



WHODOC 3/1

MECANISMES DE BASE POSSIBLES DE LA CANCEROGENESE  
DANS LES INFESTATIONS A TREMATODES, LES SCHISTOSOMIASIS EN PARTICULIER<sup>a</sup>

par

James M. Gentile, Ph.D.  
Professeur associé de Biologie  
Department of Biological Sciences, Hope College  
Holland, MI 49423, Etats-Unis d'Amérique



INTRODUCTION

A la liste des agents chimiques cancérigènes bien connus s'ajoute un certain nombre d'autres facteurs qui sont associés à un risque accru de cancer. Parmi ces facteurs on rencontre l'excès de lipides dans le régime alimentaire, l'absence de fibres alimentaires, des modes de comportement ou des traditions culturelles comme l'âge du premier mariage ou de la première grossesse.<sup>78</sup> La connaissance des mécanismes mis en jeu est loin d'être exhaustive; il est toutefois vraisemblable que l'on peut tenir compte de ces autres facteurs de risque dans le cadre des théories actuelles sur le cancer puisque des données de plus en plus nombreuses tendent à montrer que de multiples mécanismes sont en cause dans la naissance, l'extension et l'inhibition des cancers humains.<sup>4,72,97</sup>

FACTEURS BIOLOGIQUES - TREMATODES

On a accusé un grand nombre de facteurs biologiques de prédisposer au développement ultérieur d'un cancer. On rencontre parmi eux les infections bactériennes et virales tout comme les parasitoses et le paludisme.<sup>5,9,32,86,89,98,119</sup> Les trématodes sont néanmoins les organismes les plus souvent associés au risque de néoplasie.

L'association entre douve du foie et cholangiome malin est confirmée aussi bien par les travaux de laboratoire que par l'incidence accrue de ce cancer en zone d'endémicité.<sup>28,59-61,83-85,122,127-129</sup> Les deux espèces de douve les plus souvent incriminées sont Opisthorchis viverrini et Clonorchis sinensis. Les parasites sont localisés dans la lumière des gros canaux intra-hépatiques et, en leur présence, on observe deux types d'altérations des canaux biliaires : une hyperplasie et une prolifération adénomateuse de l'épithélium de revêtement. Plusieurs enzymes ont été identifiées dans les produits du métabolisme des douves mais l'effet cancérigène de ces substances n'a pas encore été démontré.<sup>25,26</sup> Toutefois, Thamavit et al.<sup>120</sup> ainsi que Flavell & Lucas<sup>47</sup> ont signalé que des doses par ailleurs non cancérigènes de diméthylnitrosamine (DMN) ont induit des cholangiomes malins chez des hamsters dorés préalablement infestés par O. viverrini. Des boeufs de boucherie parasités par une douve du foie, Fasciola hepatica, se montrent également plus sensibles à l'aflatoxicose que les animaux non parasités.<sup>107</sup> De plus, les souris infestées par F. hepatica produisent le métabolite cancérigène

<sup>a</sup> Ce document a été rédigé sur la base d'une communication à la vingt-cinquième session du Comité consultatif mondial de la Recherche médicale, qui s'est déroulée à Genève du 10 au 13 octobre 1983.

The issue of this document does not constitute formal publication. It should not be reviewed, abstracted or quoted without the agreement of the World Health Organization. Authors alone are responsible for views expressed in signed articles.

Ce document ne constitue pas une publication. Il ne doit faire l'objet d'aucun compte rendu ou résumé ni d'aucune citation sans l'autorisation de l'Organisation mondiale de la Santé. Les opinions exprimées dans les articles signés n'engagent que leurs auteurs.

de l'aflatoxine B<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub>) plus activement que les souris non infestées.<sup>58</sup> Ces expériences réalisées avec *O. viverrini* et *F. hepatica* établissent un lien entre l'action des substances cancérigènes environnementales et les transformations néoplasiques au niveau des cellules épithéliales parasitées des canaux biliaires.

## CANCER ET SCHISTOSOMIASE

Le rôle de la schistosomiase dans l'étiologie du cancer est controversé. On a pu associer *Schistosoma mansoni* au lymphome folliculaire de la rate,<sup>3</sup> au cancer colorectal,<sup>35</sup> au carcinome hépatocellulaire<sup>24</sup> et à celui des canaux biliaires.<sup>64</sup> *Schistosoma japonicum* a été mis en rapport avec des hépatomes<sup>103,108</sup> et *S. intercalatum* avec des cancers induits de la vessie.<sup>25,94</sup> Toutefois, la plupart des données disponibles mettent en cause *S. haematobium*, schistosome associé à un certain nombre de tumeurs parmi lesquelles l'hydronéphrose,<sup>110</sup> le tératome ovarien<sup>64</sup> et le cancer de la vessie.<sup>69,72,88,90,93,95,102,104,117</sup>

C'est Ferguson<sup>46</sup> qui a le premier attiré l'attention sur la relation entre schistosomiase et cancer de la vessie. Des travaux ultérieurs ont confirmé cette association.<sup>7,13-15,31,33,42,43,56,79,101,112,116,121</sup> L'âge correspondant au taux maximal de cancer de la vessie est plus faible quand ce cancer est lié à la schistosomiase.<sup>39,91,111</sup> La thèse d'un lien causal entre les deux maladies est renforcée par l'histogénèse des tumeurs présentes dans les vessies parasitées, en particulier par la fréquence accrue des cancers vésicaux spinocellulaires par rapport aux cancers à cellules transitionnelles.<sup>2,6,40</sup> L'irritation chronique consécutive à la présence des oeufs de schistosomes peut provoquer des lésions prolifératives inflammatoires de l'épithélium pavimenteux aboutissant à une métaplasie spinocellulaire de l'épithélium vésical.<sup>36,99,120</sup> Cette métaplasie est le précurseur d'un cancer de type spinocellulaire dans la plupart des cas, bien que l'ordre de succession des phénomènes ne soit pas entièrement élucidé.<sup>39,62,99</sup>

