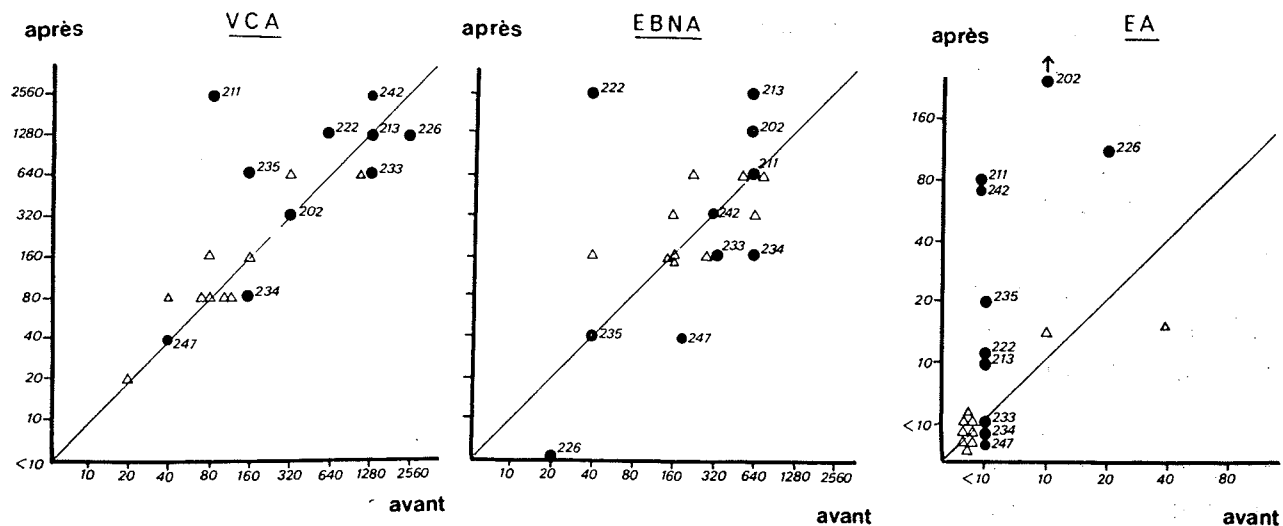


Tableau 10. Titres d'antigène de la capsid virale du virus d'Epstein-Barr, avant l'apparition du lymphome de Burkitt (BL), pour 10 cas et pour leurs cinq témoins appariés. Résultats obtenus au Centre et par le Dr W. Henle (Philadelphie, Etats-Unis d'Amérique)

RÉSULTATS OBTENUS AU CIRC								
Cas de BL N°	Titre pré-BL	Témoins					Rang	Proportion de la population générale ayant un titre plus élevé
202	320	80/160	320	160/320	80	10	1 ½	0,27
211	20	80/160	160	80	320	160	6	0,93
213	1 280	320	40/80	640	80	160	1	0,09
222	640	80	320	80	320	320	1	0,10
226	≥ 2 560	80	640	640	160	160	1	0,01
233	1 280	20	160	80	640	40	1	0,08
234	160	160	40	640	80	40	2 ½	0,38
235	160	80	40	160	80	80	1 ½	0,38
242	1 280	40	80	320	320/640	80	1	0,08
247	40	1 280	320	160	320	160	6	0,80
P < 0,0034 P = 0,047								
RÉSULTATS OBTENUS PAR LE Dr HENLE								
202	40	40	160	40	40	5	(3)	
211	10	40	40	80	80	40	6	
213	160	80	40	160	40	40	1 ½	
222	640	80	80	40	80	160	1	
226	≥ 2 560	40	80	80	40	80	1	
233	320	10	40	20	80	10	1	
234	40	80/160	20	80	40	10	3 ½	
235	80	40	10	80	40	40	1 ½	
242	320	20	20/40	40	80	40	1	
247	20	80	40	80	160	320	6	
P = 0,047								

Les résultats montrent que sur dix cas, huit seraient des cas extrêmes, six ayant des titres d'antigène de la capsid virale plus élevés que prévu et deux des titres plus faibles. Constatation très intéressante, l'un des deux autres cas était un lymphome exempt de virus d'Epstein-Barr. L'analyse de l'ensemble des données est en cours.

Ces résultats préliminaires suggèrent les conclusions suivantes:

1. les anticorps dirigés contre le virus d'Epstein-Barr, sept à trente et un mois avant le début de la maladie, ne protègent pas contre le développement du lymphome de Burkitt;
2. au contraire, les titres élevés d'antigène de la capsid virale semblent un facteur favorable au développement du lymphome;
3. l'élévation des titres d'anticorps contre l'antigène précoce, après le développement du lymphome, reflète sans doute la réactivation d'une infection massive et chronique par le virus d'Epstein-Barr.

Ces résultats concordent avec la deuxième hypothèse, selon laquelle une infection massive et chronique par le virus d'Epstein-Barr serait un facteur favorable à l'apparition du lymphome de Burkitt. Mais comme la plupart des sérums ont été prélevés sept à vingt

mois avant l'apparition de la tumeur, on ne peut encore exclure la première hypothèse. Par ailleurs, les résultats ci-dessus cadrent avec l'hypothèse examinée ci-après, à la section 2.2, selon laquelle une infection périnatale par le virus d'Epstein-Barr serait un facteur de risque décisif pour le développement du lymphome de Burkitt.

Dans les sérums antérieurs au lymphome de Burkitt, on devra également rechercher la présence d'anticorps dirigés contre des virus autres que le virus d'Epstein-Barr — virus morbilleux ou herpétique, virus de l'herpès ou cytomégalovirus — car il importe de savoir si la forte réactivité anti-capside virale observée dans les sérums antérieurs au lymphome de Burkitt représente une réaction immunitaire spécifique contre le virus d'Epstein-Barr ou simplement un renforcement général de la réaction à diverses infections. Mais comme nous ne souhaitons pas épuiser notre stock de ces sérums si précieux, ces recherches ne seront sans doute pas entreprises avant la fin de l'étude.

c) Prises de sang successives dans des groupes échantillons du district de West Nile (« étude approfondie »)

Seize groupes échantillons, comprenant chacun environ 75 enfants âgés de 0 à 9 ans, ainsi que leurs familles, sont soumis à une prise de sang tous les 6 à 10 mois afin qu'on puisse examiner l'évolution dans le temps des titres d'anticorps contre le virus d'Epstein-Barr et de l'infection paludéenne dans la cohorte enquêtée du district ougandais de West Nile. En janvier 1976, on a inclus dans l'étude deux autres groupes habitant les hautes terres du comté d'Okoro, dans l'angle sud-est du district. Sur ce plateau, dont l'altitude est supérieure à 1 500 m, la population est pratiquement exempte de lymphome de Burkitt. Il a donc semblé intéressant de comparer les titres d'anticorps contre le virus d'Epstein-Barr observés dans cette région à ceux qu'on enregistre dans les basses terres du district de West Nile, où le lymphome de Burkitt est relativement fréquent. La présence d'anticorps dirigés contre le virus d'Epstein-Barr sera recherchée dans les sérums provenant du plateau de West Nile et l'on comparera ces sérums à ceux recueillis dans les régions de haute et de basse altitude du district de North Mara, Tanzanie, où les différences d'incidence du lymphome de Burkitt sont tout aussi importantes.

2.2 Infection néonatale par le virus d'Epstein-Barr et risque de lymphome de Burkitt

Comme l'indiquait le rapport annuel précédent ¹, l'incidence, selon l'âge, de l'infection par le virus d'Epstein-Barr varie beaucoup selon les régions géographiques et parmi les groupes ethniques différemment exposés aux risques de maladies associées à ce virus. On a montré qu'une primo-infection par le virus d'Epstein-Barr affecte 99 % des enfants ougandais avant l'âge de trois ans, alors que chez les Indiens et les Chinois de Singapour cette primo-infection ne survient pas avant l'âge de 10 ou 15 ans. On a donc décidé de rechercher si l'infection précoce par le virus d'Epstein-Barr pourrait constituer un facteur de risque dans le développement du lymphome de Burkitt. On a supposé l'existence d'une primo-infection péri- ou néonatale, peut-être en présence d'anticorps maternels, dans les régions tropicales où le lymphome de Burkitt est endémique. La relation observée entre l'infection néonatale par le virus morbilleux et l'apparition, plusieurs années plus tard, d'une panencéphalite sclérosante sub-aiguë illustre cette hypothèse.

¹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1975) *Rapport annuel, 1975*, Lyon, p. 72.

Le plan d'étude vise à déterminer s'il existe en Ouganda une infection péri- ou néonatale par le virus d'Epstein-Barr. Les laboratoires du Centre ont mis au point des techniques permettant de détecter ce virus infectieux et transformant dans la salive de nouveau-nés, ainsi que l'immunoglobuline M (IgM) spécifique de ce virus dans les sérums des mêmes sujets. Une étude pilote que le Dr E. H. Williams a effectuée à Arua, pendant trois mois, pour déterminer s'il était possible de prélever chaque mois des échantillons de sang et de salive sur les nourrissons, a permis de constater qu'on pouvait recueillir du sang veineux après l'âge de 4 à 6 mois. Ce projet sera mis en œuvre au cours de l'automne de 1976.

2.3 Cofacteurs dans l'étiologie du lymphome de Burkitt

a) Paludisme

Comme, de toute évidence, le virus ubiquitaire d'Epstein-Barr ne peut être la seule cause de la maladie géographiquement très restreinte qu'est le lymphome de Burkitt, toutes les enquêtes en cours sur cette tumeur comportent une recherche de cofacteurs. Le paludisme demeure le cofacteur le plus probable, étant donné que les incidences élevées de lymphome de Burkitt sont limitées aux régions de forte endémicité paludéenne. Afin de déterminer avec plus de précision le niveau de cette endémicité compatible avec une forte incidence du lymphome de Burkitt, on s'est livré à des enquêtes sur le paludisme — comme l'exposait le rapport annuel précédent¹ — dans les régions de haute et de faible altitude du district de West Nile, Ouganda, et du district de North Mara, Tanzanie. Le tableau II résume les résultats de ces enquêtes quant à la parasitémie paludéenne et à la présence d'anticorps antipaludiques. On constate que la prévalence du paludisme est élevée (45,6–68,4 %) chez les enfants des régions de faible altitude, dans les deux districts, mais bien plus faible (8,87–23,8 %) sur les plateaux exempts de lymphome de Burkitt. Des enquêtes répétées dans le district de North Mara ont montré — résultat surprenant — que la prévalence du paludisme est bien plus élevée pendant la saison sèche que pendant la saison des pluies; afin de mieux comprendre la signification de cette observation, on a décidé de renouveler ces enquêtes en mai et juin 1976.

Tableau 11. Incidence du lymphome de Burkitt et prévalence de l'infection paludéenne en Afrique orientale à différentes altitudes

Zone	Incidence annuelle du lymphome de Burkitt	Paludisme chez les enfants âgés de 0 à 9 ans		Niveau d'endémicité paludéenne
		Parasitémie	Anticorps immunofluorescents	
District de West Nile, Ouganda (600–1 200 mètres)	2,8/1 000 hab.	Toutes saisons 68 %	100 %	hyperendémique
Basses terres de North Mara, Tanzanie (600–1 500 mètres)	2,8/1 000 hab.	Saison sèche 46 % Saison humide 29 %	100 %	hyperendémique
Haut plateau de North Mara, Tanzanie (1 500–2 100 mètres)	Nulle	Saison sèche 24 % Saison humide 4 %	35 %	hypo-endémique

¹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1975) *Rapport annuel, 1975*, Lyon, p. 66.

b) *Essai de prophylaxie antipaludique dans la région de Mara, Tanzanie, Shirati Hospital, Tanzanie*

Directeur des recherches: Dr G. Brubaker

En vue de déterminer si le paludisme hyperendémique est indispensable au maintien d'une forte incidence de lymphome de Burkitt dans une population, on s'emploie à organiser un essai d'intervention dans la région de Mara. Les études de faisabilité poursuivies au cours de l'année écoulée visaient principalement à donner l'assurance que l'incidence du lymphome de Burkitt dans la région est assez élevée pour permettre une interprétation utile des résultats. Le dépistage actif des cas a été entrepris dans le district de South Mara à partir de septembre 1975, et alors qu'on avait signalé qu'un seul lymphome au cours des huit premiers mois de 1975, six autres ont été décelés pendant les quatre derniers. Dans le district de North Mara, on a détecté cinq cas nouveaux en 1975, soit un total de 12 pour l'année dans l'ensemble de la région — chiffre qui avoisine le minimum nécessaire pour entreprendre l'essai.

L'étude continue des villages coopérateurs nouvellement créés (*ujamaas*) a confirmé qu'un plan de distribution de médicaments serait applicable en raison de l'organisation communautaire mise en place dans toute la région. Au début de 1976, le Gouvernement tanzanien a officiellement approuvé le projet de recherche, et les travaux préparatoires se poursuivent sur le terrain.

c) *Autres cofacteurs dans l'étiologie du lymphome de Burkitt*

i) *Facteurs environnementaux*

Il convient de ne pas oublier que l'association géographique entre le paludisme et le lymphome de Burkitt pourrait bien être due à une variable cachée, autrement dit à d'autres facteurs qui coïncident avec le paludisme, soit parce qu'ils sont transmis par les mêmes vecteurs, soit simplement parce qu'ils interviennent dans le même environnement. La malnutrition en est un exemple, car les carences protéiques ou autres sont fréquentes chez les jeunes enfants dans les régions tropicales et pourraient donc accroître leur sensibilité au lymphome de Burkitt. Mais les observations faites dans le district de West Nile semblent exclure cette possibilité, la forte incidence de lymphome de Burkitt enregistrée en 1975 ayant été précédée de précipitations régulières pendant plusieurs années; la nourriture était donc abondante dans cette région, qu'aucune déficience nutritionnelle particulière n'avait affectée.

ii) *Facteurs génétiques*

Il semble que le lymphome de Burkitt ait la même fréquence dans les différentes tribus ou populations des régions d'hyperendémicité paludéenne; aussi pense-t-on généralement que la sensibilité génétique joue un rôle mineur dans la distribution de la tumeur.

Bien qu'on ait pu incriminer des facteurs environnementaux, le rôle éventuel de facteurs génétiques dans l'étiologie du lymphome de Burkitt pourrait être révélé par la constatation, dans la région de Mara, de cas multiples de cette maladie et d'autres tumeurs au sein des mêmes familles. Depuis 1965, on a découvert quatre familles de ce genre dans une population d'environ un million d'individus, soit:

- 1^{re} famille: deux frères décédés de lymphome de Burkitt;
- 2^e famille: trois frères (deux frères nés des mêmes parents et un demi-frère) décédés de lymphome de Burkitt;
- 3^e famille: un garçon décédé de lymphome de Burkitt, dont la sœur a été atteinte de leucémie chronique un an plus tard;
- 4^e famille: le père d'un garçon décédé d'un lymphome de Burkitt a été atteint d'un cancer du rhinopharynx la même année.

Les études utilisant le groupe de sérums caucasiens n'ont fait apparaître aucune relation entre le lymphome de Burkitt et un profil HLA particulier.

3. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'INFECTION PAR LE VIRUS D'EPSTEIN-BARR

Ce programme a pour objet d'étudier les caractéristiques épidémiologiques de l'infection par le virus d'Epstein-Barr dans des populations différemment exposées aux maladies associées à ce virus, afin de formuler ou de vérifier l'hypothèse d'une relation causale entre l'infection virale et le développement de la tumeur. Comme il a déjà été indiqué ¹, l'incidence par âge de l'infection différerait nettement dans les régions fortement exposées au lymphome de Burkitt, par comparaison avec les groupes ethniques fortement exposés au cancer du rhinopharynx. On peut, en s'appuyant sur ces résultats, supposer qu'il existe une relation entre une éventuelle infection péri- ou néonatale par le virus d'Epstein-Barr et le risque d'être atteint du lymphome de Burkitt quelques années plus tard (voir la section 2.2 ci-dessus).

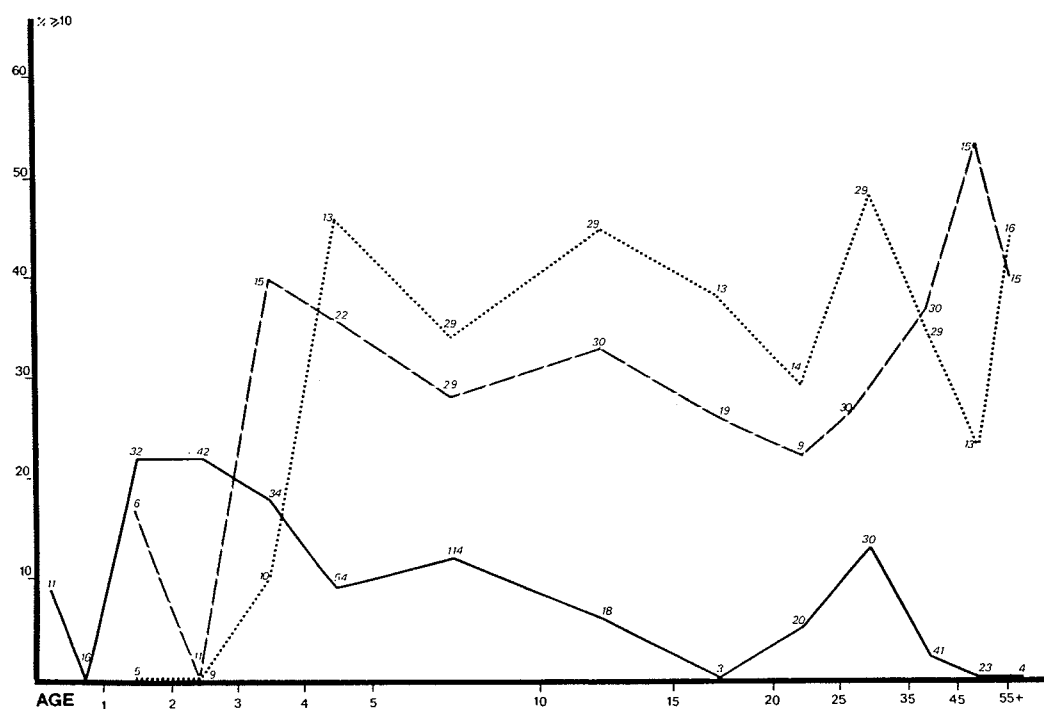
Les principales observations recueillies au cours de la période considérée concernent les profils d'anticorps contre l'antigène précoce dans les sérums de populations chinoise, indienne, ougandaise et caucasique. La figure 13 fait apparaître un maximum d'anticorps contre l'antigène précoce chez les enfants ougandais âgés de un à quatre ans, ce qui reflète probablement une primo-infection très précoce par le virus. En revanche, on observe une augmentation graduelle de la proportion des sujets porteurs d'anticorps contre l'antigène précoce chez les enfants chinois âgés de trois à cinq ans, accroissement auquel succède un palier. La forte proportion (35 à 40 %) de sujets présentant des anticorps contre les antigènes précoces, dans tous les groupes d'âge de la population générale chinoise et indienne de Singapour, pourrait refléter un fort taux de réactivation.

Dans 1 294 sérums envoyés au début de 1975 au Dr Feorino (National Disease Center, Atlanta, Ga, Etats-Unis d'Amérique) et qu'on avait prélevés sur des échantillons représentatifs de la population générale en Ouganda, à Hong Kong, à Singapour et à Nancy, on a recherché la présence d'anticorps dirigés contre le virus de l'herpès, type un, et le cytomégalovirus. Lorsque tous les résultats seront obtenus, on les soumettra à une analyse statistique pour comparer la prévalence, selon l'âge, de l'infection par les trois virus — virus d'Epstein-Barr, virus de l'herpès et cytomégalovirus.

¹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1975) *Rapport annuel, 1975*, Lyon, pp. 69-71.

Fig. 13 Anticorps dirigés contre l'antigène précoce dans les sérums de trois groupes ethniques (population des deux sexes).

— Africains (Ouganda); Chinois (Singapour); ----- Indiens (Singapour).



4. ÉTUDES ÉTIOLOGIQUES SUR LE CANCER DU RHINOPHARYNX

4.1 Etudes épidémiologiques (Dr A. Geser et M^{lle} B. Charnay)

Les données résultant de l'étude de cas et de témoins effectuée à Hong Kong sur le cancer du rhinopharynx ont fait l'objet d'une analyse statistique, et les résultats préliminaires indiquent que les malades consommaient plus de poisson salé que les témoins et que, dans les familles des sujets atteints, on donnait plus souvent du poisson salé aux enfants pendant le sevrage. On a examiné maintes autres variables, telles que conditions démographiques et socio-économiques, habitudes alimentaires et tabagiques ou antécédents de maladies de la région O.R.L., mais aucune différence significative entre malades et témoins n'a été observée.

4.2 Relations entre le virus d'Epstein-Barr et le cancer du rhinopharynx : marqueurs d'infections virales (M^{me} C. Desgranges-Blanc et M^{lle} M. C. Favre) Hershey Medical School, Hershey, Pa., Etats-Unis d'Amérique

Directeur des recherches: Dr R. Glaser

On a précédemment signalé ^{1, 2} que les cellules épithéliales de cancer du rhinopharynx contiennent de l'ADN du virus d'Epstein-Barr, comme le montre l'hybridation de l'acide

¹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1975) *Rapport annuel, 1975*, Lyon, p. 87.

² Desgranges, C., Wolf, H., de Thé, G., Shanmugaratnam, K., Cammoun, N., Ellouz, R., Klein, G., Lennert, K. & zur Hausen, H. (1975) *Int. J. Cancer*, **16**, 7-15.

nucléique dans des populations cellulaires séparées; toutefois, l'expression virale *in vivo* est limitée à la synthèse de l'antigène nucléaire spécifique du virus d'Epstein-Barr¹.

Afin de déterminer si les cellules épithéliales de cancer du rhinopharynx contiennent des récepteurs du virus d'Epstein-Barr et peuvent permettre une expression ultérieure du génome viral, on a mis en culture des biopsies de cancer du rhinopharynx qu'on a traitées soit à l'IUdR (60 µg par ml), soit par le virus P3HR1 (10⁶ unités inductrices d'antigène précoce par ml). Au bout de trois jours, certaines cultures ont révélé une synthèse de l'antigène précoce dans 10% environ des cellules (Fig. 14). Ces résultats montrent que les cellules tumorales épithéliales de cancer du rhinopharynx possèdent bien des récepteurs du virus d'Epstein-Barr et qu'une double répression du génome viral est possible dans ces cellules².

Le fait qu'on puisse amener le génome viral présent dans les cellules tumorales épithéliales à produire l'antigène viral précoce et tardif permet d'isoler le virus d'Epstein-Barr à partir des cellules tumorales elles-mêmes. Etant donné que les régions et les groupes ethniques affectés par le cancer du rhinopharynx sont très restreints, il est primordial de tenter d'obtenir et d'utiliser un virus sauvage de cancer du rhinopharynx, au lieu de la souche présentement disponible et sans doute issue de lymphocytes B de malades présentant cette tumeur. Comme il se peut que les deux virus diffèrent, l'un des objectifs du Centre est d'étudier les différents biotypes du virus d'Epstein-Barr isolés à partir de cellules tumorales prélevées dans diverses régions géographiques (voir la section 4.4 ci-dessous). On a également recherché la présence de récepteurs du virus d'Epstein-Barr à la surface de cellules épithéliales provenant d'une muqueuse normale du rhinopharynx, mais jusqu'ici avec des résultats négatifs.

4.3 *Caractérisation des antigènes du virus d'Epstein-Barr ; mise au point d'épreuves sérologiques applicables sur le terrain* (Dr G. Lenoir)

The Zoological Society of London, Nuffield Institute of Comparative Medicine, Londres

Directeur des recherches: Dr A. Voller

L'antigène nucléaire du virus d'Epstein-Barr (voir le dernier rapport annuel³) fait présentement l'objet d'une purification à l'aide de techniques décrites ailleurs⁴, ainsi que par l'emploi de colonnes et de l'électrophorèse préparative en gel d'acrylamide. Dès que le degré de purification de cet antigène sera satisfaisant, on préparera un hétéro-antisérum spécifique pour mettre au point une épreuve de dosage radio-immunologique. Un test aussi spécifique ne permettrait pas seulement de déterminer sur le terrain les titres d'anticorps particuliers d'un grand nombre de sérums, mais aussi de détecter les antigènes tumoraux et donc de rechercher systématiquement dans de très nombreuses tumeurs les marqueurs viraux qui leur sont associés.

Caractériser les antigènes précoces du virus d'Epstein-Barr n'est pas non plus sans importance, car les anticorps dirigés contre ces antigènes traduisent chez l'hôte une infection active par le virus et ils ont une valeur pronostique dans les cas de lymphome de Burkitt ou de cancer du rhinopharynx. La mise au point de tests fondés sur la fixation du

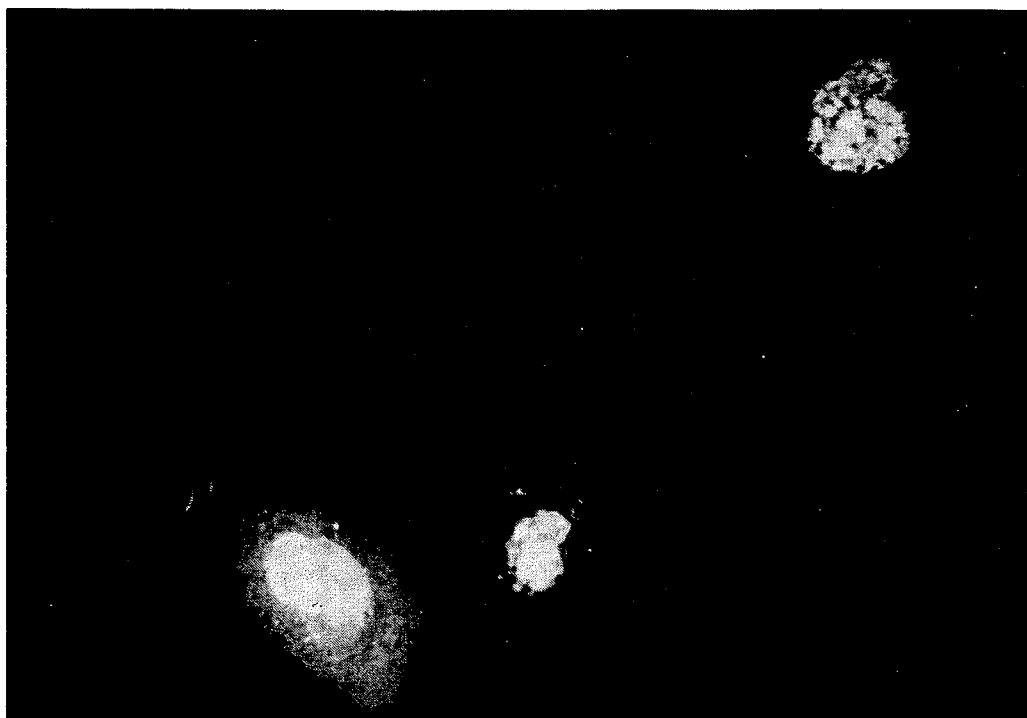
¹ de Thé, G., Ablashi, D. V., Favre, M. C., Mourali, N. & Ellouz, R. (1975) Dans: Clemmesen, J. & Yohn, D. S., éd. *Comparative Leukemia Research*, Tokyo, University of Tokyo Press, pp. 101-103.

² Glaser, R., de Thé, G., Lenoir, G. & Ho, J. H. C. (1976) *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, **23**, 468-469.

³ Centre international de Recherche sur le Cancer (1975) *Rapport annuel, 1975*, Lyon, p. 79.

⁴ Lenoir, G., Berthelon, M. C., Favre, M. C. & de Thé, G. (1976) *J. Virol.*, **17**, 672-674.

Fig. 14 Photomicrographie par immunofluorescence d'un explant cellulaire épithélial (tumeur 75-1531) traité à l'IUdR pendant trois jours. On note la présence de cellules positives pour l'antigène précoce du virus d'Epstein-Barr.



complément permet une analyse biochimique de ces antigènes ¹. Cette technique et l'analyse par filtration sur gel indiquent que l'activité d'antigène précoce est supportée par une molécule de 150 000 unités Dalton.

Avec le concours du D^r Voller, une nouvelle épreuve sérologique utilisant de l'immunoglobuline anti-homme marquée à la phosphatase alcaline a servi de moyen indirect de détection des antigènes du virus d'Epstein-Barr (soit avec l'antigène brut fourni par la Pfizer Company, dans le cadre d'un contrat conclu avec le National Cancer Institute Virus Cancer Program, soit avec le virus semi-purifié ou les antigènes du virus d'Epstein-Barr préparés par le D^r Lenoir). Les résultats d'une épreuve colorimétrique simple (immédiatement utilisable sur le terrain) montrent qu'on peut aisément détecter les anticorps dirigés contre l'antigène de la capside virale du virus d'Epstein-Barr et contre l'antigène précoce (Fig. 15).

4.4 *Etudes virologiques in vitro et in vivo* [recherches coordonnées par le CIRC (D^r G. Lenoir et M^{me} C. Desgranges-Blanc), mais principalement réalisées par des instituts nationaux] *Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer, Centre national de la Recherche scientifique, Villejuif, France*

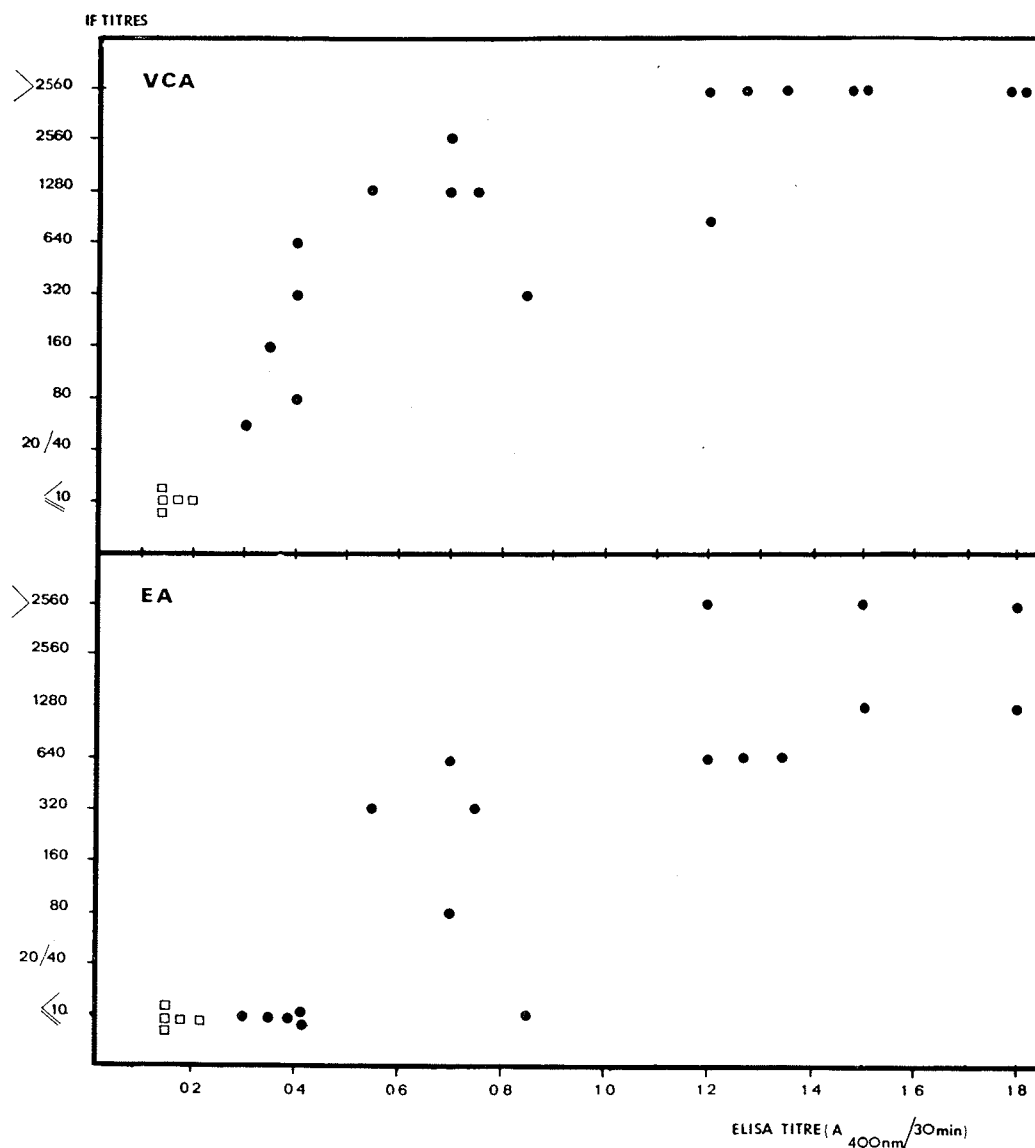
Directeurs des recherches: D^r P. Sheldrick, D^r P. Dubouch et D^r J. C. Salomon

Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Centre, Chicago, Ill., Etats-Unis d'Amérique

Directeurs des recherches: D^r F. Deinhardt et D^r L. Falk

¹ Lenoir, G., Berthelon, M. C., Favre, M. C. & de Thé, G. (1975) *Biomed.*, **23**, 461-464.

Fig. 15 Relation entre les titres micro-elisa (obtenus avec un extrait P3-HR1 comme source d'antigène) et les titres d'antigène de la capsid virale (VCA) et d'antigène précoce (EA) dans des sérums négatifs (□) et positifs (●) pour le virus d'Epstein-Barr.



On s'emploie à analyser l'activité transformante *in vitro* du virus d'Epstein-Barr afin de déterminer s'il existe différents biotypes de ce virus, soit en association avec des maladies (lymphome de Burkitt et cancer du rhinopharynx), soit dans différentes régions géographiques. Bien qu'on n'ait encore observé aucune différence de sérotype, les virus isolés dans la salive de malades de Hong Kong ou de Tunisie présentant soit une mononucléose infectieuse, soit un cancer du rhinopharynx diffèrent quant à leurs relations avec les lymphocytes humains B provenant de sang de cordon ombilical: il n'y a production d'antigènes viraux tardifs que dans les cultures transformées par le virus d'Epstein-Barr associé au cancer du rhinopharynx et non dans celles transformées par le virus d'Epstein-Barr associé à la mononucléose infectieuse.

Le Dr Sheldrick étudie l'infectivité de l'ADN de virus herpétique en vue d'obtenir des marqueurs moléculaires des différences biologiques décrites ci-dessus.

Le pouvoir oncogène *in vivo* du virus d'Epstein-Barr fait l'objet d'investigations au moyen d'un système modèle expérimental (Dr Dubouch). Ces études, qui utilisent des ouistitis *Callithrix jacchus* fournis par l'Institut de Recherches sur le Cancer des Pays-Bas, Amsterdam, sont menées en collaboration avec le Dr Deinhardt et le Dr Falk, à Chicago. Elles ont pour but d'induire des tumeurs (lymphomes et, si possible, épithéliomas) semblables à celles observées chez l'homme et d'examiner le rôle des cofacteurs. A ce jour, les études conduites parallèlement sur des ouistitis de l'espèce *Saguinus oedipus* et sur l'espèce plus commune *Callithrix jacchus* ont montré que si l'on obtient des lymphomes typiques avec le virus B 95-8, l'inoculation du virus M81 (obtenu en transformant des lymphocytes de *Callithrix jacchus* par une souche de virus d'Epstein-Barr issue de cancer du rhinopharynx) engendre des maladies lympho-prolifératives, ce qui rappelle l'infiltration observée dans la mononucléose infectieuse. D'autres expériences sur des ouistitis *Callithrix jacchus* ont provoqué l'apparition de ce qui semble être un réticulo-sarcome envahissant les tissus hématopoïétiques.

Le Dr Salomon inocule présentement à des souris « nues » des biopsies de cancer du rhinopharynx et des hybrides cellulaires obtenus par le Dr Glaser, afin d'étudier l'inductibilité *in vivo* des antigènes précoces du virus d'Epstein-Barr dans les cellules tumorales épithéliales.

4.5 Marqueurs génétiques dans le cancer du rhinopharynx (voir également le rapport du Centre de recherche de Singapour, p. 129)

Centre OMS de Recherche et de Formation en Immunologie, Singapour

Directeur des recherches: Dr M. J. Simons

Centre de Transfusion sanguine, Beynost, Lyon, France

Directeur des recherches: Dr H. Bétuel

Institut Salah Azaiz, Tunis

Directeurs des recherches: Professeur N. Mourali et Dr T. Souissi

Faculté de Médecine, Université de Tunis, Tunis

Directeur des recherches: Professeur R. Sohier

La découverte par le Dr Simons, chez les Chinois de Canton, d'un haplotype HLA particulier A2-BSin2 associé au risque élevé de cancer du rhinopharynx a conduit à supposer l'existence d'un gène de sensibilité à cette maladie. Pour le localiser, il est nécessaire de mieux caractériser le profil HLA lié au risque de ce cancer et de rechercher des gènes présentant une association plus nette que celle déjà établie pour l'haplotype HLA A2-BSin2.

