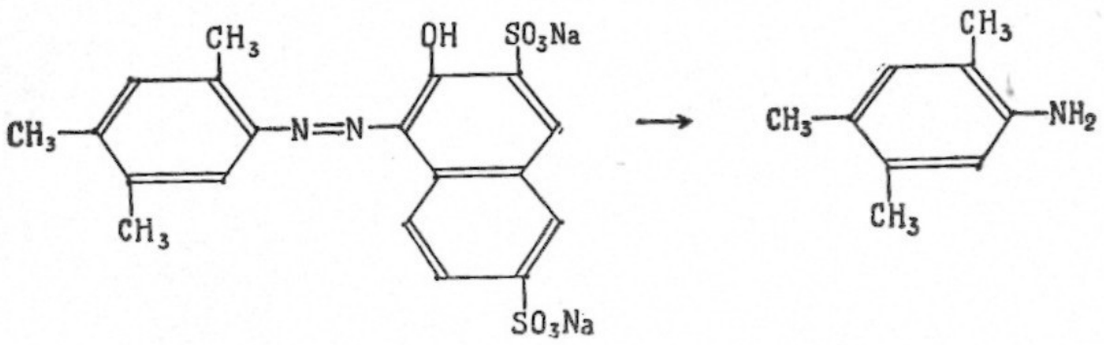
par la transformation métabolique de ce colorant dans l'organisme animal avec production d'une Cumidine ou triméthyl.2.4.5.aniline.



Ponceau de Cumidine ou Ponceau 3 R — Cumidine (triméthyl 2.4.5.aniline)

Récemment, Grice et collaborateurs ([129]), soumettant des rats à l'administration prolongée pendant 65 semaines de régimes renfermant le colorant à des concentrations allant de 0,3 à 3 p. 100, ont observé, en dehors d'une diminution de poids chez les animaux femelles, l'apparition de lésions hépatiques à toutes les concentrations, et de cancers du foie aux concentrations de 1 et surtout de 3 p. 100 (7 animaux sur 30 porteurs de telles tumeurs). Le métabolisme du colorant, dont la composition sous sa forme commerciale est complexe, a été étudié, chez le Rat, par Lindstrom et Hansen ([198bis]) qui ont montré que les différentes Xylidines produites (isomères 2.4; 2.5 et 2.6) étaient oxydées, la première en acide aminobenzoïque, les deux autres en aminophénols. Du point de vue de la toxicité subaiguë, c'est la 2.4.xylidine qui est la plus nocive, au moins chez le Rat.

* * *

Tenant compte de l'éventualité de telles transformations métaboliques, les spécialistes de ces questions ont proposé de ne retenir pour des usages alimentaires que des colorants azoïques porteurs de groupes acides (groupes —SO_3H et COOH, ou même oxhydryles phénoliques) sur chacune des deux moitiés de la molécule, de façon que ne puissent être libérées, par réduction metabolique de la liaison azoïque N = N, que des amines sulfonées, carboxylées ou oxhydrylées.

Malheureusement, le respect de cette règle n'est pas suffisant pour être assuré d'une sécurité totale.

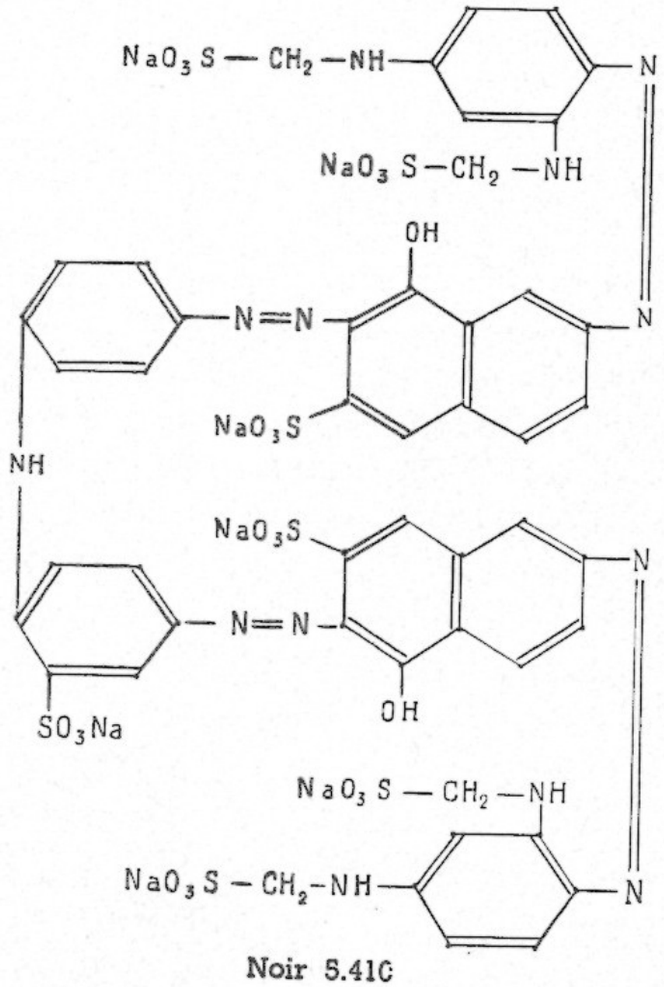
C'est ainsi que le *Bleu Trypan* a été reconnu cancérogène chez le Rat, par Gillman et collaborateurs ([121]) (76 sarcomes du foie sur 196 animaux soumis toutes les semaines à l'injection sous-cutanée de 0,5 ml d'une solution à 1 p. 100 du colorant), dont les constatations ont été

confirmées par Miss Simpson ([306]) (19 sarcomes du foie sur 37 animaux) et Marshal ([211]) (9 tumeurs hépatiques, 2 sarcomes cutanés et 2 lymphosarcomes sur 45 animaux).

C'est ainsi également qu'avec le *Bleu Evans*, injecté au Rat de façon répétée, par voie intra-péritonéale, ce dernier auteur a obtenu 11 tumeurs hépatiques et 1 réticulosarcome sur 40 animaux traités.

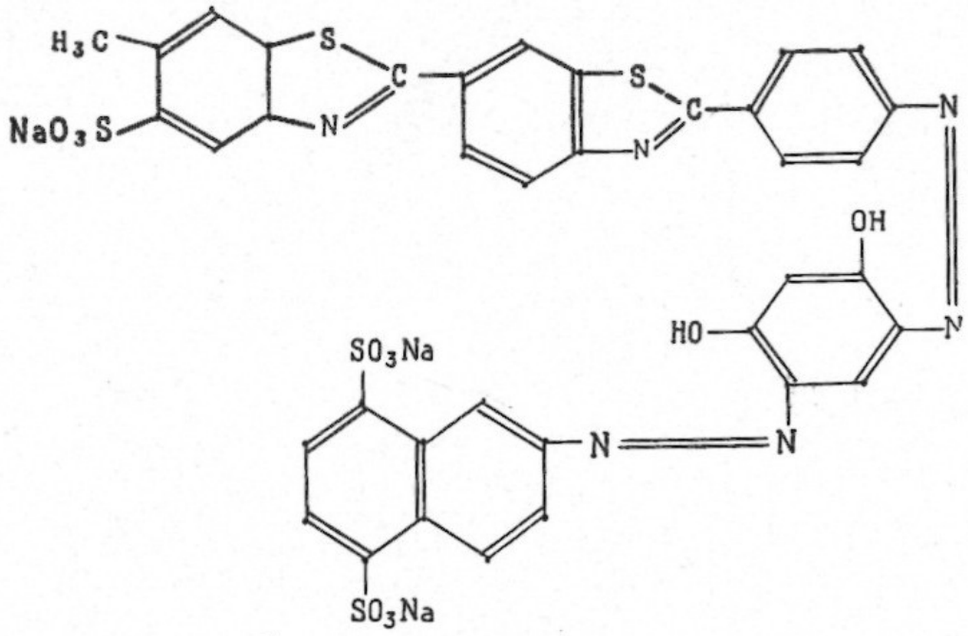
Il est vrai que le *Bleu Trypan* et le *Bleu Evans* sont des bis-azoïques, et qu'on peut penser, dans le cas de ces deux colorants, à la formation métabolique d'*orthotolidine* qui est une *diméthylbenzidine*, bien que, dans les expériences de Spitz et collaborateurs ([311]) et les nôtres ([300]), cette amine aromatique n'ait pas manifesté d'activité cancérogène.

D'autres exceptions plus valables ont été signalées. En particulier, Hecht ([145]) a obtenu des sarcomes chez le Rat après injections sous-cutanées répétées de *Noir* 5410, qui, administré de façon prolongée à la concentration de 0,1 p. 100 dans le régime, n'avait provoqué aucune tumeur chez cet animal.



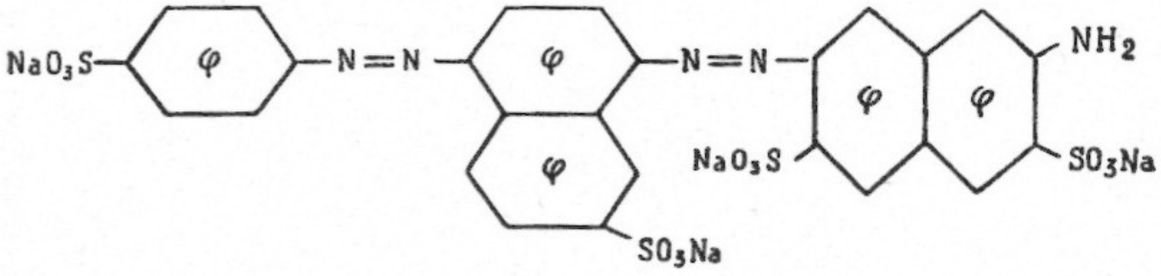
Noir 5.410

Le même auteur a provoqué des sarcomes chez le même animal par injections sous-cutanées de *Brun de Thiazine R.*



Brun de thiazine R

En revanche, le *Noir* 7984 a fourni des résultats favorables permet-



Noir 7984

tant d'autoriser son emploi sur le plan alimentaire.

C'est un colorant noir appartenant à la série des azoïques, proche du Noir brillant BN, mais possédant sur ce dernier les avantages d'une nuance plus marquée et d'une plus grande stabilité.

En outre, d'après Mme Loscano Ruiz et Laroche ([203]), le Noir Brillant BN présente l'inconvénient de se transformer par chauffage, en présence de sucres réducteurs, dans les conditions de préparation des produits de confiserie, en un nouveau composé (*) de coloration orangée dont la toxicité n'est pas connue. De ce fait, sans parler des difficultés

---

(*) (aminoazoïque du (sulfo.4.benzène azo) amino.1.sulfo.7.naphtalène résultant de la rupture par réduction du 2è chromophore — N = N — du Noir Brillant BN qui est un polyazoïque).

qui en découlent pour les analystes chargés du contrôle, les consommateurs d'aliments sucrés, tels que le chocolat, ou de confiseries, ingèrent, non pas le Noir Brillant BN, mais son produit de transformation.

Le Noir 7984 a été expérimenté par Hecht dont je résumerai brièvement les observations.

Du point de vue de la toxicité aiguë, les DL_{50} sont supérieures à 5 g/Kg chez le Rat, par voie orale, et à 1 g/Kg chez la Souris, par voie intra-veineuse.

Au cours des essais ayant conduit à ces conclusions, il a été noté, après absorption per os chez le Rat, une coloration noire intense des fèces, cependant que la coloration de l'urine restait inchangée par rapport aux témoins, ce qui montre une absence de résorption digestive. En revanche, après injection intra-veineuse à la Souris, les urines sont très rapidement fortement colorées en noir, reprenant leur coloration normale dès le lendemain du traitement, ce qui démontre la rapidité d'élimination du produit.

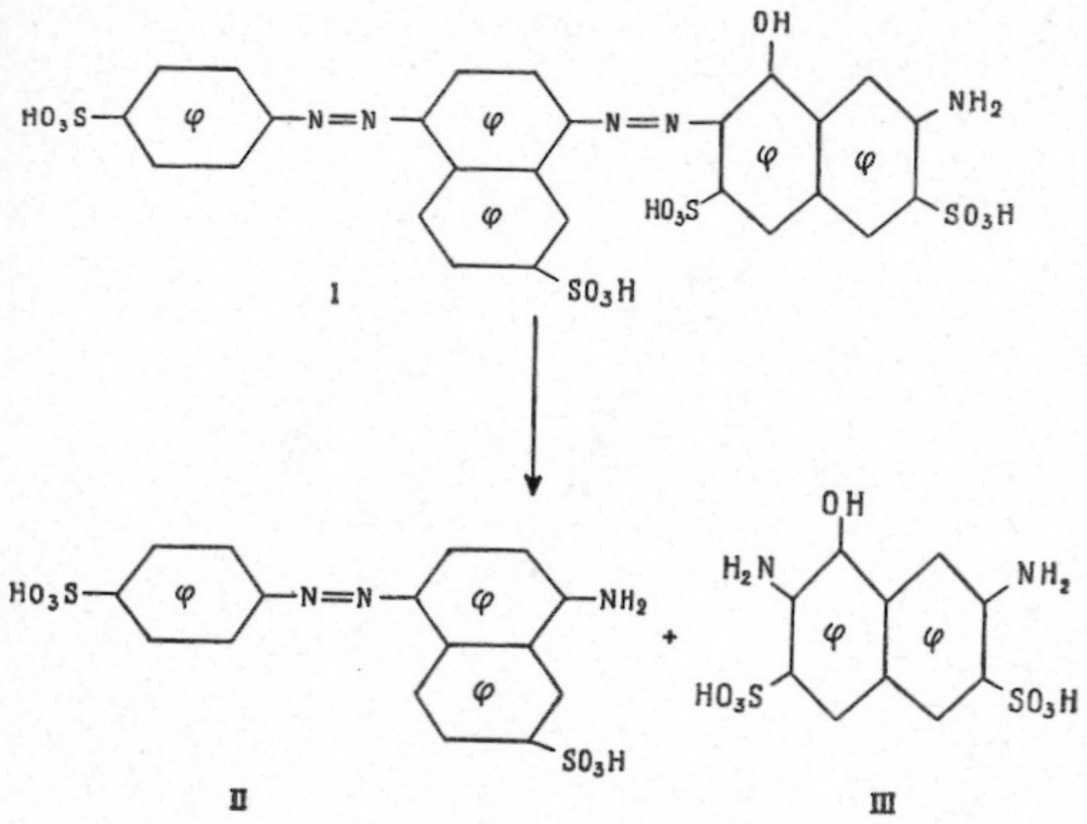
Parallèlement aux expérimentation sur le Rat et la Souris, ont été effectués des essai sur le Chat, qui ont montré que, après administration per os à des doses allant de 0,005 (31 jours consécutifs) à 0,1 g/Kg (8 jours consécutifs), le produit ne provoquait pas d'augmentation significative des corpuscules de Heinz, non plus d'ailleurs qu'aucun symptome toxique. Par ailleurs, l'injection sous-cutanée au niveau de la région dorsale du Lapin de 0,1 ml de solution aqueuse du colorant, à des concentrations allant jusq'à 5 p. 100, n'a provoqué aucun symptôme d'irritation, la coloration locale disparaissant totalement en 48 heures.