Pour tenter d'expliquer l'association de la schistosomiase et du cancer, on a avancé de nombreuses hypothèses, à savoir une fibrose vésicale réactionnelle à la présence des oeufs de schistosomes conduisant à la formation d'une tumeur liée à l'existence d'un corps étranger,<sup>100</sup> la présence de toxines schistosomiennes,<sup>131</sup> une défaillance de la surveillance immunologique,<sup>21</sup> une réaction inflammatoire chronique de la barrière muqueuse vis-à-vis des produits cancérigènes,<sup>36</sup> une stase vésicale secondaire à la fibrose et entraînant un contact prolongé de la muqueuse avec les agents toxiques,<sup>36</sup> une alcalose septique<sup>100</sup> et la présence de substances cancérigènes endogènes ou exogènes dans la vessie parasitée par les schistosomes,<sup>36,52</sup> tout particulièrement des nitrosamines.<sup>37,38,40</sup>

Plusieurs de ces explications sont susceptibles de contribuer à une interprétation globale de la cancérogenèse mais celles qui attribuent un rôle éventuel aux substances cancérigènes semblent particulièrement intéressantes. Les substances cancérigènes endogènes ou exogènes introduites dans la vessie parasitée peuvent être d'origine diverse. Les schistosomiasis s'accompagnent de troubles du métabolisme du tryptophane.<sup>19,28</sup> Cette perturbation pourrait entraîner un accroissement de la production de métabolites cancérigènes.<sup>19,28,123</sup> Il se peut aussi que des facteurs naturels associés aux vers ou aux oeufs se révèlent cancérigènes, parmi eux les antigènes de surface et les antigènes somatiques ou les infections bactériennes concomitantes.<sup>8,22,96</sup> On a constaté que les isolaments cliniques de bactéries prélevés sur des vessies parasitées excrètent une substance mutagène dans un milieu de culture courant.<sup>114,115</sup> Sous l'action catalytique des bactéries, des nitrosamines se forment par nitrosation des amines secondaires, en présence de nitrates ou nitrites, et elles pourraient exercer une action cancérigène sur la muqueuse vésicale.<sup>74,77,80-82</sup> Chez des hamsters<sup>71</sup> et des babouins<sup>75</sup> infestés par *S. haematobium*, des doses faibles, sub-cancérigènes, de composés N-nitrosés ont amorcé la transformation néoplasique de l'épithélium de la vessie. On pense que la schistosomiase fournit le stimulus prolifératif nécessaire à l'accélération de la croissance d'un cancer à partir d'un foyer tumoral latent engendré par l'exposition à une substance cancérigène.<sup>70</sup> C'est seulement maintenant que l'on examine en profondeur l'importance étiologique de ce résultat chez l'homme; on a toutefois trouvé des nitrosamines dans des échantillons d'urines prélevés sur des Egyptiens atteints d'un cancer vésical associé à la schistosomiase et sur des paraplégiques britanniques souffrant d'infection chronique des voies urinaires.<sup>74,75</sup> Cette

interprétation est toutefois battue en brèche par une étude réalisée à l'aide de l'épreuve d'Ames (microsomes/Salmonella) qui n'a pas permis de déceler de réponse mutagène appréciable en comparant les urines de différents sujets : des porteurs d'un cancer de la vessie et d'une infestation par les schistosomes, des sujets à cytologie vésicale atypique mais chez qui la cystoscopie n'a pas révélé de tumeur, des sujets atteints de schistosomiase vésicale mais indemnes de cancer de la vessie et des sujets ne présentant ni schistosomiase ni cancer vésical.<sup>45</sup>

L'altération du métabolisme des substances cancérigènes chez l'hôte joue peut-être également un rôle essentiel dans la cancérogenèse. On sait que les schistosomiens présentent une activité enzymatique accrue, sérique et urinaire.<sup>1,10,11,44</sup> Une enzyme, la  $\beta$ -glucuronidase (BG), est particulièrement augmentée.<sup>48-51</sup> On ne possède à l'heure actuelle que peu d'indications sur l'origine de cette hausse d'activité chez les schistosomiens. Elle résulte peut-être de la présence des vers, d'infections bactériennes ou de la désintégration du contenu cellulaire des lésions vésicales induites par le parasite.<sup>50,51</sup> Quoi qu'il en soit et quelle que soit la source de la BG en pareil cas, il se peut qu'un accroissement de sa concentration permette la libération d'un cancérigène actif par hydrolyse d'un glucuronide constituant, un cancérigène inactif. Il se peut que le parasite induise le développement du néoplasme en sécrétant ou en excréant un métabolite précancérigène, inactif comme l'est le glucuronide, mais qui devient actif après sa libération dans la lumière vésicale sous l'action hydrolytique de l'enzyme.<sup>49</sup> Les résultats obtenus par Everson et al.<sup>45</sup> vont à l'encontre de cette théorie mais il est toutefois possible que la vessie parasitée soit exposée à une substance cancérigène environnementale qui serait modifiée par la BG. Gentile et al.<sup>57</sup> ont montré que l'activité BG urinaire est élevée chez le hamster syrien infesté par S. haematobium et que l'activation métabolique de la dichloro-3,3' benzidine (DCB), substance cancérigène pour la vessie, est considérablement accrue en présence de cette urine, d'un système activateur mammalien (S-9) et de la BG.