Comme ce gène devrait se retrouver chez tous les sujets atteints de cancer du rhinopharynx, chinois ou non chinois, l'étude des marqueurs génétiques de cette tumeur doit être conduite parallèlement dans des régions à risque élevé, intermédiaire et faible (Asie du Sud-Est, Afrique du Nord et Europe ou Etats-Unis, respectivement).

A l'aide d'une série de 195 sérums, on a procédé au typage de 58 malades de Singapour, dans le cadre d'études sur le locus D, et le typage de 43 échantillons reçus de Hong Kong

est en cours. On a par ailleurs entrepris de typer les lymphocytes de sang de cordon ombilical prélevés sur 32 Chinois normaux cantonnais, Hokkein et Teochew, et sur 9 Malais.

Le typage pour la recherche du gène associé à la réponse immunitaire du principal complexe d'histocompatibilité constitue une autre étape dans la caractérisation de l'haplo-type HLA lié au risque de cancer du rhinopharynx. Dans un premier lot de 72 sérums de femmes enceintes de Singapour, sur 21 échantillons aléatoires de sang de cordon ombilical, quatre se sont révélés contenir cet antigène; ces quatre sérums serviront ultérieurement de réactifs pour le typage.

On a montré que l'antigène Sin-2 associé à un risque élevé de cancer du rhinopharynx chez les Chinois n'existe pas dans la population tunisienne¹, et aucune association avec un antigène HLA connu n'y a encore été constatée. On se propose, en 1976, d'étudier le profil HLA de la population générale en utilisant, dans toute la mesure possible, des séries de sérums prélevés en Tunisie plutôt que dans des populations européennes ou américaines. Aussi recueille-t-on des sérums de femmes multipares afin de déterminer le profil HLA de la population générale.

4.6 *Relations entre l'état immunitaire et le développement du cancer du rhinopharynx*

Queen Elizabeth Hospital, Hong Kong (Coordinateur: Dr J.-P. Lamelin, consultant du CIRC)

Directeur des recherches: Dr J. H. C. Ho

Department of Biochemistry, University of Hong Kong, Hong Kong

Directeur des recherches: Dr M. H. Ng

Centre OMS de Recherche et de Formation en Immunologie, Singapour

Directeur des recherches: Dr M. J. Simons

Département de Microbiologie, Université de Singapour, Singapour

Directeur des recherches: Dr S. H. Chan

Institut Salah Azaiz, Tunis

Directeurs des recherches: Dr N. Mourali, Dr M. Cammoun et Dr R. E. Ellouz

Université de Lyon, Lyon, France

Directeur des recherches: Dr J. P. Revillard

Laboratory Section for Clinical Studies, National Cancer Institute, Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique

Directeur des recherches: Dr P. Levine

L'étude immunologique entreprise dans le cadre du programme de recherches sur le cancer du rhinopharynx vise à répondre aux questions suivantes:

- i) Les sujets atteints de cancer du rhinopharynx manifestent-ils une réponse immunitaire cellulaire spécifique au virus d'Epstein-Barr et liée au développement de cette tumeur?

¹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1975) *Rapport annuel, 1975*, Lyon, p. 79.

ii) La présence d'un cancer du rhinopharynx influence-t-elle le niveau général d'immunité cellulaire contre les « antigènes » non spécifiques du virus d'Epstein-Barr (c'est-à-dire environnementaux) ?

iii) Les facteurs génétiques associés au cancer du rhinopharynx, et qui sont peut-être liés au principal complexe d'histocompatibilité, résultent-ils de processus immunopathologiques ?

a) *Etudes in vivo* (Dr J. H. C. Ho)

A l'aide d'extraits de membrane fournis par Litton Bionetics, Kensington, Md., Etats-Unis d'Amérique (contrat avec le NCI Viral Cancer Program) et préparés à partir de la lignée cellulaire HKLY-28 — issue elle-même d'une biopsie de cancer du rhinopharynx prélevée sur un Chinois de Hong Kong¹ — ainsi que de divers antigènes « environnementaux », on a déterminé la réactivité cutanée des sujets présentant un cancer du rhinopharynx à différents stades de la maladie, et ce avant et à divers intervalles après la radiothérapie. Comme l'indique le tableau 12, le pourcentage des malades non traités ayant une réaction cutanée positive aux extraits de membrane HKLY-28 augmentait du stade 1 au stade 4. Après le traitement radiothérapique on observait une diminution progressive, avec le temps, du pourcentage de réactions cutanées positives à l'extrait HKLY-28, bien que le niveau de réactivité aux « antigènes environnementaux » demeurât stable. Une faible réactivité cutanée au HKLY-28 après radiothérapie était associée à un bon état clinique du malade entre les stades 1 et 5. De même, une épreuve cutanée négative, avant et après radiothérapie, correspondait à un bon état clinique entre les stades 1 et 3. Les conclusions de ces études transversales et longitudinales corroborent l'hypothèse selon laquelle la réactivité cutanée à l'extrait cellulaire HKLY-28 serait liée au fardeau tumoral entre les stades 1 et 4, car au stade 5 du développement de la tumeur l'immunité cellulaire semble être abaissée.

Tableau 12. Réactivité cutanée à la lignée HKLY-28, à *Trichophyton* et à *Monilia* dans les cas de cancer du rhinopharynx, avant et après radiothérapie

Stade	Antigène d'épreuve	Avant	2 mois plus tard	6 mois plus tard	12 mois plus tard
I	HKLY-28	2/7 (28,6 %)	0/5 (0 %)	0/3 (0 %)	0/1 (0 %)
II	HKLY-28	9/16 (56,3 %)	2/9 (22,2 %)	1/9 (11,1 %)	2/8 (25,0 %)
III	HKLY-28	24/37 (64,9 %)	13/29 (44,8 %)	4/17 (23,5 %)	3/10 (35,0 %)
IV	HKLY-28	6/9 (66,7 %)	4/8 (50,0 %)	4/6 (66,7 %)	0/3 (0 %)
	HKLY-28	41/69 (87,5 %)	19/51 (37,3 %)	9/35 (25,7 %)	5/22 (22,7 %)
I-IV	<i>Trichophyton</i>	51/56 (91,1 %)	35/43 (81,4 %)	26/35 (74,3 %)	17/22 (77,3 %)
	<i>Monilia</i>	49/56 (87,5 %)	33/35 (94,3 %)	28/35 (80,0 %)	19/22 (86,4 %)

¹ de Thé, G., Ho, H. C., Kwan, H. C., Desgranges, C. & Favre, M. C. (1970) *Int. J. Cancer*, 6, 189-206.

b) *Etudes in vitro*

i) *Hong Kong*

Le Dr Ng a mis au point une technique originale pour solubiliser les extraits de membrane provenant de biopsies de cancer du rhinopharynx et de lignées cellulaires lymphoblastoïdes. Après les résultats préliminaires présentés dans le dernier rapport annuel ¹, on a élargi ces études de manière à y inclure divers tests de l'immunité cellulaire *in vitro*, tels qu'épreuves d'inhibition de la migration des macrophages (qui sont plus sensibles que les épreuves de prolifération des lymphocytes) et tests de libération d'interféron; mais ces tests n'ont pas permis de distinguer les lymphocytes témoins de ceux de cancers du rhinopharynx. Le Dr Ng a également procédé à la caractérisation biochimique des extraits cellulaires; il a identifié 22 polypeptides dans une préparation antigénique de cellules Raji, et deux d'entre eux, d'origine membraneuse, ont été marqués à l'iode radioactif. Il est indispensable d'améliorer la caractérisation et la purification des antigènes utilisés dans de telles épreuves d'immunité cellulaire *in vitro* si l'on veut progresser encore dans ce domaine; les travaux qu'effectuent les laboratoires du Centre sur l'antigène nucléaire et l'antigène précoce du virus d'Epstein-Barr revêtent manifestement une grande importance pour la coordination et la standardisation des études sur l'immunité cellulaire *in vitro* dans les laboratoires collaborateurs.

ii) *Singapour*

Le Dr Simons et le Dr Chan ont continué d'utiliser l'électro-synérèse et le radio-électrocomplexage pour mesurer l'avidité des anticorps. L'hypothèse selon laquelle cette avidité pourrait être contrôlée par le gène de sensibilité à la maladie du rhinopharynx justifie l'intérêt de ces études.

En qualité de boursier de recherche du Centre, le Dr Chan a passé une partie de la période considérée dans le laboratoire du Dr P. Levine, National Cancer Institute (Etats-Unis d'Amérique), où ses travaux ont notamment comporté l'évaluation et l'emploi, sur des cancéreux, d'une nouvelle épreuve d'immunité cellulaire, l'inhibition de l'adhérence des lymphocytes. A son retour à Singapour, il poursuivra ses recherches sur l'immunité cellulaire.

iii) *Laboratoires collaborateurs*

En collaboration avec le service de l'Immunologie de l'OMS, à Genève, le Dr G. Gabbiani (Département de Pathologie, Université de Genève) et le Dr J. P. Revillard (Département d'Immunologie, Université Claude-Bernard, Lyon, France) se sont livrés à des études sur les facteurs sériques associés à l'immunité cellulaire. La surfréquence d'immunocomplexes circulants, de lymphocytotoxines froides et d'anticorps anti-muscle lisse, dans des conditions expérimentales imputables à des infections virales aiguës ou à un développement tumoral, confère à leurs travaux un intérêt particulier pour l'étude du cancer du rhinopharynx.

iv) *Immunocomplexes circulants*

Des recherches ont mis en évidence une fréquence élevée d'immunocomplexes circulants dans les sérums de cancer du rhinopharynx. Mais comme la spécificité de ces immun-

¹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1975) *Rapport annuel, 1975*, Lyon, p. 85.

complexes dans les principaux laboratoires du monde ne laisse pas de préoccuper, le service de l'Immunologie de l'OMS a entrepris une étude comparée des diverses techniques employées. Aussi le Centre a-t-il interrompu ses études dans ce domaine, mais procuré à l'OMS des sérums de sujets atteints de cancer du rhinopharynx. Dès que la situation se sera clarifiée, on poursuivra les investigations visant à déterminer si les sérums de malades présentant un cancer du rhinopharynx ou un lymphome de Burkitt contiennent des immun-complexes spécifiques du virus d'Epstein-Barr.

v) *Lymphocytotoxines froides* (Dr J. P. Revillard)

Ces études (tableau 13) ont montré que les sujets atteints de cancer du rhinopharynx accusent une plus forte fréquence et un titre moyen géométrique plus élevé d'anticorps lymphocytotoxiques froids que les témoins, et ce dans toutes les régions géographiques. Le tableau 14 expose la relation entre le titre de lymphocytotoxines froides et celui d'anticorps contre le virus d'Epstein-Barr: on observe une certaine corrélation avec les anticorps

Tableau 13. Pourcentage de sérums manifestant une activité de lymphocytotoxines froides et titre moyen géométrique (TMG) de sérums positifs dans des groupes de cas de cancer du rhinopharynx (NPC) et de témoins de différentes régions géographiques

	% de sérums positifs			TMG		
	NPC	Témoins	P	NPC	Témoins	P
Caucasiques	62 (8/13) ^a	17 (10/60)	< 0,001	1,7	1,1	< 0,05
Tunisiens	64 (27/42)	55 (17/31) ^b 29 (16/56) ^c	N.S. < 0,05	2,4	1,4 ^d 2,1 ^d	< 0,01 N.S.
Chinois	84 (36/43)	28 (8/29)	< 0,0005	3,2	1,2	< 0,01

^a Nombres réels entre parenthèses.

^b Sujets non apparentés.

^c Témoins familiaux.

^d Les TMG des témoins apparentés et non apparentés diffèrent de manière significative (P < 0,01).

N.S. Non significatif.

Tableau 14. Relations entre les titres de lymphocytotoxines froides et les titres anti-virus d'Epstein-Barr [anti-antigène de la capsid virale (VCA), anti-antigène nucléaire d'Epstein-Barr (EBNA) et anti-antigène précoce (EA)]

	anti-VCA		anti-EBNA		anti-EA	
	r ^a	P	r	P	r	P
Chinois Nombre de cas de NPC	0,31 43	< 0,05	non déterminé		non déterminé	
Tunisiens Nombre de cas de NPC	0,33 38	< 0,05	0,53 27	< 0,01	— 0,085 26	N.S.
Caucasiques Nombre de cas de NPC	0,50 13	N.S.	non déterminé		0,411 13	N.S.

^a Coefficient de corrélation avec le titre de lymphocytotoxines froides.

N.S. Non significatif.

dirigés contre les antigènes de la capside virale et contre les antigènes nucléaires spécifiques du virus d'Epstein-Barr, mais non avec les anticorps dirigés contre les antigènes précoces.

vi) *Anticorps anti-muscle lisse* (Dr G. Gabbiani)

Dans les sérums de 39 Tunisiens atteints de cancer du rhinopharynx, de 72 parents de ces malades et de 17 volontaires tunisiens en bonne santé, on a recherché les anticorps anti-muscle lisse. Leur présence a été observée plus souvent parmi les cas de cancer du rhinopharynx (7 sur 29) que dans le groupe familial et le groupe témoin; la différence était statistiquement significative. On a noté l'existence d'anticorps semblables chez les sujets présentant une hépatite évolutive, une leucémie ou un lymphome. Il n'a pas été observé de corrélation, chez les malades atteints de cancer du rhinopharynx, entre les anticorps anti-muscle lisse et les réactivités d'anticorps contre le virus d'Epstein-Barr, ni avec le titre de lymphocytotoxines froides, déterminé dans les mêmes sérums.

5. PROGRAMME INTERNATIONAL DE RÉFÉRENCE POUR LES VIRUS HERPÉTIQUES ONCOGÈNES

Le Professeur R. Sohier, Professeur honoraire de l'Université de Lyon, actuellement à l'Université de Tunis, et le Dr G. Pardoe, Université de Birmingham, Royaume-Uni, ont prêté leur concours, en qualité de consultants à temps partiel, à l'exécution de ce programme, qui couvre deux domaines d'activité.

Le premier est celui des laboratoires collaborateurs coordonnés par les huit équipes consultatives en matières de virus herpétiques. Certains (ceux qui étudient les virus simiens) ont été très actifs, déterminant des critères pour le matériel de référence dans le domaine des virus herpétiques oncogènes et, autant que possible, préparant des antisérums, des virus de référence et des lignées cellulaires.

Le deuxième domaine d'activité est celui du Centre, qui s'est consacré à la préparation et à la distribution de deux bulletins, publications qui comportent maintenant des fiches techniques et servent de moyens d'échange d'informations. En outre, chaque fois qu'il était possible, on a envoyé aux laboratoires qui en faisaient la demande des échantillons biologiques recueillis sur le terrain. De juillet 1975 à juin 1976, le Centre a reçu des échantillons (sang, sérum, biopsies) d'Ouganda (52), de Tunis (15), de Hong Kong (26), de Singapour (2) et de l'Institut Gustave-Roussy, à Paris (15). Cinquante-huit échantillons biologiques, au total, ont été envoyés aux laboratoires collaborateurs et, sur demande, à des instituts de divers pays: République fédérale d'Allemagne, Australie, Argentine, Cameroun, Canada, Etats-Unis d'Amérique, France, Grèce, Inde, Israël, Japon, Royaume-Uni, Singapour, Suède, Suisse, Tchécoslovaquie et autres pays.

Les activités incluses dans ce programme seront passées en revue lors du Troisième Symposium international sur l'Oncogenèse et les Virus herpétiques qui se tiendra en juillet 1977 au Science Center, Harvard University, Boston, Mass., Etats-Unis d'Amérique, et sera organisé conjointement par le National Cancer Institute, Virus Cancer Program (Etats-Unis d'Amérique) et par le Centre.

Le service a pris une part active à l'enseignement dispensé dans le cadre du cours sur l'immunovirologie du cancer que le Centre a organisé cette année (voir p. 117).

On a par ailleurs considérablement avancé les préparatifs du symposium sur l'étiologie et la prévention du cancer du rhinopharynx qui se tiendra à Kyoto, en avril 1977, sous les auspices du National Cancer Institute, Virus Cancer Program (Etats-Unis d'Amérique), de la Société japonaise pour l'Avancement des Sciences et du CIRC.

6. RELATIONS ENTRE LA MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE ET LA MALADIE DE HODGKIN (D^r N. Muñoz)

Ce projet n'a pu progresser depuis l'an dernier ¹ en raison des difficultés rencontrées pour obtenir des informations de Suède. On espère en achever rapidement l'exécution.

7. RECHERCHE DE MARQUEURS VIRAUX DANS LE CANCER DU COL UTÉRIN (D^r N. Muñoz)

Institut du Cancer d'Ouganda, Kampala

Directeur des recherches: D^r C. Olweny

Institut du Cancer Tadj Pahlavi, Téhéran

Directeur des recherches: D^r A. Mojtabai

Université de Pernambuco, Recife, Brésil

Directeurs des recherches: D^r M. Lôbo Jardim et D^r A. R. L. de Carvalho

La collecte d'échantillons tissulaires de cancers du col et de cols utérins normaux s'est poursuivie à Kampala (région de forte incidence du cancer du col) et à Téhéran (région de faible incidence) et elle a commencé à Recife, Brésil (autre région de forte incidence). On s'emploie à rechercher dans ces échantillons la présence de fragments de génome des trois virus qu'on sait infecter le col utérin: virus de l'herpès, type 2, cytomégalovirus et virus du papillome. Des échantillons de sérum recueillis sur les mêmes malades et sur des sujets témoins font l'objet d'un examen pour la recherche des anticorps spécifiques de ces virus. On a constaté, au cours de l'année, qu'il est extrêmement difficile de recueillir les volumineux échantillons (poids minimal, 10 g) nécessaires pour les expériences d'hybridation, presque toutes les grosses tumeurs étant traitées par radiothérapie dans la plupart des hôpitaux du monde.

Le tableau 15 rend compte du matériel jusqu'ici reçu des trois régions précitées. Dans cinq échantillons de cancer du col et cinq échantillons témoins provenant d'Ouganda et dans un échantillon de cancer du col envoyé de Téhéran, le D^r E. Huang (University of North Carolina, Chapel Hill, N.C., Etats-Unis d'Amérique) a recherché la présence de l'ADN du cytomégalovirus en utilisant la cinétique de réassociation ADN-ADN. Des quantités semblables de fragments de génome ont été observées dans trois cancers du col et chez trois témoins. Le D^r H. zur Hausen (Institut de Virologie clinique, Erlangen, République fédérale d'Allemagne) recherche présentement l'ADN du virus du papillome dans des échantillons du matériel recueilli.

¹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1975) *Rapport annuel, 1975*, pp. 91-92.

Tableau 15. Echantillons tissulaires et sérums reçus au Centre et provenant de malades atteintes de cancer du col et de sujets témoins

Zone	Echantillons tissulaires		Echantillons sériques	
	Cas	Témoins	Cas	Témoins
Kampala	11	6	12	5
Téhéran	5	4	4	5
Recife	10 ^a	1	10 ^a	1
Total	26	11	26	11

^a 6 cancers du col, 3 cancers du pénis et 1 cancer de la vulve.

4. SERVICE DES CANCÉROGÈNES CHIMIQUES

D^r L. TOMATIS (Chef du service)

1. INTRODUCTION

Le service des Cancérogènes chimiques a poursuivi l'identification des substances cancérogènes présentes dans l'environnement et l'évaluation de leur cancérogénicité pour l'homme. En juin 1976, toutes les données disponibles, d'ordre épidémiologique et expérimental ou relatives à la production et à la localisation, avaient été passées en revue pour 272 substances au total. Cette enquête a conduit à préparer de nouvelles monographies sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques, dont onze volumes ont jusqu'ici été publiés. Sur les 272 substances examinées, 20 présentaient des signes incontestables ou de nettes preuves indirectes d'une cancérogénicité pour l'homme; la plupart de ces substances avaient une origine industrielle, et, si la population générale était, ou pouvait être, exposée à certaines d'entre elles, le risque était toujours maximal durant leur fabrication et/ou leur utilisation dans une profession donnée. Cinq des 20 substances cancérogènes pour l'homme étaient des médicaments.

Le service s'est également livré à une enquête sur les moyens existant dans le monde pour soumettre les cancérogènes à des expériences de longue durée, ainsi que sur les substances faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité. En 1975, 89 instituts de 19 pays effectuaient des expériences de cancérogénicité de longue durée sur 828 substances chimiques au total, dont 341 n'avaient encore jamais été testées.

Le service a consacré une part importante de ses activités à la mise au point et à l'amélioration de tests de détection rapide pour présélectionner les substances environnementales à soumettre aux épreuves de longue durée, ainsi qu'à l'élaboration de critères permettant de mieux évaluer l'importance pour l'homme des résultats de cancérogenèse expérimentale. Les deux aspects sont intimement liés, car l'intérêt que suscitent aujourd'hui les tests rapides si nécessaires ne se justifie que si la valeur des résultats des épreuves biologiques de longue durée a pu être fermement établie. En fait, on juge souvent de l'efficacité des tests rapides en comparant leurs résultats à ceux obtenus dans les expériences de longue durée. Le service attache une attention toute particulière à l'élaboration d'un système permettant de réduire, et en fin de compte d'éliminer, les résultats faussement négatifs.

Dans toutes ces activités, la collaboration avec les programmes nationaux a été développée. En juin 1975, s'est tenue à Bruxelles une conférence-atelier sur les épreuves de détection rapide, organisée conjointement par le Centre et la Commission des Communautés européennes et que le Gouvernement belge a partiellement financée. Le compte rendu de cette conférence a maintenant été publié¹. En coopération avec le Centre allemand de

¹ Montesano, R., Bartsch, H. & Tomatis, L., éd. (1976) *Screening Tests in Chemical Carcinogenesis*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 12).

Recherche sur le Cancer, Heidelberg, et le Ministère de l'Intérieur de la République fédérale d'Allemagne, le CIRC a réuni en octobre 1975 un groupe de travail sur la pollution de l'air et le cancer, à l'Ecole de Médecine de Hanovre, République fédérale d'Allemagne. Le compte rendu de cette réunion est en cours d'impression ¹.

Le deuxième volume du *Manuel d'anatomopathologie tumorale chez les animaux de laboratoire* a été publié ²; et les ouvrages traitant de la souris et du hamster paraîtront prochainement. Le service participe également à la préparation d'une brochure sur la sécurité de manipulation des cancérogènes en laboratoire.

En collaboration avec les services des Cancérogènes biologiques et d'Epidémiologie et de Biostatistique, le service prend part à une étude sur le rôle éventuel des événements prénatals dans le cancer des enfants. Il contribue aussi à mettre sur pied dans la région de Lombardie, Italie, un registre particulièrement orienté vers la détection des risques professionnels.

2. COORDINATION DES DONNÉES DE CANCÉROGÉNÉCITÉ

2.1 *Monographies sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques* (Dr C. Agthe et M. J. D. Wilbourn)

Le dernier rapport annuel ³ énumérait les substances examinées dans les volumes 8 et 9 de ces monographies. Trois groupes de travail se sont depuis lors réunis. Le volume 10, qui est paru en mai 1976, résulte des travaux d'une réunion sur certaines substances naturelles (tableau 16). En même temps que cet ouvrage, on a adressé un questionnaire à tous les destinataires des monographies, soit environ 800 personnes. Ces documents ayant été envoyés par transport de surface plutôt que par courrier aérien, en juin 1976 le Centre n'avait encore reçu que 182 réponses, presque toutes de pays européens. Sur ce nombre, 122 correspondants révélaient qu'ils consultaient les monographies fréquemment et 35 occasionnellement; aucun ne les avait jamais consultées. Les destinataires des pays ci-après indiquaient qu'à leur connaissance des mesures de réglementation avaient été prises sur la base des évaluations contenues dans les monographies: Allemagne (République fédérale d'), Autriche, Belgique, Canada, Danemark, Egypte, Espagne, Etats-Unis d'Amérique, France, Hongrie, Iran, Italie, Luxembourg, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République démocratique allemande, Roumanie, Royaume-Uni, Suède, Suisse, Tchécoslovaquie et URSS. L'analyse de toutes les réponses à ces questionnaires sera effectuée ultérieurement.

En décembre 1975, un groupe de travail s'est employé à réévaluer l'amiante, le cadmium et le nickel; en février 1976, un autre groupe a évalué certains époxydes, divers composés d'importance industrielle et quelques anesthésiques volatils. Dans le volume 11, publié en juillet 1976, figurent les substances examinées par ces deux groupes de travail, l'amiante excepté (voir le tableau 16). La publication de la monographie sur l'amiante a été reportée et une nouvelle réunion sera organisée sur ce sujet en décembre 1976.

¹ Mohr, U., Schmähl, D. & Tomatis, L., éd. (1976) *Air Pollution and Cancer in Man*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 16) (sous presse).

² Turusov, V., éd. (1976) *Pathology of Tumours in Laboratory Animals*, Vol. I, *Tumours of the Rat*, Part 2, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 6).

³ Centre international de Recherche sur le Cancer (1975) *Rapport annuel, 1975*, Lyon, p. 96.

Deux groupes de travail se réuniront en juin et octobre 1976 pour étudier respectivement certains carbamates et thiocarbamates ainsi que divers médicaments. Comme il serait impossible d'examiner toutes les drogues qui manifestent des indices de cancérogénicité chez l'homme et/ou l'animal d'expérience, on ne prendra en considération ni les médicaments anticancéreux, ni les sulfamides; ces substances seront évaluées lors d'une future réunion.

Deux cent soixante-douze composés, au total, sont examinés dans les volumes 1 à 11. Outre les 19 substances signalées dans le dernier rapport annuel, un autre composé, le chloramphénicol, a été associé à l'induction du cancer humain. Chez l'animal d'expérience, 137 substances se sont avérées indiscutablement cancérogènes. Pour 47 composés, les données ont été jugées insuffisantes pour permettre une évaluation, et pour 22 elles ne révélaient pas d'effet cancérogène (tableau 17).

Tableau 16. Substances examinées dans les *Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques*, volumes 10 et 11

	Volume		Volume
Acide <i>cis</i> -époxy-9,10 stéarique	11	Ethylène (oxyde d')	11
Acide parasorbique	10	Ethylène (sulfure d')	11
Acide pénicillique	10	Fusarenon X	11
Acide tanique et tanins	10	Glycidaldéhyde	11
Actinomycines	10	Glycidyle (oléate de)	11
Adriamycine	10	Glycidyle (stéarate de)	11
Aflatoxines	10	Griséofulvine	10
Azasérine	10	Hydroxysenkirkine	10
Benzyle (chlorure de)	11	Isatidine	10
β -Butyrolactone	11	Jacobine	10
γ -Butyrolactone	11	Lasiocarpine	10
Cadmium et dérivés du cadmium	11	Lutéoskyrine	10
Cantharidine	10	Mitomycine C	10
Carraghens naturels	10	Monocrotaline	10
Chloramphénicol	10	Nickel et dérivés du nickel	11
Cholestérol	10	Ochratoxine A	10
Considérations générales sur les anesthésiques volatils	11	Patuline	10
Coumarine	10	Propylène (oxyde de)	11
Cycasine	10	Résérpine	10
Cyclochlorotine	10	Rétorsine	10
Daunomycine	10	Riddelliine	10
Diépoxybutane	11	Safrol, isosafrol et dihydrosafrol	10
Diglycidyl-résorcinol-éther	11	Sénéciphylline	10
Dinitrosopentaméthylènetétramine	11	Senkirkine	10
Dioxane-1,4	11	Stérigmatocystine	10
Epichlorhydrine	11	Styrène (oxyde de)	11
Epoxy-1 éthyl-époxy-3,4 cyclohexane	11	Trichloro-éthylène	11
Epoxy-3,4 méthyl-6 cyclohexylméthyl- époxy-3,4 méthyl-6 cyclohexane (carboxylate de)	11	Triéthylène-glycol-diglycidyl-éther	11
		Vinyl-4-cyclohexène	11

Tableau 17. Analyse des évaluations effectuées par les groupes de travail pour les substances examinées dans les *Monographies du CIRC sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques*, Volumes 1-11

Nombre de substances évaluées	272
Nombre de substances cancérogènes pour l'homme	20
Nombre de substances nettement cancérogènes chez l'animal d'expérience seulement	137
Nombre de substances pour lesquelles les données ne permettaient pas une évaluation ou indiquaient un effet cancérogène possible	93
Nombre de substances pour lesquelles les données disponibles ne révélaient pas d'effet cancérogène	22

On trouvera ci-après la liste des experts qui ont contribué à la préparation des monographies publiées dans les volumes 8 à 11. (Ceux qui ont participé à l'élaboration des monographies comprises dans les volumes 1 à 7 sont énumérés dans le rapport annuel de 1974¹):

- D^r A. Annoni, Bureau international du Travail, Genève, Suisse
D^r B. K. Armstrong, University Department of Medicine, Perth Medical Centre, Shenton Park, Australie-Occidentale
D^r E. Arrhenius, Département de Toxicologie environnementale, Université de Stockholm, Laboratoire Wallenberg, Stockholm
D^r E. A. Bababunmi, Université d'Ibadan, Ibadan, Nigéria
M. H. Baxter, Laboratory of the Government Chemist, Londres
D^r J. Bignon, Service de Pneumo-Phtisiologie, Hôpital Laennec, Paris
D^r R. K. Boutwell, McArdle Laboratory for Cancer Research, Madison, Wis., Etats-Unis d'Amérique
Professeur E. Boyland, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres
D^r I. Chernozemsky, Centre national d'Oncologie, Académie médicale, Sofia
Professeur A. M. Clark, The Flinders University of South Australia, Bedford Park, Australie-Méridionale
D^r J. J. Clary, E. I. Du Pont de Nemours & Co., Inc. Wilmington, Del., Etats-Unis d'Amérique
D^r T. H. Corbett, US Veterans Administration Hospital, Ann Arbor, Mich., Etats-Unis d'Amérique
D^r C. C. J. Culvenor, Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization, Parkville, Victoria, Australie
Professeur F. Dickens, Findon Valley, Worthing, Sussex, Royaume-Uni
D^r D. B. Douglas, Department of Employment, Employment Medical Advisory Service, Londres
D^r U. H. Ehling, Société pour la Recherche sur les Rayonnements et l'Environnement, Munich, Institut de Biologie, Neuherberg, République fédérale d'Allemagne
D^r G. Eisenbrand, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
D^r P. S. Elias, Department of Health and Social Security, Londres
D^r H. L. Falk, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, N.C., Etats-Unis d'Amérique
D^r L. Fishbein, National Center for Toxicological Research, Jefferson, Ark., Etats-Unis d'Amérique
D^r R. C. Garner, Cancer Research Unit, University of York, Heslington, Yorks, Royaume-Uni
D^r D. E. Hathway, Imperial Chemical Industries Ltd., Alderley Park, Cheshire, Royaume-Uni

¹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1974) *Rapport annuel, 1974*, Lyon, pp. 76-78.

- D^r L. Kinlen, Department of the Regius Professor of Medicine, University of Oxford, Radcliffe Infirmary, Oxford, Royaume-Uni
- D^r P. Kleihues, Institut Max-Planck de Recherches sur le Cerveau, Cologne, République fédérale d'Allemagne
- D^r E. G. Knox, Health Services Research Centre, The Medical School, Edgbaston, Birmingham, Royaume-Uni
- D^r R. Kroes, Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas
- D^r P. Krogh, Institut national de l'Alimentation, Division des Pesticides et des Contaminants, Søborg, Danemark
- D^r R. A. Lemen, National Institute of Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio, Etats-Unis d'Amérique
- Professeur N. Loprieno, Laboratoire CNR de Mutagenèse et de Différenciation, Pise, Italie
- D^r H. V. Mallin, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, N.C., Etats-Unis d'Amérique
- D^r G. Mohn, Laboratoire central pour les Epreuves de Mutagenicité, Association allemande de la Recherche, Fribourg, République fédérale d'Allemagne
- D^r P. J. O'Connor, Paterson Laboratories, Christie Hospital and Holt Radium Institute, Manchester, Royaume-Uni
- D^r S. Odashima, Département de Pathologie chimique, Institut national des Sciences de l'Hygiène, Tokyo
- Professeur F. Oesch, Université de Mayence Johannes Gutenberg, Institut de Pharmacologie, Mayence, République fédérale d'Allemagne
- D^r E. Pedersen, Registre du Cancer de Norvège, Oslo
- D^r F. Peers, Tropical Products Institute, Londres
- D^r M. Piscator, Institut Karolinska, Département d'Hygiène du Milieu, Stockholm
- Professeur R. Preussmann, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
- D^r L. Rinzema, Dow Chemical Europe S. A., Horgen, Suisse
- D^r G. Rudali, Fondation Curie-Institut du Radium, Paris
- D^r U. Saffiotti, Division of Cancer Cause and Prevention, National Cancer Institute, Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique
- D^r M. Saito, Institut des Sciences médicales, Université de Tokyo, Tokyo
- D^r R. Saracci, Laboratoire CNR de Physiologie clinique, Université de Pise, Pise, Italie ¹
- Professeur H. W. Schlipkötter, Institut médical pour l'Hygiène de l'Atmosphère et les Recherches sur la Silicose, Düsseldorf, République fédérale d'Allemagne
- Professeur D. Schmähl, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
- Professeur T. Schramm, Institut central de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences, Berlin, République démocratique allemande
- Professeur I. J. Selikoff, Mount Sinai School of Medicine, New York, N.Y., Etats-Unis d'Amérique
- D^r R. J. Shamberger, The Clinic Center, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, Etats-Unis d'Amérique
- D^r P. Shubik, The Eppley Institute for Research in Cancer, Omaha, Nebr., Etats-Unis d'Amérique
- D^r F. W. Sunderman, Jr. Department of Laboratory Medicine, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, Conn., Etats-Unis d'Amérique
- D^r B. Teichmann, Institut central de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences, Berlin, République démocratique allemande
- D^r L. Teppo, Registre finlandais du Cancer, Helsinki
- D^r B. Terracini, Institut d'Anatomie et d'Histologie pathologique, Université de Turin, Turin, Italie

¹ Adresse actuelle: Centre international de Recherche sur le Cancer, Lyon, France.

- Professeur R. Truhaut, Centre de Recherches toxicologiques, Faculté des Sciences pharmaceutiques et biologiques, Université René Descartes, Paris
- D^r V. S. Turusov, Centre de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou
- D^r B. L. Van Duuren, New York University Medical Center, Institute of Environmental Medicine, New York, N.Y., Etats-Unis d'Amérique
- D^r J. C. Wagner, Medical Research Council Pneumoconiosis Unit, Llandough Hospital, Penarth, Glamorgan, Royaume-Uni
- D^r J. K. Wagoner, National Institute of Occupational Safety and Health, Cincinnati, Ohio, Etats-Unis d'Amérique
- D^r J. S. Wassom, Environmental Mutagen Information Center, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tenn., Etats-Unis d'Amérique
- D^r E. Weisburger, Carcinogen Metabolism Toxicology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique
- D^r P. Westerholm, Conseil national de la Sécurité et de l'Hygiène professionnelles, Département médical, Stockholm
- D^r G. N. Wogan, Massachusetts Institute of Technology, Department of Nutrition and Food Science, Cambridge, Mass., Etats-Unis d'Amérique
- Professeur F. Zajdela, Institut du Radium, Faculté des Sciences, Orsay, France
- D^r F. K. Zimmermann, Université technique de Darmstadt, Département de Biologie, Darmstadt, République fédérale d'Allemagne

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

- D^r J. A. Cooper, Deputy Associate Director, Carcinogenesis Program, Division of Cancer Cause and Treatment
- D^r M. Litwack, Division of Cancer Cause and Prevention
- D^r S. Siegel, Carcinogen Bioassay and Program Resources Branch

Représentants du Stanford Research Institute, Menlo Park, Calif., Etats-Unis d'Amérique

- D^r O. H. Johnson, Chemical Environmental Program
- D^r K. E. McCaleb, Chemical Environmental Program
- D^r R. H. Reinfried, Stanford Research Institute, Zurich, Suisse
- D^r D. E. Schendel, Chemical Information Services

2.2 Enquête sur les substances chimiques faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité (D^r C. Agthe, D^r H. Bartsch et M^{me} M. J. Ghess)

Deux enquêtes ont été entreprises en 1973 et 1974; on en a communiqué les résultats aux laboratoires collaborateurs, ainsi qu'à tout autre organisme intéressé, par les bulletins d'information 1-3 et 4-5, respectivement. Ces deux enquêtes n'ont pas révélé tous les composés faisant l'objet d'épreuves de cancérogénicité car, pour une large part, les tests effectués aux Etats-Unis avaient un caractère confidentiel. Mais depuis l'entrée en vigueur de la Loi sur la Liberté de l'Information, le Centre a pu obtenir ces renseignements, en sorte que l'enquête entreprise en 1975 a fourni un relevé presque complet des substances expérimentées dans les laboratoires non commerciaux ou au titre d'un contrat conclu avec le National Cancer Institute des Etats-Unis d'Amérique.