Des essais concernant l'éventualité d'un pouvoir sensibilisant ont été effectués chez le Cobaye par injections sous-cutanées répétées à 10 reprises, en l'espace de 21 jours, de 0,05 ml à 0,1 ml d'une solution à 0,1 p. 100 du colorant dans da soluté physiologique. Aucune réaction d'intolérance n'a été observée et, à nouveau, a été notée la rapide disparition de la matière colorante. 14 jours après la dernière injection « sensibilisante », les animaux ont été soumis à une injection de 0,05 ml de solution de colorant. L'examen pratiqué 24 heures plus tard n'a révélé aucune réaction de sensibilisation.

Ces essais sur l'animal ont été complétés par des essais sur la peau humaine, effectués par le Professeur Gottron, dermatologiste allemand, qui n'a mis en évidence aucun effet toxique local, et en particulier aucun effet allergisant.

Le métabolisme du colorant à été étudié chez le Lapin et chez le Chien en choisissant la voie intra-veineuse comme mode d'administration, en raison de l'absence de résorption par voie orale. Les résultats

obtenus conduisent à admettre le schéma de dégradation suivant:



avec, en plus, une transformation, au moins partielle, du composé (II) en acide p.sulfanilique.

Une faible proportion seulement (traces à 9,5 p. 100) du colorant est retrouvée inchangée dans l'urine.

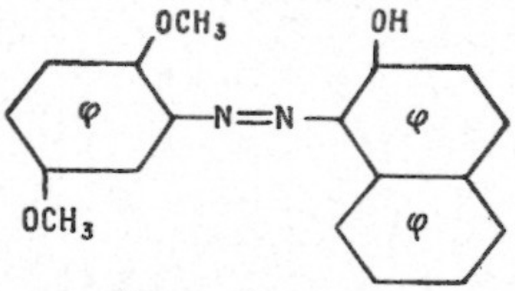
Du point de vue de la toxicité à long terme, des essais ont été effectués sur le Rat per os et par voie sous-cutanée.

Dans les expérimentations par voie orale, pratiquées sur trois séries d'animaux, le colorant a été administré en solution dans l'eau de boisson des animaux à la concentration de 0,5 p. 100. Ne pouvant entrer dans les détails, j'indiquerai seulement que, dans une des séries, les animaux ont été soumis au traitement, pendant 543 jours, et ont absorbé en moyenne 0,38 g/Kg de colorant par jour, en tout 53 g. de colorant. Il n'a été constaté aucun effet toxique, et en particulier, aucune perturbation de la croissance et aucune augmentation significative du pourcentage de tumeurs. Les résultats obtenus dans les deux autres séries sont dans le même sens.

Dans les expérimentations par voie sous-cutanée, les animaux ont reçu deux fois par semaine une injection de 0,5 ml de solution aqueuse à 1 p. 100 ou 2 p. 100 de colorant, avec, en tout, 72 à 105 injections correspondant à une quantité totale de colorant allant de 0,36 g. à 0,72 g. A la concentration de 1 p. 100, aucun effet n'a été constaté, cependant qu'à la concentration de 2 p. 100 sont apparues, au bout de 40 injections, des infiltrations locales qui ont conduit à interrompre le traitement et

à constater par là même leur caractère réversible. Chez aucun des animaux, dont le dernier a succombé 1027 jours après le début du traitement, il n'a été observé de tumeurs malignes au point d'injection.

Je dirai également quelques mots d'un autre azoïque, le *Rouge Citrus* n. 2, ou (*diméthoxy*.2.5.*phénylazo*) 1.*naphtol*.2. autorisé aux



Rouge Citrus n° 2

Etats-Unis et au Canada pour la coloration des oranges produites dans certaines régions tropicales chaudes et humides, telles que la Floride, le Texas, le Mexique et le Brésil. Ces oranges sont en général de haute qualité, mais leur peau reste verte à maturité, en raison de sa très haute teneur en chlorophylle masquant la coloration orangée des caroténoïdes. L'autorisation d'emploi a été demandée par les producteurs pour satisfaire le désir du public de consommer des oranges colorées conformément à leur dénomination.

Sur le plan toxicologique, l'expérimentation de ce colorant a été effectuée, chez le Chien et chez le Rat, par Hazleton et ses collaborateurs ([142]).

4 Chiens (2 mâles et 2 femelles) ont recu, journellement, six jours par semaine, pendant 76 semaines, 50 mg de colorant par Kg de poids corporel administré per os en capsules. Il n'a été observé aucun signe de toxicité. En revanche, chez 6 chiens (3 mâles et 3 femelles) soumis pendant deux ans à une dose quatre fois plus forte (200 mg/Kg) sensiblement dans les mêmes conditions, se sont manifestés un retard de croissance très marqué, une diminution des taux d'hémoglobine et de globules rouges, une élévation du nombre des leucocytes et une augmentation du poids de la rate s'accompagnant d'hémosidérose, d'hyperplasie hémopoïétique et d'un accroissement de la taille et du nombre des mégacaryocytes.

Des lots de 80 rats (par moitié mâles et femelles) ont été soumis, pendant deux ans à des régimes contenant le colorant a des concentrations allant de 0,05 à 0,5%. Aucun effet nocif n'a été observé aux concentrations de 0,05 et 0,1%, sauf peut-être, à cette dernière concentration, des oedèmes occasionnels du museau chez quelques animaux mâles et quelques légères différences dans le poids relatif des organes chez certains animaux. A la concentration de 0,5% furent notés un léger retard de

croissance et une augmentation du poids relatif de la surrénale chez les animaux mâles et, aussi bien chez les femelles que chez les mâles, une augmentation du poids du foie et de la rate, ainsi que des altérations histologiques (oedème interstitiel, prolifération des fibroblastes, dégénérescence...) au niveau du muscle cardiaque.

Dans une autre série expérimentale, 50 rats (par moitié mâles et femelles) ont été soumis, pendant deux ans, à l'injection hebdomadaire par voie sous-cutanée d'une dose de 20 mg de colorant dissous à la concentration de 10% dans du tricaprylide. Aucun effet nocif n'a été observé. On a seulement noté l'apparition de nodules fibreux, aux points d'injection, mais sans caractère de malignité.

On peut conclure de ces diverses données que, dans les conditions de ces expériences, la dose de 25 mg/Kg de poids corporel chez le Rat est parfaitement tolérée, cependant que celle de 50 mg/Kg l'est aussi très probablement. Ces valeurs correspondent à des concentrations dans le régime de 0,05 et 0,1%.

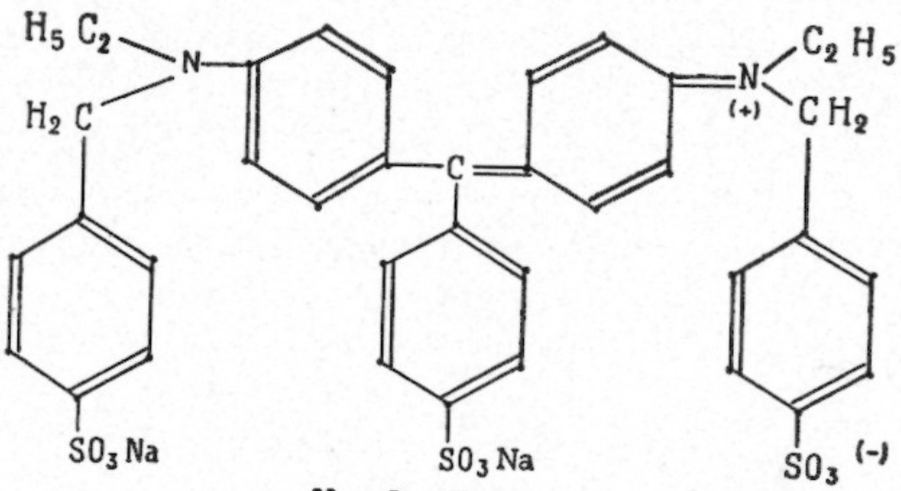
En ce qui concerne le métabolisme, les recherches de Radomski ([267]), chez le Rat, ont montré que le colorant était absorbé par la voie digestive sans donner lieu à des phénomènes cumulatifs. Il a pu toutefois être retrouvé dans le tissu adipeux lorsque la dose administrée dépassait 5 mg par animal. Il subit une hydrogénation au niveau de la fonction azoïque, avec apparition d'amino 1.naphtol.2 s'éliminant dans l'urine sous forme de conjugué sulfurique. La formation de cette substance n'est pas sans inquiéter certains hygiénistes en raison des propriétés cancérogènes fréquemment manifestées par les orthoaminonaphtols et aussi par un autre colorant azoïque possèdant un reste azo.1.naphtol.2. dans sa molécule, le Ponceau 3 R.

Sur le plan pratique, la quantité de colorant présent dans les oranges artificiellement colorées et restant d'ailleurs strictement localisé dans la partie externe de la peau, ne dépasse pas 2 mg/Kg de fruit entier. C'est sur la base de ces données biologiques ou analytiques que les autorités législatives des Etats-Unis et du Canada ont permis l'emploi de ce composé pour la coloration des oranges.

COLORANTS APPARTENANT A DES SERIES CHIMIQUES DIVERSES

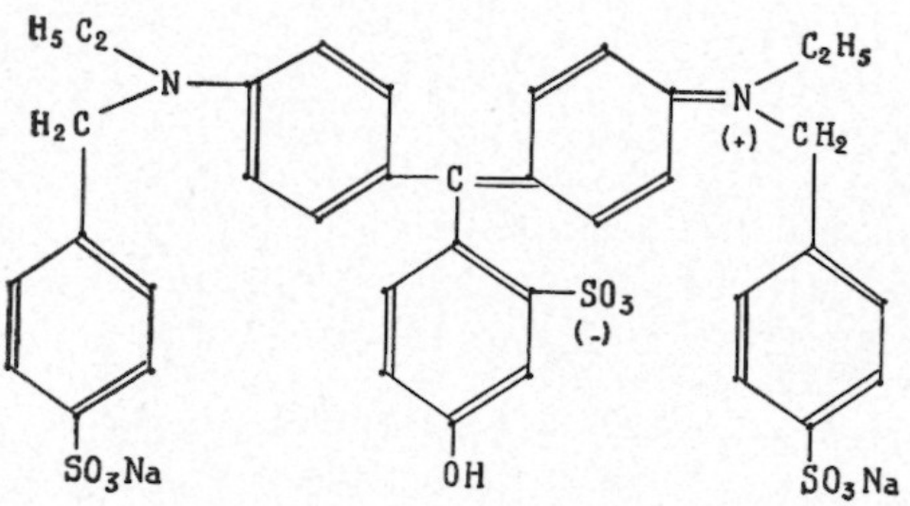
Des colorants se rattachant à d'autres séries que celle des azoïques, et en particulier à celle du Triphénylméthane, ont également été trouvés cancérogènes. C'est ainsi que :

— le *Vert Lumière SF* (dit également *Vert acide J* ou *Vert sulfo J*)



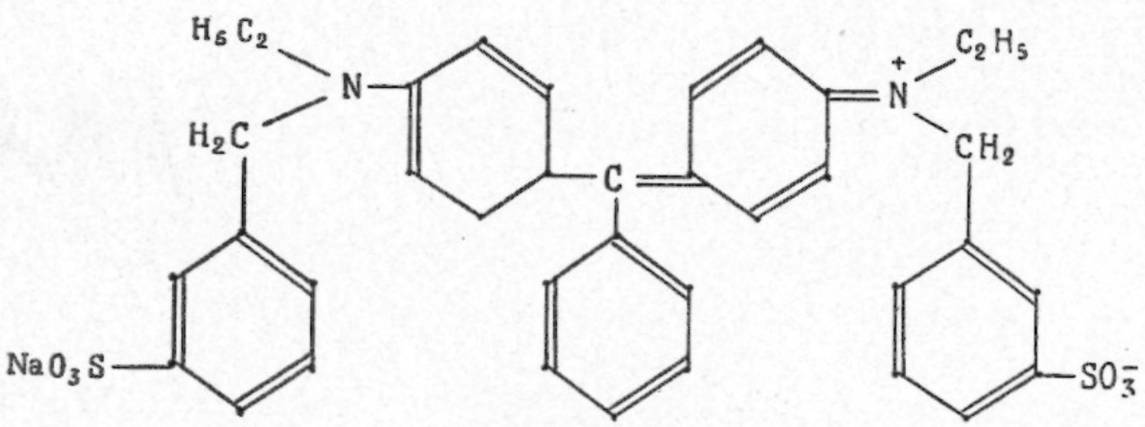
Vert Lumière S.F.