Les schistosomiasis peuvent aussi perturber le métabolisme des substances cancérigènes d'une autre façon, en modifiant le régime métabolique d'un organe spécifique de l'hôte. Gentile & DeRuiter<sup>58</sup> ont étudié le lien qui unit F. hepatica à l'aflatoxine B<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub>) en prenant pour hôte une souris de laboratoire. L'activité mutagène de l'AFB<sub>1</sub> a été évaluée à l'aide de l'épreuve d'Ames sur du foie de souris provenant d'animaux, les uns infestés par F. hepatica, les autres indemnes. Les préparations S-9 de foie provenant d'animaux parasités se sont révélées capables d'induire une activité mutagène de l'AFB<sub>1</sub> beaucoup plus grande que les préparations S-9 de foie venant soit de souris non infestées soit de souris induites par l'Aroclor 1254. On a montré que des phénomènes métaboliques voisins se produisent au cours des schistosomiasis. L'administration d'une dose unique d'hycanthone (un antischistosomique) à une souris parasitée par S. mansoni provoque un développement considérable des lésions néoplasiques hépatiques alors que l'administration de la même dose à des souris non infestées n'entraîne pas la formation d'un hépatome;<sup>65,66</sup> chez le hamster, en revanche, aucune différence n'a été observée.<sup>16,18</sup> Domingo et al.<sup>34</sup> ont constaté que de faibles doses d'amino-2 azo-5 toluène (substance cancérigène pour le foie) déterminent un hépatome avec une incidence beaucoup plus élevée chez la souris infestée par S. mansoni que chez l'animal non parasité. Bien que le rôle de S. mansoni n'apparaisse pas nettement dans ces travaux, on a montré que l'hycanthone et l'IA-4-N-oxyde (un antischistosomique moins génotoxique) induisent la formation de néoplasmes hépatiques lorsqu'on les administre après une hépatectomie partielle.<sup>124</sup> On pourrait interpréter ces résultats sur la base de la prolifération cellulaire. On a montré que des substances cancérigènes telles que l'uréthane, le diméthyl-7,12 benz(a)anthracène, la N-méthyl-N-nitroso-urée et la DMN induisent des néoplasmes hépatiques ou des lésions préneoplasiques si elles sont associées à une hépatectomie partielle<sup>29,30</sup> ou si on les administre à des animaux nouveau-nés ou très jeunes chez lesquels la prolifération des hépatocytes est encore rapide.<sup>53</sup> Vandewaa et al.<sup>126</sup> ont montré qu'une préparation S-9 de foie provenant de souris partiellement hépatectomisée transforme plus facilement l'AFB<sub>1</sub> en métabolite mutagène que la même préparation faite à partir de tissu hépatique normal. De plus, la préparation S-9 de foie de hamster doré syrien infesté par S. haematobium transforme plus facilement la DCB en un produit mutagène que la même préparation obtenue à partir de foie de hamster non parasité. Les résultats de cette dernière étude apparaissent particulièrement intéressants quand on sait que, dans le foie des animaux infestés, se produit une accélération des divisions cellulaires au niveau des granulomes entourant les oeufs déposés dans l'organe.<sup>20</sup> Il est possible que cette division rapide des cellules soit semblable aux divisions cellulaires qui s'opèrent dans les tissus en voie de régénération.

Les rôles précis de la prolifération hépatocytaire et des lésions cellulaires ne sont pas bien définis mais l'on possède toutefois un nombre considérable de données indiquant que le foie est fortement prédisposé au développement de lésions néoplasiques virtuelles induites par des substances cancérigènes variées lorsqu'il est exposé vers la fin de la phase G1 ou le début de la phase S du cycle cellulaire.<sup>23,109</sup> Cette observation rend probablement compte de différences de sensibilité secondaires à des transformations métaboliques inconnues ou à des phénomènes accompagnant la réplication de l'ADN. Les résultats obtenus sur des animaux atteints de distomatose donnent à penser que la production nette de métabolites cancérigènes dépend étroitement de l'équilibre entre activation et inactivation dans l'organisme hôte. Il est tentant de supposer que les organismes infestés par les trématodes possèdent soit un profil enzymatique induit dans certains organes soit des enzymes qui clivent des complexes de métabolites cancérigènes normalement stables. De toute évidence, l'association de la présence des parasites et d'une cinétique enzymatique transitoire aux problèmes de la diffusion de produits cancérigènes hautement actifs conduit à des phénomènes à déterminisme complexe.

#### RESUME ET CONCLUSIONS

La littérature abonde en observations qui témoignent d'un lien entre schistosomiase et formations néoplasiques; les thèses avancées pour expliquer cette association restent toutefois conjecturales. En définitive, il semblerait que la lutte contre les schistosomiasis soit le meilleur moyen de parvenir à maîtriser les cancers associés à la présence de schistosomes. Plusieurs anciens antischistosomiques parmi lesquels l'hycanthone et le niridazole sont génotoxiques<sup>67,68,104,105,112</sup> et se montrent cancérigènes chez l'animal d'expérience.<sup>86,124,125,130</sup> Vu le nombre considérable de données attestant le rôle cocancérigène des schistosomes, l'inquiétude soulevée par l'activité néoplasique potentielle de ces anciens médicaments chez les sujets parasités est certainement justifiée. Les antischistosomiques utilisés actuellement pour le traitement de la schistosomiase vésicale, le métrifonate et le praziquantel, sont relativement peu toxiques.<sup>132,133</sup> Quant à la lutte contre la schistosomiase, le pessimisme d'autrefois n'est plus de mise, vu que la compréhension de l'épidémiologie de la maladie s'est améliorée et qu'il existe maintenant des antibilharziens efficaces et sans danger et des méthodes simples de diagnostic quantitatif.<sup>134</sup> L'explication des mécanismes par lesquels la schistosomiase amplifie le processus néoplasique apportera des connaissances de nature fondamentale tout comme des informations pratiques d'ordre général. Il est souhaitable d'explorer des phénomènes comme ceux-ci afin de mieux évaluer l'impact de multiples facteurs en apparence indépendants sur la prévalence de la maladie dans une population humaine.