Les données résultant de l'enquête menée au cours de l'automne 1975 sont résumées dans le bulletin N° 6, qui est paru en mars 1976 et contient les informations reçues de 89 instituts de 19 pays et portant sur 828 substances. Pour la première fois, un appendice renseigne sur les substances faisant l'objet de recherches épidémiologiques. Ces renseignements ont été communiqués au centre d'échanges d'informations sur les recherches en cours dans le domaine de l'épidémiologie du cancer, organisé conjointement par le service d'Epidémiologie et de Biostatistique et le Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne.

Sur les 828 composés signalés dans le bulletin N° 6 comme étant en cours d'expérimentation, 75 % environ étaient fabriqués et utilisés ou se rencontraient naturellement. Aussi quelque 25 % des tests doivent-ils être considérés comme n'ayant pour l'instant aucune utilité pratique. L'emploi et l'existence des substances testées ont été déterminés par référence au *Merck Index*¹ et au *Directory of Western European Chemical Producers*² (tableau 18).

Tableau 18. Utilisations des substances chimiques en cours d'expérimentation

Utilisation	Nbre de substances
Colorants	20
Aromatisants et odoriférants	28
Pesticides	63
Préparations pharmaceutiques et médicaments vétérinaires	92
Matières plastiques	8
Produits de traitement du caoutchouc	17
Solvants	17
Substances naturelles n'entrant dans aucune autre catégorie d'utilisation	40
Substances produites pour des usages autres que ceux mentionnés ci-dessus	194

Sur ces 828 substances chimiques, 317 avaient déjà fait l'objet d'une épreuve de cancérogénicité³; 511 étaient par conséquent testées pour la première fois.

Parmi les composés en cours d'expérimentation, les groupes de travail du Centre en ont évalué 73. Sur ce nombre, 57 ont été considérés comme cancérogènes chez l'animal d'expérience et/ou l'homme et ne justifiant donc pas d'autres épreuves; toutefois, pour six substances, on ne signalait que quelques effets cancérogènes, et pour six autres l'évaluation était impossible, d'où la nécessité d'une nouvelle expérimentation.

Pour 47 autres substances, cependant, les groupes de travail du Centre n'ont pu procéder à une évaluation, ce qui indique qu'on pourrait mieux mettre à profit les monographies pour déterminer les épreuves à entreprendre en priorité, et souligne l'étroite rela-

¹ Stecher, P. G., éd. (1968) *The Merck Index*, 8th ed., Rahway, Nj, Merck & Co.

² Chemical Information Services, Ltd (1975) *Directory of Western European Chemical Producers*, 1975/76, Oceanside, NY.

³ Carcinogenesis Program National Cancer Institute (1974) *Survey of Compounds which have been tested for carcinogenic Activity*, Washington DC, US Government Printing Office (*Public Health Service Publication* N° 149).

tion existant entre les deux programmes. Comme les informations résultant de ces enquêtes pourront faciliter le choix des substances sur lesquelles des monographies sont à préparer, on espère que les chercheurs qui collaborent à ce programme publieront les résultats de leurs études dès que celles-ci seront terminées.

2.3 *Epreuves de cancérogénicité*

a) *DDT*¹

Les résultats des études sur le métabolisme et la mutagénicité de divers métabolites du DDT figurent à la section 3.3 ci-dessous. Parallèlement, des recherches sont en cours sur la cancérogénicité de certains de ces métabolites chez les rongeurs.

i) *Département d'Oncologie expérimentale, Université de Gênes, Italie*

Directeurs des recherches: Professeur L. Santi et Dr L. Rossi

On a achevé l'expérience de longue durée comportant l'administration de DDT à des rats, pendant la durée de leur vie, à raison de 500 mg/kg d'aliments. Les résultats indiquent que l'exposition au DDT accroît l'incidence des tumeurs du foie dans la dernière partie de la vie des animaux.

ii) *Département de Médecine du Travail, Ecole de Médecine Hadassah, Jérusalem (RA/69/005)*

Directeur des recherches: Professeur R. Wassermann

L'évaluation des concentrations de DDT et de biphényle polychloré dans des tissus humains normaux et tumoraux se poursuit. Les résultats de la première investigation font apparaître une plus forte concentration de composés organochlorés dans le tissu tumoral de la glande mammaire que dans le tissu normal adjacent. Ces analyses des lipides extractibles ont également révélé différentes teneurs en divers métabolites du DDT et dérivés du biphényle chloré². On a aussi évalué les concentrations d'insecticides organochlorés et de biphényles polychlorés dans le tissu adipeux maternel, le sang maternel, le sang fœtal, le muscle utérin maternel, le placenta et le liquide amniotique.

b) *Hydrazide maléique* (Dr V. Ponomarkov)

On a entrepris une expérience de longue durée sur l'hydrazide maléique par administration sous-cutanée ou buccale du produit à des souris noires C 57.

Institut national de la Santé publique, Utrecht, Pays-Bas

Directeurs des recherches: Dr G. van Esch et Dr R. Kroes

L'expérience de longue durée sur l'hydrazide maléique chez le rat se poursuit. Les résultats préliminaires indiquent une légère diminution de la fonction rénale chez les animaux traités.

¹ Trichloro-1,1,1 di-(*p*-chlorophényl)-2,2 éthane.

² Wassermann, M., Nogueira, D. P., Tomatis, L., Mirra, A. P., Shibata, H., Arie, G., Cucos, S. & Wassermann, D. (1976) *Bull. Environm. Contam.*, 15, 478-484.

c) *Styrène* (D^r V. Ponomarkov)

La première étude, au cours de laquelle des souris O₂₀ ont reçu par voie buccale une dose hebdomadaire de 1 350 mg/kg, est achevée. La forte dose administrée a considérablement réduit la durée de vie des animaux traités; la plupart des témoins non traités étant encore en vie, l'évaluation définitive des données a été reportée. Deux autres études comportent l'administration par voie buccale de doses hebdomadaires de 500 et 300 mg/kg à des rats BD IV et à des souris noires C 57, respectivement.

d) *Oxyde de styrène* (D^r V. Ponomarkov)

L'oxyde de styrène est administré par voie buccale à des souris O₂₀ à raison d'une dose hebdomadaire de 600 mg/kg.

e) *Chlorure de vinylidène* (D^r V. Ponomarkov)

Des rats BD IV et des souris C 57 reçoivent par voie buccale des doses hebdomadaires de chlorure de vinylidène, à raison de 150 et 70 mg/kg respectivement.

f) *Chloro-2-butadiène* (D^r V. Ponomarkov)

Une dose de 50 mg/kg de chloro-2-butadiène est administrée chaque semaine à des rats BD IV. L'étude préliminaire des animaux morts dans le mois qui a suivi le début de l'expérience fait apparaître une fréquence relativement élevée de lésions hépatiques et notamment de nécroses focales multiples et d'hémorragies.

g) *Phénobarbital* (D^r V. Ponomarkov)

L'exposition de souris CF 1, pendant la durée de leur vie, au phénobarbital a provoqué une forte incidence de tumeurs hépatocellulaires chez les mâles et les femelles. Les résultats définitifs de cette étude ont été publiés ¹.

Département d'Oncologie expérimentale, Université de Gênes, Italie

Directeurs des recherches: Professeur L. Santi et D^r L. Rossi

Les résultats finals des études comportant l'administration de phénobarbital à des rats pendant toute la durée de leur vie montrent une incidence accrue de tumeurs hépatiques chez les animaux qui meurent à un âge avancé.

h) *Exposition à des associations de cancérrogènes*

i) *Institut de Recherches oncologiques, Leningrad, URSS*

Directeur des recherches: D^r N. P. Napalkov

On a étudié sur des souris BALB/c F₁ et F₂ les effets conjugués de l'exposition prénatale à la nitroso-éthylurée et de l'exposition aux rayons X ou du traitement (postnatals) par le même cancérogène. Il est apparu que l'administration transplacentaire de 20 mg/kg

¹ Ponomarkov, V., Tomatis, L. & Turusov, V. (1976) *Cancer Lett.*, **1**, 165-172.

de nitroso-éthylurée accentuait les effets cancérigènes de l'irradiation postnatale, entraînant principalement une surfréquence d'épithéliomas glandulaires du poumon. Ces effets étaient particulièrement nets chez les femelles F_1 et ils demeuraient sensibles lorsque la dose prénatale de nitroso-éthylurée n'était que de 2 mg/kg. L'action cancérigène de la nitroso-éthylurée pouvait être observée chez les descendants F_2 des animaux traités au cours de la gestation; elle est considérée comme résultant de l'exposition au cancérigène avant la conception. Le prétraitement à la nitroso-éthylurée avant la conception n'a pas modifié la sensibilité postnatale des souris F_2 au même cancérigène (comparativement à la plus forte réponse des souris F_1), et la réponse tumorale des ovaires des femelles F_2 soumises à l'irradiation postnatale était diminuée.

ii) *Ecole de Médecine, Hanovre, République fédérale d'Allemagne*

Directeur des recherches: Professeur U. Mohr

Courtauld Institute of Biochemistry, Londres

Directeur des recherches: Professeur P. N. Magee ¹

Le traitement à l'actinomycine D n'a pas sensiblement modifié l'incidence des tumeurs rénales induites par une dose unique de nitrosodiméthylamine, mais on a observé un raccourcissement de la période de latence ².

i) *Magenta*

Ecole de Médecine, Hanovre, République fédérale d'Allemagne

Directeur des recherches: Professeur U. Mohr

Des épreuves de cancérogénicité de longue durée ont été entreprises pour étudier les effets du magenta commercial et de la pararosaniline chez deux espèces animales. Les composés sont administrés deux fois par semaine et par voie buccale à des hamsters dorés de Syrie et à des rats Sprague-Dawley. Le traitement sera poursuivi pendant toute la vie des animaux.

j) *N-Phénylnaphtylamine-2*

Ecole de Médecine, Hanovre, République fédérale d'Allemagne

Directeur des recherches: Professeur U. Mohr

On a entrepris des études de cancérogénicité de longue durée sur des hamsters dorés de Syrie et des rats Sprague-Dawley. Le composé est administré par gavage deux fois par semaine, et les animaux seront traités pendant la durée de leur vie.

k) *Oxyde de chloro-2-éthylène et chloro-2 acétaldéhyde*

Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, Orsay, France

Directeur des recherches: Dr F. Zajdela

¹ Adresse actuelle: Temple University School of Medicine, Philadelphie, Pa., Etats-Unis d'Amérique.

² Hilfrich, L., Haas, H., Montesano, R., Mohr, U. & Magee, P. N. (1975) *Brit. J. Cancer*, 32, 578-587.

Les résultats préliminaires des études comportant l'administration répétée d'oxyde de chloro-2 éthylène, par voie sous-cutanée, indiquent que ce traitement provoque l'apparition de tumeurs locales. On ne peut toutefois procéder à l'évaluation finale des données avant la fin de l'expérience. L'administration répétée de chloro-2 acétaldéhyde par voie sous-cutanée s'est avérée impossible, en raison de la forte activité nécrotique de ce composé. Aussi a-t-on entrepris une expérience en deux phases qui limite le traitement à un badi-geonnage cutané.

- 1) *Méthyl-2-benzimidazole, carbamate (carbendazim) et butyl-carbamoyl-méthyl-2-benzimidazole, carbamate (benlate)*

Institut national de la Santé publique, Budapest

Directeur des recherches: Dr M. Börzsönyi

On a étudié les effets cancérogènes du carbendazim et du benlate, administrés conjointement avec du nitrite de sodium, sur des souris Swiss gravides. Le carbendazim et le nitrite de sodium ont provoqué des tumeurs — lymphomes particulièrement — chez les descendants¹. Associé au nitrite de sodium, le benlate était également cancérogène. De nouvelles études sont en cours sur d'autres carbamates.

2.4 Manuel d'anatomopathologie tumorale chez les animaux de laboratoire

L'ouvrage « *Tumours of the Rat* », volume I, partie 2, est maintenant sous presse et les volumes sur les tumeurs de la souris et du hamster paraîtront en 1977.

3. ÉVALUATION DE L'IMPORTANCE POUR L'HOMME DES DONNÉES DE CANCÉROGENÈSE CHIMIQUE EXPÉRIMENTALE ET DE LA MISE AU POINT D'ÉPREUVES DE DÉTECTION RAPIDE

3.1 *Métabolisme des cancérogènes et études sur la réparation de l'ADN* (Dr R. Montesano, Dr H. Bartsch, Dr G. Margison, Dr L. Zardi et M^{lle} H. Brésil)

Les études comprises dans ce programme portent sur le métabolisme des nitrosamines et la persistance dans l'ADN des bases puriques alcoylées induites par l'administration de ces cancérogènes, le métabolisme du chlorure de vinyle et du DDT et les effets de doses multiples de cancérogènes sur les processus de réparation de l'ADN.

a) *Rôle des processus de réparation de l'ADN dans la cancérogénicité des nitrosamines*

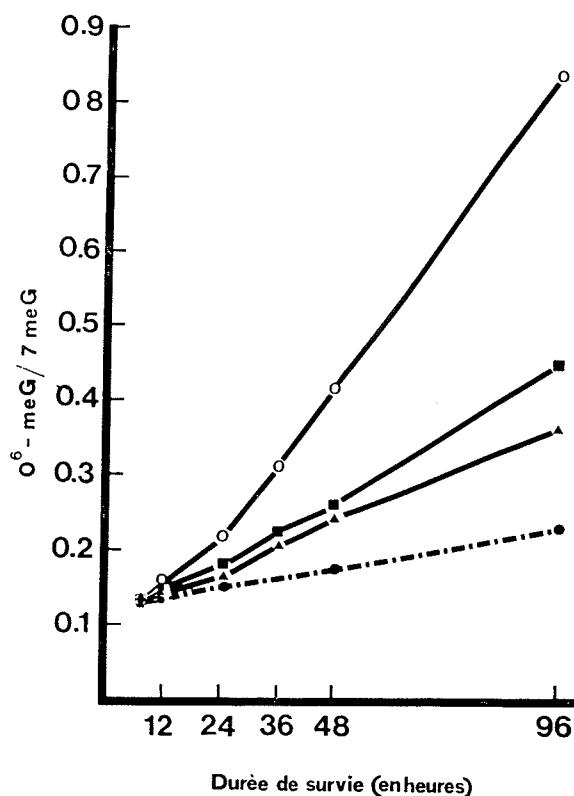
Des recherches récemment effectuées sur des rats² ont montré que la persistance dans l'ADN de certaines bases alcoylées, à savoir l'alcoyl-O⁶ guanine, peut être un facteur déterminant dans la cancérogénicité organo-spécifique des composés N-nitrosés.

¹ Börzsönyi, M., Pintér, A., Surján, A. & Farkas, I. (1976) *Int. J. Cancer*, **17**, 742-747.

² Goth, R. & Rajewsky, M. F. (1974) *Z. Krebsforsch.*, **82**, 37-64.

Au moyen d'une dose unique de nitrosodiméthylamine (NDMA), qui provoque 30 % de tumeurs hépatiques chez le hamster¹, on a étudié les stabilités relatives des purines alcoylées dans divers organes de cette espèce². C'est l'ADN du foie qui a été alcoylé au plus fort degré; l'ADN du poumon et celui du rein l'ont été dans la proportion de 8 % et 3 % de la valeur hépatique, respectivement. Les rapports méthyl-O⁶ guanine: méthyl-7 guanine étaient initialement les mêmes dans les trois organes et dans l'ADN hépatique de rats ayant reçu des doses identiques. La méthyl-O⁶ guanine est apparue comme la purine alcoylée la plus persistante dans les trois tissus de hamster (Fig. 16). On a également observé des indices d'excision de la méthyl-7 guanine, l'activité la plus forte se manifestant dans le foie. Les produits secondaires, méthyl-3 adénine, méthyl-1 adénine, méthyl-3 guanine, et méthyl-7 adénine, ont été détectés dans la plupart des tissus de hamster, et l'on a déterminé leurs taux particuliers de persistance dans l'ADN du foie. Le marquage du noyau des purines normales dans l'ADN était maximal dans le foie, et il atteignait 80 % de cette valeur dans le tissu pulmonaire; en revanche, dans le rein l'incorporation ne dépassait pas 3 % de la valeur hépatique.

Fig. 16 Quantités relatives de méthyl-O⁶ et 7 guanines (O⁶-meG:7 meG) dans l'ADN de tissu de hamster à divers moments après l'injection intrapéritonéale de ¹⁴C-nitrosodiméthylamine (25 mg/kg, 3,166 mCi/mmol) dans le foie (O), le poumon (■) et le rein (▲). La ligne discontinue représente l'augmentation du rapport O⁶-meG:7 meG durant l'incubation *in vitro* de l'ADN extrait du foie sept heures après l'injection de ¹⁴C-nitrosodiméthylamine.



¹ Tomatis, L. & Cefis, F. (1967) *Tumori*, 53, 447-451.

² Margison, G., Margison, J. & Montesano, R. (1976) *Biochem. J.*, 157, 627-634.

Ces résultats sont compatibles avec l'hypothèse selon laquelle la présence d'alcoyl-O⁶ guanine dans l'ADN joue un rôle important dans l'induction de tumeurs par les agents alcoylants: l'ADN du foie de hamster, l'organe cible, contenait la plus forte quantité de ce produit pendant toute la durée de l'expérience. Chez les rats, toutefois, des doses uniques de NDMA n'induisaient pas de tumeurs hépatiques, ce qu'on a attribué en partie à la capacité du foie de rat d'exciser enzymatiquement la méthyl-O⁶ guanine de son ADN.

D'autres expériences¹ ont eu pour objet d'étudier les effets du traitement chronique par des agents alcoylants sur l'activité dans le foie de rat des enzymes de réparation « par excision » de l'ADN. Chez le rat, l'organe cible principal est déterminé essentiellement par le schéma d'administration: une seule exposition à une très forte dose, ou un nombre limité d'expositions à des doses assez fortes, provoque des tumeurs rénales chez les survivants; une exposition plus prolongée à de faibles doses individuelles mais à des doses totales semblables se traduit par une forte incidence de tumeurs hépatiques.

En vue d'expliquer l'organo-spécificité de la NDMA administrée selon différents schémas, on a recherché s'il est possible que l'administration chronique de NDMA provoque des tumeurs hépatiques en inhibant le système d'excision de la méthyl-O⁶ guanine. Cette administration permettrait à la méthyl-O⁶ guanine de demeurer dans l'ADN plus longtemps et accroîtrait ainsi les possibilités d'une erreur de codage pendant la replication de l'ADN.

Des rats ont été soumis à une exposition chronique de NDMA non marquée (25 ppm dans l'eau de boisson) puis à une dose unique de *N*-nitroso *N*-(³H)-méthylurée (10mg/kg). On a choisi ce composé, et non la NDMA, parce qu'il ne nécessite pas de métabolisme pour réagir avec les acides nucléiques; la capacité de réparation par excision a ainsi pu être déterminée chez des rats témoins et des rats prétraités à la NDMA dans des conditions où le degré initial et le moment d'alcoylation maximale de l'ADN étaient identiques.

On a déterminé les concentrations de méthyl-7 et -O⁶ guanines dans l'ADN de foies d'animaux normaux et traités à la NDMA à divers moments après l'administration de *N*-nitroso *N*-(³H)-méthylurée. Chez les animaux traités à la NDMA pendant 8 semaines ½ le degré d'alcoylation était légèrement plus élevé que chez les rats témoins, mais les taux de perte des divers produits d'alcoylation étaient les mêmes chez les témoins et chez les animaux prétraités à la NDMA (Fig. 17). Les rapports méthyl-O⁶ guanine: méthyl-7 guanine et méthyl-3 adénine: méthyl-7 guanine sont de meilleurs indicateurs de l'activité d'excision car ils compensent toute différence éventuelle entre les groupes d'animaux dans les quantités absolues de produits d'alcoylation; ils étaient presque identiques chez les témoins et les animaux prétraités à la NDMA.

Ces résultats indiquent qu'on ne peut expliquer la forte incidence de tumeurs hépatiques, pendant l'administration chronique de NDMA, par un taux inférieur d'excision de la méthyl-O⁶ guanine (ou de la méthyl-3 adénine) à partir de l'ADN du foie des animaux prétraités à la NDMA.

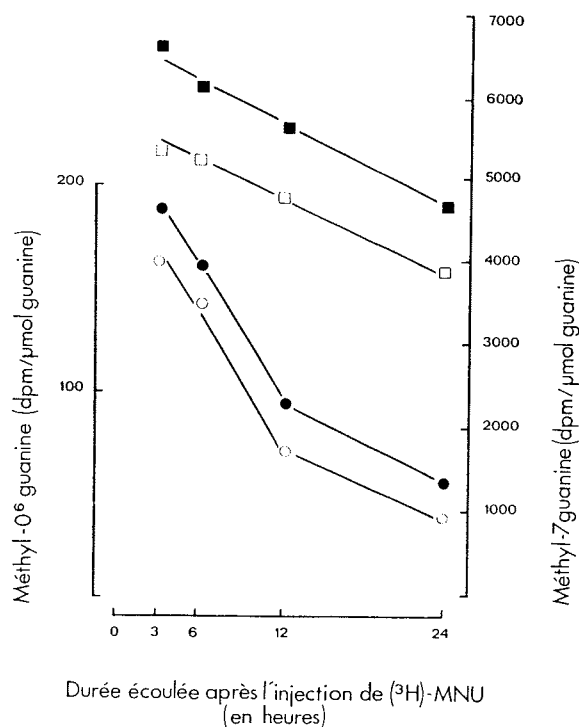
b) Effets de doses fractionnées de nitrosométhylurée sur la synthèse restauratrice de l'ADN dans des cellules mammaliennes en culture

Au cours de ces expériences² on a examiné dans trois lignées cellulaires en culture les effets de doses uniques ou fractionnées de nitroso-méthylurée sur les enzymes de répa-

¹ Margison, G. P., Brésil, H., Margison, J. M. & Montesano, R. (1976) *Cancer Lett.* (sous presse).

² Zardi, L., Barbin, A., Saint-Vincent, L., Montesano, R. & Margison, G., soumis pour publication.

Fig. 17 Taux de purines méthylées dans l'ADN hépatique à divers moments après l'administration de ^3H -nitrosométhylurée (MNU) (10 mg/kg). Explication des signes: couleur blanche: rats témoins; couleur noire: rats prétraités à la nitrosodiméthylamine; carrés: méthyl-7 guanine (7-meG); cercles: méthyl- O^6 guanine ($\text{O}^6\text{-meG}$).



ration « par excision » de l'ADN. Ces recherches avaient en partie pour but de déterminer si le fractionnement des doses d'un cancérigène peut réduire la capacité de réparation des altérations de l'ADN induites par le cancérigène, comparativement à cette capacité après une seule exposition au cancérigène. Le degré de réparation par excision a été déterminé par la synthèse non répliquative de l'ADN, elle-même mesurée par la thymidine tritiée en présence d'hydroxy-urée, qui inhibe la synthèse semi-conservatrice de l'ADN dans une proportion supérieure à 95%. On s'est servi, pour ce faire, de cellules épithéliales de foie de rat (IAR-20), de cellules mésenchymateuses de foie humain (IAR-28) et de cellules de souris C3H 10T $\frac{1}{2}$. Les deux premières lignées cellulaires ont été constituées et maintenues au laboratoire du Centre. La lignée de cellules murines a été aimablement fournie par le Professeur C. Heidelberger, Madison, Wisc., Etats-Unis d'Amérique. Pour apprécier quantitativement la synthèse restauratrice de l'ADN, on a déterminé la radioactivité totale par comptage à scintillation en milieu liquide dans des extraits acides des cellules lavées, et on l'a exprimée sous forme de cpm par lamelle. L'autoradiographie a été également utilisée.

On a constaté que la nitrosométhylurée induisait une réparation par excision de l'ADN dans les cultures en monocouche confluentes de toutes les lignées cellulaires examinées. L'incorporation de ^3H -TdR dans chacune des lignées cellulaires augmentait jusqu'à une concentration d'environ 200–400 μg de nitrosométhylurée/ml, ce qui indiquait peut-être une saturation des enzymes intervenant dans la synthèse restauratrice de l'ADN. Les différents niveaux d'incorporation maximale de ^3H -TdR, qui étaient deux à trois fois supérieurs au niveau témoin dans les cellules de rat et d'homme, et six fois dans les cellules 10T $\frac{1}{2}$, peuvent refléter soit différents degrés de restauration de l'ADN, soit différentes quantités de nucléotides disponibles.

c) *Métabolisme du chlorure de vinyle*

Les expériences antérieures ont indiqué ce qui suit:

- 1) les effets mutagènes du chlorure de vinyle dépendent de la formation d'agents alcoylés par des hydroxylases microsomiques de fonction mixte ¹;
- 2) parmi les métabolites, hypothétiques ou identifiés, du chlorure de vinyle qu'on a examinés, l'oxyde de chloro-éthylène a les effets mutagènes les plus puissants sur les bactéries, les levures et les cellules mammaliennes ²⁻⁴; et
- 3) l'oxyde de chloro-éthylène est un puissant agent alcoylant (temps de demi-transformation: 1,6 minute en solution aqueuse à pH 7,4 et à 37°C), et le produit d'addition formé avec la (nitro-4 benzyl)-4 pyridine est identique à celui obtenu d'un métabolite volatil du chlorure de vinyle dans un mélange produit à partir de chlorure de vinyle et d'oxygène en présence de microsomes hépatiques enrichis ⁵⁻⁷.

Certains des produits de liaison de l'oxyde de chloro-éthylène (chloro-2 acétaldéhyde) avec l'adénosine ont été isolés par chromatographie sur Sephadex et comparés à ceux formés en présence de chlorure de vinyle, de microsomes hépatiques de souris et d'adénosine ⁵. Le Dr J. M. L'Hoste (Fondation Curie, Orsay, France) a identifié la 3-β-Ribofuranosylimidazo [2,1-*i*] purine et l'a caractérisée comme produit de réaction courant en ayant recours à l'analyse par résonance magnétique nucléaire.

Dans le cadre d'une étude collective, le Dr H. F. Stich (Université de Colombie britannique, Vancouver, Canada) a étudié la synthèse restauratrice de l'ADN par incorporation de ³H-TdR dans des fibroblastes humains en culture après exposition aux métabolites du chlorure de vinyle. L'activité la plus forte a été observée avec l'oxyde de chloro-éthylène; après le traitement au chloro-2 acétaldéhyde, il n'a pas été détecté d'incorporation de ³H-TdR.

d) *Métabolisme du DDT* (M^{lle} G. Planche, avec le concours du Dr A. Croisy et du Dr P. Jacquignon, Institut de Chimie des Substances naturelles, Gif-sur-Yvette, France)

On a étudié la conversion de certains des métabolites mammaliens identifiés du DDT après incubation *in vitro* avec des fractions microsomiques de foie de souris ⁸. Le DDNU (I) [bis-(*p*-chlorophényl)-2,2 éthylène] est converti en bis-(*p*-chlorophényl)-2,2-éthane-diol-1,2 (III). Le précurseur présumé, bis-(*p*-chlorophényl)-2,2-oxirane (II), le composé identifié, bis-(*p*-chlorophényl)-2,2-éthane-diol-1,2 (III), et le bis-(*p*-chlorophényl)-2,2-acétaldéhyde (IV) ont été synthétisés. En présence d'une fraction microsomique de foie de souris, le DDNU (I)

¹ Bartsch, H., Malaveille, C., Montesano, R. & Tomatis, L. (1975) *Int. J. Cancer*, **15**, 429-437.

² Malaveille, C., Bartsch, H., Barbin, A., Camus, A. M. & Montesano, R. (1975) *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **63**, 363-370.

³ Loprieno, N., Barale, R., Barnoncelli, S., Bartsch, H., Bronzetti, G., Cammellini, A., Corsi, C., Frezza, D., Nieri, R., Loporini, C., Rosellini, D. & Rossi, A. M. (1976) *Cancer Res.* (sous presse).

⁴ Huberman, E., Bartsch, H. & Sachs, L. (1975) *Int. J. Cancer*, **16**, 639-644.

⁵ Barbin, A., Brésil, H., Croisy, A., Jacquignon, P., Malaveille, C., Montesano, R. & Bartsch, H. (1975) *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **67**, 596-603.

⁶ Bartsch, H. & Montesano, R. (1975) *Mutation Res.*, **32**, 93-114.

⁷ Bartsch, H., Malaveille, C., Barbin, A., Brésil, H., Tomatis, L. & Montesano, R. (1976) *Environm. Hlth Persp.* (sous presse).

⁸ Centre international de Recherche sur le Cancer (1975) *Rapport annuel, 1975*, Lyon, p. 107.

n'a pas d'effet mutagène dans l'épreuve de mutagénicité *Salmonella*/microsome avec les souches TA100 et TA98; aucune activité mutagène n'a non plus été observée avec l'époxyde (II), le glycol (III) ou l'aldéhyde (IV). Une très forte concentration de l'époxyde (II) manifestait une faible activité alcoylante, détectée à l'aide de (nitro-4 benzyl)-4 pyridine dans l'éthylène-glycol. Les résultats montrent que, bien que le DDNU puisse être époxydé *in vivo*, le composé qui en résulte (II) est très faiblement électrophile par comparaison avec les analogues structuraux tels que l'oxyde de styrène ¹.

3.2 Cancérogenèse chimique *in vitro* (D^r R. Montesano, D^r T. Kuroki, M^{lle} C. Drevon et M^{me} L. Saint-Vincent)

a) Cellules épithélioïdes de foie de rat

Des études antérieures sur la transformation de cellules épithélioïdes provenant de foies de rats BD âgés de 10 jours ou de 8 à 10 semaines ont montré ^{2, 3}, que ces cellules peuvent se transformer *in vitro* et produire des tumeurs (Fig. 18) après retransplantation sur des rats syngéniques. Dans la plupart des cultures examinées, on a observé une transformation spontanée des cellules maintenues en culture pendant 50 semaines environ. Toutefois, lorsqu'on a traité ces cellules à l'aide de certains cancérogènes (nitrosodiméthylamine et *N*-nitroso-*N*-méthyl-*N*'-nitroguanidine) la transformation en culture est survenue à un stade plus précoce ⁴.

Fig. 18 Epithéliomas provoqués par retransplantation sur des rats syngéniques de cellules transformées *in vitro* par des cancérogènes chimiques.



¹ Planche, G., Malaveille, C. & Bartsch, H., soumis pour publication.

² Montesano, R., Saint-Vincent, L., Drevon, C. & Tomatis, L. (1975) *Int. J. Cancer*, 16, 550-558.

³ Centre international de Recherche sur le Cancer (1975) *Rapport annuel, 1975*, Lyon, p. 103.

⁴ Kuroki, T., Drevon, C., Saint-Vincent, L., Tomatis, L. & Montesano, R. (1976) *Colloque Internat. CNRS* (sous presse).

Au cours de l'année écoulée, on s'est particulièrement employé à :

- 1) établir des critères sûrs pour distinguer les cellules épithéliales transformées des cellules non transformées *in vitro*, ce qui est indispensable pour la mise au point d'une épreuve quantitative;
- 2) déterminer l'aptitude de ces cellules à métaboliser certains cancérogènes; et
- 3) caractériser la nature épithéliale de ces cellules.

Avec le concours du Dr K. Sanford (National Cancer Institute, Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique) et du Dr B. Weinstein (University of Columbia, New York, N.Y., Etats-Unis d'Amérique), on a examiné 12 lignées cellulaires, dont sept étaient tumorigènes et cinq ne l'étaient pas, afin d'en déterminer la capacité de croissance en gélose molle, l'activité fibrinolytique ¹ et les transformations morphologiques en culture. Les résultats préliminaires font apparaître une nette corrélation entre la croissance en gélose molle, les transformations morphologiques et la tumorigénicité des cellules, mais ils n'indiquent pas de telle corrélation pour l'activité fibrinolytique.

La présence d'hydroxylases microsomiques de fonction mixte a été recherchée dans les cellules IAR-20 d'une lignée cellulaire épithéliale non transformée préalablement maintenue en culture pendant 40 semaines. On a incubé les cellules avec 100 µg/ml de ¹⁴C-nitrosodiméthylamine pendant 4, 12, 24 heures ou 6 jours, et l'on a déterminé la quantité totale d'acides nucléiques (ADN et ARN) ou d'ADN seulement dans les échantillons de six jours par chromatographie sur Dowex-50. La recherche de la présence de *N*-méthyl-7 guanine par hydrolyse acide a permis de déterminer l'aptitude de ces cellules à métaboliser la nitrosodiméthylamine en un agent méthylant. Les résultats (tableau 19) montrent qu'on a détecté une certaine quantité de *N*-méthyl-7 guanine après 24 heures ou 6 jours d'incubation, mais non après 4 ou 12 heures (les résultats obtenus avec l'échantillon de six jours ne sont pas exprimés en dpm/µmol de guanine, l'ADN ayant été isolé au moyen d'ADN vecteur).

Tableau 19. Alcoylation des acides nucléiques totaux ou de l'ADN seulement (échantillon de 6 jours) par la ¹⁴C-nitrosodiméthylamine dans des cellules IAR-20

Durée d'exposition	<i>N</i> -méthyl-7 guanine (dpm/µmol guanine)
4 h	résultat négatif
12 h	résultat négatif
24 h	1451
6 jours	résultat positif

b) Transformation à l'aide de cellules de souris C3H 10T^{1/2}

La transformation chimique quantitative est réalisée à l'aide de cellules 10T^{1/2} d'embryons de souris C3H, aimablement fournies par le Professeur C. Heidelberger (University of Wisconsin, Madison, Wis., Etats-Unis d'Amérique). Les transformations ont été fortement inhibées par l'addition de plusieurs inhibiteurs des protéases, tels qu'anti-pain,

¹ Unkeles, J. C., Tobia, A., Ossowski, L., Quigley, J. P., Rifkin, D. B. & Reich, E. (1973) *J. exptl. Med.*, **137**, 85-111.

chemostatine, élastinal, leupeptine et pepstatine, ce qui laisse à penser que l'activation des protéases peut intervenir dans le développement des cellules transformées.

Un système de transformation à médiation microsomique est actuellement mis au point pour tester efficacement les substances nécessitant une activation métabolique; cette étude fait suite à celle entreprise sur la mutagenèse à médiation microsomique dans des cellules V79 (voir ci-après). Les aptitudes transformantes du chlorure de vinyle et des composés apparentés dans les cellules 10T $\frac{1}{2}$ font l'objet de mesures.

c) *Mutagenèse chimique dans une lignée cellulaire de hamster de Chine*

On a déterminé la mutagenèse cellulaire mammalienne à médiation microsomique dans la lignée de cellules de hamster de Chine V79, aimablement procurée par le Dr E. Huberman (Institut des Sciences Weizmann, Rehovoth, Israël). Les cellules croissant en monocouche ont été incubées pendant une heure dans un milieu de réaction contenant la fraction microsomique de foie (S-15) issue de rats prétraités à la phénobarbitone, un système générateur de NADPH et les substances à tester. Elles ont été ensuite lavées et incubées pendant deux à trois heures dans un milieu de culture frais, puis déposées en gélose aux fins d'épreuves de mutagenèse et de toxicité. La résistance à l'aza-8 guanine, qu'on sait être associée à une déficience génotypique de l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase, a été employée pour déterminer la mutagenèse. Dans ce système, la fraction microsomique n'était pas elle-même toxique pour les cellules.

Comme le montre la figure 19, la nitrosodiméthylamine pouvait induire une mutagenèse et une toxicité liées à la dose en présence de la fraction microsomique; aucune induction n'a été observée en l'absence des microsomes. Les résultats préliminaires d'une série d'investigations utilisant des substances chimiques volatiles, comme le chlorure de vinyle monomère, indiquent que cette épreuve de mutagenèse cellulaire mammalienne est applicable à toute une gamme de produits nécessitant une activation métabolique.

Premier Institut de Pathologie, Université médicale, Budapest (RA/70/003)

Directeur des recherches: Professeur K. Lapis

Trois lignées cellulaires, issues de poumons d'embryons humains âgés de 5 à 10 semaines, ont été mises en culture et, après diverses durées de croissance *in vitro*, transplantées sur des souris adultes normales et immuno-supprimées et sur des souriceaux nouveau-nés. On a constaté, chez les souris adultes immuno-supprimées, une croissance des cellules injectées qui, dans certains cas, a entraîné la mort de l'animal¹. D'autres études ont été effectuées à l'aide de fibroblastes pulmonaires d'embryons de souris.