— le *Vert Solide F.C.F.*



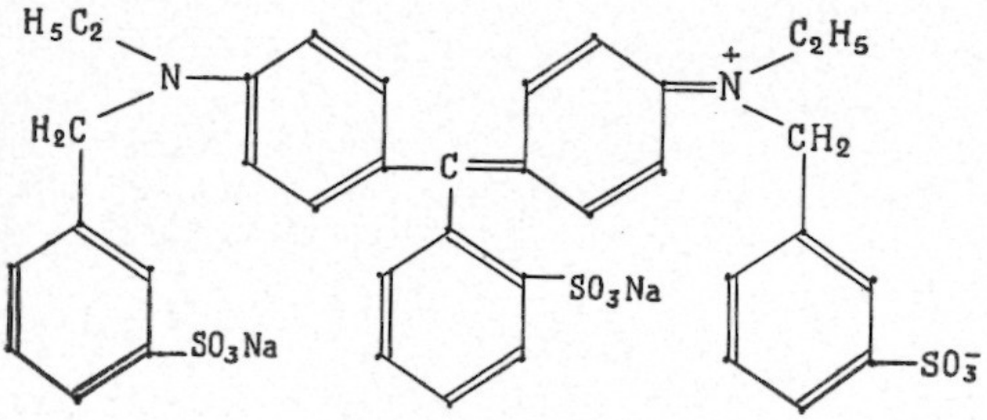
Vert Solide F.C.F.

— le *Vert Guinée B* (n. 764 de Schultz, n. 666 du Colour Index 1924 et 42085 du Colour Index 1956).



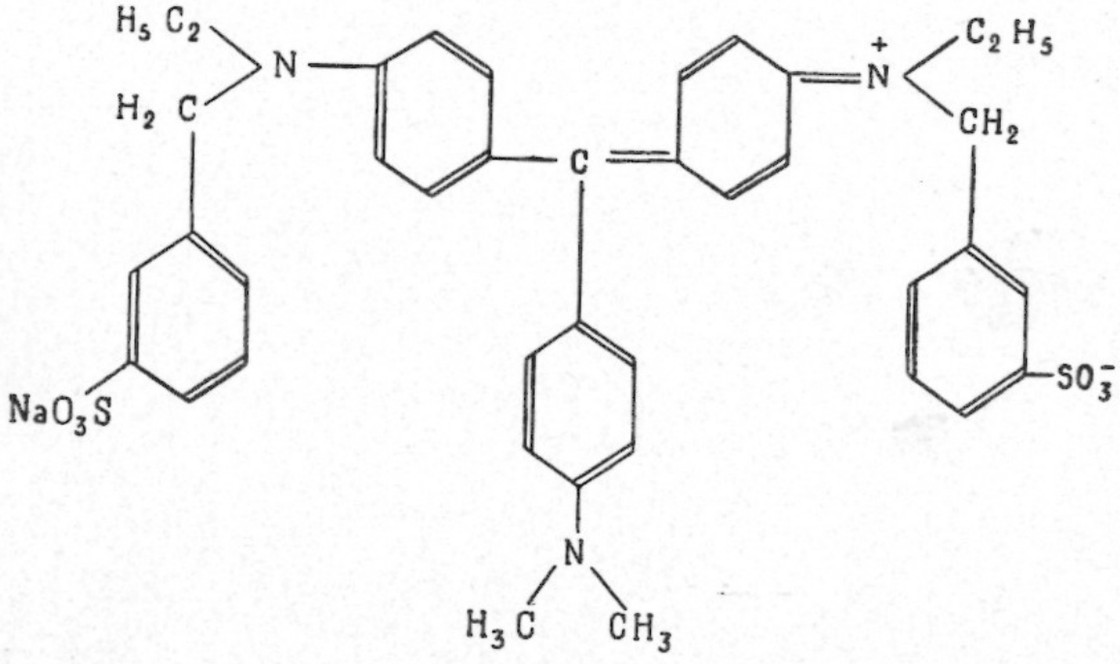
Vert Guinée B

— le *Bleu Brillant F.C.F.* dit également *Bleu Patenté A.E.* ou *Erioglaucine A.*



Bleu Brillant F.C.F.

et le *Violet acide 6 B*, tous colorants fortement sulfonés et hydrosolubles



Violet acide 6 B

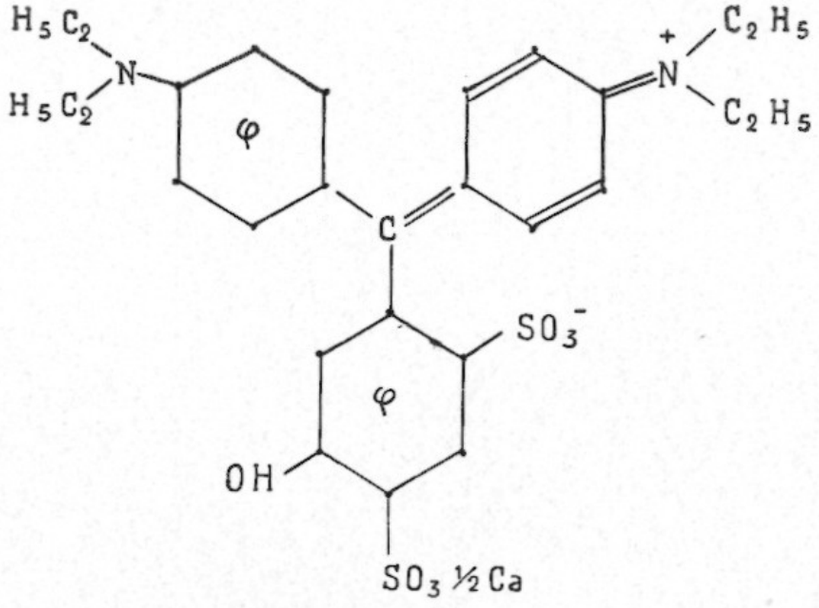
et inscrits pour cette raison sur les listes de colorants alimentaires autorisés dans divers pays, ont fourni des tumeurs après injections sous-cutanées chez le Rat ou la Souris, le premier dans les expériences successives de Schiller ([285]), de Harris ([137]) et, plus récemment de Hesselbach et O'Gara ([151]) et de Gross ([131-132]) le second dans les expériences de Nelson et Hagan ([235]), et de Hesselbach et O'Gora ([151]), les deux suivants dans les expériences de Nelson et Hagan ([235]), le dernier dans les expériences de Nelson ([237]).

Ajoutons que, par introduction dans la vessie d'une suspension dans du collodion de cristaux de *Parafuchsine*, Yoshida et collaborateurs ([404]) ont obtenu localement des papillomes chez le Rat, cependant que Druckrey et collaborateurs ([84]) ont pu, plus récemment, provoquer des tumeurs malignes chez le même animal (7 sur 12 animaux ayant survécu plus de 10 mois) par administration prolongée de la même substance par voie sous-cutanée. Avec le *Violet cristallisé* ou chlorhydrate d'hexaméthylrosaniline, Kinosita ([171]) a obtenu, dans les mêmes conditions, toujours chez le Rat, des papillomes gastriques et des proliférations adénomateuses du foie.

Enfin, Druckrey et collaborateurs ([90]) ont obtenu des cancers chez le Rat (14 à 20 p. 100 en 360 à 750 jours) après injection sous-cutanée ou administration per os de *Vert de Méthyle*, qui est le dérivé ammonium quaternaire du *Violet cristallisé*.

Un autre dérivé du *Triphénylméthane*, le *Diméthylamino.4.triphénylméthane*, inactif per os, a provoqué des tumeurs chez le Rat (4 chez 20 animaux en 900 jours), après administration en injections sous-cutanées (dose totale: 400 mg par fractions de 30 mg).

En revanche, le *Bleu Patenté V*, (n. 826 de Schultz, n. 712 du Colour Index 1924 et 42.051 du Colour Index 1956), qu'il ne faut pas

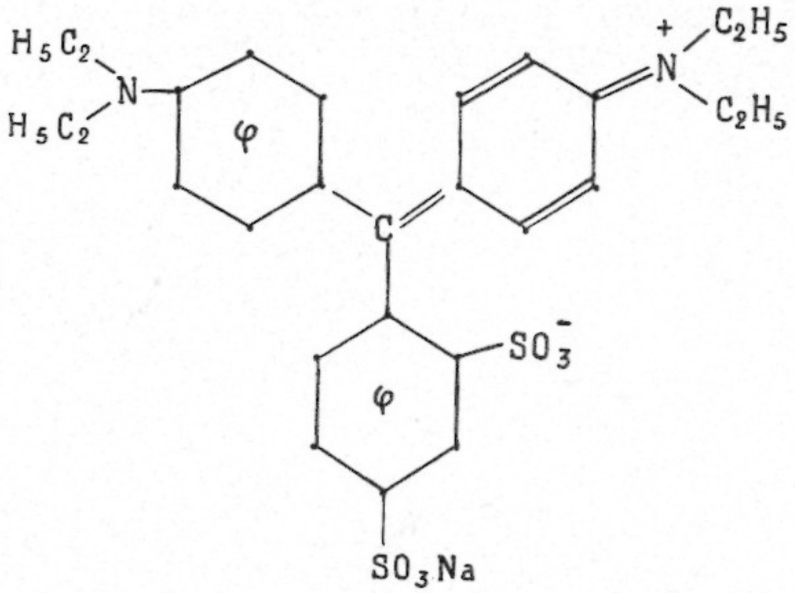


Bleu Patenté V

confondre avec le *Bleu V.R.S.* (*) ou *Bleu azur V.* (n. 769 de Schultz,

(*) Le bleu VRS, dénommé également Bleu brillant acide VS ou bleu azur VX, a provoqué des leucémies chez la Souris après badigeonnages et administration per os. ([220bis]).

n. 672 du Colour Index 1924 et 42.045 du Colour Index 1956), a fourni des résultats favorables dans l'expérimentation à long terme que j'ai



Bleu VRS

personnellement effectuée. Mes essais ont porté sur deux séries de rats Wistar.

Dans la première série, les animaux (60, par moitié mâles et femelles) ont été soumis à l'administration, pendant toute leur vie, à partir du sevrage, d'un régime équilibré renfermant 1 p. 100 de colorant (durée de vie moyenne des animaux : 24 mois; mort du dernier animal au bout de 35 mois 1/2 de traitement, soit à l'âge d'environ 37 mois 1/2), (quantité moyenne de colorant consommé par animal pendant l'expérimentation : environ 80 grammes).

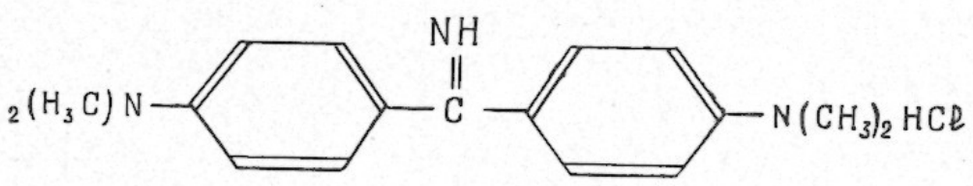
Dans la deuxième série, les animaux (30, par moitié mâles et femelles) ont été soumis au même traitement avec, en plus, pendant 19 mois, une injection une fois par semaine, par voie sous-cutanée, d'1 ml de solution aqueuse de colorant à 1 p. 100 (durée de vie moyenne des animaux : 18 mois; mort du dernier animal au bout de 28 mois de traitement, soit à l'âge d'environ 30 mois.

Parallèlement, 40 témoins pour la 1ère série et 25 pour la seconde, ont été soumis, dans des conditions par ailleurs strictement identiques, au régime de base sans colorant.

Il n'a été observé aucun effet nocif notable, et en particulier aucune production significative de tumeurs.

Il me parait utile d'ajouter que le colorant expérimenté a été soumis à des épreuves analytiques rigoureuses, et en particulier, reconnu pratiquement homogène à l'examen par chromatographie sur papier.

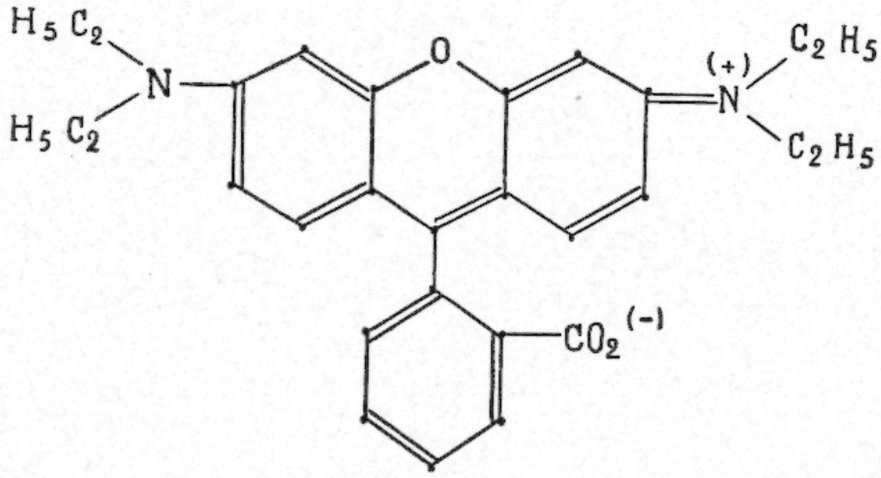
Dans la série des colorants dérivant du *Diphénylméthane*, *l'Auramine O* a été trouvée cancérogène chez l'animal ([43]) (*). De plus, d'après



Auramine O

Case et Pearson ([57]), il s'agit d'une matière colorante dont la fabrication expose les ouvriers à des risques de cancérisation au niveau de la vessie.

Dans la série des phtaléines, Umeda ([363]) a obtenu des sarcomes chez le rat, après injections sous-cutanées répétées d'*Eosine* (2 sarcomes spinocellulaires au point d'injection sur 20 animaux), de *Fluorescéine* ([362-363-364]) et surtout de *Rhodamine B*.