#### REMERCIEMENTS

L'auteur tient à exprimer ses remerciements au Dr Michael Plewa et au Dr John Shaughnessy pour les remarques utiles qu'ils lui ont adressées au sujet de ce manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abdul-Fadl, M. A. M. & Metwalli, O. M. (1963) Studies on certain urinary blood serum enzymes in bilharziasis and their possible relation to bladder cancer in Egypt. British journal of cancer, 15: 137
2. Aboul Nasr, A. L., Gazayerli, M. E., Fawzi, R. M. & El-Sibai, I. (1962) Epidemiology and pathology of cancer of the bladder in Egypt. Acta unio Internationalis contra Cancrum, 18: 528
3. Andrade, Z. A. & Abreu, W. N. (1971) Follicular Lymphoma of the spleen in patients with hepatosplenic Schistosoma mansoni. American journal of tropical medicine and hygiene, 20: 237
4. Anthony, P. P. (1979) Precancerous changes in the human liver. Journal of toxicology and environmental health, 5: 301
5. Arakawa, S. & Fukai, K. (1983) The effect of attenuated vaccinia virus as strain on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanadine-induced gastric cancer in rats. Journal of cancer research and clinical oncology, 105: 117
6. Attah, Ed'B. & Nkposong, E. O. (1976) Schistosomiasis and carcinoma of the bladder: a critical appraisal of causal relationship. Tropical and geographical medicine, 28: 268
7. Badr, M. M. (1964) Particular aspects of carcinoma of the bladder in Egypt. XIII<sup>e</sup> Congrès de la Société internationale d'Urologie, Londres, 2: 138
8. Batzinger, R. P., Bueding, E., Reddy, B. S. & Weisburger, J. H. (1978) Formation of a mutagenic drug metabolite by intestinal microorganisms. Cancer research, 38: 608
9. Bollack, C., Goldsmidt, P. & Schaffer, P. (1982) Epidemiology of bladder tumors. Helvetica chirurgica acta, 49: 285.
10. Boyland, E., Wallace, D. M. & Williams, D. C. (1955) The activity of the enzymes sulphatase and  $\beta$ -glucuronidase in the urine, serum and bladder tissue. British journal of cancer, 9: 62
1. Boyland, E., Gasson, J. E. & Williams, D. C. (1957) Enzyme activity in relation to cancer: The urinary B-glucuronidase activity of patients suffering from malignant disease. British journal of cancer, 11: 120
12. Brand, K. G. (1979) Schistosomiasis-cancer: aetiological considerations. Acta tropica, 36: 203
13. Brand, K. G. (1982) Cancer associated with asbestosis, schistosomiasis foreign bodies and scars. In: Becker, F. F., réd., Cancer: A comprehensive treatise, Vol. 1 Etiology: chemical and physical Carcinogenesis, 2<sup>e</sup> éd. New York, Plenum Press, pp. 661-692
14. Brand, G. & Brand, I. (1980) Investigations and review of the literature relating to carcinogenesis. I. Cancer from asbestos, schistosomiasis, and cicatrization. Zentralblatt für Bakteriologie, 171: 1
5. Brand, G. & Brand, I. (1980) Investigations and review of the literature relating to carcinogenesis. III. The results of experimental foreign body carcinogenesis in relation to asbestos, schistosomiasis and scar cancer in man. Zentralblatt für Bakteriologie, 171: 544

16. Bulay, O., Urman, H., Clayson, D. B. & Shubik, P. (1977) Carcinogenic effects of niridazole on rodents infected with Schistosoma mansoni. Journal of the National Cancer Institute, 59: 1625
17. Bulay, O., Urman, H., Patil, K., Clayson, D. B. & Shubik, P. (1977) Testing the carcinogenicity of antischistosomal drug, hycanthone, in Schistosoma mansoni-infected and non-infected mice and hamsters. Proceedings of the American Association for Cancer Research, 18: 39
18. Bulay, O., Urman, H., Patil, K., Clayson, D. B. & Shubik, P. (1979) Carcinogenic potential of hycanthone in mice and hamsters. International journal of cancer, 23: 97
19. Buchanan-Davidson, D. J. (1980) Bladder cancer etiology and natural carcinogens. Wisconsin medical journal, 79: 29
20. Bueding, E., Farber, E. & Sarma, D. S. (1980) Schistosomiasis and cancer. Transaction of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 74: 284
21. Camus, D., Nosseir, A., Mazingue, C. & Capron, A. (1981) Immunoregulation by Schistosoma mansoni. Immunopathology, 3: 193
22. Carter, J. P., Diab, A. S., Nasif, S., Sanborn, W. R., Grivetti, L. E. & Davies, J. A. (1970) Bacteriological and urinary findings in adolescent Egyptian males with and without urinary schistosomiasis. Journal of tropical medicine and hygiene, 73: 211
23. Cayama, E., Tsuda, H., Sarma, D. S. R. & Farber, E. (1978) Initiation of chemical carcinogenesis requires cell proliferation. Nature, 275: 60
24. Cheever, A. W. (1978) Schistosomiasis and neoplasia. Journal of the National Cancer Institute, 61: 13
25. Cheever, A. W., Kuntz, R. E., Moore, J. A. & Huang, T. C. (1976) Proliferative epithelial lesions of the urinary bladder in cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) infected with Schistosoma intercalatum. Cancer research, 36: 2928
26. Chou, S. T. & Gibson, J. B. (1970) The histochemistry of biliary mucins and the changes caused by infestation with Clonorchis sinensis. Journal of pathology, 101: 185
27. Chou, S. T., Chan, C. W. & Ng, W. L. (1976) Mucin histochemistry of human cholangio-carcinoma. Journal of pathology, 118: 165
28. Cohen, S. M. (1979) Urinary bladder carcinogenesis: Initiation and promotion. Seminars in oncology, 6: 157
29. Craddock, V. M. (1973) Induction of liver tumors in rats by a single treatment with nitroso compounds after partial hepatectomy. Nature, 145: 386
30. Craddock, V. M. & Frei, J. V. (1974) Induction of liver cell adenomata in the rat by a single treatment with N-methyl-N-nitrosourea given at various times after partial hepatectomy. British journal of cancer, 30: 503
31. Davies, E. R. & Stewart, I. S. (1950) Vesical carcinoma with bilharzia. British medical journal, May 13: 1114