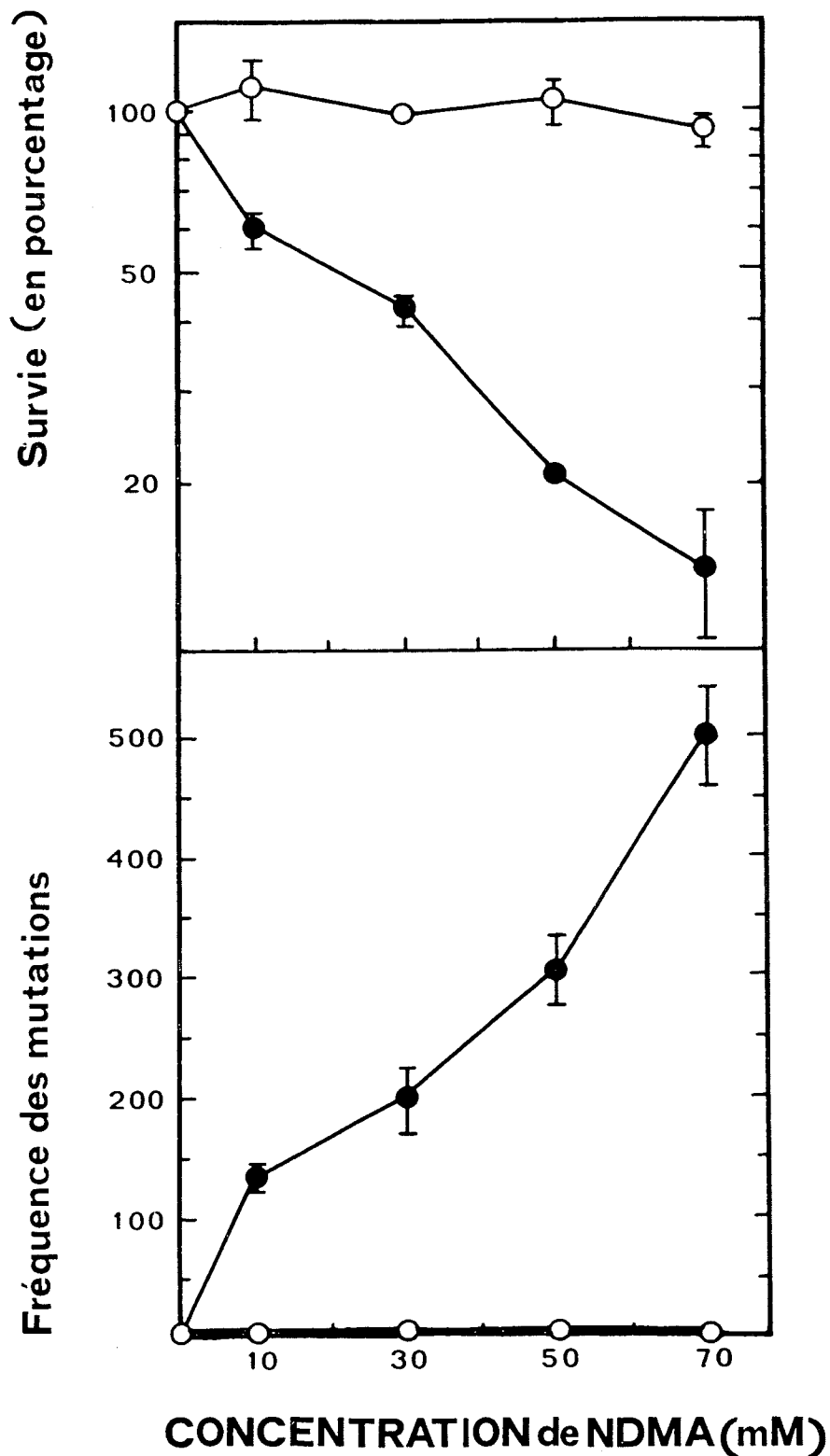
3.3 *Détection de cancérrogènes chimiques en tant que mutagènes* (Dr H. Bartsch et M. C. Malaveille)

a) *Efficacité et reproductibilité de l'épreuve de mutagénicité S. typhimurium/microsome* (M^{lle} A. M. Camus et M^{lle} G. Planche)

¹ Kopper, L., Ferencz, G., Szender, B., Lapis, K. & Surján, M., soumis pour publication.

Etant donné la relation entre cancérogenèse et mutagenèse, les épreuves de mutagenicité relativement rapides et peu coûteuses suscitent beaucoup d'intérêt en tant que moyen de repérer les cancérogènes et/ou les mutagènes dans l'environnement complexe de

Fig. 19 Toxicité (en haut) et mutagenicité (en bas) de la nitrosodiméthylamine (NDMA) pour les cellules V79 de hamster de Chine, en présence (○) ou en l'absence (●) d'un système d'activation microsomique. L'effet mutagène est exprimé sous forme du nombre de mutants résistant à l'aza-8 guanine par 10^5 survivants.



l'homme et de présélectionner les substances à soumettre à un ensemble d'épreuves biologiques plus perfectionnées. Pour la détection de la mutagénicité des substances chimiques, les épreuves en phase gélose à médiation tissulaire peuvent donner des résultats faussement négatifs, lesquels peuvent être dus à la spécificité du mutagène, à la forte réactivité et/ou à la volatilité de la substance ou de ses métabolites ou encore à l'absence des cofacteurs nécessaires pour l'activation ^{1, 2}.

On a comparé quantitativement les effets mutagènes d'une série de *N*-nitrosamines aliphatiques dans un système d'incubation liquide et en gélose semi-solide (Fig. 20). Lorsqu'on a comparé les effets mutagènes des nitrosodiméthyl-, nitrosodiéthyl-, nitroso-di-*n*-propyl, nitroso-di-*n*-butyl- et nitroso-di-*n*-pentylamines sur la souche TA1530 de *S. typhimurium*, en présence d'une fraction de foie de rat, les nitrosodiméthyl- et nitrosodiéthylamines n'ont pas produit de réaction dans le système de gélose molle, alors que les nitroso-di-*n*-pentyl- et nitroso-di-*n*-butylamines n'avaient qu'un pouvoir mutagène marginal dans le système d'incubation en phase liquide. Ces données soulignent la possibilité d'obtenir des résultats faussement négatifs avec certains composés si les deux systèmes ne sont pas employés parallèlement ou en association. Les pouvoirs mutagènes observés dans les deux systèmes (*his*⁺/*his*₀⁺) n'étaient pas identiques ³.

Une autre étude ⁴ a mis en évidence que l'épreuve en phase gélose est plus efficace pour la détection des substances dont le taux de conversion métabolique en mutagènes est faible. Pour le démontrer expérimentalement, on a incorporé des enzymes microsomiques de foie dans une couche de gélose molle et on en a mesuré la viabilité après divers délais de pré-incubation à 37°C. Le fait que la viabilité ait pu être prolongée de plusieurs heures pourrait expliquer pourquoi la nitroso-di-*n*-butyl- et la nitroso-di-*n*-pentylamines n'étaient pas décelables en milieu liquide après 30 minutes d'incubation. En outre, avec des cancérogènes à action directe comme le *N*-acétoxy-acétylamino-2 fluorène, on a montré que la production de colonies mutantes des souches TA100 ou TA98, dans une épreuve en phase gélose, était fortement tributaire des conditions de croissance bactérienne; par exemple, l'adjonction du composé cancérogène pendant la phase de croissance logarithmique augmentait de plusieurs fois l'effet mutagène.

b) *Formation d'agents alcoylants, à médiation de microsomes hépatiques, à partir d'hydrocarbures oléfiniques halogénés* (M. A. Barbin et M^{lle} G. Planche)

La découverte de la cancérogénicité du chlorure de vinyle pour l'homme et l'animal a suscité des études sur les composés oléfiniques apparentés. A l'aide d'une épreuve de mutagénicité sur tissu utilisant la souche TA100 de *S. typhimurium* on a étudié la mutagénicité d'un groupe de composés en tant qu'indicateur sensible de l'interaction de l'ADN. Des boîtes de Pétri contenant des bactéries et des surnageants post-mitochondriaux enrichis ont été exposées à divers mélanges gazeux d'air et du composé à l'épreuve. L'élimination du substrat à différents intervalles de temps *in vacuo* permet de tracer des courbes de mutagénicité en fonction de la dose et du temps lorsqu'on a laissé croître les colonies mutantes avec une nouvelle incubation pendant une durée maximale de 48 heures. La concentration

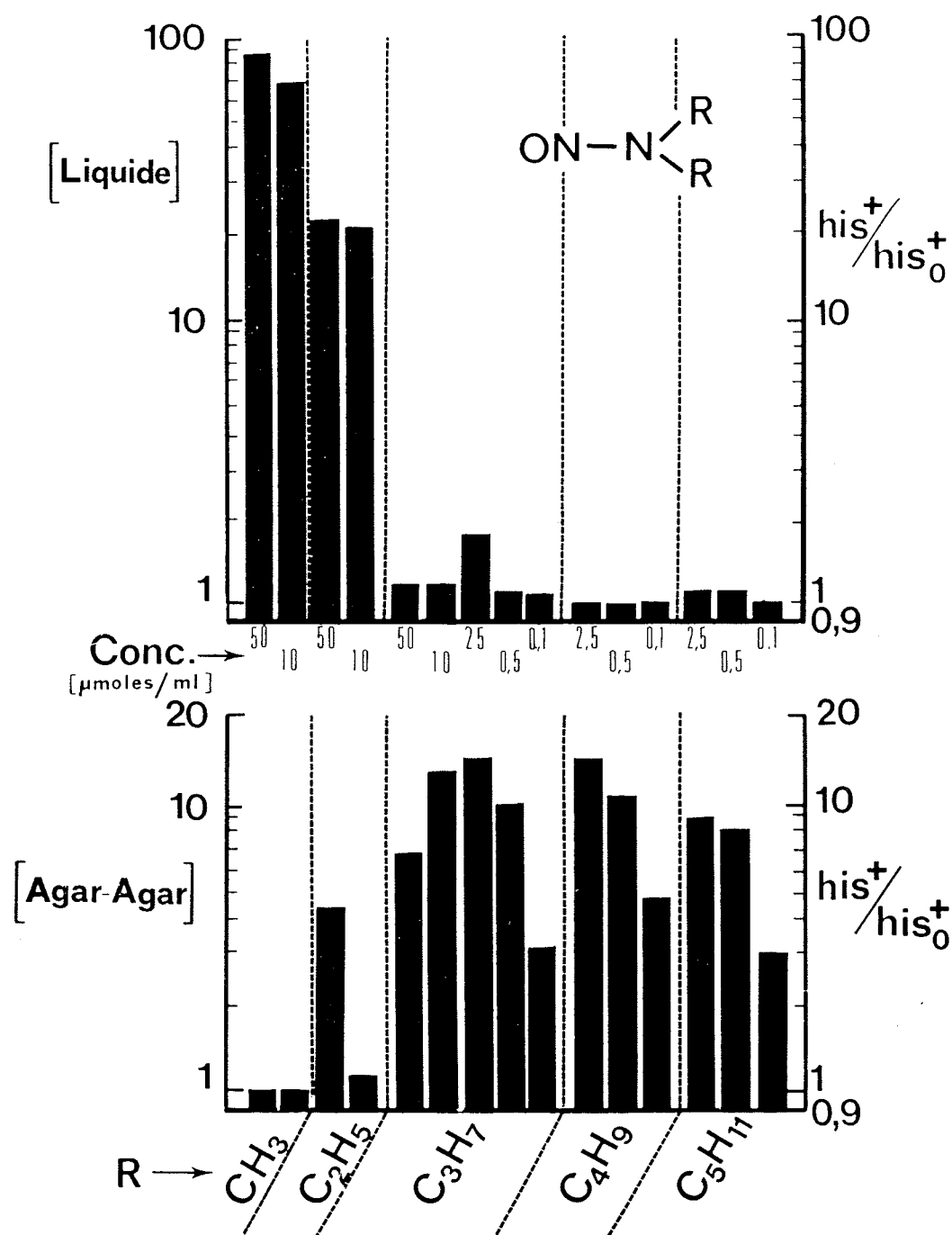
¹ McCann, J. & Ames, B. N. (1976) *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 73, 950-954.

² Bartsch, H. (1976) *Mutation Res.*, 38, 177-190.

³ Bartsch, H., Camus, A. & Malaveille, C. (1976) *Mutation Res.* (sous presse).

⁴ Malaveille, C., Planche, G. & Bartsch, H., soumis pour publication.

Fig. 20 Mutagénicités comparées d'une série de dialcoylamines *N*-nitrosées en suspension liquide (en haut) ou en gélose molle (en bas). Les systèmes d'incubation contenaient une fraction de foies de rats prétraités à la phénobarbitone et une dialcoylamine *N*-nitrosée, $\text{ON-N} = \text{R}_2$, avec le substituant R indiqué au bas de la figure. Les concentrations sont exprimées en $\mu\text{mol/ml}$ de milieu d'incubation ou de gélose molle. La *N*-nitrosodiméthylamine et la *N*-nitrosodiéthylamine ont été dissoutes dans du sérum physiologique et les dérivés *N*-nitrosés des di-*n*-propylamine, di-*n*-butylamine et di-*n*-pentylamine dissous dans le DMSO. On a effectué les incubations simultanément, en milieu liquide et en gélose molle, à l'aide de la même préparation hépatique S-9 et l'on a calculé les pouvoirs mutagènes ($\text{his}^+/\text{his}_0^+$) en divisant le nombre de colonies his^+ révertantes obtenues dans les épreuves par celui mesuré sur un témoin approprié (his_0^+ .)



réelle du composé dans la phase aqueuse est déterminée par chromatographie de partage gaz/liquide.

Les taux de mutation ci-après (valeurs entre parenthèses) sont calculés à partir de la région linéaire des courbes dépendant de la dose et du temps obtenues à l'aide de fractions de foie de souris prétraitées à la phénobarbitone, et ils représentent le nombre de révertants Hist par μ mol de substrat par heure d'incubation et par boîte de Petri: acétate de vinyle, fluorure de vinylidène ou trichloro-éthylène (0); chlorure de vinyle (5,6); chlorure de vinylidène (14,6); bromure de vinyle (25,9); chloro-2 butadiène (51,2); chloro-1 butadiène (157,5); et dichloro-3,4 butène-1 (490). Le dichloro-1,4 butène-2 et le tétrachloro-éthylène ont été testés par l'épreuve classique en phase gélose en raison de leur haut point d'ébullition. L'effet mutagène du dichloro-1,4 butène-2, exprimé en tant que nombre de revertants $\text{His}^+/\mu\text{mol}$ de composé par boîte de Pétri était de 840; dans ces conditions expérimentales le tétrachloro-éthylène n'était pas mutagène ¹.

On a mis en évidence la formation enzymatique d'agents alcoylants à partir du chlorure de vinyle, du bromure de vinyle et du chloro-2 butadiène ¹, au moyen de techniques précédemment décrites qui utilisent la (nitro-4 benzyl)-4 pyridine dans l'éthylène-glycol ².

- c) *Métabolisme des cancérogènes par l'intermédiaire d'échantillons biopsiques de tissus humains* (Dr N. Sabadie, M^{lle} A. M. Camus et M^{me} G. Brun, avec le concours des chercheurs ci-après: Dr M. Boiocchi, et Dr G. Della Porta, Institut national pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Milan, Italie; Dr H. B. Richter-Reichhelm, Dr J. Hilfrich et Professeur U. Mohr, Ecole de Médecine, Hanovre, République fédérale d'Allemagne; Dr E. Matos et Dr E. de Lustig, Institut d'Onco-logie Angel H. Roffo, Université de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentine)

Si l'on veut établir de meilleurs critères expérimentaux d'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques, il est nécessaire d'entreprendre davantage d'expériences sur des tissus ou liquides humains; aussi un réseau de collecte d'échantillons biopsiques de tissus humains a-t-il été mis en place avec l'aide des instituts nationaux de recherches énumérés ci-dessus. On a mesuré les aptitudes de ces échantillons à convertir des cancérogènes en métabolites électrophiles mutagènes pour *S. typhimurium*, dans les fractions S-9 d'homogénats de ces échantillons, et on les a comparées aux résultats obtenus avec des tissus de souris ou de rat.

Les tableaux 20 et 21 résument les aptitudes relatives d'échantillons biopsiques humains à convertir des hydrocarbures halogénés ou des *N*-nitrosamines en produits intermédiaires mutagènes. Les résultats y sont exprimés sous forme d'un pourcentage d'un témoin animal approprié; les échantillons d'individus humains sont représentés par des lettres différentes. Les échantillons A, B, C et D (tableau 20) de foie humain, organe cible où le chlorure de vinyle provoque un cancer, pouvaient convertir ce cancérogène en produits intermédiaires électrophiles et mutagènes. De même, les échantillons de foie humain transformaient le bromure de vinyle, le chlorure de vinylidène, le chloro-2 butadiène-1,3 et le dichloro-1,4 butène-2 en mutagènes, avec une activité généralement plus faible que le foie de souris.

¹ Bartsch, H., Malaveille, C., Barbin, A., Planche, G. & Montesano, R. (1976) *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.*, 17, 17.

² Barbin, A., Brésil, H., Croisy, A., Jacquignon, P., Malaveille, C., Montesano, R. & Bartsch, H. (1975) *Biochem. biophys. Res. Commun.*, 67, 596-603.

Tableau 20. Mutagénicités relatives catalysées par des tissus humains et animaux

Composé	Fraction organique	% d'activité	
		Homme	Animal
Chlorure de vinyle	Foie	A 170 ^a B 70 C 64 D 46	Souris (100)
Bromure de vinyle	Foie	Z 32 Y 39 X 22	Souris (100)
Chlorure de vinylidène	Foie	Z 18 Y 15 X 10	Souris (100)
Chloro-2 butadiène-1,3	Foie	K 22 Z 0 Y 0 X 0	Souris (100)
	Poumon	L, M N, O, P (0)	Souris (0)
Dichloro-1,4 butène-2	Foie	Z 83 ^b Y 37 X 17	Souris (100)

^a Mutagenicity assay: Bartsch, H., Malaveille, J. & Montesano, R. (1975) *Int. J. Cancer*, **15**, 429-437.

^b Plate incorporation assay: Ames, B. N., Durston, W. E., Yamasaki, E. & Lee, F. D. (1973) *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, **70**, 2281-2285.

Tableau 21. Mutagénicités relatives catalysées par des tissus humains et animaux

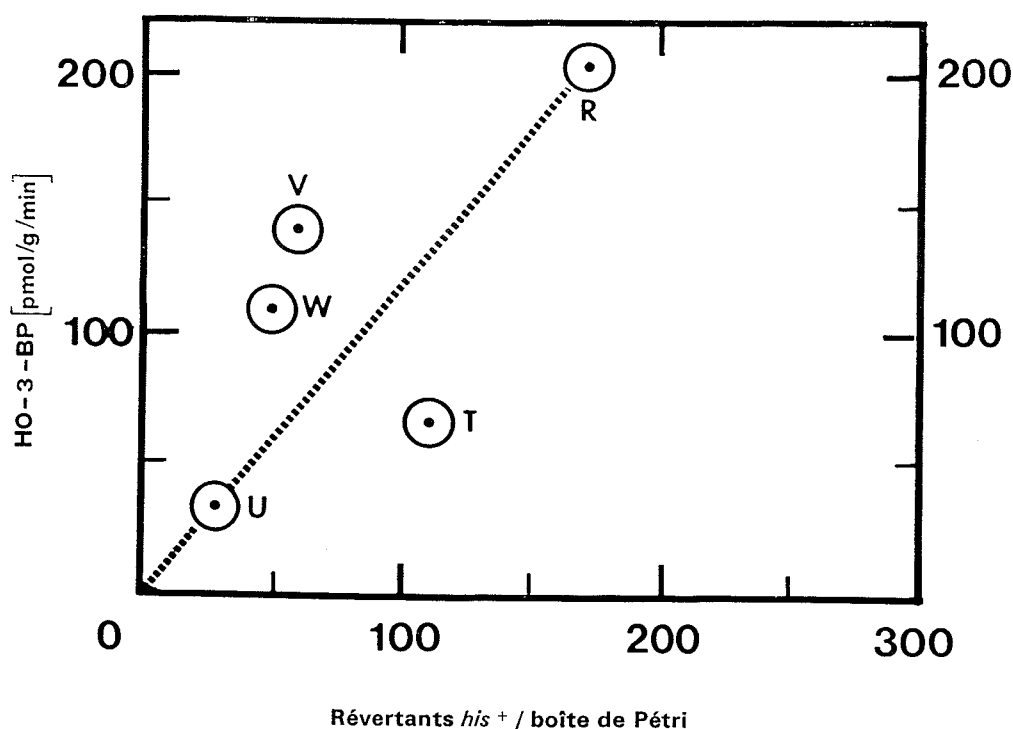
Composé	Fraction organique	% d'activité	
		Homme	Animal
N-nitrosomorpholine	Foie	A 84 ^a B 47 C 37 D 28	Rat (100)
	Poumon	E, F (0) G, H	Rat (0)
N-nitrosopyrrolidine	Foie	Z 117 Y 91 X 54	Rat (100)
N-nitrosopipéridine	Foie	Z 216 Y 189 X 86	Rat (100)
N-nitroso N'-méthylpipérazine	Foie	Z 3180 Y 1800 X 370	Rat (100)

^a Mutagenicity assay: Ames, B. N., Durston, W. E., Yamasaki, E. & Lee, F. D. (1973) *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, **70**, 2281-2285.

On sait que plusieurs *N*-nitrosamines, dont quelques-unes sont énumérées au tableau 21, sont cancérigènes pour diverses espèces animales, et l'homme est exposé à certaines d'entre elles ^{1, 2}. Bien qu'aucune enquête épidémiologique ou étude de cas particulier n'ait encore montré qu'elles provoquent des cancers humains, le risque biologique que ces composés peuvent comporter pour l'homme est souligné par le fait que les échantillons A, B, C et D de quatre foies humains ont pu convertir la *N*-nitrosomorpholine en produits intermédiaires mutagènes. En moyenne, l'activité enzymatique se rapprochait surtout de celle du foie de rat, pour lequel la *N*-nitrosomorpholine est un puissant cancérigène. D'autres nitrosamines hétérocycliques, comme la *N*-nitrosopyrrolidine et la *N*-nitrosopipéridine, qui sont hépatocancérigènes chez le rat, ont été aussi activées par des fractions de foie humain; les activités de conversion manifestées par les échantillons X, Y et Z variaient de 50 à 200 % de celle de la fraction de foie de rat, qui est donnée comme valeur 100 (tableau 21). La *N*-nitroso-*N*'-méthylpipérazine, qui induit des tumeurs de la cavité nasale chez le rat, était le mutagène le moins actif dans cette série. Les échantillons de foie humain X, Y et Z étaient trois à trente fois plus actifs que le foie de rat.

Afin d'examiner l'hypothèse selon laquelle une variabilité de l'activation et de la détoxification métaboliques des cancérigènes dans la population humaine pourrait expliquer la plus grande sensibilité de quelques individus à certains cancérigènes (Fig. 21), on a mesuré les aptitudes enzymatiques de plusieurs échantillons biopsiques de foie humain à convertir le chlorure de vinyle en mutagènes électrophiles, et on les a comparées à leurs

Fig. 21 Comparaison entre les capacités enzymatiques d'échantillons biopsiques de foie humain (R, T, U, V, W) à convertir le chlorure de vinyle en mutagènes électrophiles (exprimées en nombre de colonies révertantes *his*⁺/boîte de Pétri) et leurs capacités à hydroxyler le benzo[*a*]pyrène à la position 3 [activité d'aryl hydrocarbure hydroxylase (AHH)].



¹ Montesano, R. & Bartsch, H. (1976) *Mutation Res.*, **32**, 179-228.

² Magee, P. N., Montesano, R. & Preussmann, R. (1976) Dans: Searle, C. E., éd., *Chemical Carcinogens*, ACS Monogr. (sous presse).

aptitudes à hydroxyler le benzo[*a*]pyrène à la position 3 [activité d'aryl hydrocarbure hydroxylase (AHH)]¹. Les activités sont exprimées sous forme de pmol d'hydroxy-3 benzo[*a*]pyrène formée par minute, par gramme de tissu frais (ordonnée) et de nombre de colonies histidine-révertantes de la souche TA1530 de *S. typhimurium* après 4 heures d'exposition au chlorure de vinyle monomère (20%) dans l'air, par 38 mg de tissu frais et par boîte de Pétri² (abscisse). Les différentes biopsies de foie sont représentées par des lettres. Les mutations spontanées ont été soustraites et les valeurs tirées des courbes de réponse linéaires dépendant de la dose et du temps. Même le nombre limité d'échantillons permet de déduire une corrélation positive entre les deux activités enzymatiques; une corrélation absolue entre le taux de métabolisme du benzo[*a*]pyrène et le taux de formation de mutagènes du chlorure de vinyle chez différents individus conduirait à penser que les deux cancérrogènes sont métabolisés par un ou plusieurs systèmes enzymatiques soumis à un contrôle régulateur analogue. Ces données confirment l'hypothèse selon laquelle, dans le foie humain, l'hydroxylase microsomique de fonction mixte active le chlorure de vinyle en produits réagissants électrophiles et mutagènes. Les aptitudes enzymatiques des différents échantillons à hydroxyler le benzo[*a*]pyrène ou à convertir le chlorure de vinyle en mutagènes variaient dans le rapport de un à dix.

- d) *Activité biologique des métabolites du chlorure de vinyle* (D^r H. Bartsch, avec le concours du Professeur N. Loprieno, Laboratoire CNR de Mutagenèse et de Différenciation, Pise, Italie, du D^r H. Stich, Centre de Recherche sur le Cancer, Université de Colombie britannique, Vancouver, Canada et du D^r F. Zajdela, Institut du Radium, Faculté des Sciences, Orsay, France)

On a cherché à déterminer l'activité génétique du chloro-2-éthanol et du chloro-2 acétaldéhyde — deux métabolites possibles du chlorure de vinyle et de l'oxyde de chloro-éthylène, produit intermédiaire métabolique caractérisé *in vitro* — dans les levures *S. pombe* et *S. cerevisiae*.

L'oxyde de chloro-éthylène s'est révélé être la substance la plus efficace pour induire des mutations « forward » dans *S. pombe* et des conversions géniques dans *S. cerevisiae*, multipliant par 340 et 350, respectivement, les fréquences de mutation et de conversion observées dans les témoins. En présence comme en l'absence de microsomes hépatiques de souris, le chloro-2 acétaldéhyde n'a manifesté qu'une faible activité génétique, et le chloro-2 éthanol était totalement inactif dans les deux souches de levures. Contrairement au chlorure de vinyle, le chloro-2 acétaldéhyde n'a pas induit de mutations « forward » dans *S. pombe* lors de l'épreuve à médiation de l'hôte chez la souris. Ces résultats renforcent considérablement l'hypothèse selon laquelle l'oxyde de chloro-éthylène serait l'un des principaux agents mutagènes formés à partir du chlorure de vinyle en présence d'enzymes hépatiques de souris³.

On a également recherché l'aptitude de l'oxyde de chloro-éthylène, du chloro-2 acétaldéhyde et du chloro-2 éthanol à induire la synthèse restauratrice de l'ADN dans des fibroblastes humains en culture⁴. L'oxyde de chloro-éthylène s'est avéré le composé le plus

¹ Nebert, D. W. & Gelboin, H. V. (1968) *J. biol. Chem.*, **243**, 6242–6249.

² Bartsch, H., Malaveille, C. & Montesano, R. (1975) *Int. J. Cancer*, **15**, 429–437.

³ Loprieno, N., Barale, R., Barnoncelli, S., Bartsch, H., Bronzetti, G., Cammellini, A., Coris, C., Frezza, D., Nieri, R., Leporini, C., Rosellini, D. & Rossi, A. M. (1976) *Cancer Res.* (sous presse).

⁴ San, R. H. C. & Stich, H. F. (1975) *Int. J. Cancer*, **16**, 284–291.

actif dans ce système; le chloro-2 acétaldéhyde était toxique mais il ne provoquait pas d'incorporation non répliquative décelable de ^3H -TdR. Des expériences de transformation *in vitro* à l'aide d'oxyde de chloro-éthylène sont en cours avec des cellules 10T $\frac{1}{2}$.

- e) *Activation métabolique des cancérrogènes* (M^{lle} A. M. Camus et M^{me} G. Brun avec le concours du D^r P. L. Grover et du D^r P. Sims, Chester Beatty Research Institute, Royal Cancer Hospital, Londres, ainsi que du D^r G. Kolar et du D^r M. Wiessler, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne)

On s'emploie à mesurer *in vitro* les activités biologiques des métabolites de synthèse, présumés ou identifiés, de plusieurs cancérrogènes, comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques, divers diméthyl-3,3 phényl-1 triazènes et les *N*-nitrosodialcoylamines, en vue d'élucider les mécanismes de l'activation métabolique *in vivo*.

- f) *Autres épreuves de mutagénicité*

Laboratoire de Biophysique et de Radiobiologie, Université libre, Bruxelles

Directeurs des recherches: D^r M. Radman et Professeur M. Errera

On a déterminé le rôle de l'incorporation fautive des nucléotides non complémentaires dans des modèles définis, intacts ou modifiés par un mutagène, à l'aide d'un système procaryotique. L'emploi éventuel d'un système eucaryotique est à l'étude. On recherchera les capacités d'extraits de cellules mammaliennes, traitées aux cancérrogènes chimiques ou aux rayons X, à favoriser l'incorporation fautive des oxyribonucléotides dans les polynucléotides, et des modèles seront élaborés afin de purifier et de caractériser ces polymérases sujettes aux erreurs.

3.4 *Formation de chercheurs aux épreuves de mutagénicité*

Le D^r M. Shariaty, du Département de Recherche cancérologique, Université de Téhéran, s'est familiarisé pendant trois mois avec le système d'épreuve de mutagénicité *Salmonella*/microsome. Des échantillons de pain, de thé et de blé provenant du district de Gonbad, région iranienne qui accuse une forte incidence de cancer œsophagien, ont été ensuite testés à l'aide de cette technique. Le matériel a été extrait avec différents solvants aqueux et non aqueux, en collaboration avec M. E. Walker et M. M. Castegnaro, du service des Cancérrogènes de l'Environnement, et les résidus ont été soumis à l'épreuve courante de mutagénicité *Salmonella*/microsome. Hormis un effet mutagène marginal dans le thé, les extraits n'ont pas présenté d'activité significative.

Un bref cours de formation au système d'épreuve de mutagénicité *Salmonella*/microsome a réuni, en janvier 1975, 20 participants venus de quatre pays. Les principes théoriques et les limites de ce test ont été examinés comparativement à d'autres épreuves de brève durée. On a organisé des travaux pratiques et les références bibliographiques pertinentes ont été données aux participants.

3.5 *Conférence-atelier sur les épreuves de détection rapide en cancérogenèse chimique et dans les activités connexes*

Le compte rendu de la conférence-atelier, organisée conjointement par le CIRC et la Commission des Communautés européennes et tenue à Bruxelles du 9 au 12 juin 1975,

est paru en avril 1976 ¹. Il contient 34 communications sur le métabolisme des cancérrogènes, la cancérogenèse *in vitro*, la mutagenèse et le contrôle de la réparation de l'ADN en tant que fonction des altérations génétiques chimio-induites. Le vaste programme en cours d'exécution aux Etats-Unis d'Amérique, au Japon et aux Pays-Bas, et qui vise à comparer les données de mutagénicité, les épreuves de longue durée *in vivo* et la transformation *in vitro*, y est également passé en revue.

4. CANCÉROGENÈSE TRANSPLACENTAIRE

4.1 Etudes expérimentales

Une analyse des études sur les effets de l'administration prénatale de cancérrogènes chimiques a montré que 39 substances au moins provoquaient des tumeurs chez les descendants des mères exposées durant la période de gestation ².

A l'appui des résultats obtenus avec la nitrosométhylurée, on a montré que l'administration de nitroso-éthylurée à des rattes BD gravides occasionnait une fréquence tumorale élevée dans la génération F₁ et augmentait le risque de cancer dans les générations suivantes ³.

Ecole de Médecine, Hanovre, République fédérale d'Allemagne

Directeur des recherches: Professeur U. Mohr

Une étude des effets sur les descendants de l'administration de diméthyl-7,12 benzanthrène à des souris noires gravides C-57 est en cours. Elle s'étendra sur trois générations successives non traitées et le plan expérimental prévoit le croisement des souris de la première génération avec les descendants de témoins non traités.

Centre de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou

Directeur des recherches: Dr V. S. Turusov

Une étude a été entreprise sur la persistance du risque de cancer chez les descendants d'animaux exposés à un cancérogène durant la vie intra-utérine.

4.2 Evénements prénatals et cancer des enfants

Sous la direction du Dr N. Muñoz (Programme interdisciplinaire et Liaisons internationales, voir page 125), et avec le concours du service d'Epidémiologie et de Biostatistique (Dr N. Day), un programme pluridisciplinaire étudie l'influence éventuelle des événements prénatals sur le risque de cancer chez les descendants. Le rôle des événements prénatals dans les cancers congénitaux (c'est-à-dire observés à la naissance ou moins de 28 jours plus tard) fait l'objet d'une attention toute particulière.

Le Centre continue de patronner un registre du cancer dans la région de Lombardie, Italie (Dr F. Berrino, Institut national pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Milan, Italie), où l'on s'attache spécialement à déterminer les cancérrogènes professionnels et les événements susceptibles d'être liés au cancer des enfants.

¹ Montesano, R., Bartsch, H. & Tomatis, L., éd. (1976) *Screening Tests in Chemical Carcinogenesis*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 12).

² Tomatis, L. (1976) *Nat. Cancer Inst. Monogr.* (sous presse).

³ Tomatis, L., Ponomarev, V. & Turusov, V. (1976) *Int. J. Cancer* (sous presse).

5. SERVICE DE LA FORMATION A LA RECHERCHE ET DES LIAISONS EXTÉRIEURES

Dr W. DAVIS (Chef du service)

1. INTRODUCTION

L'exécution du programme de bourses d'études s'est poursuivie avec un budget légèrement supérieur à celui des deux années précédentes, et trois cours ont été organisés. La série des *Publications scientifiques du CIRC* s'est enrichie de deux nouveaux ouvrages.

2. COMITÉ DE SÉLECTION DES BOURSIERS

Le Comité de Sélection des Boursiers s'est réuni en avril 1976 pour examiner les candidatures aux bourses ainsi que certains principes généraux. Quelques modifications ont été apportées à la réglementation des bourses. Sans méconnaître le fait qu'interviewer tous les candidats suscite des difficultés matérielles et a des incidences financières, le Comité a dans l'ensemble estimé que ces entrevues revêtent une importance capitale pour l'évaluation. Interviewer un candidat par téléphone serait peut-être admissible si la conversation se déroulait dans la langue maternelle de l'intéressé, mais cette formule ne saurait généralement remplacer la « visite sur place ». Le Comité a reconnu la nécessité de continuer à interviewer le plus grand nombre possible de candidats, et il a décidé qu'il faut au moins interviewer tous les postulants dont la candidature est de haute qualité, quel que soit leur domaine d'étude, ou se situe dans les domaines prioritaires de l'épidémiologie et de la cancérogenèse environnementale. Afin que le Comité dispose de plus de temps pour toutes ces interviews, la date limite de dépôt des candidatures a été reportée au 31 janvier.

Le Comité comprenait les personnalités suivantes:

- Professeur M. Bagshaw, Department of Radiobiology, Stanford University, Stanford, Calif., Etats-Unis d'Amérique (*Radiobiologie*) — Président de la Commission des Bourses d'Etudes et des Echanges de Personnel de l'UICC.
- Professeur C. Heidelberger, McArdle Laboratory for Cancer Research, University of Wisconsin, Madison, Wisc., Etats-Unis d'Amérique (*Cancérogenèse chimique*)
- Professeur N. P. Napalkov, Directeur de l'Institut de Recherches oncologiques N. N. Petrov, Leningrad, URSS (*Cancérogenèse chimique*)
- Professeur N. F. Stanley, Department of Microbiology, University of Western Australia, Perth, Australie (*Microbiologie*)
- Professeur H. Sugano, Directeur de l'Institut du Cancer (Fondation japonaise pour la Recherche sur le Cancer), Tokyo, Japon (*Pathologie expérimentale*)

3. BOURSES DE FORMATION A LA RECHERCHE

Sur les 77 candidatures examinées par le Comité, 13 ont fait l'objet d'une recommandation pour l'attribution d'une bourse. Comme les deux années précédentes, la priorité a été donnée aux demandes dans les domaines de l'épidémiologie et des cancérogènes de l'environnement. La répartition des boursiers par discipline est indiquée au tableau 22.

Tableau 22. Répartition des bourses par discipline scientifique, 1976

Bourses de formation à la recherche		Bourse de voyage	
Biochimie	2	Biochimie	1
Biologie cellulaire	1	Biologie moléculaire	1
Biologie moléculaire	1	Immunologie/virologie	1
Cancérogenèse expérimentale	1		
Epidémiologie	3		
Génétique	1		
Immunologie	1		
Virologie	3		

4. BOURSES DE VOYAGE

Le Centre a reçu 39 demandes de bourses de voyage en 1976, mais les fonds disponibles ont permis de n'en satisfaire que trois. Etant donné la très faible proportion de candidats retenus, le Comité a estimé que maintenir le programme de bourses de voyage ne se justifiait plus; aussi en a-t-il suspendu l'exécution jusqu'à ce que de nouveaux crédits permettent d'attribuer des bourses à au moins un candidat sur six.

5. BOURSES CORVISSIANO

Grâce au legs d'un million de francs français « à consacrer à la recherche sur le cancer en France » et qu'il a reçu de M. P. Corvissiano, le Centre a pu mettre sur pied un nouveau programme de bourses: des chercheurs d'instituts nationaux du monde entier pourront ainsi faire bénéficier de leurs compétences particulières la recherche cancérologique française et internationale en venant travailler dans les laboratoires du CIRC.