Rhodamine B

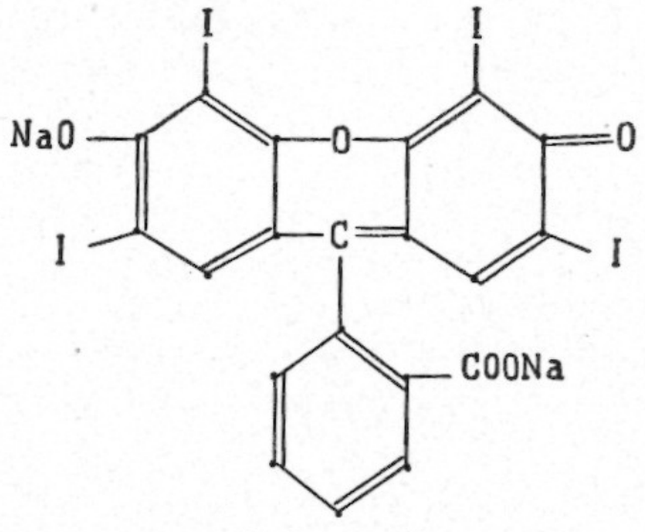
Dans les expériences d'Umeda, ce dernier colorant n'a cependant pas manifesté de propriétés cancérogènes chez la souris après administration, aussi bien par voie sous cutanée que per os ([364]). Chez ce même animal, soumis à l'absorption orale du colorant dissous à la concentration de 0,05% dans l'eau de boisson, Bonser et collaborateurs ([43]) ont

---

(*) Entre la rédaction de cet article et la correction des épreuves, j'ai pris connaissance d'un récent article de Williams (M.H.C.) et Bonser (G.M.) ([392bis]). Ces auteurs ont montré que l'administration prolongée de régimes renfermant de l'Auramine 0 à des concentrations allant de 0,1 à 0,3 g. pour 100 g. provoquait l'apparition d'un haut pourcentage d'hépatomes chez le Rat (92 p. 100) et la Souris (plus de 50 p. 100). Par ailleurs, des tumeurs identiques et des fibrosarcomes aux points d'injection se sont développés chez des rats soumis à des injections sous-cutanées répétées (2,5 mg 5 jours par semaine pendant 21 semaines) du colorant en suspension dans l'huile d'arachide à la concentration de 2,5 g. p. 100 ml.

obtenu, chez 2 animaux sur 30, 2 tumeurs dont 1 maligne de localisation intestinale.

Les constatations relatives à l'éosine et à la fluorescéine, si elles se confirmaient, tendraient à faire considérer comme suspects tous les colorants du groupe des phtaléines. Il faut toutefois bien souligner que les expériences de Wilheim et Ivy ([392]) avec l'*Eosine*, administrée au Rat à la concentration très forte de 4 p. 100 dans le régime et pendant 600 jours, ont été négatives. Par ailleurs, avec l'*Erythrosine*, sel disodique (ou dipotassique) de la tétraiodofluorescéine qui est l'isologue tétraïodé



Erythrosine J

de l'Eosine, divers auteurs, et en particulier Nelson et Hagan ([235]) puis Umeda ([363]) lui-même, par injections sous-cutanées, et Waterman et Lignac ([385]), puis Willheim et Ivy ([392]), après administration prolongée *per os*, ont obtenu des résultats négatifs.

Le plus suspect des colorants de cette série est certainement la Rhodamine B qui, administrée au Rat per os de façon prolongée, provoque une diminution de la croissance et des anomalies histologiques au niveau du foie ([136]).

* * *

En résumé, de tous les faits que nous venons d'exposer, se dégage la conclusion que, malgré l'importance à la fois théorique et pratique de certaines notions acquises sur les rapports entre l'activité cancérogène et la structure chimique, il est impossible de déduire avec certitude de la considération de la formule d'un colorant s'il est dépourvu de propriétés cancérogènes (*) et que, dans ces conditions, *aucun colorant ne*

(*) Même des colorants naturels peuvent manifester des propriétés cancérogènes. Il en est ainsi par exemple de l'Hematoxyline (n. 1.376 du Schultz et 1.246 du Colour Index) qui, administrée, au Rat, de façon prolongée, à la concentration de 4 p. 100 dans le régime, a permis à Willheim et Ivy ([392]) d'obtenir des lymphosarcomes chez deux animaux sur dix expérimentés, pour une durée d'observation de 600 jours.

devrait être autorisé sans qu'une expérimentation suffisamment prolongée sur l'animal ait permis de conclure à une haute présomption d'innocuité pour l'Homme.

Cette notion fondamentale est à prendre en considération de façon primordiale pour établir des listes positives de colorants pouvant être autorisés pour l'usage alimentaire (**).

* * *

Au terme de cette deuxième partie de mon exposé, il me parait essentiel de souligner très fortement deux notions très générales:

1) Il y a des substances reconnues nocives.

2) Parmi toutes celles qui sont employées ou qui ont été proposées, seulement un très petit nombre ont fait l'objet d'une expérimentation suffisamment rigoureuse pour qu'on puisse admettre, avec une haute probabilité, l'absence de danger pour l'Homme de la consommation prolongée d'aliments qui les renferment.

A cet égard, dans le cas des colorants actuellement autorisés comme additifs aux aliments par la Législation française, les lecteurs intéressés trouveront les données toxicologiques les concernant dans le rapport que j'ai présenté au Conseil supérieur d'Hygiène Publique de France en 1957 ([348]).

III - ESSAI D'ETABLISSEMENT D'UNE DOCTRINE GENERALE DES RISQUES LIES A L'EMPLOI DES ADDITIFS AUX ALIMENTS.

En présence des faits, démontrant, au moins sur l'animal, la grande nocivité de certains des agents chimiques préconisés, au moins à une certaine période, comme additifs aux aliments, en présence aussi de l'absence d'informations toxicologiques adéquates sur un grand nombre de ceux actuellement employés ou préconisés, trois attitudes sont possibles:

(*) Il nous a paru utile de donner en annexe la liste de colorants pour usage alimentaire adoptée par les Experts du Comité EUROTOX lors de leur 3ème réunion tenue à Ascona (Suisse) en Avril 1957.

En ce qui concerne les décisions de la Communauté Economique Européenne, les lecteurs pourront les trouver dans un article d'ensemble, analogue à celui-ci, que j'ai publié dans le Bulletin de la Société d'Hygiène Alimentaire « L'Alimentation et la Vie »; 1962, 50: nss 4.5.6., 77-185.

1) *Interdire de façon absolue l'addition de toute substance étrangère.*

C'est là, à mon avis, une attitude outrancière qui ne tient compte ni des nécessités économiques ni surtont des informations toxicologiques valables.

2) *Interdire seulement les substances reconnues nocives.*

Une telle solution, consistant en somme à considérer comme autorisée toute substance qui n'est pas interdite, serait extrèmement dangereuse, car elle laisserait libre l'utilisation de nombreuses substances dont la nocivité éventuelle pourrait avoir des conséquences d'autant plus redoutables qu'elle ne serait même pas soupçonnée.

Un exemple particulièrement significatif à cet égard nous parait être celui de l'*acétylamino.2.fluorène*, préconisé à une certaine époque comme insecticide. Ce composé a heureusement retenu, pour d'autres raisons, l'attention des chercheurs et sa haute activité cancérogène, aussi bien per-os qu'en badigeonnages, fut mise en évidence par Wilson, De Eds et Cox ([394]), Bielchowski ([35]) et Armstrong et Bonser ([11]). Naturellement, son utilisation a été stoppée à la suite de ces constatations, mais on frémit à la pensée que les propriétés cancérogènes d'un composé aussi actif auraient pu être révélées par l'expérimentation sur l'Homme à l'occasion de ses emplois.

3) *Ne permettre que les substances ayant été soumises à une expérimentation suffisamment prolongée sur l'animal pour qu'on puisse admettre, avec une haute probabilité, son absence de nocivité pour la santé humaine dans les conditions de ses emplois.*

Cela signifie que toute substance non autorisée est par là même interdite.

C'est là, à mon avis, la seule attitude à adopter si l'on veut éviter le plus possible que l'*Homme serve de Cobaye.*

Diverses organisations internationales (Eurotox, Organisation Mondiale de la Santé, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (F.A.O.), Union Internationale Contre le Cancer, etc...) ont consacré depuis 1952 des réunions d'experts à l'étude des conditions pratiques d'application de cette doctrine.

Dans la présentation des principales résolutions adoptées, lors de ces réunions, j'envisagerai successivement celles ayant trait:

a) aux principes généraux gouvernant l'usage des additifs alimentaires;

b) aux méthodes générales d'expérimentation biologique:

A - PRINCIPES GENERAUX:

Je donnerai, *in extenso*, le texte de ceux adoptés par le Symposium tenu à Rome sous l'égide de l'Union Internationale Contre le Cancer (Août 1956), en précisant qu'il reproduit, à quelques modifications de détail près, les résolutions adoptées à Wageningen (Juillet 1956) par les experts du Comité Eurotox.

1) *a*) Les aliments et les boissons ne doivent être additionnées d'aucune substance étrangère qui n'ait été autorisée par la législation en vigueur.

b) La meilleure méthode de prévention des risques consiste à établir des listes de substances pouvant être autorisées du point de vue toxicologique et cancérologique. Ces listes doivent être constamment ouvertes à une révision justifiée par des connaissances et des données expérimentales nouvelles. Cette révision doit alors être effectuée dans le minimum de temps.

L'énoncé de ces deux principes, qui ont été repris un peu différemment par le Comité mixte FAO/OMS d'Experts des additifs aux aliments (1ère réunion, Rome Décembre 1956), n'a pas besoin de beaucoup de commentaires. Je soulignerai cependant que la nécessité d'une autorisation légale et l'adoption d'une liste de substances autorisées comporte comme corollaire que toutes les autres substances sont interdites. Ainsi se trouve éliminé le danger de l'utilisation d'un additif tant que des preuves suffisantes n'ont pas été réunies pour justifier son inscription sur la liste des substances interdites. En même temps qu'il élimine ce risque, le système des listes positives place tous ceux qui désirent mettre un nouveau produit en service sur un pied d'égalité. En effet, aucun nouvel additif ne peut être utilisé sans que des données toxicologiques concluantes aient été fournies à son sujet. En d'autres termes, ce système tend à imposer l'obligation de la preuve du caractère inoffensif à ceux qui se proposent d'ajouter une nouvelle substance aux denrées alimentaires.

Un autre avantage des listes positives est la diminution du nombre de produits que les organismes de contrôle peuvent être appelés à étudier en ce qui concerne les normes de pureté et les méthodes utilisées pour la détermination quantitative dans les aliments.

2) Aucune substance étrangère ne doit être autorisée si elle ne remplit pas les conditions suivantes:

a) elle doit être conforme aux normes légales.

Ce qui signifie qu'elle doit répondre à des normes de pureté définies (*).

Ce point est très important, étant donné le rôle que jouent très souvent les impuretés de produits techniques dans la manifestation d'effets nocifs (**). A cet égard, il convient de faire porter l'expérimentation toxicologique non seulement sur les produits purs, mais sur les produits dans l'état où ils sont livrés à la consommation;

b) son emploi doit avoir été démontré exempt de danger pour le consommateur par des données scientifiques adéquates.

C'est évidemment cette condition d'innocuité, sur laquelle je reviendrai plus loin de façon approfondie, qui est la plus importante. Il faut seulement bien souligner qu'elle concerne la substance dans les conditions où elle est utilisée. Il est, en effet, des substances dangereuses qui sont détruites lors de la cuisson, cependant que, en sens inverse, des produits qui ne sont pas toxiques par eux-mêmes, peuvent, comme nous l'avons vu, donner naissance à des phénomènes de toxicité indirecte;

c) son emploi doit correspondre à un besoin reconnu et être dans l'intérêt du consommateur.

Le Comité mixte FAO/OMS d'Experts des additifs aux aliments (1ère réunion, Rome Décembre 1956), a commenté ce point de façon très pertinente en envisageant, dans son rapport, les cas dans lesquels, en dehors des questions de toxicité, l'emploi des additifs ne devrait pas être autorisé, du fait qu'il ne sert pas les intérêts bien compris du consommateur.

En résumé, les trois principes du point II énumèrent les conditions que doit remplir une substance étrangère pour être autorisée.

3) Les principes du point III, que je vais examiner maintenant, concernent les modalités d'emploi d'une substance remplissant les conditions pour être autorisée:

(*) De telles normes de pureté ont déjà été établies pour les colorants et les conservateurs ajoutés aux denrées alimentaires par le Comité mixte FAO/OMS d'experts des additifs aux aliments (3ème réunion Rome, Décembre 1958: 4ème réunion, Rome Décembre 1959). La Communauté Economique Européenne s'en préoccupe également. Je reviendrai sur ce point particulier dans un article ultérieur.

(**) Un bel exemple du rôle des impuretés dans la production d'effets toxiques par les additifs aux aliments a été fourni récemment par NAKAGAWA et ses collaborateurs ([232bis]). Soumettant des rats à des doses respectives de 20 et 100 mg de quercétine (pentahydroxy 3.3'.4.5.7. flavone, aglycone de l'hétéroside colorant du quercitrin) commerciale, administrées en une fois ou en 4 prises quotidiennes de 5 ou 25 mg, ils ont observé, chez environ 50 p. 100 des animaux, la production de cataracte au niveau d'un des yeux. La quercétine chromatographiquement pure n'a pas manifesté cette action.

a) la quantité utilisée ne doit pas dépasser le minimum nécessaire pour le but à atteindre.

Cette exigence peut paraître superflue, la limitation s'effectuant en général d'elle-même par des considérations économiques, mais ce n'est malheureusement pas toujours le cas. Il suffit, par exemple, d'observer sur les marchés les crevettes colorées artificiellement qui renferment toujours un gros excès de colorant;

b) le consommateur ne doit pas être trompé sur la qualité de l'aliment.

Ce qui veut dire que le consommateur doit être protégé contre la fraude. On peut citer, à titre d'exemples:

— l'addition d'antiseptiques aux sirops et aux confitures, permettant de réduire la quantité de sucre;

— l'addition d'eau oxygénée aux poissons dont la fraicheur laisse à désirer, pour faire disparaître les odeurs ammoniacales;

— l'addition d'agents d'aromatisation pour masquer un début de putréfaction;

— l'emploi de colorants artificiels pour dissimuler la qualité inférieure ou masquer l'état défraichi de certaines matières premières.