32. Dipaolo, J. A. (1976) In vitro transformation: Interaction of chemical carcinogens with viruses and physical agents. In: Montesano, R., Bartsch, H. & Tomatis, L., réd., Screening tests in chemical carcinogenesis, CIRC, Publication scientifique N° 12, pp. 415-432
33. Dodge, O. G. (1962) Tumors of the bladder in Ugandan Africans. Acta unio internationalis contra cancerum, 18: 548
34. Domingo, E. O., Warren, K. S. & Steiner, R. J. (1967) Increased incidence of hepatoma in mice with chronic schistosomiasis treated with a carcinogen. American journal of pathology, 51: 307
35. Earnshaw, P., Busuttill, A. & Ferguson, A. (1982) Colorectal cancer. Relevance of colonic mucosal inflammation to aetiology. Recent results on cancer research, 83: 31
36. El-Aasar, A. A. (1981) Aetiology of bilharzial bladder cancer in Egypt. In: Skrabanek, P. & Walsh, A., réd, Union internationale contre le Cancer, UICC, Rapports techniques, Vol. 60, Genève, pp. 110-117
37. El-Aasar, A. A., El-Merzabani, M. M. & Zakhary, N. I. (1979) A study on the aetiological factors of bilharzial bladder cancer in Egypt - 2. Nitrosamines and their precursors in Egyptian dairy products. European journal of cancer, 15: 293
38. El-Aasar, A. A., El-Merzabani, M. M., El-Bolkainy, M. N., Ibrahim, A. S., Zakhary, N. I. & El-Morsi, B. (1980) A study on the aetiological factors of bilharzial bladder cancer in Egypt - 5. Urinary nitrite in a rural population. Tumori, 66: 409
39. El-Bolkainy, M. N., Ghoneim, M. A. & Mansour, M. A. (1972) Carcinoma of the bilharzial bladder in Egypt: clinical and pathological features. British journal of urology, 44: 561
40. El-Bolkainy, M. N., Chu, E. W., Ghoneim, M. A. & Ibrahim, A. S. (1982) Cytologic detection of bladder cancer in a rural Egyptian population infested with schistosomiasis, Acta Cytologica (Baltimore), 26: 303-310
41. El-Merzabani, M. M., El-Aasar, A. A. & Zakhary, N. I. (1979) A study on the aetiological factors of bilharzial bladder cancer in Egypt - 1. Nitrosamines and their precursors in urine. European journal of cancer, 15: 287
42. El-Sebai, I. (1978) Cancer of the bilharzial bladder. Urological research, 6: 233
43. El-Sebai, I. (1977) Parasites in the etiology of cancer, CA - Cancer journal for clinicians, 27: 100
44. El-Sewedy, S. M., Arafa, A., Abdel-Aal, G. & Mostafa, M. H. (1978) The activities of urinary -esterases in bilharziasis and their possible role in the diagnosis of bilharzial bladder cancer in Egypt. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 72: 525
45. Everson, R. B., Cad-el-Mawia, N. M., Chevlen, E. M., Thorgeirsson, S. S., Alexander, L. A. & Zeigler, J. L. (1979) A preliminary search for chemical mutagens associated with carcinoma of the bilharzial bladder. Cancer, 51: 371
46. Ferguson, A. R. (1911) Associated bilharziasis and primary malignant disease of the urinary bladder with observations in a series of forty cases, Journal of pathology and bacteriology, 16: 76
47. Flavell, D. J. & Lucas, S. B. (1982) Potentiation by the human liver fluke, Opisthorchis viverrini, of the carcinogenic action of N-nitrosodimethylamine upon the biliary epithelium of the hamster, British journal of cancer, 46: 985