Le Dr T. Yokota, de Fukushima, Japon, premier boursier Corvissiano, est arrivé à Lyon en janvier 1976 pour un séjour de 12 mois qu'il consacrera à des travaux sur l'immunologie du cancer.

6. COURS SPÉCIALISÉS

6.1 Immunovirologie du cancer

Le premier cours d'immunovirologie donné à Lyon en 1974 ayant connu un grand succès, on a organisé un deuxième cours sur le même sujet du 10 au 22 mai 1976. Le Professeur N. F. Stanley, Université d'Australie-Occidentale, a, de nouveau, assuré la coordi-

nation de cette activité. Les personnalités ci-après lui ont notamment apporté leur concours: Professeur A. S. Evans (Yale University School of Medicine, New Haven, Conn., Etats-Unis d'Amérique), Professeur C. A. Mims (Guy's Hospital Medical School, Londres), Professeur N. A. Mitchison (University College, Londres), Dr J.-P. Revillard (Hôpital Edouard-Herriot, Lyon), Dr D. V. Ablashi (National Cancer Institute, Etats-Unis d'Amérique) et Dr Natalie Teich (Imperial Cancer Research Fund Laboratories, Londres), ainsi que divers membres du personnel du Centre. Plusieurs conférences spécialisées ont été faites par d'autres chercheurs invités.

Les séances ont eu lieu pour moitié dans les locaux du Centre et pour moitié à l'Hôtel Beaulieu, Charbonnières-les-Bains, France. Avec la généreuse collaboration du Professeur J. Traeger, on a pu à nouveau organiser certains travaux pratiques dans les laboratoires du service de néphrologie de l'Hôpital Edouard-Herriot, Lyon. Le manuel de techniques préparé pour le cours de 1974 a été mis à jour et amélioré, avec le concours de membres du personnel du Centre et d'éminents chercheurs du monde entier. Le Dr J.-P. Lamelin et le Dr G. Lenoir, du service des Cancérogènes biologiques, en ont assuré l'édition; le Dr J.-P. Revillard et ses collègues de l'Hôpital Edouard-Herriot, Lyon, ont aussi apporté d'importantes contributions à cet ouvrage.

Vingt-six étudiants venus de 17 pays ont participé à ce cours.

6.2 *Epidémiologie du cancer*

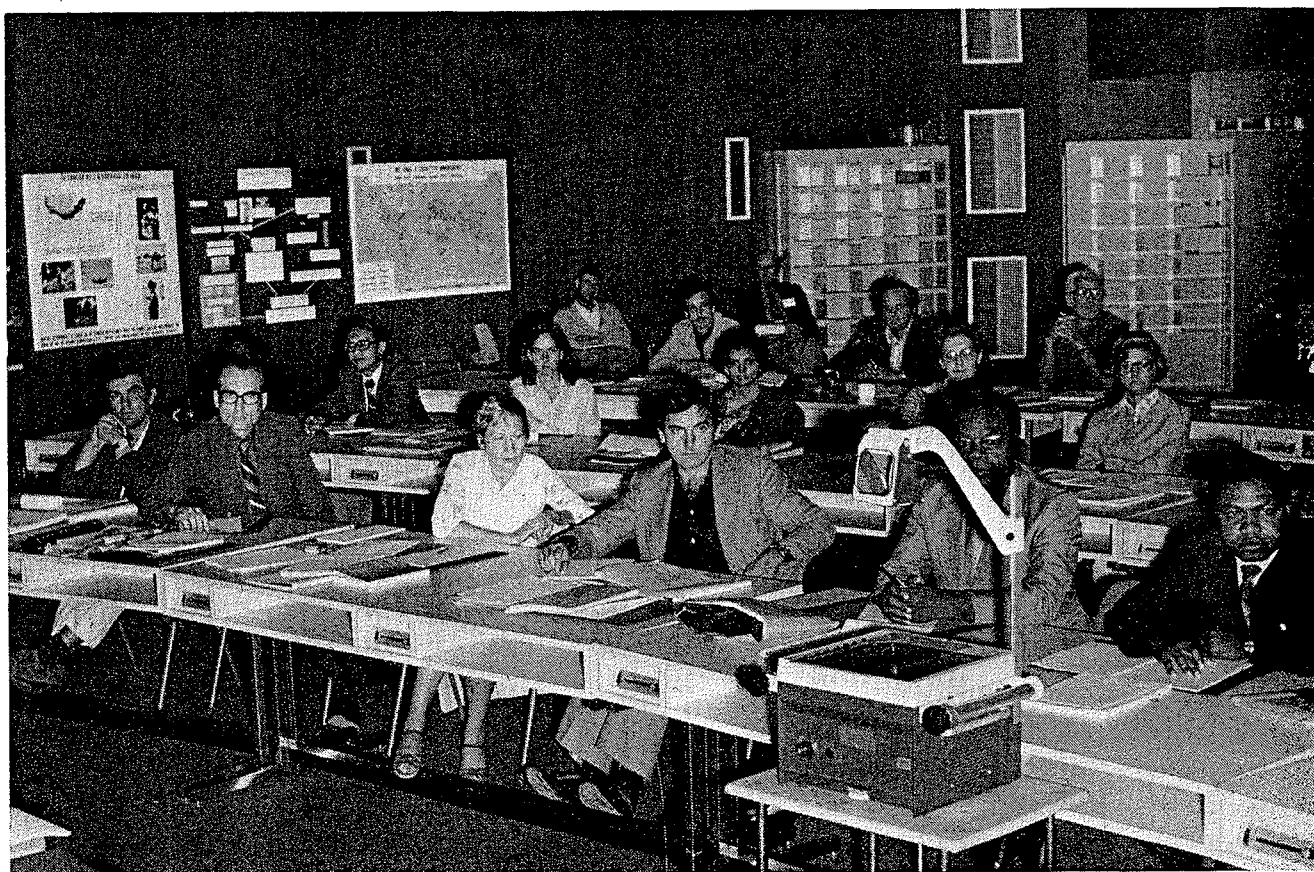
Un cours sur l'épidémiologie du cancer sera donné au Centre du 30 août au 10 septembre 1976, sous la direction du Professeur P. Cole (Department of Epidemiology, Harvard University, Cambridge, Mass., Etats-Unis d'Amérique). Au nombre des autres conférenciers invités figurent le Professeur E. D. Acheson (University of Southampton, Royaume-Uni) et le Professeur D. D. Reid (London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres).

Avec le concours de la Division nationale du Cancer du Brésil (Directeur, Dr H. Torloni), le Centre organise un cours sur l'épidémiologie du cancer à Brasilia, du 29 novembre au 4 décembre 1976. Le Dr Pelayo Correa (Louisiana State University Medical Center, New Orleans, La., Etats-Unis d'Amérique) en sera le coordinateur.

7. PUBLICATIONS

Deux autres ouvrages sont parus dans la série des *Publications scientifiques du CIRC* — *Oncogenesis and Herpesviruses II* et *Screening Tests in Chemical Carcinogenesis*. Cinq autres sont en cours d'impression: *Environmental Pollution and Carcinogenic Risks* (publié conjointement avec l'Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, France); *Pathology of Tumours in Laboratory Animals*, volume I, *The Rat*, partie 2; *Environmental N-Nitroso-Compounds — Analysis and Formation*; *Cancer Incidence in Five Continents*, volume III; et *Air Pollution and Cancer in Man*. Enfin, dans la série *Pathology of Tumours in Laboratory Animals*, le volume II, *The Mouse* et le volume III, *The Hamster*, sont en préparation. Le tableau 23 donne la liste des publications scientifiques du CIRC.

Fig. 22 Quelques-uns des participants au cours sur l'épidémiologie du cancer (photographie aimablement communiquée par Mme Y. Becam, Lyon).



On trouvera au tableau 24 les chiffres mis à jour relatifs à la distribution des publications scientifiques et des monographies.

8. SYMPOSIUMS

En collaboration avec l'Institut national français de la Santé et de la Recherche médicale, le Centre a organisé dans ses locaux, du 3 au 5 novembre 1975, un symposium sur la pollution de l'environnement et les risques cancérogènes qui a connu un grand succès. Madame Simone Veil, Ministre français de la Santé, a honoré le CIRC de sa présence et présidé la cérémonie d'ouverture. Elle a ensuite visité les laboratoires du Centre et s'est entretenue avec divers membres du personnel.

Ce symposium a réuni des représentants du monde universitaire, des autorités gouvernementales, de l'industrie et des syndicats, qui tous s'occupent du risque cancérogène résultant de la pollution de l'environnement. De l'avis général des participants, la conférence a bien atteint son but: permettre aux représentants de l'industrie et des syndicats de mieux comprendre les possibilités et les difficultés des scientifiques, et aux scientifiques de mieux comprendre ce que les industriels et les syndicats attendent d'eux.

Tableau 23. Liste des *Publications scientifiques du CIRC*

N°	Titre	Année de parution
1	<i>Liver Cancer</i>	1971
2	<i>Oncogenesis and Herpesviruses</i>	1972
3	<i>N-Nitroso Compounds — Analysis and Formation</i>	1972
4	<i>Transplacental Carcinogenesis</i>	1973
5	<i>Pathology of Tumours in Laboratory Animals. Vol. I: The Rat, Part 1</i>	1973
6	<i>Pathology of Tumours in Laboratory Animals. Vol. I: The Rat, Part 2</i>	1976 ^a
7	<i>Host Environment Interactions in the Etiology of Cancer in Man</i>	1973
8	<i>Biological Effects of Asbestos</i>	1973
9	<i>N-Nitroso Compounds in the Environment</i>	1974
10	<i>Chemical Carcinogenesis Essays</i>	1974
11	<i>Oncogenesis and Herpesviruses II, Parts 1 and 2.</i>	1975
12	<i>Screening Tests in Chemical Carcinogenesis</i>	1976
13	<i>Environmental Pollution and Carcinogenic Risks</i>	1976 ^{a, c}
14	<i>Environmental N-Nitroso Compounds — Analysis and Formation</i>	1976 ^a
15	<i>Cancer Incidence in Five Continents, Vol. III</i>	1976 ^a
16	<i>Air Pollution and Cancer in Man</i>	1976 ^a
	<i>Methods of Cancer Registration</i>	1976 ^b
	<i>Pathology of Tumours in Laboratory Animals. Vol. II: The Mouse</i>	1977 ^b
	<i>Pathology of Tumours in Laboratory Animals. Vol. III: The Hamster</i>	1977 ^b

^a Sous presse.^b En préparation.^c Ouvrage publié conjointement avec l'Institut national français de la Santé et de la Recherche médicale.Tableau 24. Diffusion des *Publications scientifiques du CIRC* et des *Monographies sur l'évaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques*

	Diffusion officielle	Ventes
Publication scientifique		
N° 1	657	786
2	762	1 327
3	912	781
4	888	753
5	977	916
6 *	—	—
7	973	600
8	961	805
9	917	748
10	950	825
11 — Partie 1	1 019	620
11 — Partie 2	1 018	620
12	880	494
Série de monographies		
Vol. 1	2 597	1 931
2	1 735	1 659
3	1 777	1 608
4	1 589	1 414
5	1 744	1 325
6	1 576	1 310
7	1 851	1 189
8	1 752	956
9	1 780	924
10	1 657	797
11	1 690	504

* Non encore publiée.

9. COMITÉ DE COORDINATION DES RECHERCHES SUR LES TUMEURS HUMAINES

La préparation du Septième Symposium sur la Caractérisation biologique des Tumeurs humaines, qui se tiendra à Budapest du 13 au 15 avril 1977, est déjà bien avancée. Au programme du symposium figurent des réunions de groupes d'étude et des discussions sur la base moléculaire de la cancérogenèse virale et chimique, la chimiothérapie des tumeurs solides et le cancer du sein.

6. SERVICE DU PROGRAMME INTERDISCIPLINAIRE ET DES LIAISONS INTERNATIONALES

Dr C. A. LINSELL (Chef du service)

1. INTRODUCTION

Outre les liaisons extérieures maintenues avec les services de l'OMS qui s'occupent du cancer, tant au Siège à Genève que dans les Bureaux régionaux, des relations officielles ont été établies avec la Banque mondiale et l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO). La Division de la Politique alimentaire et de la Nutrition de la FAO a exprimé le désir de maintenir des liaisons très étroites avec le Centre, car évaluer la cancérogénicité de substances entrant dans l'alimentation des populations rurales de pays en voie de développement présente pour cette organisation un intérêt capital.

Le Dr Linsell et le Dr Griciute se sont rendus au Bureau régional de l'OMS pour la Méditerranée orientale aux fins de consultations sur des études collectives concernant la bilharziose. Le Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, à Copenhague, a accueilli la réunion annuelle de l'équipe interdisciplinaire de l'OMS en matière de cancer. Le Directeur et le Dr Linsell ont assisté à la conférence sur l'élaboration d'un système d'information pour la coordination des recherches sur le cancer, tenue à Moscou en décembre 1975 et suivie d'un symposium, à l'Institut international pour l'Analyse des Systèmes appliqués, Laxenburg, Autriche, où l'élément cancérologique du programme médical de l'Institut a été examiné.

Les liaisons ont été maintenues et la coordination des programmes poursuivie avec l'Union internationale contre le Cancer (UICC), et l'on a établi un programme de recherches interdisciplinaires sur le cancer du foie.

2. IMMUNOLOGIE

2.1 *Standardisation de l'alpha-fœtoprotéine* (Dr P. Sizaret)

Le Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique a accepté l'échantillon d'alpha-fœtoprotéine (AFP) préparé au Centre comme étalon international, et le CIRC assume la responsabilité de sa distribution aux laboratoires nationaux. L'AFP est un marqueur pour le diagnostic prénatal des anomalies du tube neural et pour le cancer hépatocellulaire. Une étude collective a confirmé que l'étalon du Centre convient bien pour le dosage de l'AFP dans le liquide amniotique ou le sérum des mères dont les enfants sont exposés au risque de telles malformations congénitales.

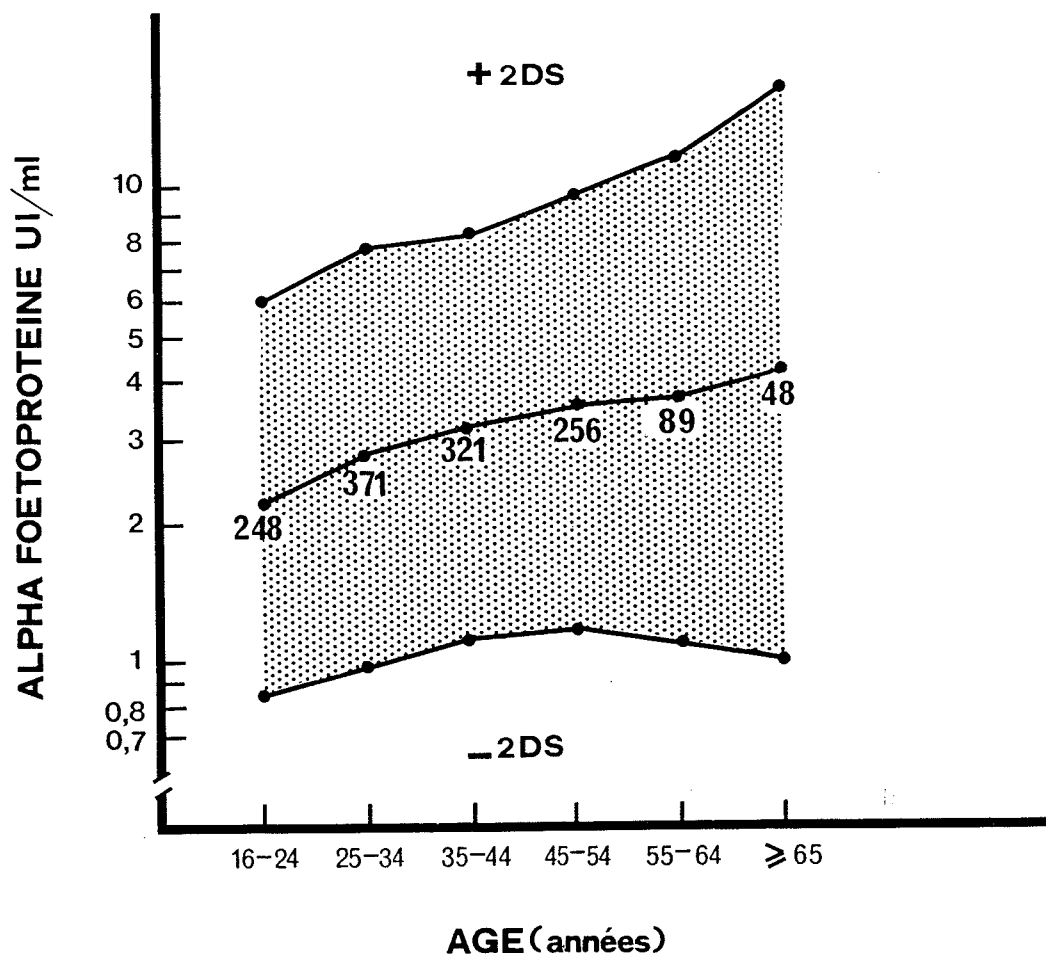
2.2 Etudes à l'aide de la concanavoline-A sur des variants d'alpha-fœtoprotéine (M^{lle} C. Dambuyant)

Ce programme a maintenant pris fin: on a montré que les diverses fractions du complexe sépharose 4B/concanavoline-A sont immunologiquement identiques ¹.

2.3 Taux d'alpha-fœtoprotéine chez les sujets normaux (D^r A. Tuyns et M^{lle} N. Martel)

Par de nombreux dosages dans des groupes témoins, on a déterminé les taux moyens d'alpha-fœtoprotéine de sujets masculins normaux âgés de plus de 15 ans. Il est apparu que ces taux augmentaient avec l'âge ². La standardisation des limites normales en unités internationales devrait faciliter l'évaluation des études comparatives sur l'AFP (Fig. 23).

Fig. 23 Taux moyens d'alpha-foetoprotéine chez 1 333 sujets masculins, par groupe d'âge (± 2 écarts-types).



¹ Dambuyant, C. (1976) Thèse, Université Claude Bernard, Lyon, France.

² Sizaret, P., Martel, N., Tuyns, A., Jouvenceaux, A., Levin, A., Ong, Y. W., Rive, J. & Reynaud, S. (1976) *Digestion* (sous presse).

2.4 β -1 Glycoprotéine-spécifique de grossesse

A la suite d'une étude ¹ faisant état de la présence de la β -1-glycoprotéine spécifique de grossesse (β 1 SP1) dans le sérum des malades atteintes de tumeurs trophoblastiques, le Centre a organisé une réunion à Lyon, en novembre 1975, avec les personnalités suivantes :

Professeur K. D. Bagshawe, Charing Cross Hospital, Londres (Président du Comité pour les Tumeurs trophoblastiques de l'Organisation européenne de Recherche sur le Traitement du Cancer)
Dr P. W. Becker, Behringwerke AG, Marburg-Lahn, République fédérale d'Allemagne
Dr R. M. Lequin, Université catholique, Nimègue, Pays-Bas
Professeur Y. S. Tatarinov, Deuxième Institut médical, Moscou

Deux études collectives ont été mises sur pied :

1) Une étude rétrospective qui vise à vérifier la spécificité de la β 1 SP1 dans la môle hydatiforme et le chorio-épithéliome. La sensibilité de ce marqueur sera aussi comparée à celle de la gonadotrophine chorionique humaine. Le Dr Bohn et le Dr Becker, de Behringwerke AG, ont élaboré les réactifs utilisés pour le dosage radio-immunologique. Les sérums nécessaires à cette étude ont été prélevés en France, aux Pays-Bas, au Royaume-Uni et en URSS.

2) Une étude prospective qui vise à évaluer l'utilité de l'identification de la β 1 SP1 pour la post-surveillance des malades présentant une môle hydatiforme ou un chorio-épithéliome. Etant donné la rareté relative de ces tumeurs, il est nécessaire de regrouper les résultats de différentes séries; aussi le Centre coordonne-t-il la collecte des sérums de ces malades avec le Professeur K. D. Bagshawe (Charing Cross Hospital, Londres), le Professeur S. Saez, le Professeur B. Lanèche (Centre Léon-Bérard, Lyon) et le Professeur N. Trapeznikov (Institut de Recherches sur le Cancer, Moscou).

Si ces deux études font apparaître un degré suffisant de spécificité et de sensibilité, le Centre envisagera la préparation d'un étalon de référence. Dans cette perspective, il a entrepris la collecte de sérums de femmes enceintes avec le concours de plusieurs collègues de Lyon. Ce matériel pourrait aussi servir à la standardisation d'autres protéines d'origine placentaire, comme l'alpha-2 globuline associée à la grossesse, si son utilité dans la post-surveillance des cancers du sein ou autres tumeurs est confirmée.

2.5 Antigènes oncofœtaux dans des lignées cellulaires de foie de rat (Dr T. Yokota, en collaboration avec le service des Cancérogènes chimiques)

Le Dr T. Yokota, de l'Ecole de Médecine de Fukushima, Japon, est titulaire d'une bourse Corvissiano qui lui a été octroyée par le Centre. Il s'emploie à rechercher dans des cellules de foie de rat chimiquement transformées des antigènes oncofœtaux autres que l'alpha-fœtoprotéine. Les résultats préliminaires de ses investigations indiquent que la lignée IARC 6-1 (lignée de cellules hépatiques de rat non productrice d'AFP et initialement transformée par la nitrosodiméthylamine) produit un antigène associé au caractère malin. On s'attache à déterminer l'identité exacte de cet antigène.

2.6 Etudes sur l'immunité cellulaire (Dr A. G. Levin, Centre de recherche du CIRC, Londres)

a) Banque de cellules, de tissus et de sérum

Une banque centrale de cellules et de sérums prélevés sur des cancéreux et des témoins en Afrique, en Inde et au Royaume-Uni a été créée au Clinical Research Centre (CRC)

¹ Tatarinov, Y. S. (1974) *Int. J. Cancer*, **14**, 548-554.

du Medical Research Council, Londres. Le CRC a généreusement fourni les locaux de laboratoire, de bureau et de stockage nécessaires. Un technicien et une secrétaire à temps partiel ont été recrutés. On a adapté le système de codage et de recherche de l'information au système informatisé du CRC, et la collection comprend actuellement 1 875 échantillons individuels de cellules et de sérum, accompagnés de précisions sur l'état clinique du malade. Les échantillons de sérum centralisés à Londres ont été fractionnés de manière à en permettre l'étude par un certain nombre de membres du CRC et par d'autres laboratoires de Londres. On continue de recueillir et de mettre en réserve des cellules, des tissus et des sérums à Nairobi et à Bombay; pour l'instant ces activités se limitent aux cancéreux inclus dans le programme de post-observation afin d'évaluer l'immunité cellulaire après divers modes de traitement.

b) Etudes en laboratoire

Des lymphocytes conservés pendant plus de 3 ans $\frac{1}{2}$ ont fait l'objet de tests dans deux laboratoires (le CRC de Londres et la Medical Research Council Population and Genetics Unit, Edimbourg) pour l'étude des caractéristiques suivantes: viabilité cellulaire, formation de rosettes et réponse à la stimulation par des mitogènes et des lignées cellulaires lymphoblastoïdes. Ces tests, effectués à l'aide de micro-techniques sur des quantités de deux à quatre millions de cellules, ont montré que ces cellules étaient viables et stimulables.

On a envoyé des sérums et du tissu tumoral au Professeur R. Baldwin (University of Nottingham, Royaume-Uni) pour la préparation de matériel spécifique de tumeur à utiliser dans les épreuves d'immunité cellulaire. Le Professeur W. Bodner (Department of Biochemistry, University of Oxford, Royaume-Uni) recherche dans des sérums les anticorps HLA et dans des lymphocytes congelés les antigènes HLA.

L'analyse des études de base sur l'incidence de l'AFP, des antigènes de l'hépatite B et de l'antigène cancéro-embryonnaire (CEA) chez des malades et témoins d'Afrique orientale, se poursuit. Nombre d'échantillons témoins africains utilisés dans les études antérieures de ces marqueurs provenaient de banques de sang; or, on a pu maintenant obtenir du matériel de populations rurales aux fins de comparaison. L'analyse préliminaire laisse à penser qu'il y a peu de différence entre les deux populations pour ce qui est de l'AFP, du CEA, de l'antigène de l'hépatite B et de l'anticorps correspondant. On envisage d'instituer une épreuve uniforme d'immunité cellulaire, pour tester le matériel provenant de Nairobi et de Bombay, au laboratoire du Dr Stella Knight, de la Division of Surgical Sciences du CRC — service qui se spécialise dans la recherche sur l'immunité cellulaire dans les lymphocytes conservés. Une collaboration a été aussi instaurée avec M. A. Kark, Head of the Oncology Unit, Division of Surgical Sciences, CRC, qui procurera d'autre matériel pour l'étude comparative de l'immunité cellulaire chez les cancéreux de Londres, de Nairobi et de Bombay.

3. ÉVÉNEMENTS PRÉNATALS ET CANCER DES ENFANTS (Dr N. Muñoz, Dr L. Tomatis et Dr N. E. Day, avec le concours des chercheurs suivants: Professeur K. H. Degenhardt, Institut de Génétique humaine, Francfort-sur-le Main, République fédérale d'Allemagne; Dr C. Rumeau-Rouquette, Centre national de la Recherche scientifique, Villejuif, France; Dr N. Wald, Department of the Regius Professor of

Medicine, Radcliffe Infirmary, Oxford, Royaume-Uni; Dr J. F. Bithell, Childhood Cancer Research Group, University of Oxford, Oxford, Royaume-Uni; Professeur E. V. Kuenssberg, Royal College of General Practitioners, Edimbourg, Royaume-Uni; Professeur L. Saxén, Département de Pathologie, Université d'Helsinki, Helsinki, Finlande; Dr K. Koppe, Académie Ziekenhuis, Amsterdam, Pays-Bas; Dr A. Czeizel, Institut national d'Hygiène, Budapest, Hongrie; et Dr G. Fara, Département d'Hygiène, Faculté de Médecine et de Chirurgie, Université de Milan, Milan, Italie.)

Le Centre coordonne la collecte du matériel résultant des études prospectives qui visent à évaluer le rôle des événements prénatals dans l'incidence des malformations congénitales. Bien que ces études puissent chacune fournir un nombre suffisant de cas, la mise en commun des données est nécessaire pour établir des corrélations avec la fréquence du cancer, en raison de la rareté relative des tumeurs de l'enfant. Dans le cadre de ces enquêtes, on recueille des informations sur un certain nombre de risques gravidiques potentiels, particulièrement les indices de maladies virales, les méthodes de diagnostic, les traitements médicaux et les facteurs sociologiques. L'identification des cas de cancer parmi les descendants est en cours dans les groupes étudiés. L'étude a fait l'objet d'une évaluation lors d'une conférence-atelier organisée à Freudentstadt, République fédérale d'Allemagne, en septembre 1975, et le tableau 25 résume les données jusqu'ici obtenues.

Les comptes rendus de grossesses des mères dont les enfants ont été atteints de cancer sont envoyés au CIRC aux fins de traduction et de communication aux chercheurs participants. On a recueilli des échantillons de sérum pendant la grossesse pour 7 des 14 cas de cancer jusqu'ici décelés. Si un facteur prénatal peut être incriminé, on élaborera les tests nécessaires pour comparer les malades aux témoins.

4. CANCER DU FOIE (Dr C. A. Linsell et Dr N. Muñoz)

Un programme interdisciplinaire a pour objet d'évaluer les enquêtes sur l'étiologie du cancer du foie. L'association de ce cancer avec les taux d'aflatoxine dans certains pays d'Afrique et d'Asie a été mise en évidence, et l'on envisage de nouvelles études épidémiolo-

Tableau 25. Etude prospective et collective sur le cancer des enfants (résultats préliminaires)

Pays	Nombre de grossesses	Période d'étude	Nombre de cancers		Sérums recueillis
			théorique	observé	
France	12 000	1963-68	11,0	8	4
République fédérale d'Allemagne	12 000	1964-73	9,0	5	3
Royaume-Uni					
Birmingham*	15 000	1964-65	15,0	-	-
Dundee*	15 000	1965-67	15,0	-	-
Oxford*	10 000	1972-76	1,4	-	-
Finlande*	40 000	1969-72	15,0	-	-
Hongrie	1 200	1962-63	1,0	1	-
Italie*	18 000	1974-	1,0	-	-
Pays-Bas	1 000	1974-	0	-	-
TOTAL	144 200		68,4	14	7

* Etude en cours.

logiques pour contrôler le stockage des récoltes dans de meilleures conditions. Les taux d'exposition calculés lors des études faites par le Centre au Kenya et au Swaziland peuvent servir à l'évaluation de tels projets visant à améliorer la conservation des céréales¹. On s'emploie à déterminer s'il serait possible de choisir les mêmes régions.

Des indices épidémiologiques conduisent à penser qu'une infection chronique par le virus de l'hépatite B (HBV) pourrait également jouer un rôle important dans le développement du cancer du foie. La présence de l'antigène de surface HB permet de déceler sérologiquement cette infection persistante. La possibilité d'études longitudinales sur des sujets porteurs de l'antigène et sur des témoins est également envisagée. On devra mettre en commun les informations résultant des études suivies de l'HBV dans les populations ainsi que des vastes programmes de détection des sujets porteurs parmi les donneurs de sang dans plusieurs pays tropicaux.

Le Centre se propose aussi d'entreprendre des études, et notamment des essais d'intervention, en vue de déterminer les rôles associés de l'aflatoxine et de l'HBV dans le développement du cancer du foie. Le problème essentiel, comme toujours lorsqu'on étudie l'étiologie d'un cancer dans un pays en voie de développement, est d'instituer un enregistrement efficace des cancéreux.

¹ Peers, F. G., Gilman, C. A. & Linsell, C. A. (1976) *Int. J. Cancer*, 17, 167-176.

7. CENTRE DE RECHERCHE DU CIRC, NAIROBI

Professeur A. WASUNNA (Directeur)

Le Professeur Ambrose Wasunna, Professeur et Président du Département de Chirurgie à l'Ecole de Médecine de Nairobi, a accepté d'administrer ce centre de recherche. Outre l'aide offerte au personnel et aux projets du CIRC en Afrique orientale, le Professeur Wasunna souhaite organiser des programmes régionaux de recherche cancérologique. Des liaisons ont été établies avec d'autres instituts de recherche ou services cliniques d'Afrique orientale, et un programme de coopération sur les plans clinique et épidémiologique est à l'étude.

L'exécution du programme de banque de cellules, de tissus et de sérum se poursuit à Nairobi, sous la direction de M^{me} Joséphine Safari. A l'Hôpital national Kenyatta sont en observation plus de 100 cancéreux sur lesquels on prélève régulièrement des échantillons de lymphocytes et de sérum. Afin d'évaluer les effets de divers traitements, et de conserver de petites quantités de cellules, des cellules fraîches et mises en réserve sont soumises à des contrôles immunologiques au laboratoire de Nairobi. On examine présentement les possibilités d'expansion de ce programme, sous la direction du Département de Chirurgie et des Wellcome Trust Laboratories, à l'aide des micro-techniques mises au point à Nairobi et à Londres.

Le Centre de recherche de Nairobi continue de collaborer aux études entreprises dans la région Shirati de Tanzanie sur les familles présentant des tumeurs multiples.

Cancer œsophagien (Professeur A. Wasunna)

Un questionnaire à utiliser dans une étude de cas et de témoins a été établi à Nairobi avec la coopération du service d'Epidémiologie de l'OMS, et l'on a organisé un essai préliminaire à l'Hôpital national Kenyatta. Des régions d'incidences cancéreuses différentes ont été circonscrites au Kenya, et l'on se propose d'englober les hôpitaux de ces régions dans une vaste étude de cas et de témoins. Le Professeur Wasunna a assisté, en mai 1976, à la conférence-atelier du CIRC sur le cancer œsophagien chez les Turcomans d'Iran oriental; des experts, venus aussi bien d'Afrique et d'Europe que d'Iran, ont participé à cette conférence avec l'espoir d'organiser des études collectives ayant des protocoles communs. Le Centre de recherche de Nairobi collaborera à une évaluation anatomopathologique du cancer œsophagien et des éventuelles lésions précancéreuses de l'œsophage.

8. CENTRE DE RECHERCHE DU CIRC, SINGAPOUR

Professeur K. SHANMUGARATNAM (Directeur)

1. REGISTRE DU CANCER DE SINGAPOUR (RA/67/009)

Directeur des recherches: Professeur K. Shanmugaratnam

Autre personnel: 3

L'enregistrement du cancer dans la population de la République de Singapour s'est poursuivi avec succès. Une analyse quinquennale (1968–1972) des cas observés dans les populations chinoise, malaise et indienne de Singapour figure dans le volume 3 de la monographie *Cancer Incidence in Five Continents*¹.

Le registre continue de fournir des données épidémiologiques de base pour les recherches immunologiques et immunogénétiques en cours sur les cancers du rhinopharynx et du foie, en collaboration avec l'Hôpital général de Singapour et le Centre OMS de Recherche et de Formation en Immunologie. Il a aussi participé à des études sur les taux d'incidence, par type histologique, des tumeurs du poumon, du sein et des gonades. Une étude histologique du cancer du poumon dans la population générale a fait l'objet d'une publication².

2. ÉTUDES IMMUNOGÉNÉTIQUES ET IMMUNOLOGIQUES SUR LE CANCER DU RHINOPHARYNX

Directeurs des recherches: Dr M. J. Simons et Dr S. H. Chan

Autre personnel: 6

L'association entre le phénotype HLA A2-B Sin 2 et le cancer du rhinopharynx chez les Chinois peut maintenant être considérée comme établie. Il existe des indices préliminaires d'une association entre la maladie et un autre phénotype HLA chez les Malais, population accusant une incidence moyenne. L'établissement d'un programme de typage Ia progresse de manière satisfaisante, et la fréquence des sérums réagissant aux cellules B permet de penser qu'on devrait disposer de réactifs de typage dans les deux ou trois prochains mois.

On a réussi à adapter l'épreuve d'adhérence des leucocytes à la détection de l'immunité cellulaire vis-à-vis des antigènes du virus d'Epstein-Barr. L'électro-synérèse a été employée avec succès pour déceler les antigènes des lignées cellulaires lymphoblastoïdes positives

¹ Waterhouse, J. A. H., Muir, C. S., Correa, P. & Powell, J., éd. (1976) *Cancer Incidence in Five Continents*. Vol. 3, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 15) (sous presse),

² Law, C. H., Day, N. E. & Shanmugaratnam, K. (1976) *Int. J. Cancer*, 17, 304–309.

pour le virus d'Epstein-Barr ainsi que les anticorps correspondants. On éprouve des difficultés à instituer le radioélectrocomplexage pour ce système, mais d'autres méthodes sont à l'étude.

On espère entreprendre dans les quatre ou six mois à venir des études immunogénétiques et immunologiques sur les sujets présentant un cancer du rhinopharynx et sur leurs familles, comme le prévoit le programme de recherches.

2.1 Immunogénétique

L'analyse de l'association entre le génotype HLA et le cancer du rhinopharynx a encore progressé. Une étude de 110 Chinois de Singapour atteints de cancer du rhinopharynx et de 91 témoins négatifs (tumeurs soupçonnées à l'examen clinique mais non confirmées par l'examen histopathologique) a apporté une nouvelle preuve de l'association entre le risque accru de cancer du rhinopharynx et les gènes HLA-A 2 et Singapour 2 B Sin 2¹. On a constaté que le risque était limité à la coexistence de A2-B Sin 2, et l'on en a déduit que le génotype prédisposant au cancer du rhinopharynx était l'haplotype A 2-B Sin 2. Les études de malades chinois en Malaisie et à Hong Kong ont révélé une association analogue², ce qui indique que le risque accru de cancer du rhinopharynx associé au phénotype A2-S Sin 2 est un caractère commun aux Chinois d'Asie dans au moins trois lieux géographiques.

Compte tenu de ces résultats, on a supposé l'existence d'un ou plusieurs gènes de sensibilité à la maladie (DS) en déséquilibre de liaison factorielle avec A2-B Sin 2, lesquels comportent tous deux un risque élevé de cancer du rhinopharynx et se rencontrent surtout chez les Chinois du Sud. Deux nouvelles observations corroborent cette hypothèse. Tout d'abord, le déséquilibre de liaison factorielle entre A2 et B Sin 2 est deux fois plus important chez les Cantonais que chez les témoins des groupes Hokkien/Teochew ($\Delta = 0,053$ et $0,025$ respectivement). Cette différence correspond à l'incidence deux fois plus forte du cancer du rhinopharynx chez les Cantonais. En outre, parmi les malades présentant cette tumeur, les Cantonais accusent un déséquilibre de liaison factorielle, pour le phénotype A2-B Sin 2, plus important que les Hokkiens/Teochews ($\Delta = 0,126$ et $0,102$ respectivement). En second lieu, l'association du type HLA à risque élevé avec la sensibilité à la maladie est mise en évidence par l'examen des nouveaux cas chez lesquels le risque relatif conféré par A2-B Sin 2 est de 3,4. Chez les sujets ayant survécu cinq ans ou plus, le risque relatif associé à A2-B Sin 2 est de 2,3, ce qui conduit à penser que le type HLA confère également une moindre résistance à l'évolution de la maladie et indique un pronostic médiocre.