Sous ce point 3, j'ajouterai 4 autres principes qui n'avaient pas été explicitement exprimés par le Symposium de Rome, mais l'ont été par le Comité EUROTOX lors de sa 4ème réunion à Montecatini Terme (Octobre 1958);

c) aucune substance ne doit pouvoir être employée:

α) lorsque l'effet désiré peut être obtenu par des méthodes de fabrication techniquement et économiquement satisfaisantes.

A cet égard, l'application des procédés de réfrigération et l'emploi des chaines du froid sont à recommander d'une manière générale pour la conservation des denrées alimentaires.

β) lorsqu'il s'agit de dissimuler les effets de techniques défectueuses de fabrication et de manipulation (absence des précautions hygiéniques voulues par exemple).

γ) lorsqu'il en résulte une diminution sensible de la valeur nutritive d'un aliment.

δ) lorsque l'effet désiré peut être obtenu par addition d'autres substances ayant une valeur nutritive;

d) en principe, l'emploi d'additifs devrait faire l'objet de restrictions pour les catégories de denrées qui constituent une proportion importante de la ration alimentaire courante. En pareil cas, les autorisa-

tions ne devraient être données qu'en s'entourant de précautions spéciales;

e) en principe, les consommateurs doivent être avertis de la présence d'additifs dans leurs aliments. A cet effet, le moyen le plus efficace est la déclaration sur l'étiquette. Il suffit d'indiquer que telle catégorie d'additifs est présente dans l'aliment en question. Pour diverses raisons, cette règle ne peut cependant pas être appliquée de façon absolue dans la pratique et il convient de prévoir la possibilité de dérogations après étude par des spécialistes des problèmes de santé publique, en liaison étroite avec les technologistes de l'industrie.

La déclaration doit être plus sévère dans le cas des aliments destinés aux malades, les diabétiques par exemple.

Il est recommandé aux fabricants n'employant aucun additif d'en faire expressément mention sur l'étiquette;

f) en principe, l'emploi des additifs dans les aliments destinés aux nourrissons et aux jeunes enfants doit être interdit. En cas d'exceptions autorisées, les prescriptions concernant une telle utilisation, et en particulier celles concernant la déclaration, doivent être spécialement sévères. La raison principale pour une telle sévérité est que les processus de détoxication intervenant chez l'adulte, en particulier ceux s'effectuant au niveau du foie, ne s'établissent que progressivement et sont, par suite, souvent pratiquement inexistants chez le nourisson (immaturité métabolique).

B - METHODES D'EXPERIMENTATION BIOLOGIQUE.

C'est là un problème très important, puisque le principe général le plus fondamental gouvernant l'usage des additifs aux aliments est que:

« leur emploi doit avoir été démontré exempt de danger pour le consommateur par des données scientifiques adéquates ».

Les critères d'évaluation toxicologique à retenir ont été discutés à plusieurs reprises de façon approfondie, lors des réunions des organismes précédemment mentionnés.

Il a été reconnu que la façon de conduire les expériences dépendait, dans une large mesure, de la nature des substances, des conditions et des modes de leur utilisation. Par suite, il est tout au plus possible de formuler des recommandations générales, le choix des conditions expérimentales de l'interprétation des résultats étant laissé aux Experts responsables des essais.

De telles recommandations sont données dans le rapport de la

2ème réunion du Comité mixte FAO/OMS d'Experts des additifs aux aliments (Genève, Juin 1957). Ayant participé à leur élaboration, je me permets d'y renvoyer les lecteurs, me proposant d'ailleurs de revenir, en détail, sur la méthodologie à mettre en oeuvre pour l'évaluation toxicologique, dans un article ultérieur. Dans le présent article, je me bornerai à commenter deux principes généraux concernant cette évaluation, adoptés par les experts du Comité EUROTOX et de l'Union Internationale contre le Cancer à Rome.

PRINCIPE 1: l'addition d'une substance étrangère aux aliments ne doit être autorisée que si cette substance ne provoque aucun effet toxique, après administration prolongée, par voie orale, à au moins deux espèces animales (dont l'une de préférence ne soit pas un Rongeur), à des doses considérablement supérieures à celles pouvant se rencontrer dans l'alimentation. Chez l'une des expèces, l'observation doit être prolongée pendant toute la vie et sur deux générations.

Il faut souligner, tout d'abord, que ce principe concerne les effets de toxicité en général et, plus spécialement, pour les raisons présentées dans la première partie de cet exposé, les effets de toxicité à long terme, d'où la nécessité d'une administration très prolongée.

Pour réduire l'influence du facteur espèce et permettre plus de sûreté dans l'extrapolation à l'homme, il est recommandable d'opérer sur le plus grand nombre possible d'espèces animales et, en tout cas, au moins sur deux. Bien que cette exigence pose des problèmes difficiles à résoudre du point de vue pratique, en raison de la longévité des espèces actuellement disponibles pour les épreuves de routine à long terme n'appartenant pas à l'ordre des Rongeurs, il est très souhaitable que l'une des espèces ne se rattache pas à cet ordre, ceci à cause des différences de réceptivité que manifestent fréquemment les Rongeurs par rapport aux autres espèces. Il est bien connu, par exemple, qu'ils sont peu sensibles à l'action cancérogène de la β-naphtylamine, alors que le Chien est réceptif à la production de tumeurs vésicales sous l'influence de cet agent. Dans ce cas, les différences de sensibilité paraissent bien dépendre de différences de métabolisme, le Rat étant capable d'acétyler la β-naphtylamine contrairement au Chien qui, comme l'Homme, la transforme, au moins partiellement, en amino 2.naphtol 1, responsable de l'action cancérogène vésicale ([336-338]). Il est très fréquent que des transformations métaboliques subies dans l'organisme influent sur la toxicité d'une substance, qu'elles peuvent annihiler par des processus de conjugaison détoxicante ou, au contraire, orienter et même exalter ([336] et [96bis]). D'où l'intérêt qui s'attache à la connaissance du métabolisme chez l'Homme, en permettant de choisir, pour l'expérimentation à long

terme, une ou des espèces métabolisant de façon similaire à l'Homme, la substance à examiner. Ce n'est là qu'un exemple de l'importance considérable des études d'ordre biochimique qui, seules, peuvent permettre de comprendre et d'interpréter, de façon rationnelle, les observations faites dans les tests de routine. La mise en évidence d'un effet inhibiteur sur un système enzymatique fondamental en est un autre encore plus spectaculaire. car lorsqu'il existe, un tel effet constitue le mécanisme de base de la production des phénomènes toxiques ([354]).

Pour prévoir la possibilité de la persistance d'effets cumulatifs à travers plusieurs générations, et aussi pour révéler d'éventuels effets tératogènes ([359bis]), il est nécessaire d'opérer sur au moins deux générations dans le cas d'une espèce convenable. Cette limitation à une espèce a été jugée nécessaire du point de vue pratique, car, si cette exigence peut être formulée dans le cas d'espèces à vie courte comme la souris, le rat, le cobaye, le hamster et même le lapin, il ne serait pas réaliste de la maintenir pour des espèces à vie longue comme le chien, le porc ou le singe.

Les doses administrées doivent être nettement supérieures à celles qui peuvent être rencontrées dans l'alimentation humaine. Il faut en effet prévoir, non seulement l'éventualité d'une sensibilité de l'homme très supérieure à celle des animaux expérimentés, mais encore les cas de sensibilité exceptionnelle, résultant en particulier d'états pathologiques, tels que déficience rénale, insuffisances hépatiques ou endocriniennes. carences alimentaires ou maladies parasitaires. Il ne faut pas oublier en effet que, si les expérimentantions animales sont effectuées sur des lots homogènes d'animaux sains, les consommateurs humains d'aliments renfermant des additifs se rattachent à des population très hétérogènes comprenant des enfants et des malades que les hygiénistes ont le devoir de protéger ([355-359]).

De plus en plus, l'attitude adoptée consiste à essayer de fixer la dose journalière tolérable pour l'Homme pour une absorption très prolongée et à en déduire, en fonction des habitudes alimentaires, la concentration tolérable de tel ou tel additif dans tel ou tel aliment.

L'application d'une telle conception s'est révélée particulièrement utile pour la fixation des tolérances concernant les résidus de pesticides dans les denrées agricoles. J'ai personnellement procédé à l'évaluation toxicologique d'un certain nombre de pesticides couramment employés en agriculture (DDT, Lindane, Parathion, etc...). Je compte publier les monographies que j'ai rédigées rassemblant les données concernant les effets de toxicité aiguë, à court terme et à long terme, ainsi que les propriétés biochimiques de ces substances, dans diverses conditions, chez l'animal et éventuellement chez l'Homme, et essayant de les interpréter

pour aboutir à l'estimation d'une dose journalière (en mg/Kg de poids corporel) tolérable par ce dernier pour une absorption très prolongée. Cette interprétation est souvent très délicate, car un jugement de valeur doit être porté sur les résultats publiés qui sont loin d'être toujours complets, et, même lorsqu'ils le sont, il est impossible de leur appliquer un raisonnement rigoureusement mathématique.

PRINCIPE II: « *Aucune substance ne peut être considérée comme consommable sans danger par l'Homme si elle s'est révélée indiscutablement cancérogène chez une espèce animale quelconque, à quelque dose que ce soit et par quelque voie d'administration que ce soit* ».

Ce principe, concernant l'évaluation des risques de cancérisation a été admis, aussi bien par les Experts du groupement EUROTOX (Bad-Godesberg 1954, Wageningen 1956, Ascona 1957), que par le Symposium de l'Union Internationale Contre le Cancer, tenu à Rome en août 1956. Son énoncé a suscité de nombreuses critiques et c'est pourquoi il m'a semblé qu'il convenait de discuter dans cet exposé les diverses affirmations qu'il renferme.

1) *Le problème de l'espèce.*

Bien que les différences anatomiques et aussi les différences de réceptivité entre les diverses espèces puissent rendre très difficile l'interprétation des résultats, il me parait indiscutable que l'obtention d'un pourcentage significatif de tumeurs malignes chez une espèce animale quelconque doive conduire à l'interdiction de sa présence dans les aliments de l'homme.

Je tiens même à souligner, une fois encore, que l'absence de résultats positifs chez toutes les espèces animales expérimentées ne peut permettre de conclure avec certitude à l'absence de pouvoir cancérogène chez l'Homme. *En d'autres termes, il est plus facile de prouver qu'une substance est potentiellement cancérogène que de prouver qu'elle ne l'est pas.* Il persiste donc toujours un certain coefficient d'incertitude et c'est la raison fondamentale qui, à mon avis, doit conduire à exiger une très grande sévérité pour l'interprétation des résultats. Cette considération explique la phrase figurant dans les recommandations adoptées par les experts du Symposium tenu en octobre 1960 à Tokyo sous l'égide de l'Union Internationale contre le cancer [356-357]: « *Le nombre des additifs aux aliments doit être limité autant que faire se peut* ».

2) *Le problème de la dose.*

C'est la constatation des effets de sommation de certaines substances cancérogènes que j'ai étudiés dans la première partie de cette conférence

qui a conduit les experts d'EUROTOX et de l'Union Internationale contre le cancer, à n'admettre aucune tolérance pour les substances reconnues significativement cancérogènes chez une espèce animale quelconque.

Ce point a été très discuté et beaucoup d'auteurs font justement valoir que, lorsqu'on étudie expérimentalement l'action des substances cancérogènes, on constate une relation nette entre les doses administrées et les réponses observées (pourcentage de tumeurs et temps moyen d'induction) et que, dans ces conditions, il doit exister des doses-seuils pour les substances cancérogènes comme pour les autres substances toxiques. Ils remarquent, à cet égard, qu'il est pratiquement impossible d'éviter totalement la contamination des aliments par des traces de produits cancérogènes présents dans le milieu ambiant, tout spécialement dans l'air des cités, et surtout que des éléments ou des substances reconnues cancérogènes, soit chez l'animal, soit même chez l'homme, l'arsenic par exemple, existent normalement à l'état de traces dans les aliments.

En conséquence, le rejet indiscriminé de toute tolérance pour les substances cancérogènes dans l'alimentation de l'homme leur parait présenter, du double point de vue théorique et pratique, un caractère outrancier.

Il est exact qu'il doit exister des doses-seuils, mais, sur le plan pratique, la question qui se pose est de savoir si, dans l'état actuel de nos connaissances, il est possible de fixer, de façon sûre, des teneurs limites dépourvues de danger. Je ne le pense pas, car si l'on admet le caractère irréversible de l'action de toute dose de substance cancérogène, même des doses infimes peuvent être dangereuses, si leur absorption se répète pendant une période suffisamment longue ou si un temps suffisant s'écoule, avec intervention eventuelle d'agents dits promoteurs, pour leur permettre de manifester leur activité à retardement. C'est pourquoi, tant que des études très précises sur les rapports entre les doses et l'activité des cancérogènes chimiques, particulièrement des cancérogènes faibles, n'auront pas été effectuées sur diverses espèces animales, afin de pouvoir établir, sur des bases scientifiques sûres, l'évaluation quantitative des dangers de cancérisation, il me parait plus prudent, surtout étant donnée notre ignorance absolue de la sensibilité de l'homme, de ne tolérer l'incorporation dans les aliments d'aucune dose de substance reconnue potentiellement cancérogène. Cela ne saurait signifier qu'il s'impose de débarrasser les aliments naturels des traces d'arsenic qu'ils renferment, sous prétexte que cet élément est suspect de manifester dans certaines conditions une activité cancérogène; mais cela signifie, à mon avis, qu'il convient d'interdire toute incorporation de quantités supplémentaires d'arsenic, ou, tout au moins, de

n'autoriser une telle incorporation que dans les limites de concentration présentes dans les aliments naturels physiologiquement équilibrés.