48. Fripp, P. J. (1960) Schistosomiasis and urinary  $\beta$ -glucuronidase activity. Nature, 189: 507
49. Fripp, P. J. (1961) The effect of Schistosoma haematobium infection on the activity of urinary  $\beta$ -glucuronidase. Annals of tropical medicine and parasitology, 55: 32
50. Fripp, P. J. (1965) Bilharziasis and bladder cancer. British journal of cancer, 19: 292
51. Fripp, P. J. (1966) The histochemical localisation of hydrolytic enzymes in schistosomes In: Corradetti, A., réd., Proceedings of the First International Congress of Parasitology, Vol. II, Milan, Pergamon Press, Tamburini Editore, pp. 714-716
52. Fripp, P. J. & Keen, P. (1980) Bladder cancer in an endemic Schistosoma haematobium area: the excretion patterns of d-hydroxyanthranilic acid and kynurenine. South African journal of science, 76: 212
53. Fujii, K. & Nakadate, M. (1977) Tumor induction by a single subcutaneous injection of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and its derivatives in newborn mice. Zeitschrift fuer Krebsforschung, 90: 313
54. Gaff, S., Vandewaa, B., Blankespoor, H. & Gentile, J. M. (1982) Promutagen activation in Schistosoma haematobium-infected hamsters. Environment and mutagenesis, 4: 330
55. Gaff-Brown, S. & Gentile, J. M. (1983) Effects of schistosome infection on promutagen activation, Environment and mutagenesis, 5: 428
56. Gelfand, M., Weinberg, R. W. & Castle, W. M. (1967) Relation between carcinoma of the Bladder and infestation with Schistosoma haematobium. Lancet, 1: 1249
57. Gentile, J. M., Clark, D., DeRuiter, B., Johnson, M. & Blankespoor, H. D. (1981) The activation of promutagens in parasite-infected organisms. Environment and mutagenesis, 3: 391
58. Gentile, J. M. & DeRuiter, E. (1981) Promutagen activation in parasite-infected organisms: preliminary observations with Fasciola hepatica-infected mice and aflatoxin B<sub>1</sub>. Toxicology letters, 8: 273
59. Gibson, J. B. & Sun, T. (1970) Clonorchiasis. In: Marcial-Rojas, R. A., réd. Pathology of protozoal and helminthic diseases, Baltimore, Williams & Wilkens, pp. 546-566
60. Gibson, J. B. & Chan, W. C. (1972) Primary carcinomas of the liver in Hong Kong: Some possible aetiological factors. In: Grundmann, E. & Tulinius, H., réd. Current problems in the epidemiology of cancer and lymphomas, Berlin, Springer-Verlag, pp. 107-118
61. Gibson, J. B. (1976) Liver parasites and liver cancers. In: Shanmugaratnam, K., Nambiar, R., Tan, K. K. & Chan, L. K. C., réd. Proceedings of the AFCCC Second Asian Cancer Conference: Liver Cancer, Cancer Problems in Asian Countries, Singapore Cancer Society, Singapour, Stamford College Press (PTE) Ltd, pp. 45-48
62. Gillman, J. & Prates, M. D. (1962) Histological types and histogenesis of bladder cancer in the Portuguese East Africa with special reference to bilharzial cystitis. Acta Unio Internationalis Contra Cancrum, 18: 560
63. Gigase, P. L. & Banderputte, S. R. (1980) Presence of Schistosoma haematobium eggs in an ovarian teratoma. Annales de la Société belge de Médecine tropicale, 60: 107

64. Greenwald, E. D., Greenwald, E. S. & Brenner, S. M. (1981) Extrahepatic bile duct cancer. New York State journal of medicine, 81: 324
65. Haese, W. H., Smith, D. L. & Bueding, E. (1973) Hycanthonone-induced hepatic changes in mice infected with Schistosoma mansoni. Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 186: 430
66. Haese, W. H. & Bueding, E. (1976) Long-term hepatocellular effects of hycanthonone and two other antischistosomal drugs in mice infected with Schistosoma mansoni. Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 197: 703-713
67. Hartman, P. E., Levine, K., Hartman, Z. & Berger, H. (1971) Hycanthonone: a frameshift mutagen, Science, 172: 1058
68. Hartman, P. E., Hulbert, P. B., Bueding, E. & Taylor, D. D. (1975) Microsomal activation to mutagens to antischistosomal methyl thioxanthones and initial tests on a possibly non-mutagenic analogue. Mutation research, 31: 87
69. Hashem, M. (1961) The aetiology and pathogenesis of the bilharzial bladder cancer. Journal of the Egyptian Medical Association, 44: 857
70. Hicks, R. M. (1980) Multistage carcinogenesis in the urinary bladder. British medical bulletin, 36: 39
71. Hicks, R. M. (1982) Nitrosamines as possible etiological agents in bilharzial bladder cancer. In: Magee, P. N., red. Banbury Report Number 12: Nitrosamines and human cancer, New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press, pp. 455-471
72. Hicks, R. M. (1982) Promotion in bladder cancer. Carcinogenesis, a comprehensive survey, 7: 139
73. Hicks, R. M., James, C., Webbe, G. & Nelson, G. S. (1977) Schistosoma haematobium and bladder cancer. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 71: 288
74. Hicks, R. M., Ismail, M. M., Walters, C. L., El-Aasser, A. B., El-Merzabani, M. & Gough, T. (1977) Demonstration of N-nitrosamines in human urine. Proceedings of the Royal Society of Medicine, 70: 413
75. Hicks, R. M., Gough, T. A. & Walters, C. L. (1978) Demonstration of the presence of nitrosamines in human urine: Preliminary observations on a possible etiology for bladder cancer in association with chronic urinary tract infection. CIRC, Publication scientifique N° 19, 465
76. Hicks, R. M., James, C. L. & Webbe, G. (1980) Effect of Schistosoma haematobium and N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine on the development of urothelial neoplasia in the baboon. British journal of cancer, 42: 730
77. Hicks, R. M., Ismail, M. M., Walters, C. L., Beechman, P. T., Rabie, M. F. & El Alamy, M. A. (1982) Association of bacteriuria and urinary nitrosamine formation with Schistosoma haematobium infection in the Qalyub area of Egypt. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 76(4): 519
78. Higginson, J. (1980) Importance of environmental and occupational factors in cancer. Journal of toxicology and environmental health, 21: 941
79. Higginson, J. & Oettle, A. G. (1962) Cancer of the bladder in the South African Bantu. Acta unio internationalis contra cancerum, 18: 579