Le B Sin 2 n'a été décelé que dans des populations mongoloïdes et seuls les Chinois présentent un déséquilibre entre A2 et B Sin 2. Aussi est-il peu probable que ces gènes soient associés au cancer du rhinopharynx dans d'autres groupes ethniques. Si le cancer du rhinopharynx est une seule maladie, et s'il existe un allèle du locus DS commun à la plupart des malades présentant cette tumeur, sinon à tous, on peut présumer que d'autres gènes HLA sont associés à la maladie dans les groupes de population non chinois. Nous avons supposé que les gènes HLA en déséquilibre de liaison factorielle chez les sujets normaux du groupe ethnique accusant une incidence moyenne — Malais, par exemple —

¹ Simons, M. J., Wee, G. B., Goh, E. H., Chan, S. H., Shanmugaratnam, K., Day, N. E. & de Thé, G. (1976) *J. nat. Cancer Inst.* (sous presse).

² Simons, M. J., Wee, G. B., Singh, D., Dharmalingam, S., Yong, N. K., Chau, J. C. W., Ho, J. H. C., Day, N. E. & de Thé, G. (1976) Dans: Henderson, B. E., éd. *Proceedings of a Symposium on Epidemiology and Cancer Registries in the Pacific Basin, Hawaii, 1975* (sous presse).

le seront encore davantage chez les malades de ce groupe atteints de cancer du rhinopharynx. Dans la population malaise beaucoup de malades possèdent l'allèle A9 du locus A et l'allèle BW 15 du locus B. On n'observe pas de déséquilibre entre A9 et BW15 ($\Delta = 0,003$). En revanche, la valeur delta pour A9 et B18 est de 0,09. Les études HLA en cours sur des Malais normaux ont révélé une valeur delta de 0,019 pour A9 et B18. Cette constatation renforce l'hypothèse et conduit à penser que chez les Malais l'association entre le type HLA et le cancer du rhinopharynx implique un haplotype différent de celui qu'on observe chez les Chinois. Afin de mieux caractériser les associations des loci HLA A et B chez les Chinois et les Malais, on a entrepris des études comportant le typage d'environ 100 Cantonais, 100 Hokkiens/Teochews et 100 Malais. A ce jour, plus de 60 membres de chacun de ces groupes ont fait l'objet d'un typage HLA.

L'association plus nette observée entre l'allèle du locus B Singapour 2 (B Sin 2) et le cancer du rhinopharynx laisse supposer que les gènes DS hypothétiques pourraient être situés le long du chromosome sur le côté du locus B. Le locus D commandant les réactions lymphocytaires mixtes est situé dans cette région. En outre, de récents travaux indiquent qu'un polymorphisme allo-antigénique des lymphocytes B serait aussi contrôlé par des gènes situés dans la région du locus D. Nos efforts d'identification des gènes DS sont donc de plus en plus orientés vers la recherche d'allèles de ces deux loci.

Le typage par la réaction lymphocytaire mixte dans les familles a été institué à l'aide d'une technique de micro-culture qui permet de mesurer la fixation de la ^3H -thymidine et de la $^{75}\text{SeMe}$. Mais les résultats ne peuvent être interprétés aisément à partir d'un seul gène. De plus, on se heurte à des difficultés pratiques pour obtenir les échantillons de sang d'individus homozygotes pour A2-B Sin 2, dont certains sont présumés homozygotes pour l'allèle du locus D appelé Singapour 2a. En vue de résoudre ce problème, le Dr W. Liebold (Hanovre, République fédérale d'Allemagne) a établi en culture lymphoblastoïde des lymphocytes de sujets normaux et de malades atteints de cancer du rhinopharynx homozygotes pour A2-B Sin 2. La prochaine phase comportera l'évaluation de l'utilité de ces cellules comme réactifs de typage du locus D.

En février, on a entrepris un vaste programme de typage des gènes associés à la réponse immunitaire (Ia). Jusqu'ici, 1 005 sérums prélevés à la naissance ont été recueillis et systématiquement éprouvés vis-à-vis des lymphocytes totaux et des cellules B séparées. Sur les 360 sérums testés, 28 (7,7%) ne manifestaient qu'une réactivité aux cellules B. Seize autres (4,5%) manifestaient des activités anti-HLA et anti-cellules B. Il apparaît donc probable que cette méthode permettra d'identifier des réactifs de typage de cellules B. Afin d'accélérer l'identification des sérums contenant des anticorps dirigés contre les allo-antigènes de cellules B associés au cancer du rhinopharynx, les sérums sont présentement testés avec des cellules B de malades et ils seront mis à l'épreuve de lignées lymphoblastoïdes. Ce programme de dépistage devrait également révéler de nouvelles sources de réactifs de typage anti-Sin 2.

2.2 Immunologie

Au National Cancer Institute (Etats-Unis d'Amérique), le Dr S. H. Chan (boursier du CIRC) a adapté une épreuve d'inhibition de l'adhérence des leucocytes à l'étude de l'immunité cellulaire. A Singapour, on s'est attaché à adapter l'électro-synérèse et le radio-électrocomplexage à la détection des antigènes du virus d'Epstein-Barr et des anticorps correspondants.

a) *Epreuve d'inhibition de l'adhérence leucocytaire pour la détection de l'immunité cellulaire*

On a comparé la réaction de sujets normaux à un dérivé protéique purifié, dans l'épreuve d'inhibition de l'adhérence leucocytaire, à leurs réactions dans des épreuves cutanées au cours des deux dernières années. Sept (30 %) des 23 sujets réagissaient positivement aux deux tests et 11 (48 %) négativement (tableau 26)¹. Cinq (22 %) réagissaient positivement dans le test d'inhibition de l'adhérence leucocytaire mais négativement dans le test cutané. Aucun sujet négatif dans le test d'inhibition de l'adhérence des leucocytes n'était positif dans le test cutané. Ces résultats sont conformes à l'interprétation selon laquelle la première épreuve détecte l'immunité cellulaire et peut être plus sensible que le test *in vivo* de Tine.

Tableau 26. Corrélation entre l'inhibition de l'adhérence des leucocytes (LAI) et l'épreuve cutanée à l'aide d'un dérivé protéique purifié (PPD)

		Réaction LAI au PPD	
		+	—
Réaction à l'épreuve cutanée (test de Tine)	+	7	0
	—	5	11
Total		23	

Comparativement à d'autres, cette épreuve a plusieurs avantages. Elle n'utilise que de petites quantités d'antigène (10^{-4} — 10^{-5} µg/alvéole); elle ne nécessite que de petites quantités de sang périphérique (2 ml); le temps de réaction est court (2 heures). Elle n'exige pas de conditions stériles. En outre, les plaques-antigènes ont pu être préparées à l'avance et conservées à — 70°C; les antigènes et/ou les plaques fixées sont aisément transportables une fois l'épreuve terminée, aux fins de comparaisons entre collaborateurs.

Au National Cancer Institute (Etats-Unis d'Amérique), on a employé cette épreuve pour des études sur la réponse des sujets présentant un cancer du sein ou un lymphome aux antigènes viraux et associés à la tumeur.^{1, 2}

Les recherches entreprises à Singapour visent à étudier, à l'aide de l'épreuve d'inhibition de l'adhérence des leucocytes, les réactions d'immunité cellulaire des sujets présentant un cancer du rhinopharynx aux antigènes associés au virus d'Epstein-Barr et à ce cancer.

b) *Electro-synérèse et radioélectrocomplexage pour la détection de l'antigène du virus d'Epstein-Barr et de l'anticorps correspondant*

Ce programme a deux objectifs: d'abord détecter l'anticorps anti-virus d'Epstein-Barr, aussi bien à l'état libre que lié à l'antigène sous forme de complexe soluble antigène/anticorps; ensuite, déterminer l'avidité relative de l'anticorps anti-virus d'Epstein-Barr. Le premier objectif se justifie par le fait que certains anticorps anti-virus d'Epstein-Barr

¹ Chan, S. H., Wallen, W. C., Levine, P. H., Periman, P. & Perlman, E. (1976) *Int. J. Cancer* (sous presse).

² Chan, S. H., Wallen, W. C., Levine, P. H., Soares, N. (1976) Dans: *Proceedings of the 3rd International Symposium on Detection and Prevention of Cancer, New York, 1976* (sous presse).

existent probablement sous forme d'immuncomplexe et que leur détection nécessite l'identification des anticorps aussi bien libres que liés; le second par le fait que sans doute l'association immunogénétique avec le cancer du rhinopharynx est la manifestation d'une déficience immunitaire et que toute déficience immunitaire peut être qualitative plutôt que quantitative.

Les « shockates » EDTA de cellules lymphoblastoïdes fournis par le Dr M. H. Ng ont servi de source d'antigènes. On a utilisé comme anticorps des sérums hétéro-immuns vis-à-vis de ces antigènes, également fournis par le Dr Ng. Aucune réaction antigène-anticorps n'a été observée par immunodiffusion, même après coloration; mais on a obtenu avec ces antigènes, par électro-synérèse, de nets immunoprécipités. Les anticorps ont été décelés dans les sérums des quatre lapins testés, avec des titres plus élevés pour deux d'entre eux. Ces résultats indiquent que les « shockates » contiennent un antigène ou des antigènes migrants anodiques, répondant ainsi aux conditions nécessaires pour l'adaptation au radioélectro-complexage. A ce jour, on a évalué deux préparations d'antigènes marqués à l'iode¹²⁵, mais la migration électrophorétique était faible dans les deux cas. On espère que l'électrophorèse préparative de préparations antigéniques marquées à l'iode¹²⁵ permettra de résoudre ce problème.

3. CANCER DU POUMON CHEZ LES CHINOIS A SINGAPOUR (Dr J. L. DaCosta et Dr Y. K. Ng)
(voir p. 43)
-

9. CENTRE DE RECHERCHE DU CIRC, TÉHÉRAN

D^r B. ARAMESH (Directeur)

D^r J. KMET (Chef de l'équipe du CIRC)

M^{lle} Paula COOK, British Medical Research Council (Consultant)

Professeur T. HEWER, University of Bristol, Royaume-Uni (Consultant)

M^{me} L. BANISADRE (Assistant d'administration)

Instituts collaborateurs:

Institut de Recherches en Santé publique, Université de Téhéran (Directeur, D^r A. Nadim)

Institut du Cancer Tadj Pahlavi, Université de Téhéran (Directeur: D^r A. Mojtabai)

1. REGISTRE DU CANCER DE LA MER CASPIENNE

Le Registre du Cancer de la mer Caspienne a poursuivi ses activités (RA/70/024), et l'on a reçu et analysé les données de la période s'étendant jusqu'en juin 1974. Pour vérifier les données de dénominateur on attend les résultats du recensement de 1976, après quoi une analyse de l'évolution dans le temps sera envisagée.

2. ÉTUDES SUR LE CANCER ŒSOPHAGIEN

2.1 *Etude de cas, de témoins et de leurs familles*

Les interviews des sujets présentant un cancer œsophagien, des témoins et de leurs familles¹ se sont achevées à la fin de l'année iranienne 1354 (21 mars 1976). Le tableau 27 indique les nombres de personnes enregistrées et ceux de celles qu'on a réellement interrogées. Près de 80 % des sujets présentant un cancer œsophagien ont été retrouvés à domicile, mais il s'est avéré souvent difficile de les interroger en raison de leur maladie; 53 % des malades ont été interrogés avec deux témoins. Pour les autres formes de cancer, les chiffres correspondants étaient de 60 % et 34 %.

Selon l'analyse préliminaire des données, il est très improbable que l'étude incrimine le lait de brebis, le yogourt préparé avec ce lait ou la mastication du *nass* comme importants facteurs de risque. Sans doute ne trouvera-t-on pas non plus d'indices épidémiologiques de la cancérogénicité éventuelle du pain dans les régions de forte incidence, cet aliment étant partout consommé. Les seuls facteurs qui semblent positivement associés à la maladie sont un niveau socio-économique inférieur et une alimentation restreinte (tableaux 28 et 29). L'analyse de ce vaste matériel se poursuit.

¹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1975) *Rapport annuel, 1975*, Lyon, p. 124.

Tableau 27. Nombres, par district, des malades atteints de cancer œsophagien (CO) ou d'autres cancers (autres) enregistrés de mars 1975 à mars 1976; proportion de ces sujets suivis et retrouvés à domicile et proportion des malades interrogés pour lesquels on a également interrogé les témoins

	Gorgan & Gonbad		Babol ^a		Rasht		Ardebil		Toutes régions ^a	
	CO	Autres	CO	Autres	CO	Autres	CO	Autres	CO	Autres
Nombre de malades enregistrés	310	141	180	158	134	239	78	67	702	605
% de malades suivis ^b	82,6	59,1	68,0	46,8	82,4	61,1	64,9	63,1	77,2	59,3
% de malades interrogés avec deux témoins ^c	67,4	39,5	41,9	30,6	49,3	37,9	23,4	23,8	53,0	34,6

^a Zones de Shahsavari et Nowshahr exclues.

^b % du nombre total de malades enregistrés.

^c % du total, moins les cas exclus de l'étude.

Tableau 28. Propriétaires de moutons (en tant qu'indice du niveau socio-économique^a) parmi les malades atteints de cancer du rhinopharynx et les témoins ^b

Région	Hommes	Femmes	Deux sexes
Gorgan et Gonbad	12 : 5	9 : 3	21 : 8
Babol	8 : 4	2 : 1	10 : 5
Rasht	1 : 0	0 : 0	1 : 0
Ardebil	6 : 1	1 : 1	7 : 2
Toutes régions	27 : 10	12 : 5	39 : 15

^a Le fait de posséder des moutons n'indique pas seulement le niveau socio-économique mais aussi la consommation de lait de brebis. D'autres indices socio-économiques, comme la possession de terres, révèlent la même tendance.

^b Dans chaque paire de chiffres, le premier correspond au nombre de fois où la valeur moyenne pour les deux témoins était supérieure à la valeur pour le cas, et le second au nombre de fois où la valeur pour le cas l'emportait.

χ^2 global = 10,7

P = 0,001

Tableau 29. Consommateurs de légumes verts crus (salade) parmi les malades atteints de cancer œsophagien et les témoins ^{a,b}

Région	Hommes	Femmes	Deux sexes	
Gorgan et Gonbad	22 : 9	10 : 7	32 : 16	$\chi^2 = 5,3$ P = 0,03
Babol	14 : 10	4 : 5	18 : 15	
Rasht	5 : 7	8 : 2	13 : 9	
Ardebil	5 : 7	1 : 3	6 : 10	
Toutes régions	46 : 33	23 : 17	69 : 50	

^a La tendance est analogue pour bien d'autres denrées alimentaires. Observation particulièrement intéressante, le faible apport enregistré chez les malades est plus sensible dans la région de forte incidence (turcomane).

^b Dans chaque paire de chiffres, le premier correspond au nombre de fois où la valeur moyenne pour les deux témoins était supérieure à la valeur pour le cas, et le second au nombre de fois où la valeur pour le cas l'emportait.

χ^2 global = 3,0

2.2 Recherche de cancérogènes environnementaux

Comme le notaient les rapports précédents, les taux de nitrosamines volatiles, d'hydrocarbures aromatiques polycycliques et d'aflatoxines dans les aliments sont faibles et sensiblement les mêmes dans les régions de forte et de faible incidence. Aucune autre denrée ne semblait être en cause, l'attention s'est portée sur le pain, aliment de base dans la région de forte incidence.

Comme le pain, de toute évidence, n'est pas lui-même cancérogène, on a étudié ses contaminants, notamment les champignons et les toxines qui leur sont associés ainsi que les graines étrangères. La mycotoxicose observée avant la guerre au Kazakhstan, URSS, et qui était liée au blé conservé pendant l'hiver, suggère l'éventualité d'un rôle des mycotoxines. La toxine responsable était produite par une espèce de *Fusarium* qui, lors d'expériences d'ingestion sur l'animal, a provoqué des lésions non malignes de l'œsophage. Des échantillons de blé prélevés dans la zone turcomane ont été envoyés au Commonwealth Mycology Institute, Londres (Dr C. Booth) et à la Rothamstead Experimental Station, Harpenden (Professor J. Lacey). Après mise en culture, on a identifié les champignons suivants: nombre d'échantillons contenaient *Alternaria tritice*, et *Aspergillus restrictus* contaminait fortement le blé stocké dans les excavations souterraines traditionnelles.

Des échantillons de blé ont été examinés à la Seed Testing Station for England and Wales, Cambridge, Royaume-Uni, où l'on a identifié les graines de plus de 50 espèces adventices, dont cinq se rencontraient très fréquemment. Il reste à déterminer l'importance de ces résultats. Le Professeur T. Hewer (University of Bristol, Royaume-Uni) entreprend dans la région une enquête botanique qui vise à évaluer l'utilisation des végétaux et la contamination du blé.

Le Dr M. Shariaty (Institut du Cancer Tadj Pahlavi, Université de Téhéran) a fait un séjour de trois mois au Centre pour se familiariser avec les techniques des épreuves de mutagénicité; il examine maintenant le pain, le thé et le lait de brebis. Si besoin est, des études par ingestion seront entreprises sur l'animal.

2.3 Etudes de populations en laboratoire

Les autorités iraniennes ont décidé d'entreprendre des enquêtes sanitaires longitudinales dans la zone du littoral de la mer Caspienne où l'incidence du cancer œsophagien est faible (Gurab-Zamikh, province de Gilan) et dans une autre zone de forte incidence (Gonbad). On escompte étendre cette dernière enquête à la région plus traditionnelle de Moraveh-Tappeh/Golidagh, surtout peuplée de Turcomans.

L'Institut de Recherches en Santé publique, qui organise ces enquêtes, réalisera diverses études dont plusieurs concernent le problème du cancer œsophagien.

a) Nutrition

L'étude quantitative de la ration alimentaire ¹ ayant montré que l'alimentation turcomane est exceptionnellement peu variée, il importe d'approfondir cette observation. Des études biochimiques et cliniques de l'état nutritionnel s'efforceront de déterminer s'il existe des indices physiologiques de carences en éléments nutritifs dont l'enquête sur la consommation a révélé un très faible apport (Dr H. Ghasemi, Dr S. Vaghefi et Professeur D. S. Mac-

¹ Centre international de Recherche sur le Cancer (1974) *Rapport annuel, 1974*, Lyon, p. 111.

Laren). A l'aide d'épreuves biochimiques on recherchera la présence des substances suivantes: vitamine A et caroténoïdes, riboflavine, pyridoxine, vitamine C, protéines et acides aminés sériques, lipides, zinc, fer et certains oligo-éléments. Ces investigations seront complétées par d'autres études, plus qualitatives, de la ration alimentaire et de l'utilisation des aliments au cours de l'année.

b) Etudes génétiques

Ces recherches comportent l'observation des caractéristiques ci-après: types familiaux, consanguinité, gemelliparité, malformations, constitutions, groupes sanguins, systèmes protéiques et enzymes cellulaires (D^r D. Farhud).

c) Etudes immunogénétiques et relation entre la nutrition et la réponse immunitaire

Le D^r F. Modabber et le D^r N. Mohagheghpur entreprennent actuellement le typage HLA d'échantillons de population et de malades présentant un cancer œsophagien, outre l'étude des populations de cellules T et B chez ces malades.

d) Etudes histopathologiques

On se propose d'examiner la morphologie de la région de l'œsophage adjacente aux tumeurs chez les malades de la région de Gorgan (D^r S. Sadeghi et D^r K. Dowlatsahi).

Annexe 1

ÉTATS PARTICIPANTS ET REPRÉSENTANTS
A LA QUINZIÈME SESSION
DU CONSEIL DE DIRECTION DU CIRC
29-30 AVRIL 1976

Allemagne, République fédérale d'

M. H. VOIGTLÄNDER
Section des Relations internationales
Ministère fédéral de la Jeunesse, de la
Famille et de la Santé
Bonn

D^r H. KAISER
Conseil ministériel
Ministère des Finances
Bonn

Australie

D^r R. W. CUMMING (*Rapporteur*)
Assistant Director-General of Health
International Health Branch
Australian Department of Health
Canberra, A.C.T.

M. J. RAVENSCROFT
Director, Australian Treasury Office
Australian Permanent Mission
Genève, Suisse

Belgique

Professeur S. HALTER (*Président*)
Secrétaire général
Ministère de la Santé publique et de la
Famille
Bruxelles

D^r G. CLAUS
Directeur général
Ministère de la Santé publique et de la
Famille
Bruxelles

Etats-Unis d'Amérique

D^r F. J. RAUSCHER
Director, National Cancer Institute
National Institutes of Health
Bethesda, Md

M. R. F. ANDREW
Director, Agency for Health and Drug
Control
Department of State
Washington, D.C.

D^r M. D. LEAVITT (*Vice-Président*)
Director, Fogarty International Center
National Institutes of Health
Bethesda, Md

France

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

D^r J. F. DUPLAN
Directeur de Recherches
Institut national de la Santé et de la
Recherche médicale
Bordeaux

Italie

Professeur R. VANNUGLI¹
Directeur du Bureau des Relations
internationales
Ministère de la Santé
Rome

Japon

D^r A. TANAKA
Ministère de la Santé et de la Prévoyance
sociale
Tokyo

M. T. ONISHI
Premier Secrétaire
Délégation permanente du Japon auprès des
Organisations internationales à Genève
Genève, Suisse

Pays-Bas

D^r J. SPAANDER
Directeur général
Institut national de la Santé publique
Bilthoven

Royaume-Uni

Sir John GRAY
Secretary, Medical Research Council
Londres

D^r Katherine LEVY
Medical Research Council
Londres

Union des Républiques socialistes soviétiques

Professeur N. BLOKHIN
Directeur du Centre de Recherche sur le
Cancer
Académie des Sciences médicales
Moscou

D^r N. N. FETISOV
Directeur adjoint des Relations extérieures
Ministère de la Santé publique de l'URSS
Moscou

D^r A. A. KLIMENKOV
Centre de Recherche sur le Cancer
Académie des Sciences médicales
Moscou

Organisation mondiale de la Santé

D^r T. A. LAMBO
Directeur général adjoint

M. W. W. FURTH
Sous-Directeur général

M. F. GUTTERIDGE
Directeur de la Division juridique

M. J. DONALD
Chef adjoint, service des Finances et de la
Comptabilité

Observateur

Professeur G. L. ADA
Président sortant du Conseil scientifique du
CIRC

¹ N'a pu assister à la session.

Annexe 2

MEMBRES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE
A LA DOUZIÈME SESSION, 8-9 JANVIER 1976

Professeur G. L. ADA (*Président*)
Department of Microbiology
The John Curtin School of Medical Research
The Australian National University
Canberra, Australie

Professeur Z. M. BACQ
Département de Physiopathologie
Faculté de Médecine
Université d'Etat
Liège, Belgique

Professeur A. CAPUTO
Directeur de l'Institut Regina Elena de
Recherche sur le Cancer
Rome, Italie

Sir Richard DOLL
Regius Professor of Medicine,
Oxford University
Radcliffe Infirmary
Oxford, Royaume-Uni

D^r J. F. DUPLAN
Directeur de Recherches
Institut national de la Santé et de la Recherche
médicale
Bordeaux, France

D^r S. ECKHARDT
Directeur de l'Institut national d'Oncologie
Budapest, Hongrie

D^r T. HIRAYAMA
Directeur de la Division d'Epidémiologie
Institut de Recherches
Centre national du Cancer
Tokyo, Japon

Professeur C. MOFIDI
Professeur d'Ecologie humaine
Université de Téhéran
Secrétaire général, Conseil central des Uni-
versités et Instituts universitaires d'Iran
Téhéran, Iran

Professeur K. MUNK
Directeur de l'Institut de Virologie
Centre allemand de Recherche sur le Cancer
Heidelberg, République fédérale d'Allemagne

Professeur N. N. TRAPEZNIKOV
(*Vice-Président*)
Directeur adjoint du Centre de Recherche sur
le Cancer
Académie des Sciences médicales de l'URSS
Moscou, URSS

Professeur A. C. UPTON (*Rapporteur*)
Dean, School of Basic Health Sciences
State University of New York at Stony Brook
Stony Brook, N.Y., Etats-Unis d'Amérique

Professeur T. G. VAN RIJSSEL
Laboratoire d'Anatomopathologie
Faculté de Médecine
Université nationale de Leyde
Leyde, Pays-Bas

Annexe 3

**ACCORDS DE RECHERCHE CONCLUS PAR LE CIRC
AVEC DIVERSES INSTITUTIONS
ET EN COURS D'EXÉCUTION, JUIN 1975–JUIN 1976**

Soutien aux centres de recherche du CIRC

- RA/68/002 Université de Singapour
(Contribution aux activités d'un centre de recherche du CIRC à l'Université de Singapour)
- RA/75/020 Université de Nairobi
(Contribution aux activités d'un centre de recherche du CIRC à l'Université de Nairobi)

Centres de référence / Banques de sérum

- RA/67/019 Institut du Cancer des Pays-Bas, Amsterdam
(Fourniture d'animaux porteurs de tumeurs)
- RA/73/029 Institut d'Oncologie expérimentale, Université de Gênes, Gênes, Italie
(Centre de référence du CIRC pour les cancérrogènes de l'environnement)
- RA/73/033 Ecole de Médecine, Hanovre, République fédérale d'Allemagne
(Création d'un centre de référence du CIRC pour les cancérrogènes de l'environnement)
- RA/74/003 Institut pour la Documentation, l'Information et la Statistique, Centre allemand de Recherche sur le Cancer, République fédérale d'Allemagne
(Centre d'échanges d'informations sur les recherches en cours en épidémiologie du cancer)
- RA/75/013 Centre de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou
(Création d'un centre de référence du CIRC pour les cancérrogènes de l'environnement)
- RA/75/013a Institut d'Oncologie Angel H. Roffo, Buenos Aires
(Création d'un centre de référence du CIRC pour les cancérrogènes de l'environnement)

- RA/75/014 Institut national d'Hygiène, Budapest
(Création d'un centre de référence du CIRC pour les cancérogènes de l'environnement)
- RA/76/005 Service d'Obstétrique et de Gynécologie, Hôtel-Dieu, Lyon, France
(Fourniture d'échantillons de sérum pour la préparation d'un étalon international de protéines de grossesse)
- RA/76/006 Polyclinique des Minguettes, Vénissieux, France
(Fourniture d'échantillons de sérum pour la préparation d'un étalon international de protéines de grossesse)
- RA/76/007 Clinique du Tonkin, Villeurbanne, France
(Fourniture d'échantillons de sérum pour la préparation d'un étalon international de protéines de grossesse)
- RA/76/009 Clinique Saint-Augustin, Lyon, France
(Fourniture d'échantillons de sérum pour la préparation d'un étalon international de protéines de grossesse)
- RA/76/010 Polyclinique de Rillieux, Rillieux, France
(Fourniture d'échantillons de sérum pour la préparation d'un étalon international de protéines de grossesse)

Registres du cancer / Etudes d'incidence

- RA/67/009 Centre de recherche du CIRC, Université de Singapour
(Registre du Cancer de Singapour)
- RA/70/024 Institut de Recherches en Santé publique, Université de Téhéran, Téhéran
(Etude de l'incidence du cancer sur le littoral iranien de la mer Caspienne)
- RA/72/014 Département d'Anatomopathologie, Université des Indes occidentales, Kingston, Jamaïque
(Soutien partiel au Registre du Cancer de la Jamaïque)
- RA/73/016 Association internationale des Registres du Cancer
(Fourniture d'un secrétariat et autres services de soutien)
- RA/75/001 Département de Médecine, Hôpital Ste-Elizabeth, Copenhague
(Etude de la morbidité par cancer et des causes de décès dans l'industrie de la brasserie à Copenhague)
- RA/75/004 Birmingham Regional Cancer Registry, Birmingham, Royaume-Uni
(Préparation du volume III de la monographie *Cancer Incidence in Five Continents*)
- RA/75/016 Registre genevois des Tumeurs, Genève, Suisse
(Etude pilote pour la détermination des habitudes alimentaires et autres dans un échantillon de la population du canton)
- RA/75/017 Département de Médecine, Hôpital Ste-Elizabeth, Copenhague
(Etude de la morbidité par cancer et des causes de décès dans l'industrie de la brasserie à Copenhague)

- RA/75/019 Registre danois du Cancer, Copenhague
(Etude de la morbidité par cancer et des causes de décès dans l'industrie de la brasserie à Copenhague)
- RA/75/022 Medico-Social Research Board, Dublin
(Etude des causes de décès chez les ouvriers de la brasserie Guinness à Dublin)
- RA/76/003 Royal College of General Practitioners, Birmingham, Royaume-Uni
(Couplage de données: résultats d'études sur la grossesse effectuées à Birmingham et à Dundee et archives du registre du cancer à Oxford)
- RA/76/004 Université d'Helsinki, Helsinki
(Couplage de données: étude des malformations congénitales et enregistrement du cancer en Finlande)
- RA/76/015 Registre genevois des Tumeurs, Genève, Suisse
(Participation aux frais d'une réunion des registres du cancer des pays de langue latine)
- RA/76/016 Medico-Social Research Board, Dublin
(Etude des causes de décès chez les ouvriers de la brasserie Guinness à Dublin)

Etudes sur le cancer œsophagien

- RA/74/035 Institut de Biochimie des Cancérogènes de l'Environnement, Hambourg, République fédérale d'Allemagne
(Analyse d'échantillons d'aliments iraniens pour la recherche des hydrocarbures aromatiques polycycliques)
- RA/75/003 Université de Téhéran, Institut de Recherches en Santé publique, Téhéran
(Etude conjointe Iran/CIRC de cancéreux, de témoins et de leurs familles sur le littoral iranien de la mer Caspienne)
- RA/75/015 Institut national de la Santé et de la Recherche médicale, Division de la Recherche médico-sociale, Le Vésinet, France
(Etude de cas de cancer œsophagien et de leurs témoins dans le Calvados)
- RA/76/011 Institut de Recherches en Santé publique, Université de Téhéran, Téhéran
(Enquête botanique conjointe Iran/CIRC dans les régions de la plus forte incidence de cancer œsophagien sur le littoral iranien de la mer Caspienne)

Etudes sur les cancers liés aux virus herpétiques

- RA/70/013 Hong Kong Anti-Cancer Society, Hong Kong
(Etudes sur la relation entre l'infection par le virus herpétoïde et le cancer du rhinopharynx)
- RA/70/017 Département d'Anatomopathologie, Université de Singapour, Singapour
(Etudes sur la relation entre l'infection par le virus herpétoïde et le cancer du rhinopharynx)

- RA/71/020 Institut de Recherches virologiques d'Afrique orientale, Entebbe, Ouganda
(Etude longitudinale sur le lymphome de Burkitt et l'infection par le virus herpétique d'Epstein-Barr dans le district de West Nile, Ouganda)
- RA/72/030 Institut du Cancer des Pays-Bas, Amsterdam
(Etudes collectives sur l'immunosérologie du lymphome de Burkitt et du cancer du rhinopharynx)
- RA/73/009 Shirati Hospital, Tarime, Tanzanie
(Etudes sur l'épidémiologie du lymphome de Burkitt dans le district de North Mara, Tanzanie)
- RA/73/013 Institut Salah Azaiz, Tunis
(Etudes expérimentales et épidémiologiques sur le cancer du rhinopharynx en Tunisie)
- RA/73/017 Clinique Sainte Marie-Thérèse, Lyon, France
(Etude du rôle du virus herpétique de type Epstein-Barr dans l'établissement de lignées cellulaires permanentes à partir d'échantillons de sang de cordon ombilical)
- RA/73/038 University of Western Australia, Nedlands, Australie
(Etudes sur l'immunité cellulaire envers le virus d'Epstein-Barr chez des sujets atteints de cancer du rhinopharynx)
- RA/74/001 Association pour le Développement de la Recherche sur le Cancer, Laboratoire de Primatologie, Centre national de la Recherche scientifique, Villejuif, France
(Etudes sur l'induction de tumeurs lympho-épithéliales chez le marmouset par le virus d'Epstein-Barr)
- RA/74/018 University of Hong Kong, Queen Mary Hospital Compound, Hong Kong
(Isolement et purification d'antigènes spécifiques du virus d'Epstein-Barr)
- RA/75/002 Ross Institute, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres
(Recherche des anticorps du paludisme dans les sérums recueillis au cours des études sur le lymphome de Burkitt dans le district de West Nile, Ouganda, et dans la région de Mara, Tanzanie)
- RA/75/005 Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France
(Etude du rôle du virus herpétique de type Epstein-Barr dans le cancer du rhinopharynx)
- RA/75/006 Centre de Transfusion sanguine de Lyon, Service de Dessiccation de Plasma, Laboratoire d'Histocompatibilité, Beynost, Miribel, France
(Typage HLA d'échantillons de sang recueillis dans des familles de malades atteints de cancer du rhinopharynx en Tunisie)
- RA/75/007 Université de Montréal, Département de Microbiologie et d'Immunologie, Montréal, Canada
(Utilisation du couplage des anticorps à la peroxydase pour la détection des antigènes associés au virus d'Epstein-Barr)
- RA/75/008 Hôpital Edouard-Herriot, Centre d'Etudes et de Recherches sur les Maladies métaboliques et rénales, Lyon, France
(Etude de l'immunité cellulaire dans le sang de malades atteints de cancer du rhinopharynx et de membres de leurs familles, à Tunis, Paris, Lyon et Marseille)

- RA/75/009 Institut de Recherches scientifiques sur le Cancer, Centre national de la Recherche scientifique, Villejuif, France
(Etude de l'activité biologique de l'ADN du virus de l'herpès et du virus d'Epstein-Barr sur des lignées lymphoblastoïdes humaines)
- RA/76/002 Zoological Society of London, Londres
(Mise au point d'un test micro-elisa pour l'étude sérologique du virus d'Epstein-Barr)

Etudes en laboratoire

- RA/74/032 Centre international OMS de référence pour les immunoglobulines
Centre OMS de Recherche et de Formation en Immunologie, Université de Lausanne, Lausanne, Suisse
(Etudes sur les récepteurs de surface des lignées cellulaires lymphoblastoïdes)
- RA/74/047 Medical Research Council, Londres
(Contribution au financement de travaux à entreprendre par la Council's Clinical Population Cytogenetics Unit sur l'immunité cellulaire, à l'aide de lymphocytes conservés)
- RA/75/012 Centre hospitalier universitaire Saint-Louis Lariboisière, Groupe de Recherche de Microbiologie appliquée, Paris
(Titration de l'infection morbilleuse dans les sérums de 400 enfants ougandais)
- RA/75/018 Centre régional François-Baclesse, Caen, France
(Expérimentation animale sur les effets cancérogènes éventuels des eaux-de-vie de cidre)

Etudes sur le cancer du foie

- RA/75/025 Département d'Hygiène et d'Epidémiologie, Ecole de Médecine, Université d'Athènes, Athènes
(Contribution à la collecte de sérums de sujets présentant des maladies hépatiques et de témoins, pour le dosage de l'alpha-fœtoprotéine)
- RA/76/012 Registre genevois des Tumeurs, Genève, Suisse
(Enquête sur les maladies hépatiques, y compris le cancer primitif du foie, dans le canton de Genève)

Etudes sur les cancérogènes chimiques

- RA/69/005 Département de Médecine du Travail, Université hébraïque — Ecole de Médecine Hadassah, Jérusalem
(Recherche d'hydrocarbures chlorés dans les tissus adipeux et autres)

- RA/70/002 Ecole de Médecine, Hanovre, République fédérale d'Allemagne
(Etude des effets des cancérogènes chimiques, administrés par voie transplacentaire, sur les organes reproducteurs fœtaux)
- RA/70/003 Institut de Pathologie, Université médicale, Budapest
(Etude de très faibles doses de cancérogènes chimiques sur des cellules cultivées *in vitro*)
- RA/70/030 Institut national pour l'Etude et le Traitement des Tumeurs, Milan, Italie
(Etude sur les quantités de DDT emmagasinées dans divers tissus de souris traitées et de souris témoins)
- RA/72/011 Institut d'Oncologie expérimentale, Université de Gênes, Gênes, Italie
(Etude des effets de l'administration chronique de DDT et de phénobarbital à des rats)
- RA/72/031 Institut de Toxicologie et de Chimiothérapie expérimentales, Heidelberg, République fédérale d'Allemagne
(Etude de l'élaboration de méthodes d'analyse pour la recherche et le dosage des composés *N*-nitrosés dans divers milieux)
- RA/74/007 Institut national de la Santé publique, Bilthoven, Pays-Bas
(Etude sur la cancérogénicité potentielle de l'hydrazide maléique)
- RA/74/011 Ministère de la Santé, Institut de Médecine expérimentale et clinique, Tallinn, République socialiste soviétique d'Estonie
(Recherches sur les effets cancérogènes conjugués des poussières d'amiante et des composés *N*-nitrosés chez le hamster)
- RA/74/034 Laboratoire P. Jacquignon, Institut de Chimie des Substances naturelles, Centre national de la Recherche scientifique, Gif-sur-Yvette, France
(Synthèse de produits intermédiaires réactifs de certains pesticides et composés organo-chlorés)
- RA/75/023 The Plant Pathology Department, Rothamsted Experimental Station, Harpenden, Royaume-Uni
(Etude de micro-organismes et de toxines dans le blé iranien)
- RA/75/024 Centre de Recherche et de Formation concernant les Mycotoxines, Département de Biochimie et de Nutrition, Université d'Ispahan, Ispahan, Iran
(Etude des mycotoxines dans le blé iranien)
- RA/76/001 Université libre de Bruxelles, Bruxelles
(Etude d'une épreuve biochimique *in vitro* pour la recherche de la mutagenèse somatique provoquée par les mutagènes/cancérogènes chimiques)
- RA/76/017 Centre de Recherche sur le Cancer, Académie des sciences médicales de l'URSS, Moscou
(Etude des effets de l'exposition prénatale à une substance chimique sur des générations successives non traitées)