Un autre exemple mis en avant est celui du sélénium, classiquement reconnu capable de provoquer un certain pourcentage de cancers du foie chez le rat soumis à l'administration prolongée d'un régime en renfermant 5 à 10 mg/Kg. Or, cet oligo-élément s'est, comme beaucoup d'autres, révélé nécessaire, à l'état de traces, au bon fonctionnement de l'organisme et sa carence provoque, entre autres, une déficience musculaire chez le bétail et des symptomes d'anémie chez les volailles. C'est pourquoi d'ailleurs, dans les régions dont le sol et les fourrages ou graines qui y sont produits sont trop pauvres en sélénium, il peut être indiqué d'ajouter une petite quantité de cet élément aux aliments des animaux ci-dessus mentionnés. Il serait, à notre avis, outrancier d'interdire une telle pratique sur la base de la mise en évidence du pouvoir cancérogène manifesté dans certaines conditions par le sélénium. Mais, dans ce cas encore, il me parait prudent de ne pas autoriser une telle addition à des concentrations supérieures au minimum nécessaire du point de vue physiologique.

En ce qui concerne les cancérogènes présents dans le milieu et pouvant contaminer les aliments, il importe de les réduire *au minimum* par des mesures adéquates de protection et, à cet égard, l'établissement de techniques sensibles de détection et de dosage des cancérogènes dans les aliments est hautement désirable.

3) *Le problème de la voie d'administration.*

Le principe que j'ai énoncé stipule que toute substance ayant manifesté des effets cancérogènes par quelque voie que ce soit doit être rejetée pour l'usage alimentaire. Ceci signifie qu'une substance n'ayant pas donné lieu à la production de tumeurs malignes après administration *per os*, même à doses relativement élevées, ne doit pas cependant être autorisée s'il a été prouvé de façon indiscutable (observations confirmées) qu'elle en provoque dans une proportion significative après administration par une autre voie et, tout spécialement par la voie parentérale.

Cette exigence soulève de très vives critiques de la part de nombreux auteurs qui font valoir que la manifestation, dans le cas d'un colorant par exemple, d'effets cancérogènes par voie sous-cutanée, s'éloigne trop des conditions d'emploi, puisque c'est uniquement *per os* que sont absorbés les additifs et les contaminants alimentaires. Un certain nombre

de remarques ont été présentées pour souligner le caractère soi-disant outrancier du principe que j'ai énoncé :

J'en rappellerai quelques unes :

a) une série d'observations ont été publiées concernant la production de tumeurs au point d'injection sous l'influence de substances qui sont des constituants normaux de l'organisme.

C'est ainsi que Nishiyama ([243]) a obtenu un haut pourcentage de sarcomes chez le Rat par injections répétées de solution hypertonique de glucose. Des résultats similaires ont été obtenus par Takizawa ([321]), Nonaka ([245]) et Capellato ([56]), cependant que Takizawa ([322]) avec le fructose et le galactose, Arakawa ([9]) avec le lactose et un mélange de fructose et de glucose ([316]), Sugishita ([316]) avec le fructose et Amano et Ito ([4]) avec le glycogène, tous ces produits étant injectés de façon répétée, sous forme de solutions relativement concentrées, ont fait des observations dans le même sens, chez le Rat et parfois même chez la Souris. Il en a été de même pour Tokoro ([323]) en injectant journellement une solution hypertonique (5 à 25%) de chlorure de sodium. Certains, et en particulier Meier ([217]), ont incriminé la présence de composés cancérogènes (hydrocarbures aromatiques polycycliques entre autres), qu'auraient pu apporter les solvants ou les agents adsorbants (charbons actifs) utilisés pour une soi-disant purification, comme impuretés dans les produits ayant servi aux expérimentations.

D'autres attribuent un rôle au caractère hypertonique des solutions injectées et c'est d'ailleurs la raison pour laquelle il est recommandé de n'utiliser, dans les tests par injection, que des solutions aqueuses isotoniques.

Certaines graisses ou huiles utilisées pour les essais par injection de composés liposolubles ont également été indiquées comme pouvant conduire, dans certaines conditions, à la production, chez le Rat, d'un faible pourcentage de cancers au point d'injection. Je citerai, à cet égard, les observations de Burrows ([54]) avec le saindoux et de Walpole et collaborateurs ([382]) avec l'huile d'arachide. Mais, dans ce dernier cas, les constatations récentes concernant l'activité cancérogène hépatique des arachides contaminées par *Aspergillus flavus* que j'ai mentionnées, expliquent peut-être les résultats positifs obtenus. Personnellement, j'ai toujours été frappé par le fait que, en injectant de façon répétée, dans les mêmes conditions, à des rats provenant d'une même colonie, diverses substances en cours d'étude, seulement certaines d'entre elles provoquaient l'apparition de sarcomes au point d'injection. Une telle, constatation, faite également par beaucoup d'autres auteurs, entre autres, Nieper et collaborateurs ([241] et [242]), Druckrey et Schmahl ([86]),

Druckrey et collaborateurs ([84]), Hecht ([146]), Nelson et Hagan ([235]), Gross ([132]), me parait valoriser la signification des résultats positifs, à condition qu'ils aient été obtenus comparativement avec une ou plusieurs substances témoins, fournissant, dans les mêmes conditions, chez les animaux de la même colonie, des résultats négatifs. J'ajouterai que dans les diverses expérimentations que j'ai personnellement effectuées depuis plus de 15 années en vue de l'évalution des risques de manifestation d'activité cancérogène de toute une série d'agents chimiques pouvant être incorporés aux aliments, ce n'est que de façon tout à fait exceptionnelle, et toujours chez un très petit nombre d'animaux (proportion inférieure à 1%), que les solvants lipidiques (huile d'olive neutralisée, tricaprylide) ou aqueux (solutés isotoniques de glucose ou de chlorure de sodium) ayant servi à mettre les substances examinées en solution ou en suspension en vue d'être injectées, ont provoqué, chez le Rat ou la Souris, l'apparition de sarcomes au point d'injection dans les lots d'animaux témoins soumis à leur action;

b) des substances naturelles comme les tanins ont été trouvées significativement cancérogènes par injection [formation d'hépatomes chez le rat ([182]) ([174])], alors qu'elles sont inactives par ingestion. Doit-on, pour cette raison, interdire non seulement leur emploi comme agents clarificateurs dans la fabrication de certaines boissons, mais encore la consommation des aliments comme le thé, le café ou le vin rouge qui en renferment? Il faut remarquer ici que tous les tanins n'ont pas la même constitution et que la compréhension des faits publiés exige, pour cette raison, des recherches complémentaires;

c) des substances macromoléculaires, comme le carboxyméthylcellulose ou la polyvinyl-pyrrolidone, sont susceptibles de provoquer, chez le Rat, un pourcentage significatif de sarcomes locaux ([207-161]), alors qu'elles sont inactives par ingestion ([300]), mais, dans ces cas, comme d'ailleurs dans celui des matières plastiques, l'activité cancèrogène doit être rapportée moins à la nature chimique du produit qu'à sa structure et ses propriétés physico-chimiques qui lui assurent une longue rétention et la formation d'un dépôt au point d'injection. Par ailleurs, il est bien évident que *si la preuve peut être apportée d'une absence de résorption digestive du produit*, ce qui est le cas pour la carboxyméthylcellulose, les résultats obtenus par la voie parentérale perdent alors toute signification. Sur ce point, le principe adopté à Rome était vraiment trop absolu dans la lettre, car il excluait toute possibilité d'interprétation scientifique des faits observés.

Je conviens par ailleurs que certains doutes subsistent sur la signification des tests par injection et que la simple production de sarcomes

aux points d'injection chez le Rat n'est pas nécessairement, en raison de la sensibilité du tissu conjonctif de cet animal, un indice que la substance ayant manifesté une telle action, pourrait présenter un risque pour la santé humaine après absorption per os.

Il me semble néanmoins que l'apparition de ces tumeurs doît être considérée au moins comme un *signe d'alarme* et une indication nette que la substance est suspecte et doit, de ce fait, être soumise à une enquête particulièrment rigoureuse du point de vue de l'activité cancérogène.

En outre, une signification beaucoup plus grande me paraît s'attacher à la production de tumeurs apparaissant non plus localement, mais à distance à la suite d'injections sous-cutanées. Mais, il nous reste, là encore, beaucoup à apprendre, en particulier au sujet du métabolisme et des voies d'excrétion des substances.

Il en est de même d'ailleurs dans le cas des substances trouvées productrices de tumeurs, mais suspectes d'agir indirectement en bouleversant la régulation hormonale de la croissance ou de l'activité d'un organe. Il en est ainsi, par exemple, dans le cas du diéthyl-stilboestrol ([106]), proposé comme agent d'engraissement, et de l'amino-triazol, préconisé comme herbicide pour le traitement de certaines cultures ([165]), etc. ... Dans cette direction, la poursuite de recherches sur le mécanismes d'action me paraît également s'imposer.

En tous cas, il ne faut pas oublier que des composés inactifs per os, mais reconnus cancérogènes par voie parenterale pourraient peut être, ainsi que je l'ai déjà signalé, manifester leur nocivité en présence de substances telles que des agents tensio-actifs permettant leur résorption, ou à la suite de lésions du tube digestif. L'intérêt de l'utilisation d'une autre voie que la voie orale, en particulier la voie parentérale, est de révéler toute potentialité cancérogène, d'autant qu'il n'est pas interdit de penser qu'une substance inactive chez l'animal après administration per os, puisse être active chez l'Homme par cette même voie. Une telle éventualité pourrait se produire en particulier avec les substances cancérogènes à tropisme digestif auxquelles les Rongeurs sont classiquement peu sensibles.

Pour toutes ces raisons, il me parait plus prudent, sauf dans le cas des substances macromoléculaires, dont le mécanisme d'activité cancérogène est vraiment très spécial, ou de substances pour lesquelles la preuve de l'absence de toute résorption per os peut être apportée, de rejeter pour l'usage alimentaire toute substance ayant manifesté de façon significative, des propriétés cancérogènes après administration par voie parentérale. C'est pourquoi je crois légitime de recommander ce mode d'admi-

nistration, car, de toute façon, l'absence d'effets cancérogènes d'une substance, aussi bien par injection que par administration orale, apporte une *sécurité supplémentaire*, lorsqu'il s'agit d'extrapoler de l'animal à l'Homme pour autoriser son emploi. Si, par exemple, un choix doit être fait entre deux additifs pouvant être utilisés avec la même efficacité pour le même but, aucun des deux n'ayant manifesté d'effets cancérogènes après administration prolongée par voie orale, mais l'un d'eux les ayant provoqués après administration per voie parentérale, il ne viendrait à l'esprit de personne de ne pas retenir celui qui s'est révélé inactif par les deux voies d'administration.

Pour préciser encore plus clairement ma pensée, je rappellerai, à titre d'exemple, que le benzo 3.4.pyrène l'un des représentants les plus actifs du groupe des hydrocarbures polycycliques cancérogènes par injection ou en badigeonnages, a été longtemps considéré, à la lumière des résultats de nombreuses expérimentations sur le Rat, comme pratiquement dépourvu d'activité par voie orale (*). Cependant, quel toxicologue ou cancérologue aurait pris la responsabilité d'autoriser son incorporation à l'alimentation humaine?

Certes, les progrès de nos connaissances ont modifié la situation, car, aux quelques résultats positifs observés chez la Souris et le Lapin soumis à l'ingestion de benzopyrène lui-même, se sont ajoutés ceux, beaucoup plus nombreux concernant la production de tumeurs malignes

---

(*) Chez la Souris, des tumeurs malignes ont été obtenues sous l'influence du benzopyrène administré per os, entre autres par Waterman ([384]), Oberling et collaborateurs ([247]), Collins et collaborateurs ([62]) et Beck ([24]). Il faut citer également la production de tumeurs (localisation non indiquée) chez le Lapin, signalée par Pignatelli ([261]), à la suite de l'administration orale de benzopyrène dissous dans l'huile. Il faut enfin rappeler que d'autres hydrocarbures aromatiques polycycliques que le benzo.3.4.pyrène, et en particulier le dibenzo.1.2.5.6. anthracène et le méthylcholanthrène sont susceptibles, après administration per os, de provoquer des cancers de l'estomac et de l'intestin ([202]) et des adénomes pulmonaires ([308bis]) chez la Souris. A ce sujet, je rappellerai une fois encore que les tweens qui avaient été reconnus par Ekwall et collaborateurs ([95]) capables de permettre la pénétration du benzopyrène dans la paroi stomacale de la Souris et du Chat, augmentent la fréquence des cancers provoqués chez la Souris par administration orale de méthylcholanthrène aussi bien au niveau de l'estomac antérieur qu'au niveau de tissus autres que ceux du tractus digestif ([298]). Enfin, Della Porta ([74bis]), administrant à la sonde du mehylcholanthrène, à doses répétées, au hamster doré, a observé l'apparition, à côté de cancers spino-cellulaires, de l'estomac antérieur et d'adénocarcinomes de l'intestin grêle et du gros intestin, adénocarcinomes mammaires, de thécomes de l'ovaire et de tumeurs sébacées de la peau et du conduit auditif. Antérieurement, Shay et ses coll. ([298bis]) et Huggins et coll. ([158]) avaient signalé l'apparition rapide d'un haut pourcentage de tumeurs mammaires chez le Rat, à la suite de l'administration intra-gastrique de méthylcholanthrène, ce qui a été récemment confirmé, dans les grandes lignes, par Daniel et ses collaborateurs ([70bis]). Plus récemment, Huggins et ses collaborateurs ([158bis]) ont obtenu des résultats analogues et même encore plus spectaculaires (100 p. 100 de tumeurs mammaires en quelques semaines) par administration orale à de jeunes rats femelles de souche Sprague-Doiwley d'une dose unique (20 mg en solution dans 1 ml d'huile de sésame) de diméthyl.7.12.benzanthracène.

au niveau de divers tissus (tumeurs du tractus digestif ou de tissus qui en sont éloignés, en particulier tumeurs mammaires) sous l'influence de divers hydrocarbures aromatiques polycycliques (méthylcholanthrène, dibenzo.1.2.5.6.anthracène, diméthyl.7.12.benzanthracène...). L'argument que je viens de présenter n'est donc aujourd'hui plus fondé, mais, pendant des années, il a eu toute sa valeur. Est-il interdit de penser que des recherches analogues à celles effectuées avec les hydrocarbures polycycliques révèleront l'activité par voie orale de substances considérées actuellement comme inactives par cette voie et actives seulement par voie parentérale?