80. Hill, M. J. (1979) Role of bacteria in human carcinogenesis. Journal of human nutrition, 33: 416
81. Hill, M. J. (1980) Bacterial metabolism and human carcinogenesis. British medical bulletin, 36: 89
82. Hill, M. J. & Hawksworth, G. (1972) Bacterial production of nitrosamines in vitro and in vivo. CIRC, Publication scientifique N° 3, 116
83. Hou, P. C. (1956) The relationship between primary carcinoma of the liver and infestation with Clonorchis sinensis. Journal of pathology and bacteriology, 72: 239
84. Hou, P. C. (1964) Primary carcinoma of bile duct of the liver of the cat (Felis catus) infested with Clonorchis sinensis. Journal of pathology and bacteriology, 87: 239
85. Hou, P. C. (1965) Hepatic clonorchiasis and carcinoma of the bile duct in a dog. Journal of pathology and bacteriology, 89: 356
86. Howard, D. K., Schlom, J. & Fisher, P. B. (1973) Chemical carcinogen-mouse mammary tumor virus interactions in cell transformation. In vitro, 19: 58
87. Hulbert, P. B., Bueding, E. & Hartman, P. E. (1974) Hycanthone analogs: dissociation of mutagenic effects from antischistosomal effects. Science, 186: 647-648
88. Ishak, K. G., Le Golvan, O. C. & El-Sebai, I. (1967) Malignant bladder tumours associated with bilharziasis, a gross and microscopic study. In: Mostofi, F. K., réd. Bilharziasis, New York, Springer-Verlag, p. 67
89. Johnson, F. J. (1982) Chemical interactions with herpes simplex type 2 virus: enhancement of transformation by selected chemical carcinogens and procarcinogens. Carcinogenesis, 3: 1235
90. Jordan, P., von Lichtenberg, F. & Goatly, K. D. (1967) Experimental schistosomiasis in primates in Tanzania. Preliminary observations on the susceptibility of the baboon Papio anubus to Schistosoma haematobium and Schistosoma mansoni. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 37: 393
91. Kamel, M. & Attar, F. (1962) Carcinoma in a bilharzial bladder in a child 7 years. Journal of the Egyptian Medical Association, 45: 1146
92. Kuntz, R. E., Myers, B. J. & Cheever, A. W. (1971) Schistosoma haematobium infection in the opossum (Didelphis marsupialis): involvement of the urogenital system. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 45: 21-25
93. Kuntz, R. E., Cheever, A. W. & Myers, B. J. (1972) Proliferation of epithelial lesions of the urinary bladder of non-human primates infected with Schistosoma haematobium. Journal of the National Cancer Institute, 48: 223
94. Kuntz, R. E., Myers, B. J., Huang, T. C. & Moore, J. A. (1974) Parasitology aspects of Schistosoma intercalatum Fisher, 1934 (Cameroon) infection in the American opossum (Didelphis marsupialis L.). Proceedings of the Helminthological Society of Washington, 41: 221
95. Kuntz, R. E., Cheever, A. W., Myers, B. J., Young, S. W. & Moore, J. A. (1975) Calcification of the bladder and the papillary tumors of the bladder and ureters in Gibbons (Hylobates lar) infected with Schistosoma haematobium (Iran). Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 69: 494

96. Laughlin, L. W., Farid, Z., Mansour, D. C., Edman, D. C. & Higashi, G. I. (1978) Bacteriuria in urinary schistosomiasis in Egypt. A prevalence survey. American journal of tropical medicine and hygiene, 27: 916
97. Lefkowitz, J. H. (1981) The epidemiology and morphology of primary malignant liver tumors. Surgical clinics of North America, 61: 169
98. Loose, L. D. (1982) Macrophage induction of T-suppressor cells in pesticide exposed and protozoan-infected mice. Environmental health perspectives, 43: 89
99. Lucas, S. B. (1982) Squamous cell carcinoma of the bladder and schistosomiasis. East African medical journal, 59: 345
100. Makar, N. (1955) Urological Aspects of Bilharziasis in Egypt. Le Caire, S. O. P. Press, pp. 57-118
101. Makhyoun, N. A., El-Kashlan, K. M., Al-Ghorab, M. M. & Mokhles, A. S. (1971) Aetiological factors in bilharzial bladder cancer. Journal of tropical medicine and hygiene, 74: 73
102. Mustacchi, P. & Shimkin, M. B. (1958) Cancer of the bladder and infestation with Schistosoma haematobium. Journal of the National Cancer Institute, 20: 825
103. Nakashima, T., Okuda, K., Kojiro, M., Sakamoto, K., Kubo, Y. & Shimokawa, Y. (1975) Primary liver cancer coincident with Schistosoma japonicum. A study of 24 necropsies. Cancer, 36: 1483
104. Nomura, A. (1979) Cancer of the urinary bladder in the pacific basin. In: Henderson, B. E., éd. Second Symposium on Epidemiology and Cancer Registries in the Pacific Basin, Bethesda, MD, National Cancer Institute Monographs, N° 53. pp. 143-148.
105. Ong, T.-M. (1978) Genetic activities of hycanthone and some other antischistosomal drugs. Mutation research, 55: 43
106. Ong, T.-M., Slade, B. & de Serres, F. J. (1979) Mutagenicity and mutagenic specificity of metronidazole and niridazole in Neurospora crassa. J. Environ. Path. Tox., 2: 1109
107. Osuna, O., Edds, G. T. & Blankespoor, H. D. (1977) Toxic effects of aflatoxin B<sub>1</sub> in male holstein calves with prior infection by flukes (Fasciola hepatica). American journal of veterinary research, 32: 341
108. Pesigan, T. P. & Beltran, A. M. (1951) Studies on liver function in Schistosoma japonica, JEMA, Journal of the Pakistan Medical Association, 27: 220
109. Pound, A. W. (1968) Carcinogenesis and cell proliferation. New Zealand medical journal, 67: 88-89
110. Powell, S. J., Engelbrecht, H. E. & Welchman, J. M. (1968) Hydronephrosis and urinary tract bilharziasis - a radiological and necropsy survey. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 62: 231
111. Schwartz, D. A. (1981) Helminths in the induction of cancer. II. Schistosoma haematobium and bladder cancer. Tropical and geographical medicine, 33: 1
112. Shamma, A. H., Rassam, A. J. & Fawzi, A. H. (1965) Schistosomiasis and cancer in Iraq. Part II. A statistical review. Journal of the Faculty of Medicine, Baghdad, 7: 115