Etudes de cancérogènes autres que chimiques

- RA/72/034 Medical Research Council Pneumoconiosis Research Unit, Penarth, Royaume-Uni
(Programme de recherches sur les cancers dus à l'amiante)

RA/76/008 Joint European Medical Research Board, Liverpool, Royaume-Uni
(Programme de recherches épidémiologiques internationales pour l'examen des effets sur la santé de l'homme, particulièrement sous l'angle du cancer, de l'exposition aux fibres minérales artificielles)

Etudes sur diverses autres formes de cancer

RA/73/004 Département d'Anatomopathologie, Université d'Islande, Reykjavik
(Recherches sur le caractère familial du cancer du sein)

RA/73/041 Laboratoire de Radio-immunologie, Université de Liège, Liège, Belgique
(Etude des hormones polypeptidiques dans des populations accusant des incidences différentes de cancer du sein)

RA/74/031 Institut du Cancer d'Ouganda, Kampala
(Prélèvement d'échantillons sur des malades, des témoins et leurs conjoints pour l'étude du rôle des virus dans le cancer utérin)

RA/74/043 Institut de Recherches pour la Santé publique, Université de Kuopio, Kuopio, Finlande
(Projet de recherches sur la micro-écologie intestinale en Scandinavie)

RA/74/044 Département de Médecine, Hôpital Ste-Elizabeth, Copenhague
(Projet de recherches sur la micro-écologie intestinale en Scandinavie)

RA/74/045 Département d'Anatomopathologie, Université de Kuopio, Kuopio, Finlande
(Projet de recherches sur la pathologie du gros intestin dans une série nécropsique à Kuopio)

RA/75/021 Département de Médecine interne, Hôpital du Comté de Copenhague, Copenhague
(Analyse des données résultant d'une étude sur la micro-écologie intestinale et le cancer du côlon en Scandinavie)

RA/75/026 Centre de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou
(Activités d'édition pour la préparation de l'ouvrage *Pathology of Tumours in Laboratory Animals*)

RA/76/014 Centre de Recherche sur le Cancer, Académie des Sciences médicales de l'URSS, Moscou
(Activités d'édition pour la préparation de l'ouvrage *Pathology of Tumours in Laboratory Animals*)

Annexe 4

RÉUNIONS ET CONFÉRENCES-ATELIERS ORGANISÉES
PAR LE CIRC EN 1975-76

Rôle des registres du cancer dans le cancer professionnel	Lyon, 22-26 septembre 1975
Association internationale des Registres du Cancer	Lyon, 27 septembre 1975
Etude du danger des fibres minérales artificielles	Lyon, 29-30 septembre 1975
Quatrième réunion sur l'analyse et la formation des composés <i>N</i> -nitrosés	Tallinn, RSS d'Estonie, 1-3 octobre 1975
Evaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques: substances naturelles	Lyon, 7-14 octobre 1975
Groupe de travail pour l'étude de la charge cancérogène due à la pollution de l'air chez l'homme	Hanovre, République fédérale d'Allemagne, 22-24 octobre 1975
Symposium CIRC/INSERM sur la pollution de l'environnement et les risques cancérogènes	Lyon, 3-5 novembre 1975
Etude collective pour la détection sérologique des tumeurs trophoblastiques	Lyon, 28 novembre 1975
Evaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques: amiante, cadmium et nickel	Lyon, 9-11 décembre 1975
Etudes paludologiques des recherches sur le lymphome de Burkitt en Ouganda et en Tanzanie	Lyon, 19 janvier 1976
Conférence sur les épreuves de mutagénicité	Lyon, 27-28 janvier 1976
Evaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques: époxydes, substances industrielles et considérations générales sur les anesthésiques volatils	Lyon, 3-9 février 1976
Réunion sur le cancer latent de la prostate	Lyon, 1-5 mars 1976
Réunion sur l'alcool et le cancer	Lyon, 8-10 mars 1976
Sous-Comité européen pour les méthodes d'analyse des composés <i>N</i> -nitrosés	Lyon, 10-22 mai 1976

Conférence-atelier sur le cancer œsophagien chez les Turcomans dans le nord-est de l'Iran	Téhéran, 8–10 mai 1976
Cours post-universitaire sur l'immunovirologie du cancer	Lyon, 10–22 mai 1976
Evaluation de la cancérogénicité pour l'homme des substances chimiques: certains carbamates, thiocarbamates et carbazides	Lyon, 9–15 juin 1976

Annexe 5

TRAVAILLEURS SCIENTIFIQUES ET PERSONNALITÉS VENUS
EN VISITE AU CIRC (JUILLET 1975 – JUIN 1976)

D^r D. V. ABLASHI
National Cancer Institute, Frederick, Md.,
Etats-Unis d'Amérique

D^r J. ALBERT
Institut universitaire de Médecine sociale et
préventive, Lausanne, Suisse

D^r P. M. ALIBAZAH
Recteur adjoint, Affaires universitaires,
Université d'Indonésie, Djakarta

D^r A. AMIRUDDIN
Recteur, Université d'Hasanuddin,
Hasanuddin, Indonésie

M. E. S. ANNAHEIM
Chef du service Distribution et Ventes, OMS,
Genève, Suisse

D^r H. L. ARORA
Collège médical J.L.N., Ajmer, Inde

M. K. ASANO
Directeur, Division des Hôpitaux nationaux,
Ministère de la Santé, Tokyo

Professeur A. K. BAHN
Fox Chase Cancer Center, University of Penn-
sylvania, Philadelphia, Pa., Etats-Unis
d'Amérique

D^r Y. BECKER
Laboratoire de Virologie moléculaire, Uni-
versité hébraïque, Ecole de Médecine
Hadassah, Jérusalem

D^r D. P. BERI
Institut de Recherches virologiques d'Afrique
orientale, Arua, Ouganda

D^r J. BERLIE
Section Cancer, Division de la Recherche
médico-sociale, Le Vésinet, France

D^r R. J. BIGGAR
National Cancer Institute, Bethesda, Md.,
Etats-Unis d'Amérique

M^{me} F. BONICHON
Fondation Bergonié, Bordeaux, France

D^r N. BRESLOW
Department of Biostatistics, University of
Washington, Seattle, Wash., Etats-Unis
d'Amérique

D^r G. BRUBAKER
Shirati Hospital, Musoma, Tanzanie

D^r A. BRUGAROLAS
Hôpital général des Asturies, Oviedo, Espagne

D^r T. A. BRUN
Institut national de la Santé et de la Recherche
médicale, Paris

D^r M. BRUNET
Section Cancer, Division de la Recherche
médico-sociale, Le Vésinet, France

D^r F. CABANNE
Institut Salah Azaiz, Tunis

D^r V. CASALE
Institut Regina Elena, Rome

Professeur L. CAYOLLA DA MOTTA
Ministère des Affaires sociales, Lisbonne

D^r J. CHARRIER
Kodak-Pathé, Chalon-sur-Saône, France

D^r L. CHE-HSIN
Institut de Recherche sur le Cancer, Académie
des Sciences médicales, Pékin

D^r J. CLEMMESSEN
Registre danois du Cancer, Copenhague

D^r M. CRESPI
Institut Regina Elena, Rome

D^r J. A. DEERING
Acting Director, National Institute on Alcohol
Abuse and Alcoholism, Rockville, Md.,
Etats-Unis d'Amérique

D^r E. DE LUSTIG
Institut d'Oncologie Angel H. Roffo, Buenos
Aires

Professeur A. DESPOPOULOS
Ciba-Geigy Limited, Bâle, Suisse

M. P. DIETHELM
Service du Traitement de l'Information, OMS,
Genève, Suisse

D^r H. DOLS
Université d'Utrecht, Utrecht, Pays-Bas

D^r C. C. DRAPER
London School of Hygiene and Tropical
Medicine, Londres

M. J. F. DRILLEAU
Institut national de Recherche agronomique,
Rennes, France

D^r J. M. EASTON
National Cancer Institute, Bethesda, Md.,
Etats-Unis d'Amérique

D^r G. B. ELLIOTT
Royal Jubilee Hospital, Victoria, B.C., Canada

D^r J. ESTÈVE
Université Claude-Bernard, Villeurbanne,
France

D^r J. FAIVRE
Hôpital général, Service de Médecine III,
Dijon, France

D^r J. FALCONER
Chief Medical Officer, Kodak Limited,
Londres

D^r W. GAFFIELD
US Department of Agriculture, Western
Regional Research Laboratory, Berkeley,
Calif., Etats-Unis d'Amérique

D^r L. E. GERSCHENSON
Sir William Dunn School of Pathology,
University of Oxford, Oxford, Royaume-
Uni

Professeur J. GIBSON
Department of Pathology, Queen Mary
Hospital, Hong Kong

M. R. GINGELL
Eppley Institute for Research in Cancer,
Omaha, Nebr., Etats-Unis d'Amérique

D^r G. GIRALDO
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center,
New York, N.Y., Etats-Unis d'Amérique

Professeur N. GOLDBLUM
Centre Chanock de Virologie, Université
hébraïque, Ecole de Médecine Hadassah,
Jérusalem

D^r J. GOLDSMITH
Epidemiological Studies Laboratory, Berkeley,
Calif., Etats-Unis d'Amérique

Professeur S. GRAHAM
Medical Sociology Department, Amherst,
N.Y., Etats-Unis d'Amérique

M^{me} J. GUERAIN
Laboratoire de l'Union nationale des Groupe-
ments de Distillateurs d'Alcool, Paris

D^r A. GRASSI
Institut Regina Elena, Rome

D^r D. E. HENSON
Laboratory of Pathology, National Cancer
Institute, Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amé-
rique

- D^r B. HETZEL
Directeur de la Division de Nutrition humaine,
CSIRO, Adélaïde, Australie
- D^r R. M. HICKS
Courtauld Institute of Biochemistry, Londres
- Professeur Y. HINUMA
Département de Microbiologie, Ecole de
Médecine de l'Université, Kumamoto,
Japon
- D^r Y. HORN
Ministère de la Santé, Jérusalem
- M^{me} E. HOUSER
Journal OMS, OMS, Genève, Suisse
- M^{me} W. HOUEI-KIAUN
Institut de Recherche sur le Cancer, Académie
des Sciences médicales, Pékin
- D^r W. P. T. JAMES
Dunn Nutritional Laboratory, Medical Re-
search Council, Cambridge, Royaume-Uni
- M. P. S. JONES
Vérification intérieure des Comptes, OMS,
Genève, Suisse
- D^r L. K. KEEFER
National Institutes of Health, Bethesda, Md.,
Etats-Unis d'Amérique
- D^r M. E. KNOWLES
Ministry of Agriculture, Fisheries and Food,
Londres
- D^r M. KODAMA
Fondation Curie, Paris
- D^r G. KOLAR
Centre allemand de Recherche sur le Cancer,
Heidelberg, République fédérale d'Alle-
magne
- M. A. KOVALYOV
Président, Comité exécutif, Minsk, URSS
- D^r K. KRLEZA JERID
Ecole de Santé publique, Université de Zagreb,
Zagreb, Yougoslavie
- D^r Z. KULCAR
Institut de Santé publique de Croatie, Zagreb,
Yougoslavie
- D^r P. D. LAWLEY
Chester Beatty Research Institute, Chalfont
St Giles, Royaume-Uni
- Professeur L. Y. LE TALAER
Service de Biologie, Centre régional François-
Baclesse, Caen, France
- M. G. LINDEN
2968 Shasta Road, Berkeley, Calif., Etats-
Unis d'Amérique
- M. D. LIPPMAN
Conservatoire national des Arts et Métiers,
Paris
- D^r W. P. D. LOGAN
11, rue Butini, Genève, Suisse
- M. V. LOUKASHEVITCH
Député du Soviet des Députés travailleurs de
Minsk, Minsk, URSS
- D^r A. O. LUCAS
Directeur, Programme spécial de recherche et
de formation concernant les maladies tropi-
cales, OMS, Genève, Suisse
- D^r M. MAKAGIANSAR
Ministère de l'Enseignement supérieur, Dja-
karta
- D^r G. MANDARD
Service d'Anatomie pathologique, Centre régio-
nal François-Baclesse, Caen, France
- M. H. MANSOOR
Ministère de l'Education, Djakarta
- Professeur P. MAUPAS
Laboratoire de Microbiologie, Faculté de
Médecine, Tours, France
- D^r J. M. McCUNE
1232 Daryl Lane, Northbrook, Ill., Etats-Unis
d'Amérique
- D^r J. MCHARDY
Greater Glasgow Health Board, Glasgow,
Royaume-Uni
- D^r N. MERANI
Programme des Nations Unies pour l'Envi-
ronnement, Genève, Suisse

Professeur L. MIN-HSIN
Institut de Recherche sur le Cancer, Académie
des Sciences médicales, Pékin

D^r F. MODABBER
Université de Téhéran, Ecole de Santé publi-
que, Téhéran

D^r N. MOHAGHEGHPOUR
Université de Téhéran, Institut de Recherches
en Santé publique, Téhéran

D^r J. B. MOLONEY
National Cancer Institute, Bethesda, Md.,
Etats-Unis d'Amérique

M^{lle} C. MOUGNE
School of Oriental and African Studies, Lon-
dres

D^r N. MOURALI
Institut Salah Azaiz, Tunis

D^r T. MUNKNER
Agence internationale de l'Energie atomique,
Vienne

D^r R. MURRAY
Newton Green, Sudbury, Suffolk, Royaume-
Uni

D^r S. NEUKOMM
Institut universitaire de Médecine sociale et
préventive, Le Mont-sur-Lausanne, Suisse

D^r K. NILSSON
Laboratoires Wallenberg, Université d'Upp-
sala, Uppsala, Suède

M. P. OANCEA
Attaché culturel de l'Ambassade de Roumanie,
Paris

D^r G. PARDOE
Chemistry Department, University of Bir-
mingham, Birmingham, Royaume-Uni

D^r W. E. PAUL
National Institutes of Health, Bethesda, Md.,
Etats-Unis d'Amérique

D^r F. T. PERKINS
Chef du service de la Standardisation bio-
logique, OMS, Genève, Suisse

Professeur C. J. PFEIFER
Université de Terre-Neuve, St-Jean, Canada

M^{lle} J. POWELL
Birmingham Regional Cancer Registry, Queen
Elizabeth Hospital, Birmingham, Royaume-
Uni

Professeur R. L. RALEIGH
Director, Laboratory of Health and Security,
Eastman-Kodak, Rochester, N.Y., Etats-
Unis d'Amérique

M^{lle} L. RAMIOUL
Ecole de Santé publique, Bruxelles

D^r H. RAPPAPORT
City of Hope National Medical Center,
Duarte, Calif., Etats-Unis d'Amérique

M. L. RAYMOND
Registre genevois des Tumeurs, Genève, Suisse

D^r H. B. RICHTER-REICHHELM
Ecole de Médecine de Hanovre, Département
de Pathologie expérimentale, Hanovre,
République fédérale d'Allemagne

D^r R. ROCH
Registre genevois des Tumeurs, Genève,
Suisse

M. S. ROMANOV
Comité exécutif, Minsk, URSS

M. C. E. ROSSITER
Medical Research Council Pneumoconiosis
Unit, Penarth, Glamorgan, Royaume-Uni

Professeur B. H. RUEBNER
Department of Pathology, University of Cali-
fornia, Davis, Calif., Etats-Unis d'Amérique

D^r N. SABADIE-PIALOUX
Université Claude-Bernard, Lyon, France

D^r J. SANCHIS
Hôpital général des Asturies, Oviedo, Espagne

D^r S. SAPIIE
Directeur adjoint, Projet national de Kalibata,
Kalibata, Indonésie

D^r M. SCHNEIDERMAN
National Cancer Institute, Bethesda, Md.,
Etats-Unis d'Amérique

- D^r S. K. SETHI
Institut de Recherches scientifiques sur le
Cancer, Villejuif, France
- Professeur K. SHANMUGARATNAM
Centre de recherche du CIRC, Singapour,
Université de Singapour, Singapour
- D^r M. SHARIATY
Institut du Cancer Tadj Pahlavi, Université
de Téhéran, Téhéran
- D^r L. R. SIBAL
Viral Oncology Branch, National Cancer
Institute, Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amé-
rique
- D^r A. SOMOGYI
Institut Robert von Ostertag, Berlin, Répu-
blique fédérale d'Allemagne
- D^r H. SOOBADIO
Doyen de la Faculté des Lettres, Université
d'Indonésie, Djakarta
- D^r T. SOUISSI
Institut Salah Azaiz, Tunis
- D^r T. STEMATSKY
Laboratoire de Virologie, Laboratoires de
Santé publique, Tel Aviv, Israël
- D^r M. STUKONIS
Institut de Recherches oncologiques, Vilnius,
URSS
- D^r D. SWENSON
Chester Beatty Research Institute, Chalfont
St Giles, Royaume-Uni
- D^r S. TARKOWSKI
Bureau régional de l'OMS pour l'Europe,
Copenhague
- Professeur Y. TATARINOV
Département de Biochimie, 2^e Institut médi-
cal, Moscou
- D^r B. TERRACINI
Institut d'Anatomie et d'Histologie patho-
logique, Université de Turin, Turin, Italie
- D^r C. THILLY
Secrétaire, Ecole de Santé publique, Bruxelles
- D^r M. K. TOLBA
Programme des Nations Unies pour l'Envi-
ronnement, Genève, Suisse
- D^r G. TORRIGIANI
Chef du service d'Immunologie, OMS, Genève,
Suisse
- D^r P. TUKEI
Directeur de l'Institut de Recherches viro-
logiques d'Afrique orientale, Entebbe,
Ouganda
- D^r T. B. TURNER
Dean Emeritus, Johns Hopkins University
School of Medicine, Baltimore, Md., Etats-
Unis d'Amérique
- D^r V. S. TURUSOV
Centre de Recherche sur le Cancer, Académie
des Sciences médicales de l'URSS, Moscou
- D^r S. J. VAN RENSBURG
Head, Division of Toxicology, National
Research Institute for Nutritional Diseases,
Tiervlei, Afrique du Sud
- D^r R. J. VAN ZONNEVELD
Directeur, Bureau du Conseil pour la Recher-
che médicale TNO, La Haye
- D^r A. VOLLER
The Zoological Society of London, Nuffield
Institute of Comparative Medicine, Londres
- D^r C. F. VON ESSEN
Department of Radiation Oncology, Uni-
versity Hospital, San Diego, Calif., Etats-
Unis d'Amérique
- D^r VU-DUC
Institut universitaire de Médecine sociale et
préventive, Le Mont-sur-Lausanne, Suisse
- M. G. VULLIoud
Division des Statistiques sanitaires, OMS,
Genève, Suisse
- Professeur G. WAGNER
Directeur de l'Institut d'Information, de Sta-
tistique et de Documentation, Centre alle-
mand de Recherche sur le Cancer, Heidel-
berg, République fédérale d'Allemagne

D^r M. WATANABE
Université Tohoku, Sendai, Japon

D^r J. A. H. WATERHOUSE
Director, Birmingham Regional Cancer Registry,
Queen Elizabeth Medical Centre,
Birmingham, Royaume-Uni

M. A. R. K. WATKINSON
Academic Press, Londres

D^r B. WEINSTEIN
College of Physicians and Surgeons of Columbia University,
New York, N.Y., Etats-Unis d'Amérique

D^r T. WONE
Président du Comité spécial d'experts chargé
d'étudier la situation sanitaire des habitants
des territoires occupés, OMS, Genève,
Suisse

D^r E. L. WYNDER
Naylor Dana Institute for Disease Prevention,
Valhalla, N.Y., Etats-Unis d'Amérique

Professeur A. YAKER
Laboratoire central d'Anatomie pathologique,
Alger

M. M. YAMAMOTO
Président de la Coopération Soins médicaux,
Moyens financiers, Tokyo

M^{me} R. YARED
Journal OMS, OMS, Genève, Suisse

D^r T. O. YOSHIDA
Département de Microbiologie, Université
Hamamatsu, Shizuoka, Japon

Annexe 6

RAPPORTS TECHNIQUES INTERNES, 1975–76

*Rapport
technique
interne du
CIRC n°*

- 75/003 Compte rendu d'une conférence-atelier sur la production, la concentration et la purification du virus d'Epstein-Barr (Frederick, Md., Etats-Unis d'Amérique, 10–12 février 1975)
- 75/004 Rapport d'une conférence-atelier sur le cancer des enfants (Freudenstadt, République fédérale d'Allemagne, 22 septembre 1975)
- 75/005 Rapport d'un groupe de travail sur les épreuves de cancérogénicité des matières fécales (Lyon, 28 avril 1975)
- 76/001 Rapport de la réunion du Sous-Comité européen pour les méthodes d'analyse des composés *N*-nitrosés et l'orientation des études collectives (Lyon, 29–30 mars 1976)

Annexe 7

TRAVAUX PUBLIÉS OU SOUMIS POUR PUBLICATION
PAR LE PERSONNEL ET LES BOURSIERS DU CIRC

Personnel du CIRC :

- Agthe, C. & Tomatis, L. (1976) *Evaluation of the carcinogenicity of environmental chemicals and the possibility of cancer prevention*. Dans: Homburger, E., éd., *Physiopathology of Cancer*, Bâle, Karger, pp. 345–358
- Audigier, J. C., Tuyns, A. J. & Lambert, R. (1975) Epidemiology of œsophageal cancer in France. Increasing mortality and persistent correlation with alcoholism *Digestion*, **13**, 209–219
- Barbin, A., Brésil, H., Croisy, A., Jacquignon, P., Malaveille, C., Montesano, R. & Bartsch, H. (1975) Liver-microsome-mediated formation of alkylating agents from vinyl bromide and vinyl chloride. *Biochem. biophys. Res. Commun.*, **67**, 596–603
- Bartsch, H. (1976) Predictive value of mutagenicity tests in chemical carcinogenesis. *Mutation Res.*, **38**, 177–190
- Bartsch, H. (1976) The use of microbial mutagenicity assays for the detection of chemical carcinogens—a critique. *Colloque internat. CNRS* (sous presse)
- Bartsch, H. (1976) *The predictive value of mutagenicity assays to assess the possible carcinogenic risk of chemicals*. Dans: Rosenfeld, C. & Davis, W., éd., *Environmental Pollution and Carcinogenic Risks*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 13) (sous presse)
- Bartsch, H., Camus, A. & Malaveille, C. (1976) Comparative mutagenicity of *N*-nitrosamines in semi-solid and in a liquid incubation system in the presence of rat or human tissue fractions. *Mutation Res.* (sous presse)
- Bartsch, H., Malaveille, C., Barbin, A., Brésil, H., Tomatis, L. & Montesano, R. (1976) Mutagenicity and metabolism of vinyl chloride and related compounds. *Environm. Hlth Persp.* (sous presse)
- Bartsch, H., Malaveille, C., Barbin, A., Planche, G. & Montesano, R. (1976) Alkylating and mutagenic metabolites of halogenated olefins produced by human and animal tissues. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.*, **17**, 17

- Bartsch, H., Malaveille, C. & Montesano, R. (1976) *The predictive value of tissue-mediated mutagenicity assays to assess the carcinogenic risk of chemicals*. Dans: Montesano, R., Bartsch, H. & Tomatis, L., éd., *Screening Tests in Chemical Carcinogenesis*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 12), pp. 467–486
- Bartsch, H. & Montesano, R. (1975) Mutagenic and carcinogenic effects of vinyl chloride. *Mutation Res.*, **32**, 93–114
- Biancifiori, C., Montesano, R. & Bolis, G. B. (1975) Indagini sull'azione cancerogenesi da sodio nitrito e/o etambutolo in topi BALB/c/Cb/Se. *Lav. Anat. Pat.*, **35**, 45–79
- Breslow, N. (1975) Analysis of survival data under the proportional hazards model. *Int. Stat. Rev.*, **43**, 45–58
- Brown, C. & Muenz, L. (1976) Reduced mean square error estimation in $R \times C$ contingency tables. *J. Amer. Stat. Ass.*, **71**, 176–182
- Camus, A., Bertram, B., Kruger, F. W., Malaveille, C. & Bartsch, H. (1976) Mutagenicity of β -oxidized *N*, *N*-di-*n*-propylnitrosamine derivatives in *S. typhimurium* mediated by rat and hamster tissues. *Z. Krebsforsch.* (sous presse)
- Castegnaro, M. & Walker, E. A. (1976) *Some developments in nitrosamine analysis*. Dans: *Proceedings of the II International Symposium on Nitrite in Meat Products*, Zeist, September 1976 (sous presse)
- Crowther, J. S., Drasar, B. S., Hill, M. J., MacLennan, R., Magnin, D., Peach, S. & Teoh-Chan, C. H. (1976) Faecal steroids and bacteria and large bowel cancer mortality in Hong Kong by socio-economic indicators. *Brit. J. Cancer* (sous presse)
- Dambuyant, C. & Sizaret, P. (1975) Non-specific interference of certain components of tissue culture media with the radioimmunoassay of alpha-foetoprotein. *J. immunol. Methods*, **7**, 387–392
- Dambuyant, C. & Sizaret, P. (1975) Increased reactivity of rat alpha-foetoprotein with corresponding antiserum after ^{125}I labelling. *J. immunol. Methods*, **8**, 289–294
- Davis, W. & Maltoni, C., éd. (1976) *Advances in Tumour Prevention, Detection and Characterization. 3. Biological Characterization of Human Tumours*, Amsterdam, Excerpta Medica
- Day, N. E. (1975) Some aspects of the epidemiology of oesophageal cancer. *Cancer Res.*, **35**, 3304–3307
- Day, N. E. (1976) *Multiple case-family studies and disease susceptibility genes*. Dans: *HL-A and Disease*, Paris, INSERM (Publications de l'INSERM, N° 58), p. 221
- Day, N. E. (1976) High risk for cancer. *Cancer Detect. Prev.*, **1** (sous presse)
- Day, N. E. & Charnay, B. A note on a test for clustering. *Brit. J. prev. soc. Med.* (sous presse)
- Day, N. E., Muenz, L. & Tulinius, H. (1976) *Some aspects of familial breast cancer*. Dans: *Proceedings of the VIII International Symposium of the Gesellschaft zur Bekämpfung der Krebskrankheiten Nordrhein-Westfalen*, Düsseldorf, June 1976 (sous presse)
- Day, N. E. & Simons, M. J. (1976) Disease susceptibility genes—their identification by multiple case-family studies. *Tissue Antigens* (sous presse)

- Desgranges, C., de-Thé, G., Wolf, H. & zur Hausen, H. (1975) *Further studies in the detection of the Epstein-Barr virus DNA in nasopharyngeal carcinoma biopsies from different parts of the world*. Dans: de-Thé, G., Epstein, M. A. & zur Hausen, H., éd., *Oncogenesis and Herpesviruses II*, Vol. 2, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 11), pp. 191–193
- Desgranges, C., Lavoué, M. F. & de-Thé, G. Lymphoblastoid immortalization and kinetics of appearance of early and viral capsid EB antigens in cord blood lymphocytes infected by different strains of Epstein-Barr virus (EBV) (soumis pour publication)
- Desgranges, C., Lenoir, G., de-Thé, G., Seigneurin, J. M., Hilgers, J. & Dubouch, P. *In vitro* transforming activity of EBV. I. Establishment and properties of two EBV strains (M81 and M72) produced by immortalized *Callithrix jacchus* lymphocytes (soumis pour publication)
- de-Thé, G. (1975) EBV behaviour in different populations—implications for control of EBV-associated tumours. *Cancer Res.*, **36**, 692–695
- de-Thé, G. (1976) *Viruses and human cancers : achievements, problems, prospects*. Dans: *Proceedings of the 11th Canadian Cancer Research Conference, Toronto, May 1976* (sous presse)
- de-Thé, G., Day, N., Geser, A., Ho, J. H. C., Simons, M. J., Sohler, R., Tukei, P. & Vonka, V. (1975) *Epidemiology of the Epstein-Barr virus infection and associated tumours in man, a tool for aetiology and control*. Dans: Clemmesen, J. & Yohn, D. S., éd., *Comparative Leukemia Research*, Bâle, Karger, pp. 216–220
- de-Thé, G., Day, N. E., Geser, A., Ho, J. H. C., Lavoué, M. F., Simons, M. J., Sohler, R., Tukei, P., Vonka, V. & Zavadova, H. (1975) *Sero-epidemiology of the Epstein-Barr virus : preliminary analysis of an international study—a review*. Dans: de-Thé, G., Epstein, M. A. & zur Hausen, H., éd., *Oncogenesis and Herpesviruses II*, Vol. 2, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 11), pp. 3–16
- de-Thé, G. & Geser, A. (1976) Etudes épidémiologiques prospectives et nature de l'association entre le virus d'Epstein-Barr (EBV) et le lymphome de Burkitt (BL). *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, **282**, 1387
- de-Thé, G., Ho, J. H. C., Ablashi, D. V., Day, N. E., Macario, A. J. L., Pearson, G., Sohler, R. & Martin-Berthelon, M. C. (1975) Nasopharyngeal carcinoma. IX. Antibodies to EBNA and correlations with other EBV reactivities. *Int. J. Cancer*, **16**, 713–721
- Didier, M. L., Ablashi, D. V., Oie, H. K., Armstrong, G. R., Easton, J. M., Chu, E. W. & Rabson, A. S. (1975) *Some biological properties of herpesviruses saimiri from chronically infected monolayer and suspension cultures*. Dans: de-Thé, G., Epstein, M. A. & zur Hausen, H., éd., *Oncogenesis and Herpesviruses II*, Vol. 1, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 11), pp. 491–495
- Falk, L., Deinhardt, F., Wolfe, L., Johnson, D., Hilgers, J. & de-Thé, G. (1976) Epstein-Barr virus: experimental infection of *Callithrix jacchus* marmosets. *Int. J. Cancer*, **17**, 785–788
- Glaser, R., de-Thé, G., Lenoir, G. & Ho, J. H. C. (1976) Superinfection of epithelial nasopharyngeal carcinoma cells with Epstein-Barr virus. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, **23**, 468–469
- Glaser, R., Lenoir, G., Desgranges, C. & de-Thé, G. Superinfection of epithelial Burkitt hybrid cells with Epstein-Barr virus (soumis pour publication)
- Glaser, R., Lenoir, G., Ho, J. H. C. & de-Thé, G. (1975) *In vitro* induction of EBV early antigens in NPC epithelial tumour cells by IUdR or superinfection. *Biomed. Express*, **23**, 468–469

- Griciute, L. (1976) *N-Nitroso compounds—their analysis and possible significance as human carcinogens*. Dans: Rosenfeld, C. & Davis, W., éd., *Environmental Pollution and Carcinogenic Risks*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 13) (sous presse)
- Griciute L. (1976) *Measurement of chemical carcinogens in the human environment—the objectives and problems encountered*. Dans: *Proceedings of the International Conference on Ecological Perspectives on Carcinogens and Cancer Control, Cremona, September 1976* (sous presse)
- Griciute, L. & Shabad, L. (1976) Le centenaire de la première transplantation de tumeur. *Bull. Cancer* (sous presse)
- Gross, R. L., Levin, A. G., Peers, F. G., Steel, C. M. & Tsu, T. (1975) Spontaneous rosette formation and rosette-inhibition tests on fresh and preserved lymphocytes. *J. Cryobiol.*, **12**, 455–462
- Hampar, B., Lenoir, G., Nonoyama, M., Derge, J. G. & Chang, S. Y. (1976) Cell cycle dependence for activation of Epstein–Barr virus by inhibitors of protein synthesis or medium deficient in arginine. *Virology*, **69**, 660–668
- Higginson, J. (1975) *Developments in cancer prevention through environmental control*. Dans: Maltoni, C., éd., *Proceedings of the Second International Symposium on Cancer Detection and Prevention*, Amsterdam, Excerpta Medica, pp. 3–18
- Higginson, J. (1975) *Cancer etiology and prevention*. Dans: Fraumeni, J. F., Jr., éd., *Persons at High Risk of Cancer—an Approach to Cancer Etiology and Control*, New York, San Francisco & Londres, Academic Press, pp. 385–398
- Higginson, J. (1976) *Chronic toxicology—an epidemiologist's approach to the problem of carcinogenesis*. Dans: Hayes, W. J., éd., *Essays in Toxicology*, Vol. 7, New York, San Francisco & Londres, Academic Press, pp. 29–72
- Higginson, J. (1976) Les progrès de la recherche sur le cancer. *Le Concours médical*, **22**, 3212–3214
- Higginson, J. (1976) *The role of epidemiology in evaluating potential toxicological hazards for man*. Dans: Duncan, W. A. M., éd., *Drug Toxicity*, Amsterdam, Excerpta Medica, pp. 104–111
- Higginson, J. (1976) *Primary carcinoma of the liver as a pathologist's problem (addendum)*. Dans: Sommers, S. C., éd., *Gastrointestinal & Hepatic Pathology, Decennial 1966–1975*, New York, Appleton-Century-Crofts, pp. 359–390
- Higginson, J. (1976) A hazardous society? Individual versus community responsibility in cancer prevention. *Amer. J. publ. Hlth*, **66**, 359–366
- Higginson, J. (1976) *Importance of environmental factors in cancer*. Dans: Rosenfeld, C. & Davis, W., éd., *Environmental Pollution and Carcinogenic Risks*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 13) (sous presse)
- Higginson, J. (1976) *The future role of epidemiology in food safety evaluation*. Dans: *Proceedings of a Symposium on Health Effects of Chemicals in Foods, Ottawa, 1975* (sous presse)
- Higginson, J. (1976) *The role of epidemiology in identifying environmental carcinogens*. Dans: Mehlman, M. A., éd., *Advances in Modern Toxicology*, Vol. I, Part 2, Washington, D. C., Hemisphere Publishing Corporation (sous presse)
- Higginson, J. & Jensen, O. (1976) *Epidemiological review of lung cancer in man*. Dans: Mohr, U., Schmähl, D. & Tomatis, L., éd., *Air Pollution and Cancer in Man*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 16) (sous presse)

- Higginson, J., MacLennan, R. & Muir, C. S. (1976) *Etiological factors in human cancer*. Dans: Homburger, F., Brennan, M. J. & Krakoff, I. H., éd., *The Physiopathology of Cancer*, Vol. 2, *Diagnosis, Treatment, Prevention*, Bâle, Karger, pp. 281–299
- Higginson, J. & Muir, C. S. (1976) *Geographical variation in cancer distribution*. Dans: Homburger, F., Brennan, M. J. & Krakoff, I. H., éd., *The Physiopathology of Cancer*, Vol. 2, *Diagnosis, Treatment, Prevention*, Bâle, Karger, pp. 300–322
- Higginson, J. & Muir, C. S. (1976) The role of epidemiology in elucidating the importance of environmental factors in human cancer. *Cancer Detect. Prev.*, **1**, 79–105
- Hilfrich, J., Haas, H., Montesano, R., Mohr, U. & Magee, P. N. (1975) The modification of the renal carcinogenicity of dimethylnitrosamine by actinomycin D and a protein deficient diet. *Brit. J. Cancer*, **32**, 578–587
- Hormozdiari, H., Day, N. E., Aramesh, B. & Mahboubi, E. (1975) Dietary factors and oesophageal cancer in the Caspian littoral of Iran. *Cancer Res.*, **35**, 3493–3498
- Huberman, E., Bartsch, H. & Sachs, L. (1975) Mutation induction in Chinese hamster V79 cells by two vinyl chloride metabolites, chloroethylene oxide and 2-chloroacetaldehyde. *Int. J. Cancer*, **16**, 639–644
- Kuroki, T., Drevon, C., Saint-Vincent, L. Tomatis, L. & Montesano, R. (1976) Studies on the use of liver parenchymal cells in *in vitro* carcinogenesis. *Colloque internat. CNRS* (sous presse)
- Lamelin, J. P., Ho, J. H. C., Souissi, T., de-Thé, G. & Gabbiani, G. Smooth muscle antibody in Burkitt's lymphoma and nasopharyngeal carcinoma (soumis pour publication)
- Lamelin, J. P., Revillard, J. P., Chalopin, J. M., Souissi, T., Ho, J. H. C. & de-Thé, G. Cold lymphocytotoxins in nasopharyngeal carcinoma (soumis pour publication)
- Lamelin, J. P., Revillard, J. P., Samarut, C., Souissi, T. & de-Thé, G. Alteration of T lymphocyte population and mitogenic responses in nasopharyngeal carcinoma (soumis pour publication)
- Law, C. H., Day, N. E. & Shanmugaratnam, K. (1976) Incidence rates of specific histological types of lung cancer in Singapore Chinese and their aetiological significance. *Int. J. Cancer*, **17**, 304–309
- Lenoir, G., Berthelon, M. C., Favre, M. C. & de-Thé, G. (1975) Characterization of Epstein-Barr virus (EBV) antigens. II. Detection of early antigens (S) using anticomplement immunofluorescence (ACIF) and complement fixation (CF) tests. *Biomed.*, **23**, 461–464
- Lenoir, G., Martin-Berthelon, M. C., Favre, M. C. & de-Thé, G. (1976) Characterization of EBV antigens. I. Biochemical analysis of the complement-fixing soluble antigen and relationship with EBNA. *J. Virol.*, **17**, 672–674
- Levine, P. H., de-Thé, G., Ambrosioni, J. C., Brugère, J., Schwaab, G., Cammoun, N. & Ellouz, R. (1976) Immunity to antigens associated with a cell line derived from nasopharyngeal cancer (NPC) in non-Chinese NPC patients. *Int. J. Cancer*, **17**, 155–160
- Linsell, C. A. (1976) *Aflatoxins*. Dans: Lenihan, J., éd., *Man and the Environment*. 5. *The Chemical Environment*, Londres & Glasgow, Blackie (sous presse)
- Linsell, C. A. & Higginson, J. (1976) *The geographical pathology of liver cell cancer*. Dans: Cameron, H. M., Linsell, C. A. & Warwick, G. P., éd., *Liver Cell Cancer*, Amsterdam, Excerpta Medica (sous presse)