CONCLUSIONS

Au terme de ce long exposé, je voudrais souligner, une fois encore que :

— en présence des dangers reconnus de certaines substances préconisées, au moins à une certaine période, comme additifs aux aliments;

— en présence surtout du caractère incomplet et souvent même du manque d'informations toxicologiques concernant de nombreuses substances actuellement utilisées et surtout celles, en nombre croissant, nouvelles venues sur le marché, le devoir impérieux du toxicologue et de l'hygiéniste est d'exiger l'établissement, pour les diverses catégories d'additifs aux aliments, de *listes positives* sur lesquelles aucun produit ne doit pouvoir être inscrit sans avoir été soumis à une expérimentation, toxicologique et biochimique, suffisamment rigoureuse pour que puisse être admise, sur des bases scientifiques, son innocuité pour l'Homme.

Pour toutes les autres substances, il s'impose, à mon avis, d'être extrêmement prudent, *car le doute doit toujours rester au bénéfice de l'homme quant il s'agit de la protection de sa santé*. Cela ne signifie pas qu'il faille être absolu et, à cet égard, je tiens à bien souligner qu'il faut, dans certains cas, accepter de prendre ce que j'appellerai des *risques calculés*. Cette expression signifie la prise en considération d'impératifs autres que ceux d'ordre purement toxicologique, et en particulier, d'impératifs liés à la nécessité de nourrir les populations. Il serait ridicule et même criminel, par exemple, d'exiger l'interdiction d'emploi d'un pesticide ou d'un conservateur pouvant permettre, dans un pays surpeuplé, la sauvegarde des ressources alimentaires, sous prétexte de risques hypothétiques de toxicité à long terme et de risquer ainsi de faire succomber rapidement à la famine de nombreux individus. Une

telle remarque n'est évidemment valable que pour certaines régions du monde et pour certaines catégories d'additifs dont le besoin peut être démontré, mais elle illustre la nécessité de faire appel, pour les décisions à prendre, au moins dans certains cas, non seulement aux toxicologues et aux hygiénistes, mais encore aux spécialistes des problèmes de technologie et de distribution alimentaires, ainsi qu'aux experts de diverses disciplines: agriculture, sciences de la nutrition, statistique, etc...

Les avis des toxicologues ne doivent pas être minimisés pour autant dans une telle confrontation, dont le but final doit toujours rester d'assurer la protection de la santé publique.

Il s'impose même de développer les moyens, actuellement tout à fait insuffisants, nécessaires à l'évaluation toxicologique des additifs aux aliments dont le nombre s'accroit de façon incessante. A la fin du siècle dernier les progrès de nos connaissances en microbiologie ont conduit les hygiénistes à accorder la plus grande attention aux pollutions des aliments par les microorganismes, et en particulier, par les bactéries pathogènes. Il en est résulté la création, dans pratiquement tous les pays, de nombreux laboratoires spécialisés. Il faudrait qu'il en soit de même en ce qui concerne les pollutions par agents chimiques dont les effets, pour être plus insidieux, n'en sont peut être pas moins graves.

BIBLIOGRAPHIE

Il ne saurait être question de donner une bibliographie exhaustive sur un sujet ayant donné lieu à d'aussi nombreuses recherches dans les différents pays du monde. Aussi ai-je jugé utile de faire précéder la liste des principales références, qu'il m'a paru indispensable d'indiquer, d'une liste d'articles généraux, que j'ai fait paraître antérieurement sur la Toxicologie des Additifs aux aliments :

Truhaut R. - Les dangers de cancérisation résultant de la présence de substances étrangères dans les aliments. - Annales de la Nutrition et de l'Alimentation, 9 : n. 1, 5-37 (1955).

Truhaut R. - Sur l'action cancérogène de certaines matières colorantes. - Importance en Hygiène alimentaire, en thérapeutique et en Hygiène générale. - Annales Pharm. Franç., 13 : 1-40 (1955).

Truhaut R. - Le problème de l'introduction volontaire de substances chimiques étrangères dans les aliments. Les faits Le point de vue Chimiste et du Toxicologue. - Bull. Soc. Scient. d'Hyg. Alim. (L'Alimentation et la Vie), 43 : n. 4-5-6, 79-113 (1955).

Truhaut R. - Les dangers de cancérisation résultant de la présence de substances étrangères dans les aliments - Essai d'établissement d'une doctrine générale concernant les limitations d'emploi. - Arzneimittel Forschung, 5 : 613-624 (1955).

Truhaut R. - Le problème des substances étrangères dans les aliments du point de vue cancérologique. - Oncologia, 9 : n. 2, 84-134 (1956).

Truhaut R. - Les risques d'action cancérogène des substances étrangères ajoutées en vue d'améliorer les qualités organoleptiques des aliments. - Annales des falsifications et des fraudes, 49 : 107-127 et 163-174 (1956).

Truhaut R. - Les risques de cancérisation pouvant résulter de la présence de substances étrangères dans les aliments. Position des problèmes - Résolutions adoptées au cours de réunions internationales antérieures. - Acta Union Internationale contre le Cancer, 13 : 207-219 (1957).

Truhaut R. - Evolution des idées sur la nocivité des substances étrangères incorporées volontairement ou fortuitement dans les aliments. - Annales des Falsifications et des Fraudes, 15 : 412-436 (1957).

Truhaut R. - Rapport concernant la révision de l'arrêté du 28 juin 1912 sur la coloration des denrées alimentaires présenté devant le Conseil supérieur d'hygiène publique de France. - Annales Pharm. Franç., 15 : 402-41 et 486-506 (1957).

Truhaut R. et Druckrey H. - Sur les mesures à prendre pour combattre les effets cancérigènes éventuels des additifs alimentaires. - La Presse Médicale, 66 : 1180-1183 (1958).

Je conseille également aux lecteurs de se reporter :

— à la revue générale de :

Fabre R. - Les substances étrangères ajoutées aux aliments - Réflexsions d'un toxicologue. - Journal de Pharmacie de Belgique, ns. 3-4, 99-116 (1958).

— aux deux ouvrages suivants :

Souci (S.W.) et Mergenthaler E. - Fremdstoffe in Lebensmitteln mit besonderer brücksichtigung der Konservierung. Ed. J. F. Bergmann, Munich, 1958.

Hecht G. - Toxicologische Daten von Farbstoffen und ihre Zulassung für Lebensmittel in verschiedenen Ländern. Mitteilung 6 édité par Deutsche Forschungsgemeinschaft, 2è Ed. 1957.

et aux rapports suivants de Comités d'Experts Internationaux :

A - *Comité européen de recherches pour la protection des populations contre les risques d'intoxication a long terme (EUROTOX)* (*).

1) Résultats d'une journée pour la prophylaxie du Cancer ayant réuni les spécialistes d'Europe Occidentale, tenue à Bad-Godesberg (Allemagne), sous l'égide de la « Deutsche Forschungegemeinschaft » (DFG), le 1er Mai 1954.

2) Rapport de la 3ème Réunion du « Comité Européen permanent de recherches pour la protection des populations contre les risques d'intoxication à long terme », tenu à Ascona (Suisse), du 10 au 12 Avril 1957, publié dans « Travaux de chimie alimentaire et d'Hygiène publique à Berne » et dans « Ztschr. Lebensmitteluntersuchung und Forschung ». 1958, 108, 62 et Arzneimittel Forschung, 1958, 8, 100.

3) Rapport de la 4ème Réunion du « Comité européen de recherches pour la protection des populations contre les risques d'intoxication à long terme, tenu à Montecatini-Terme (Italie), du 6 au 8 Octobre 1958 », publié dans « Notiziario dell'Ammin San »; 12: 11, 1959 et Arzneimittel Forschung; 10: 1035, 1960 et Annales des falsifications et des Fraudes; 53: 478, 1960.

B - FAO/OMS

1) Rapport de la Conférence mixte FAO/OMS sur les substances ajoutées aux denrées alimentaires. Genève, 19 au 22 Septembre 1955, n. 107 de la série des rapports techniques de l'OMS.

2) Rapport de la 1ère session du Comité mixte d'experts FAO/OMS des additifs alimentaires. Principes généraux régissant l'emploi des additifs alimentaires. Rome 3-10 Décembre 1956. FAO Nutrition Meetings Report: Séries n. 15. N. 129 de la série des rapports techniques de l'OMS.

3) Rapport de la 2è Session du Comité mixte d'experts FAO/OMS des additifs alimentaires. Méthodes d'essai toxicologique des additifs alimentaires. Genève 17-24 Juin 1957. FAO Nutrition Meetings Report: Série n. 17. N. 144 de la série des rapports techniques de l'OMS.

4) Rapport de la 3è Session du Comité mixté d'experts FAO/OMS des additifs alimentaires. « Specifications for identity and purity of food additives (Antimicrobial Preservatives and Antioxydants »), Rome 1-8 Décembre 1958. WHO/Food add/15/ miméographié.

5) Rapport de la 4è Session du Comité mixte d'experts FAO/OMS des additifs alimentaires. « Specifications for identity and purity of food additives (Food Colors) ». Rome, 30 Novembre-7 Décembre 1959. WHO/Food add/17: miméographie.

6) Rapport de la 5ème session du Comité mixte d'experts FAO/OMS des additifs alimentaires. « Evaluation of the carcinogenic hazards of foods additives ». Genève, 12-19 Décembre 1960. FAO Nutrition Meetings. Report series n. 29. N. 220 de la série des rapports techniques de l'OMS.

7) Rapport de la 6ème session du Comité mixte d'experts FAO/OMS des additifs alimentaires. « Evaluation of the toxicity of a number of antimicrobiels and antioxydants ». Genève, 4-12 Juin 1961. F.A.O. Nutrition Meetings Report series n. 31; n. 228 de la série des rapports techniques de l'O.M.S.

C - *Union internationale contre le cancer.*

1) Symposium sur les risques de cancérisation pouvant résulter de la présence de substances etrangères dans les aliments. Rome 1956, 10-15 Août. Résolutions et rapports publiés dans le n. 2 de Acta de l'Union Internationale contre le Cancer; 17: p. 179-363 (1957).

(*) L'historique des activités du Comité EUROTOX est donné dans un article paru sous ma signature dans un ouvrage intitulé « Pollution de l'air », compte-rendus du Colloque International de Royaumont (Avril 1960) p. 3-14, édité par SEDES, 5, pl. de la Sorbonne, Paris 1961. Dans cet ouvrage sont rassemblés, (p. 115-243) les résolutions adoptées par les Experts du Comité au cours des 5 réunions tenues de 1954 à 1960 (textes en allemand, anglais et français).

2) 2ème Symposium sur les risques de cancérisation pouvant résulter de la présence d'additifs ou de contaminants dans les denrées alimentaires. - Résolutions publiées en anglais dans Acta Unio Internationalis Contra Cancrum; 17 : 499 (1961); et en français dans Annales des Fraudes et de l'Expertise Chimique; n. 635, p. 493-496 (1961).

REFERENCES

(1) Albert Z. - Pol. Tyg. Lek., n. 9, 1565 (1954); Archiwum immunologii i terapii doswiadczalnef, 4 : 189 (1956); cf égIt Albert Z. et Orlowski M. - J. Nat. Cancer Inst., 25 : 443 (1960).

(1bis) Allcroft R., Carnaghan R. B. A., Sargeant K. et O'Kelly J. - Vet. Rec., 73 : 428 (1961).

(2) Allmark M. G., Grice H. C. et Lu F. C. - J. Pharm. and Pharmacol., 8 : 417 (1956).

(3) Alto T. R., Firman M. C. et Rigler N. E. - J. am. pharm. Assoc., 42 : 449 (1953).

(4) Amano S. et Ito S. - Gann., 37 : 300 (1943).

(5) Ambrose A., Robbins D. J. et Cox A. J. - Food. Res., 23 : 356 (1958).

(6) Ambrose A., Booth A. N., De Eds F. et Cox A. J. - Food Res., 25 : 328 (1960).

(7) Andervont H. B. et Edwards J. F. - J. Nat. Cancer Inst., 2 : 139 (1941) et 3 : 348 (1943).

(8) Andrews J. S., Mead J. F. et Griffith W. H. - Fed. Proc., 15 : 918 (1956).

(9) Arakawa S. - Gann., 46 : 363 (1955).

(10) Archer V. E. et Carroll B. E. - Science, 131 : 1808 (1960).

(11) Armstrong E. C. et Bonser G. M. - J. Pathol. Bact., 56 : 507 (1954).

(12) Astill B. D., Fasset D. W. et Roundabush R. L. - Biochem. J., 75 : 543 (1960).

(13) Aurbach Ch. - Cold Spring. Harbour Symp. Quant. Biol., 16 : 199 (1951); consulter également Barthelonnesz A. - Arzneimittelforsch., 6 : 157 (1956).

(14) Bacq Z. M., Goffart M. et Angenot P. - Bull. Acad. roy. Belg., 255 (1940).

(15) Bacq Z. M. - Enzymol., 10 : 48 (1941).

(16) Bacq Z. M. - « Travaux récents sur les toxiques de guerre ». Actualités biochimiques. Ed. Desoer, Liège et Masson, Paris, 1947.

(17) Bacq Z. M., Charlier R. et Klutz A. - Bull. Acad. roy. Belg., 16 (1951).

(18) Badger G. M., Kook J. W., Kennaway N. M. et Martin R. H. - Proc. roy. Soc., 131 : 170 (1942).

(19) Bailey E. J. et Dungal N. - Brit. J. Cancer, 12 : 348 (1958).

(20) Banfield F. H. - Brit. J. Pharmacol., 13 : 419 (1958).

(21) Barnes M. M. - « Toxicité pour l'homme de certains pesticides »; O.M.S., Genève, 65 (1954).

(22) Barnes M. M. et Magee P. N. - Brit. J. Cancer., 10 : 114 (1956) et Acta Unio Intern. contra Cancrum, 15 : 187 (1959).