113. Shahn, M. M. (1975) Genetic activity of niridazole in yeast. Mutation research, 30: 191
114. Shawky, A. S. H., Amin, N. A. M. & Mohamed, G. M. (1979) Potential hazards of bacterial infections associated with bilharziasis in humans. II. Mutagenic activity of Staphylococcal culture filtrates. Proceeding of the 1st Fed. Conf. Genet., 1: 605
115. Shawky, A. S. H., Kadry, A. E. R. M. & Mohamed, G. M. (1983) Potential hazards of bacterial infections associated with bilharziasis in humans. III. Further evidence on the genetic activity of some Staphylococcal culture filtrates in yeast. Proceedings of the 11th Int. Conf. Yeast Genet. and Mol. Biol. (sous presse)
116. Shimkin, M. B. (1979) In the middle: 1954-63 - a historical note. Journal of the National Cancer Institute, 62: 1295
117. Skrabanek, P. & Walsh (1981) Bladder cancer. UICC Série de Rapports techniques, 60: 118
118. Tannenbaum, M. (1976) Inflammatory proliferative lesions of urinary bladder: Squamous metaplasia. Uro pathology, 12: 428
119. Templeton, A. C. (1975) Acquired diseases. In: Fraumeni, J. F., Jr., réd. Persons at high risk of cancer. An approach to cancer etiology and control, New York, Academic Press, pp. 69-84
120. Thamavit, W., Bhamarapavati, N., Sahaphong, S., Vajrasthira, S. & Angsubhakorn, S. (1978) Effects of dimethylnitrosamine on induction of cholangiocarcinoma in Opisthorchis viverrini-infected Syrian golden hamsters. Cancer research, 38: 4634
121. Tola, S. (1980) Occupational cancer of the urinary bladder. Journal of toxicology and environmental health, 6: 1253
122. Transurat, P. (1971) Opisthorchiasis. In: Marcial-Rojas, R. A., réd. Pathology of protozoal and helminthic diseases. Baltimore, The Williams and Wilkins Co., pp. 536-545
123. Trout, G. E., Gillman, J. & Prates, M. D. (1962) Bilharzial cystitis and the urinary excretion of tryptophane metabolites in the Portuguese East Africa. Acta Unio Internationalis contra Cancrum, 18: 575
124. Tsuda, H., Sarma, D. S. R., Rajalakshii, S., Zubroff, J., Farver, E., Batzinger, R. P., Cha, Y.-N. & Bueding, E. (1979) Induction of hepatic neoplastic lesions in mice with a single dose of hycanthone methansulfonate after partial hepatectomy. Cancer research, 39: 4491
125. Urman, H. K., Bulay, O., Clayson, D. B. & Shubik, P. (1975) Carcinogenic effects of niridazole. Cancer Letters, 1: 69
126. Vandewaa, E. A., Barney, C. C. & Gentile, J. M. (1982) Promutagen activation in partially hepatectomized mice. Toxicology Letters, 14: 253
127. Viranuvatti, V. & Mettiyawongse, S. (1953) Observations on two cases of opisthorchiasis in Thailand. Annals of tropical medicine and parasitology, 47: 291
128. Viranuvatti, V., Kasemsant, D. & Bhamaraptrvati, N. (1955) Retention cyst of liver caused by opisthorchiasis associated with carcinoma. American journal of gastroenterology, 23: 442
129. Viranuvatti, V. (1972) Liver fluke infection and infestation in South-east Asia. Progress in liver disease, 4: 537

130. Yarinsky, A., Drobeck, H. P., Freeble, H., Wiland, J. & Gumaer, K. I. (1974) An 18-month study of the parasitologic and tumorigenic effects of hycanthonc in Schistosoma mansoni-infected and non-infected mice. Toxicology and applied pharmacology, 27: 169
131. Zhu, N., Cai, X. & Wu, L. (1981) Determination of estrogen receptor in human colon cancer tissue with labeled fluorescent estradiol (fluorescein isothiocyanate). Chinese medical journal, 94: 607
132. Holmstedt, B., Nordgren, I., Sandoz, M. & Sundwall, A. (1978) Metrifonate : Summary of toxicological and pharmacological Information available. Archives of toxicology, 41: 3-29
133. Andrews, P., Thomas, H., Pohlke, R. & Seubert, J. (1983) Praziquantel. Medicinal research reviews, 3: 147-200
134. Organisation mondiale de la Santé (1983) Une stratégie pour réduire la morbidité due à la schistosomiase (document non publié, WHO/SCHISTO/83.68, 6 pp.)

= = =