- Loprieno, N., Barale, R., Barnoncelli, S., Bartsch, H., Bronzetti, G., Cammellini, A., Corsi, C., Frezza, D., Nieri, R., Leporini, C., Rossellini, D. & Rossi, A. M. (1976) Induction of gene mutations and gene conversions by vinyl chloride metabolites in yeast. *Cancer Res.* (sous presse)
- MacLennan, R. (1975) Epidémiologie du cancer colo-rectal. *Bull. Cancer (Paris)*, **62**, 411–418
- MacLennan, R. & Gaitan, E. (1974) *Measurement of thyroid size in epidemiologic surveys*. Dans: *Endemic Goiter and Cretinism: Continuing Threats to World Health*, Washington (OPS, Publications scientifiques, N° 292), pp. 195–197
- MacLennan, R., Levine, L., Newell, K. W. & Edsall, G. (1973) The early primary immune response to absorbed tetanus toxoid in man. *Bull. Org. mond. Santé*, **49**, 615–626
- MacLennan, R. & Walsh, R. J. (1973) Some haematological and biochemical effects of a malaria control programme in New Guinea. *Human Biology in Oceania*, **2**, 34–41
- Magee, P. N., Montesano, R. & Preussmann, R. (1976) *N-Nitroso compounds and related carcinogens*. Dans: Searle, C. E., éd., *Chemical Carcinogens*, ACS Monogr. (sous presse)
- Mahboubi, E., Day, N. E., Ghadirian, P. & Salmasizadeh, S. (1976) The negligible role of alcohol and tobacco in the etiology of oesophageal cancer in Iran—a case-control study. *Cancer Detect. Prev.*, **1**, (sous presse)
- Malaveille, C., Kolar, C. F. & Bartsch, H. (1976) Rat and mouse tissue-mediated mutagenicity of ring-substituted 3,3-dimethyl-1-phenyltriazenes in *Salmonella typhimurium*. *Mutation Res.*, **36**, 1–10
- Margison, G. P., Brésil, H., Margison, J. M. & Montesano, R. (1976) Effect of chronic administration of dimethylnitrosamine on the excision of O⁶-methylguanine from rat liver DNA. *Cancer Lett.* (sous presse)
- Margison, G. P., Margison, J. M. & Montesano, R. (1976) Methylated purines in the deoxyribonucleic acid of various Syrian golden hamster tissues after administration of a hepatocarcinogenic dose of dimethylnitrosamine. *Biochem. J.*, **157**, 627–634
- Mohr, U., Schmähel, D. & Tomatis, L., éd. (1976) *Air Pollution and Cancer in Man*. Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 16) (sous presse)
- Montesano, R. (1976) Cancérogénicité des composés N-nitrosés. *Ann. Nutr. Alim.* (sous presse)
- Montesano, R. & Bartsch, H. (1976) *Mutagenicity and metabolism of vinyl chloride*. Dans: Davis, W. & Maltoni, C., éd., *Advances in Tumour Prevention, Detection and Characterization*. 3. *Biological Characterization of Human Tumours*, Amsterdam, Excerpta Medica, pp. 242–245
- Montesano, R. & Bartsch, H. (1976) Mutagenic and carcinogenic N-nitroso compounds: possible environmental hazards. *Mutation Res.*, **32**, 179–228
- Montesano, R., Bartsch, H. & Tomatis, L., éd. (1976) *Screening Tests in Chemical Carcinogenesis*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 12)
- Montesano, R., Bartsch, H. & Tomatis, L. (1976) *Carcinogenesis and mutagenesis*. Dans: *Principles and Guidelines for the Evaluation of the Toxicity of Chemicals*, Genève, OMS (sous presse)
- Montesano, R., Saint Vincent, L., Drevon, C. & Tomatis, L. (1975) Production of epithelial and mesenchymal tumours with rat liver cells transformed *in vitro*. *Int. J. Cancer*, **16**, 550–558

- Montesano, R. & Tomatis, L. Considerations on legislation concerning chemical carcinogens in several industrialized countries (soumis pour publication)
- Muir, C. S. (1975) L'épidémiologie du cancer du cavum. *Bull. Cancer (Paris)*, **62**, 261–264
- Muir, C. S. (1975) *International variations in high risk populations*. Dans: Fraumeni, J. F., Jr., éd., *Persons at High Risk of Cancer: An Approach to Cancer Etiology and Control*, New York, San Francisco & Londres, Academic Press, pp. 293–305
- Muir, C. S. (1976) *The evidence from epidemiology*. Dans: Lenihan, J. & Fletcher, W. W. éd., *Environment and Man. 3. Health and the Environment*, Londres & Glasgow, Blackie, pp. 88–115
- Muir, C. S. (1976) The programs of the International Agency for Research on Cancer (IARC) in Asia. *Gann. Monogr.*, **18**, 303–314
- Muir, C. S. (1976) Epidemiological identification of cancer hazards. *Cancer Detect. Prevent.*, **1** (sous presse)
- Muir, C. S. (1976) *Users' needs for information: the needs of the cancer epidemiologist*. Dans: *Proceedings of the 2nd International Conference of National Committees on Vital and Health Statistics, Copenhagen, October 1973*, Genève, OMS (sous presse)
- Muir, C. S., MacLennan, R., Waterhouse, J. A. H. & Magnus, K. (1976) *Feasibility of monitoring populations to detect environmental carcinogens*. Dans: Rosenfeld, C. & Davis, W. éd., *Environmental Pollution and Carcinogenic Risks*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 13) (sous presse)
- Muir, C. S. & Nectoux, J. (1976) *The role of the cancer registry*. Dans: *Proceedings of the Symposium on Epidemiology and Cancer Registries in the Pacific Basin, Hawaii, November 1975* (sous presse)
- Muir, C. S. & Péron, Y. (1976) Special demographic situations. *Seminars in Oncology*, **3**, 35–47
- Muñoz, N. (1976) *Geographical distribution of pediatric tumours*. Dans: Bucalossi, P., Veronesi, U., Emmanuelli, H. & Fossati-Bellani, F., éd., *I Tumori Infantili*, Milan, Ambrosiana, pp. 5–12
- Muñoz, N. (1976) *Prenatal exposure and carcinogenesis*. Dans: Bucalossi, P., Veronesi, U., Emmanuelli, H. & Fossati-Bellani, F., éd., *I Tumori Infantili*, Milan, Ambrosiana, pp. 27–32
- Muñoz, N. (1976) Model systems for cervical cancer. *Cancer Res.*, **36**, 792–793
- Muñoz, N. & de-Thé, G. (1976) L'épidémiologie et la recherche étiologique dans les hémato-sarcomes de l'enfant. *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, **282**, 1329–1332
- Muñoz, N., de-Thé, G., Aristazabal, N., Yee, C., Rabson, A. & Pearson, G. (1975) *Antibodies to herpesviruses in patients with cervical cancer and controls*. Dans: de-Thé, G., Epstein, M. A. & zur Hausen, H., éd., *Oncogenesis and Herpesviruses II*, Vol. 2, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 11), pp. 45–51
- Nishioka, K., Levin, A. G. & Simons, M. J. (1975) Hepatitis B antigen, antigen sub-types, and hepatitis B antibody in normal subjects and in patients with liver disease. Results of a collaborative study. *Bull. Org. mond. Santé*, **52**, 293–300
- Pagano, J. S., Huang, C. H., Klein, G., de-Thé, G., Shanmugaratnam, K. & Yang, C. S. (1975) *Homology of Epstein-Barr virus DNA in nasopharyngeal carcinomas from Kenya, Taiwan, Singapore and Tunisia*. Dans: de-Thé, G., Epstein, M. A. & zur Hausen, H., éd., *Oncogenesis and Herpesviruses II*, Vol. 2, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 11), pp. 179–190

- Peers, F. G., Gilman, G. A. & Linsell, C. A. (1976) Dietary aflatoxins and human liver cancer. A study in Swaziland. *Int. J. Cancer*, **17**, 167–176
- Peers, F. G. & Linsell, C. A. (1975) Aflatoxin contamination and its heat stability in Indian cooking oils. *Tropical Sci.*, **17**, 229–232
- Peers, F. G. & Linsell, C. A. (1976) Acute toxicity of aflatoxin B₁ for baboons. *Fd Cosmet. Toxicol.*, **14**, 227–229
- Péquignot, G. & Tuyns, A. J. (1975) *Rations d'alcool consommées «déclarées» et risques pathologiques*. Dans: *Alcoolisme*, Paris, INSERM (Publications de l'INSERM, N° 54), pp. 23–29
- Pignatelli, B., Castegnaro, M. & Walker, E. A. (1976) *Effects of gallic acid and of ethanol on formation of nitrosodiethylamine*. Dans: Walker, E. A., Bogovski, P. & Gričute, L., éd., *Environmental N-nitroso Compounds—Analysis and Formation*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 14) (sous presse)
- Planche, G., Malaveille, C. & Bartsch, H. (1976) Factors for efficiency of the *Salmonella*/microsome mutagenicity assay. *Chem.-biol. Interact.* (sous presse)
- Plato, C. C. & MacLennan, R. (1975) The dermatoglyphics of the Maprik sub-district of the Sepic district of New Guinea. *Z. Morph. Anthropol.*, **66**, 208–216
- Ponomarev, V. & Mackey, L. J. (1976) Tumours of the liver and biliary system. *Bull. Org. mond. Santé* (sous presse)
- Ponomarev, V., Tomatis, L. & Turusov, V. (1976) The effect of long-term administration of phenobarbitone in CF-1 mice. *Cancer Lett.*, **1**, 165–172
- Rosenfeld, C. & Davis, W., éd. (1976) *Environmental Pollution and Carcinogenic Risks*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 13) (sous presse)
- Rudali, G., Apiou, F., Boyland, E. & Castegnaro, M. (1976) Cancérologie — à propos de l'action cancérogène de la γ -butyrolactone chez les souris. *C.R. Acad. Sci. (Paris)*, **282**, 799–802
- Saracci, R. (1976) *Epidemiology of lung cancer in Italy*. Dans: Mohr, U., Schmähl, D. & Tomatis, L., éd., *Air Pollution and Cancer in Man*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 16) (sous presse)
- Seigneurin, J. M., Desgranges, C., Lavoué, M. F. & de-Thé, G. (1976) Herpes simplex-Raji (A44), a new cell line for serologic testing by immunofluorescence. *J. Immunol.* (sous presse)
- Shabad, L. M. & Ponomarev, V. (1976) Mstislav Novinsky, pioneer of tumour transplantation. *Cancer Lett.* (sous presse)
- Simons, M. J., Chan, S. H., Ho, J. H. C., Chau, J. C. W., Day, N. E. & de-Thé, G. (1976) *A Singapore 2-associated LD antigen in Chinese patients with nasopharyngeal carcinoma*. Dans: *Proceedings of the Sixth International Histocompatibility Workshop Conference, Aarhus, Denmark, October 1975* (sous presse)
- Simons, M. J. & Day, N. E. (1976) *HL-A patterns and NPC*. Dans: *Proceedings of the Symposium on Epidemiology and Cancer Registries in the Pacific Basin, Hawaii, November 1975* (sous presse)

- Simons, M. J., Wee, G. B., Chan, S. H., Shanmugaratnam, K., Day, N. E. & de-Thé, G. (1976) *Immunogenetic aspects of nasopharyngeal carcinoma (NPC). III. HL-A type as a genetic marker of NPC predisposition to test the hypothesis that Epstein-Barr virus is an etiological factor in NPC*. Dans: de-Thé, G., Epstein, M. A. & zur Hausen, H., éd., *Oncogenesis and Herpesviruses II*, Vol. 2, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 11), pp. 249-258
- Simons, M. J., Wee, G. B., Chan, S. H., Shanmugaratnam, K., Day, N. E. & de-Thé, G. (1976) Increased risk in Chinese for nasopharyngeal carcinoma associated with the Chinese-related HL-A profile (HL-A2, Singapore 2). *J. nat. Cancer Inst.* (sous presse)
- Simons, M. J., Wee, G. B., Singh, D., Dharmalingham, S., Yong, N. K., Chau, J. W., Ho, J. H. C., Day, N. E. & de-Thé, G. B. (1976) *Immunogenetic aspects of nasopharyngeal carcinoma (NPC). V. Confirmation of a Chinese-related HL-A halotype (HL-A2—Singapore 2) associated with an increased risk in Chinese for NPC*. Dans: *Proceedings of the Symposium on Epidemiology and Cancer Registries in the Pacific Basin, Hawaii, November 1975* (sous presse)
- Sizaret, P., Martel, N., Tuyns, A., Jouvenceaux, A., Levin, A., Ong, Y. W., Rive, J. & Reynaud, S. (1976) Mean AFP values of 1,333 males over 15 years of age by age groups. *Digestion* (sous presse)
- Sizaret, P., Tuyns, A., Martel, N., Jouvenceaux, A., Levin, A., Ong, Y. W. & Rive, J. (1975) Alpha-foetoprotein levels in normal males from seven ethnic groups with different hepatocellular carcinoma risks. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **259**, 136-155
- Tomatis, L. (1976) The IARC program on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **271**, 396-409
- Tomatis, L. (1976) *Cancerogenesi ambientale e possibilità di prevenzione*. Dans: *Cancerogenesi Chimica*, Milan, Ambrosiana, pp. 3-8
- Tomatis, L. (1976) *Validity and limitations of long-term experimentation in cancer research*. Dans: Mohr, U., Schmähl, D. & Tomatis, L., éd., *Air Pollution and Cancer in Man*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 16) (sous presse)
- Tomatis, L. (1976) Prenatal exposure to chemical carcinogens and its effect on subsequent generations. *Nat. Cancer Inst. Monogr.* (sous presse)
- Tomatis, L., Ponomarev, V. & Turusov, V. Effects of ethylnitrosourea administered during pregnancy on three subsequent generations (soumis pour publication)
- Toussaint, G., Lafaverge, F. & Walker, E. A. (1977) *The use of high pressure liquid chromatography for determination of aflatoxins in olive oil*. Dans: *Proceedings of the III International Symposium on Mycotoxins in Foodstuffs, Paris, September 1976* (sous presse)
- Tuyns, A. J. (1976) Le choix difficile d'un bon groupe de témoins dans une enquête rétrospective. *Rev. fr. Epid.* (sous presse)
- Tuyns, A. J. & Audigier, J. C. (1976) Double wave cohort increase for oesophageal and laryngeal cancer in France in relation to reduced alcohol consumption during the Second World War. *Digestion* (sous presse)
- Tuyns, A. J. & Massé, G. (1975) Le cancer de l'œsophage en Ile-et-Vilaine. Etude de l'incidence de la maladie, de ses aspects cliniques et histologiques et de sa distribution géographique. *Ouest méd.*, **28**, 1757-1770

- Tuyns, A. J., Péquignot, G., Jensen, O. M. & Pomeau, Y. (1975) La consommation individuelle de boissons alcoolisées et de tabac dans un échantillon de la population en Ille-et-Vilaine. *Rev. Alcool.*, **21**, 105-150
- Walker, E. A., Bogovski, P. & Gričiute, L., éd. (1976) *Environmental N-Nitroso Compounds—Analysis and Formation*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 14) (sous presse)
- Walker, E. A. & Castegnaro, M. (1976) *Problems in trace analysis of nitrosamines in foodstuffs*. Dans: *Proceedings of the 7th International Materials Research Symposium*, Gaithersburg, Md., October, 1974, National Bureau of Standards Special Publication N° 422
- Walker, E. A. & Castegnaro, M. (1976) *New data on collaborative studies on analysis of volatile nitrosamines*. Dans: Walker, E. A., Bogovski, P. & Gričiute, L., éd., *Environmental N-Nitroso Compounds—Analysis and Formation*, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 14) (sous presse)
- Walker, E. A., Castegnaro, M. & Pignatelli, B. (1975) Use of a clean-up method to improve specificity in nitrosamine analysis. *Analyst*, **100**, 817-821
- Walker, E. A., Pignatelli, B. & Castegnaro, M. (1975) Effects of gallic acid on nitrosamine formation. *Nature (Lond.)*, **258**, 176
- Wassermann, M., Nogueira, D. P., Tomatis, L., Mirra, A. P., Shibata, H., Arie, G., Cucos, S. & Wasserman, D. (1976) Organochlorine compounds in neoplastic and adjacent apparently normal breast tissue. *Bull. environm. Contam. Toxicol.*, **15**, 478-484
- Waterhouse, J. A. H., Muir, C. S., Correa, P. & Powell, J., éd. (1976) *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. 3, Lyon, Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC, Publication scientifique N° 15) (sous presse)
- Zardi, L., Saint Vincent, L., Barbin, A., Montesano, R. & Margison, G. Effect of split doses of N-methyl-N-nitrosourea on DNA repair synthesis in cultured mammalian cells (soumis pour publication)
- Boursiers du CIRC*¹:
- Albrecht-Buehler, G. & Goldman, R. D. (1976) Microspike-mediated particle transport towards the cell body during early spreading at 3T3 cells. *Exptl Cell Res.*, **97**, 329-339
- Alexandrov, K., Brookes, P., King, H. W. S., Osborne, M. R. & Thompson, M. H. (1976) Comparison of the metabolism of benzo[a]pyrene and binding to DNA caused by rat liver nuclei and microsomes. *Chem.-biol. Interact.*, **12**, 269-277
- Bataillon, G., Pross, H. & Klein, G. (1975) Comparative *in vitro* sensitivity of two methylcholanthrene-induced murine sarcoma lines to humoral and cellular immune cytotoxicity. *Int. J. Cancer*, **16**, 255-265
- Björk, G. R. (1975) Transductional mapping of gene *trmA* responsible for the production of 5-methyluridine in transfer ribonucleic acid of *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.*, **124**, 92-98

¹ Les noms des boursiers sont imprimés en caractères gras.

- Björk, G. R. & Deinhardt, F. C.** (1975) Physiological and biochemical studies on the function of 5-methyluridine in the transfer ribonucleic acid of *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.*, **124**, 99–111
- Forni, G., Rhim, J. S., Pickeral, S., Shevach, E. M. & Green, I.** (1975) Antigenicity of carcinogen and viral induced sarcomas in inbred and random bred guineapigs. *J. Immunol.*, **115**, 204–210
- Goth, R. & Cleaver, J. E.** Metabolism of caffeine to nucleic acid precursors in mammalian cells (soumis pour publication)
- Karasek, J.** (1975) Ultrastructural nuclear changes of extranucleolar ribonucleoprotein structures during autolysis of normal liver cells. *Cell. Path.*, **18**, 337–346
- Kavenoff, R. & Ryder, O. A.** (1976) Electron microscopy of membrane-associated folded chromosomes of *Escherichia coli*. *Chromosoma*, **55**, 13–25
- Kavenoff, R., Talcove, D. & Mudd, J. A.** (1975) Genome-sized RNA from reovirus particles. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, **72**, 4317–4321
- Kroes, R., Berkvens, J. M. & Weisburger, J.** (1975) Immunosuppression in primary liver and colon tumour inductions with *N*-hydroxy-*N*-2-fluorenylacetamid and azoxymethane. *Cancer Res.*, **35**, 2651–2656
- Kroes, R., Weiss, J. W. & Weisburger, J. H.** (1975) Immune suppression and chemical carcinogenesis. *Recent Results Cancer Res.*, **52**, 65–75
- Kuroki, T.** (1975) Centre international de Recherche sur le Cancer. *Cancer Chemother.*, **2**, 147–150
- Laerum, O. D. & Rajewsky, M. F.** (1975) Neoplastic transformation of fetal rat brain cells in culture after exposure to ethylnitrosourea *in vivo*. *J. nat. Cancer Inst.*, **55**, 1177–1187
- Lejeune, F. J.** (1975) Role of macrophages in immunity, with special reference to tumour immunology. A review. *Biomed.*, **22**, 25–34
- Lever, J. E.** (1976) Regulation of amino-acid and glucose transport activity expressed in isolated membranes from untransformed and SV40-transformed mouse fibroblasts. *J. cell. Physiol.* (sous presse)
- Lever, J. E.** (1976) Regulation of active alpha-aminoisobutyric acid transport expressed in membrane vesicles from mouse fibroblasts. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* (sous presse)
- Lever, J. E., Clingan, D. & Jimenez de Asua, L.** (1976) Prostaglandin F₂ alpha and insulin stimulate phosphate uptake and (Na⁺, K⁺) ATPase activity in resting mouse fibroblast cultures. *Biochem. biophys. Res. Comm.* (sous presse)
- Delius, H., Duesberg, P. H. & Mangel, W. F.** (1975) Electron microscope measurements of Rous sarcoma virus RNA. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, **39**, 835–843
- Mangel, W. F., Delius, H. & Duesberg, P. H.** (1974) Structure and molecular weight of the 60–70S RNA and the 30–40S RNA of the Rous sarcoma virus. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, **71**, 4541–4545
- Pinto, J. M., Bhalavat, R. L., Nagaraj Rao, D. & Gangadharan, P.** (1975) Radiotherapy in carcinoma of the oesophagus. *Indian J. Canc.*, **12**, 380–388
- Nagaraj Rao, D., Gangadharan, P., Jussawalla, D. J. & Paymaster, J. C.** (1974) Multiple study approaches (for cancer) to a well-defined population of Parsis. *Excerpta Medica Intern. Congress Series*, **3**, 18–25

- Révesz, T. & Greaves, M. F. (1975) Interaction of cholera toxin with lymphocyte membranes and gangliosides. Dans: *Proceedings of the International Symposium on Membrane Receptors of Lymphocytes, Paris, May 1975*
- Hampton, A., Harper, P. J., Sasaki, T., Howgate, P. & Preston, R. K. (1975) Carboxylic-phosphoric mixed anhydrides isosteric with AMP and ATP as reagents for enzymic AMP and sites. *Biochem. biophys. Res. Comm.*, **65**, 945-950
- Sela, B. A., Wang, J. L. & Edelman, G. M. (1975) Antibodies reactive with cell surface carbohydrates. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, **72**, 1127-1131
- Sela, B. A., Wang, J. L. & Edelman, G. M. (1975) Isolation of lectins of different specificities on a single affinity adsorbent. *J. biol. Chem.*, **250**, 7535-7538
- Sela, B. A., Wang, J. L. & Edelman, G. M. (1976) Lymphocyte activation by monovalent fragments of antibodies reactive with cell surface carbohydrates. *J. exptl Med.*, **143**, 665-671
- Ruthishauser, U., Thiery, J. P., Brackenbury, R., Sela, B. A. & Edelman, G. M. (1976) Mechanisms of adhesion among cells from neural tissues of the chick embryo. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, **73**, 577-581
- Rapp, F. & Westmoreland, D. (1975) Do viruses cause cancer in man. *CA Cancer Journal for Clinicians*, **25**, 215-229
-

Les publications de l'OMS peuvent être commandées, soit directement,
soit par l'intermédiaire d'un libraire, aux adresses suivantes :

AFRIQUE DU SUD	Van Schalk's Bookstore (Pty) Ltd, P.O. Box 724, PRETORIA.
ALGÉRIE	Société Nationale d'Édition et de Diffusion, 3 bd Zirout Youcef, ALGER.
ALLEMAGNE,	Govi-Verlag GmbH, Ginnheimerstrasse 20, Postfach 5360, 6236
RÉPUBLIQUE	ESCHBORN — W. E. Saarbach, Postfach 1510, Follerstrasse 2, 5 COLO-
FÉDÉRALE D'	GNE 1 — Alex. Horn, Spiegelgasse 9, Postfach 3340, 62 WIESBADEN.
ARGENTINE	Librería de las Naciones, Cooperativa Ltda, Alsina 500, BUENOS AIRES
AUSTRALIE	— Editorial Sudamericana S.A., Humberto 1° 545, BUENOS AIRES.
	Mail Order Sales, Australian Government Publishing Service, P.O.
	Box 84, CANBERRA A.C.T. 2600 : or over the counter from Australian
	Government Publications and Inquiry Centres at : 113 London Circuit,
	CANBERRA CITY ; 347 Swanston Street, MELBOURNE ; 309 Pitt Street,
	SYDNEY ; Mr. Newman House, 200 St. George's Terrace, PERTH ;
	Industry House, 12 Pirie Street, ADELAIDE ; 156-162 Macquarie Street,
	HOBART — Hunter Publications, 58A Gipps Street, COLLINGWOOD,
	Vic. 3066.
AUTRICHE	Gerold & Co., I. Graben 31, VIENNE 1.
BANGLADESH	Représentant de l'OMS, G.P.O. Box 250, Dacca 5.
BELGIQUE	Office international de Librairie, 30 avenue Marnix, BRUXELLES.
BIRMANIE	voir Inde, Bureau régional de l'OMS.
BRÉSIL	Biblioteca Regional de Medicina OMS/OPS, Unidad de Venta de
	Publicaciones, Caixa Postal 20.381, Vila Clementino, 01000 SÃO PAULO,
	S.P.
CANADA	Information Canada Bookstore, 171 Slater Street, OTTAWA, Ontario
	K1A 0S9 ; Main Library, University of Calgary, CALGARY, Alberta :
	1683 Barrington Street, HALIFAX, N.S. B3J 1Z9 ; 640 Ste Catherine
	West, MONTRÉAL, Québec H3B 1B8 ; 221 Yonge Street, TORONTO,
	Ontario M5B 1N4 ; 800 Granville Street, VANCOUVER, B.C. V6Z 1K4 ;
	393 Portage Avenue, WINNIPEG, Manitoba R3B 2C6. <i>Pour les com-</i>
	<i>mandes postales :</i> 171 Slater Street, OTTAWA, Ontario K1A 0S9.
CHINE	China National Publications Import Corporation, P.O. Box 88, PÉKIN.
CHYPRE	MAM, P.O. Box 1674, NICOSIE.
COLOMBIE	Distrilibros Ltd, Pío Alfonso García, Carrera 4a, Nos 36-119, CARTHA-
	GÈNE.
COSTA RICA	Imprenta y Librería Trejos S.A., Apartado 1313, SAN JOSÉ.
DANEMARK	Ejnar Munksgaard, Ltd, Nørregade 6, COPENHAGUE.
ÉGYPTE	Nabaa El Fikr Bookshop, 55 Saad Zaghloul Street, ALEXANDRIE —
EL SALVADOR	Anglo Egyptian Bookshop, 165 Mohamed Farid Street, LE CAIRE.
ÉQUATEUR	Librería Estudiantil, Edificio Comercial B No 3, Avenida Libertad,
ESPAGNE	SAN SALVADOR.
	Librería Científica S.A., P.O. Box 362, Luque 223, GUAYAQUIL.
	Comercial Atheneum S.A., Consejo de Ciento 130-136, BARCELONE 15 ;
	General Moscardó 29, MADRID 20 — Librería Díaz de Santos, Lagasca
	95, MADRID 6 ; Balmes 417 y 419, BARCELONE 6.
ÉTATS-UNIS	<i>Pour toute commande hors abonnement :</i> Q Corporation, 49 Sheridan
D'AMÉRIQUE	Avenue, ALBANY, NY 12210. <i>Abonnements :</i> les demandes d'abonne-
	ment doivent être accompagnées d'un chèque au nom de Chemical Bank,
	New York, Account World Health Organization, et envoyées à World
	Health Organization, P.O. Box 5284, Church Street Station, NEW YORK,
	NY 10249. La correspondance concernant les abonnements doit être
	adressée à l'Organisation mondiale de la Santé, Service de Distribution
	et de Vente, 1211 GENEVE 27, Suisse. <i>Les publications sont également dis-</i>
	<i>ponibles auprès de United Nations Bookshop, NEW YORK, NY 10017</i>
	<i>(vente au détail seulement).</i>
FIDJI	Représentant de l'OMS, P.O. Box 113, SUVA.
FINLANDE	Akateeminen Kirjakauppa, Keskuskatu 2, HELSINKI 10.
FRANCE	Librairie Arnette, 2, rue Casimir-Delavigne, PARIS 6°.
GRÈCE	G. C. Eleftheroudakis S.A., Librairie internationale, rue Nikis 4,
	ATHÈNES (T. 126).
HAÏTI	Max Bouchereau, Librairie « A la Caravelle », Boîte postale 111-B,
HONGRIE	PORT-AU-PRINCE.
	Kultura, P.O.B. 149, BUDAPEST 62 — Akadémiai Könyvesbolt, Váci
INDE	utca 22, BUDAPEST V.
	Bureau régional de l'OMS pour l'Asie du Sud-Est, World Health House,
	Indraprastha Estate, Ring Road, NEW DELHI 1 — Oxford Book &
	Stationery Co., Scindia House, NEW DELHI ; 17 Park Street, CAL-
	CUTTA 16 (Sous-agent).
INDONÉSIE	voir Inde, Bureau régional de l'OMS.
IRAN	Iranian Amalgamated Distribution Agency, 151 Khiaban Soraya,
	TÉHÉRAN.
IRLANDE	The Stationery Office, DUBLIN.
ISLANDE	Snaebjörn Jonsson & Co., P.O. Box 1131, Hafnarstraeti 9, REYKJAVIK.
ISRAËL	Heiliger & Co., 3 Nathan Strauss Street, JÉRUSALEM.
ITALIE	Edizioni Minerva Medica, Corso Bramante 83-85, TURIN ; Via Lamar-
	mora 3, MILAN.
JAPON	Maruzen Co. Ltd, P.O. Box 5050, TOKYO International, 100-31.
KENYA	The Caxton Press Ltd, Head Office : Gathani House, Huddersfield Road,
	P.O. Box 1742, NAIROBI.
KOWEÏT	The Kuwait Bookshops Co. Ltd, Thunayan Al-Ghanem Bldg, P.O.
	Box 2942, KOWEÏT.

Prix : Fr. s. 12.—

Prix sujets à modification sans préavis.

Les publications de l'OMS peuvent être commandées, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un libraire, aux adresses suivantes :

LIBAN	Documenta Scientifica/Redico, P.O. Box 5641, BEYROUTH.
LUXEMBOURG	Librairie du Centre, 49 bd Royal, LUXEMBOURG.
MALAISIE	Représentant de l'OMS, Room 1004, Fitzpatrick Building, Jalan Raja Chulan, KUALA LUMPUR 05-02 — Jubilee (Book) Store Ltd, 97 Jalan Tuanku Abdul Rahman, P.O. Box 629, KUALA LUMPUR — Parry's Book Center, K. L. Hilton Hotel, KUALA LUMPUR.
MAROC	Editions La Porte, 281 avenue Mohammed V, RABAT.
MEXIQUE	La Prensa Médica Mexicana, Ediciones Científicas, Paseo de las Facultades 26, MEXICO 20, D.F.
MONGOLIE	voir Inde, Bureau régional de l'OMS.
NÉPAL	voir Inde, Bureau régional de l'OMS.
NIGÉRIA	University Bookshop Nigeria, Ltd, University of Ibadan, IBADAN.
NORVÈGE	Johan Grundt Tanum Bokhandel, Karl Johansgt. 43, OSLO 1.
NOUVELLE-ZÉLANDE	Government Printing Office, Government Bookshops at: Rutland Street, P.O. Box 5344, AUCKLAND; 130 Oxford Terrace, P.O. Box 1721, CHRISTCHURCH; Alma Street, P.O. Box 857, HAMILTON; Princes Street, P.O. Box 1104, DUNEDIN; Mulgrave Street, Private Bag, WELLINGTON — R. Hill & Son Ltd, Ideal House, Cnr. Gilles Avenue & Eden Street, Newmarket, AUCKLAND S.E. 1.
OUGANDA	voir adresse sous KENYA.
PAKISTAN	Mirza Book Agency, 65 Shahrah Quaid-E. Azam, P.O. Box 729, LAHORE 3.
PARAGUAY	Agencia de Librerías Nizza S.A., Estrella N° 721, ASUNCIÓN.
PAYS-BAS	N. V. Martinus Nijhoff's Boekhandel en Uitgevers Maatschappij, Lange Voorhout 9, LA HAYE.
PÉROU	Distribuidora Inca S.A., Apartado 3115, Emilio Althaus 470, LIMA.
PHILIPPINES	Bureau régional de l'OMS pour le Pacifique occidental, P.O. Box 2932, MANILLE — The Modern Book Company Inc., P.O. Box 632, 926 Rizal Avenue, MANILLE.
POLOGNE	Składnica Księgarska, ul. Mazowiecka 9, VARSOVIE (sauf périodiques) — BKWZ Ruch, ul. Wronia 23, VARSOVIE (périodiques seulement).
PORTUGAL	Livraria Rodrigues, 186 Rua Aurea, LISBONNE.
RÉPUBLIQUE DE CORÉE	Représentant de l'OMS, Central P.O. Box 540, SÉOUL.
RÉPUBLIQUE DÉMOCRATIQUE ALLEMANDE	Buchhaus Leipzig, Postfach 140, 701 LEIPZIG.
RÉPUBLIQUE DÉMOCRATIQUE POPULAIRE LAO	Représentant de l'OMS, P.O. Box 343, VIENTIANE.
RÉP.-UNIE DE TANZANIE	voir adresse sous KENYA.
ROYAUME-UNI	H.M. Stationery Office: 49 High Holborn, LONDRES WC1V 6HB; 13a Castle Street, EDIMBOURG EH2 3AR; 41 The Hayes, CARDIFF CF1 1JW; 80 Chichester Street, BELFAST BT1 4JY; Brazenrose Street, MANCHESTER M60 8AS; 258 Broad Street, BIRMINGHAM B1 2HE; Southey House, Wine Street, BRISTOL BS1 2BQ. Toutes les commandes postales doivent être adressées de la façon suivante: P.O. Box 569, Londres SE1 9NH.
SINGAPOUR	Représentant de l'OMS, 144 Moulmein Road, G.P.O. Box 3457, SINGAPOUR 1.
SRI LANKA	voir Inde, Bureau régional de l'OMS.
SUÈDE	Aktiebolaget C.E. Fritzes Kungl. Hovbokhandel, Fredsgatan 2, STOCKHOLM 16.
SUISSE	Medizinischer Verlag Hans Huber, Länggass Strasse 76, 3012 BERNE 9.
TCHÉCO-SLOVAQUIE	Artia, Smecky 30, 111 27 PRAGUE 1.
THAÏLANDE	voir Inde, Bureau régional de l'OMS.
TUNISIE	Société Tunisienne de Diffusion, 5 avenue de Carthage, TUNIS.
TURQUIE	Librairie Hachette, 469 avenue de l'Indépendance, ISTANBUL.
URSS	Pour les lecteurs d'URSS qui désirent les éditions russes: Komsomolskij prospekt 18, Medicinskaja Kniga, MOSCOU — Pour les lecteurs hors d'URSS qui désirent les éditions russes: Kuzneckij most 18, Meždunarodnaja Kniga, MOSCOU G-200.
VENEZUELA	Editorial Interamericana de Venezuela C.A., Apartado 50785, CARACAS — Librería del Este, Av. Francisco de Miranda 52, Edificio Galipán, CARACAS.
YOUGOSLAVIE	Jugoslovenska Knjiga, Terazije 27/II, BELGRADE.

Dans les pays où un dépositaire n'a pas encore été désigné, les commandes peuvent être adressées également à l'Organisation mondiale de la Santé, Service de distribution et de Vente, 1211 Genève 27, Suisse, mais le paiement doit alors être effectué en francs suisses, en livres sterling ou en dollars des Etats-Unis d'Amérique.