(22bis) Bartlett G. R. - J. am. chem. Soc., 70 : 1010 (1948).

(23) Bauer K. H. - Das Krebsproblem. Springer-Verlag, Berlin-Gottingem. Heidelberg, 1950.

(24) Beck S. - Brit. Emp. Cancer Campaign; 31è, 32è et 33è rapport; 1953, 1954, 1955.

(25) Bekemeier H., Hanning E. et Pfennigsdorf G. - Arzneimittelforsch, 8 : 150 (1958).

(26) Benthin W. - Z. Krebsforsch, 10 : 227 (1911).

(27) Bentley H. R., Booth R. G., Greer E. N., Heathcote J. G., Hutchinson J. B. et Moran T. - Nature, 161 : 126 (1948); Lancet, 253 : 289 (1947). — Bentley H. R., Mc Dermott E. E., Pace J., Whitehead J. K. et Moran T. - Nature, 163 : 675 (1949). — Bentley H. R., Mc Dermott E. E., Pace J., Whitehead J. K. et Moran T. - Nature, 164 : 438 (1949). — Bentley H. R., Mc Dermott E. E., Pace J., Whitehead et Moran T. - Nature, 165 : 1501 (1950). — Bentley H. R., Mc Dermott E. E. et Whitehead J. K. - Nature, 165 : 735 (1950). — Bentley H. R., Mc Dermott E. E., Moran T., Pace J. et Whitehead J. K. - Proc. roy. Soc. Londres, *BI*-37 : 402 (1950). — Bentley H. R. et Whitehead J. K. - J. chem. Soc., 2081 (1950). — Bentley H. R., Mc Dermott E. E. et Whitehead J. K. - Proc. roy. Soc. Londres, *BI*-38 : 26 (1951). — Whitehead J. K. et Bentley H. R. - J. chem. Soc., 1572 (1952).

(28) Berenblum I. - Brit. med. Bull., 4 : 343 (1947).
(29) Berenblum I. et Schoental R. - Brit. J. Cancer, 1 : 137 (1947).
(30) Berenblum I. et Shubik P. - Brit. J. Cancer, 1 : 379 (1947).
(31) Berenblum I. et Shubik P. - Brit. J. Cancer, 3 : 109 (1949).
(32) Berenblum I. - Cancer Res., 14 : 471 (1954).
(33) Berman C. - « Primary carcinoma of the liver ». London, H. K. Lewis et Co. 1951.
(34) Berry J. F. et Turner D. A. - J. am. Oil Chemist's Society, 37 : 302 (1960).
(35) Bielschowsky F. - Brit. J. exp. Pathol., 25 : (1944) et 27 : 54 (1946).
(36) Brew W. B., Dore J. B., Benedict J. H., Potter G. C. et Spiros E. - J. Assoc. off. agric. Chemists, 42 : 120 (1959).
(37) Bleyer P., Diemair W. et Leonhard K. - Arch. Pharm., 271 : 539 (1933).
(38) Bloch B. - Conférence Internationale pour l'Etude du cancer expérimental du Goudron. Amsterdam, 1922.
(39) Bloomfield R. A., Welsch C. W., Garner G. B. et Muhrer M. E. - Science. 134 : 1960 (1961).
(40) Blum H. F. - J. nat. Cancer Inst., 11 : 463 (1950).
(41) Boehm T. et Mehta D. - Ber. dtsch. chem. Ges., 71 : 1797 (1938).
(42) Bonser G. M., Glayson D. B. et Jull J. W. - Nature, 174 : 879 (1954).
(43) Bonser G. M., Glayson D. B. et Jull J. W. - Brit. J. Cancer, 10 : 653 (1956).
(44) Booth A. N., Ambrose A. M. et De Eds F. - « Reversible nephrotoxic effects of biphenyl »; Fed. Proc., 15 (1956).
(45) Booth A. N., Masri M. S., Robbins D., Emerson O. H., Jones F. T. et De Eds F. - J. biol. Chem., 234 : 3 (1959).
(46) Booth A. M., Ambrose A. M., De Eds F. et Cox A. J. - J. Toxicol. appl. Pharmacol., 3 : 360 (1961).
(47) Bornmann G. et Loeser A. - Arch. f. Toxicol., 19 : 69 (1961).
(47bis) Bornmann G. et Stanisic M. - Arch. exp. Pathol. Pharmkol,, 243 : 420-428 (1962).
(48) Bourke A. R., Nelson A. A. et Fitzhugh O. G. - Fed. Proc., 15 : 404 (1956).
(49) Braccesi A. - Boll. Soc. ital. Biol. sper., 14 : 265 (1939).
(50) Brown W. D., Johnson A. R. et O'Halloran M. V. - Austr. J. exp. Biol., 37 : 533 (1959).
(50bis) Brumpt L. - Presse méd., 26 : 375 (1946).
(51) Bryson M. J., Droper C. I., Harris J. R., Biddulph C., Greenwood D. A., Harris L. E., Binus W., Minner M. L. et Madsen L. L. - Advances in chemistry series, 1 : 232 (1950).
(52) Bubnoff V. M., Schnell D. et Vogt Mozkoff J. - Arzneimittelforsch, 7 : 340 (1957).
(53) Burmell R. H., Matterson L. D., Sinsen E. P., Potter L. M., Kozeff A. et Jungher E. J. - Poultry Sci., 34 : 1068 (1955).
(54) Burrows H., Hieger L. et Kennaway E. L. - Am. J. Cancer, 16 : 57 (1932).
(55) Buszo A. et Carratala B. E. - Rev. Assoc. med. Argent., 46 : 1493 (1932).
(56) Capellato M. - Boll. Soc. ital. Biol. sper., 16 : 54 (1941).
(57) Case R. et Pearson J. T. - Brit. J. Ind. Med., 11 : 75 (1954).
(58) Cheymol J. et Henry R. - Ann. pharm. franç., 3 : 30 (1945).
(59) Chlopin G. - Mietody isledowania piszezewania produktow i napiwkow, 1913-1915.
(60) Clayson D. B. - 11è Congrès International de Bioch., Paris, Juillet 1952, cf. résumés des communications p. 465, cf. égalt. Brit. J. Cancer, 7 : 460 (1953).
(61) Cohen P. P. - J. biol. Chem., 119 : 333 (1937).
(62) Collins V. J., Gardner W. U. et Strong L. C. - Cancer Res., 3 : 29 (1943).
(63) Cook J. W., Hewett C. L., Kennaway E. L. et Kennaway N. M. - Am. J. Cancer, 40 : 62 (1940).
(63bis) Copeland D. H. et Salmon W. D. - Am. J. Pathol., 22 : 1059 (1946).
(64) Cox A. J. et De Eds F. - Am. J. Pathol., 34 : 263 (1958).
(65) Cranston E. M., Jensen M. J., Moren A. Brey Th., Bell E. T. et Bieter R. N. - Fed. Proc., 6 : 318 (1947).
(66) Cremer H. - Z. Lebensmittel Unters. Forsch., 70 : 136 (1935).
(66bis) Croner F. et Seligmann E. - Zschr. Hyg. Infekt. Kr., 56 : 387 (1907).
(67) Dacre J. G., Denz F. A. et Kennedy T. H. - Biochem. J., 64 : 777 (1956).
(68) Dacre J. C. - J. New. Zeeland Inst. Chem., 24 : 161 (1960) et Biochem J., 78 : 758 (1961).

(69) Damazy Tilgner J. et Mueller K. - Proczniki Techn. Chem. Zuwnosti, 11 : 21 (1957).
(70) Daniel J. W. - Biochem. J., 65 : 1 (1956).
(70bis) Daniel P. M. et Prichard M. L. - Brit. J. Cancer, 15 : 828 (1961); 78 : 758 (1961).
(71) Day A. J., Johnson A. R., O'Halloran M. W. et Schwartz C. J. - Austr. J. exp. Biol., 37 : 295 (1959).
(72) Deelman H. T. - Bull. Cancer, 12 : 24 (1923).
(73) Deichmann W. B., Kitzmille K. V., Dierker M. et Witherup S. - J. Ind. Hyg. Toxicol., 29 : 1 (1947).
(74) Deichmann W. B., Clemmer J. J., Rakoczy R. et Bianchine J. - Arch. Ind. Health, 11 : 95 (1955).
(74bis) Della Porta G. - Cancer Res., 21 : n. 4, 575 (1961).
(75) Deuel H. J., Alfin-Flater R., Weil C. S. et Smyth H. F. - Food Res., 19 : 1 (1954).
(76) Derobert L. - Ann. Méd. lég., 31 : 52 (1951).
(77) Dick - Hyg. Rundschau, 19 : 313 (1909).
(78) Dickens F. et Weil Malherbe H. - Cancer Res., 10 : 680 (1942).
(79) Dobes M., Hopp K. et Sula J. - Ceskoslov. Oncol., 1 : 254 (1954).
(80) Druckrey H. - Klin. Wschr., 22 : 532 (1943).
(81) Druckrey H. et Kupfmuller K. - Z. Naturforsch., 3b, 254 (1948); cf. égalt. « Dosis und Wirkung », Edit. Cantor. Aulendorf, 1949.
(82) Druckrey H. et Schmahl D. - Z. Naturforsch., 7b, 353 (1952).
(83) Druckrey H. et Schmahl D. - Experientia, 12 : 185 (1956).
(83bis) Druckrey H. - Pharmacological approach to carcinogenesis. In « Ciba Foundation Symposium on carcinogenesis Mechanisms of action » Ed. Churchill Ltd, Londres, 1959, p. 110-127.
(84) Druckrey H., Nieper H. A. et Lo H. W. - Naturwissenschaften, 23 : 543 (1956).
(85) Druckrey H. - Z. Krebsforsch., 60 : 344 (1955).
(86) Druckrey H. et Schmahl D. - Naturwissenschaften, 42 : 215 (1955).
(87) Druckrey H., Preussmann R., Schmahl D. et Muller M. - Naturwissenschaften 48 : 134 et 165 (1961).
(88) Druckrey H. et Schmahl D. - Naturwissenschaften, 49 : 217 (1962).
(89) Druckrey H. - Arzneimittelforsch., 12 : 217 (1962).
(90) Druckrey H. - Cité par Hecht (146).
(91) Edmondson H. A. et Steiner P. E. - Cancer, 7 : 462 (1954).
(92) Eichholtz F. - Die toxische Gesamtsituation auf dem Gebiet der menschichen Ernährung. Berlin. Heidelberg. Göttingen.
(93) Eisenbrandt J. et Klauck A. - Arzneimittelforsch., 5 : 13 (1955).
(94) Eisenbrandt J. et Pfeil D. - Naturwissenschaften, 42 : 97 (1955).
(95) Ekwall P., Ermala P., Setala K. et Sjoblom L. - Cancer Res., 11 : 758 (1951).
(96) Elson L. A. et Warren F. L. - Biochem. J., 38 : 217-220 (1944).
(96bis) Fabre R. et Truhaut R. - Ann. Méd. lég., 29 : 233 (1949) et Acta pharm. int., 1 : 187-217 (1950).
(97) Fabre R. et Truhaut R. - C.R. Ac. Sci., 243 : 541 (1956).
(98) Farber F. et Magee P. - Biochem. J., 76 : 58 (1960).
(99) Fark G. - Z. Krebsforsch., 56 : 583 (1950).
(100) Farkas A. - Hardar, XI : n. 9 (1938); cf. également Farkas A. et Aman J. - Palestine J. Bot., 2 : 38 (1940).
(101) Farkas A. - Hardar, 1 : 61 (1938).
(102) Feuge R. O. - Food Technol., 9 : 114 (1955).
(103) Fischer B. - Münch. med. Wschr., 50 : 2041 (1906).
(104) Fitzhugh O. G., Knudsen L. F. et Nelson A. A. - J. Pharmacol., 86 : 37 (1946).
(105) Fitzhugh O. G. et Nelson A. A. - J. Pharmacol., 89 : 18 (1947).
(106) Fitzhugh O. G. et Nelson A. A. - Fed. Proc., 7 : 218 (1948); cf. égalt. Science, 108 : 626 (1948).
(107) Fitzhugh O. G. et Nelson A. A. - Fed. Proc., 9 : 272 (1950).
(108) Fitzhugh O. G., Nelson A. A. et Frawley J. - J. am. pharm. Assoc., 40 : 583 (1951).
(109) Fitzhugh O. G., Bourke A. R., Nelson A. R. et Frawley J. P. - Toxicol. appl. Pharmacol., 1 : 315 (1959).
(110) Fitzhugh O. G., Schonboe P. J. et Nelson A. A. - Toxicol, appl. Pharmacol., 2 : 59 (1960).

(111) Flvin M. et Ochoa S. - J. biol. Chem., 229 : 965 (1957).
(112) Florey H. V., Chain E., Heatley N. G., Jennings M. A., Sanders A. G., Abraham E. P. et Florey M. E. - Antibiotics Oxford medicinal Publ., 1949.
(113) Floyd De Edy - Food Sci., 50 : 891 (1961).
(114) Forbes R. M. et Mitchell H. H. - Arch. Ind. Health, 16 : 489 (1957).
(115) Frazer A. C. - Voeding, 16 : 686 (1955).
(116) Friedwald W. F. et Rous P. - J. exp. Med., 80 : 101 (1944).
(117) Friedrich W. - Arch. Geschwulstforsch., 1 : 137 (1949).
(118) Frost D. V. et Richards R. K. - J. Lab. clin. Med., 30 : 138 (1945).
(119) Finkel M. P. - Science, 128 : 637 (1958).
(120) Fuller A. T. - Lancet, 1 : 194 (1937).
(120bis) Gast J. H. et Murray J. - Fed. Proc., 21 : 451 (1962).
(121) Gillman T. et Gillman J. - Clin. Proc. Cape Town, 8 : 222 (1949); cf. égalt. Gillmat T., Gillman J. et Gilbert C. - S. Afr. med. J., 14 (1949) et aussi : Sem. Hôp., 27 : 1046 (1951).
(122) Glinos A. D. et Bucher J. C. - J. exp. Med., 93 : 313 (1951).
(123) Gorelova N. D. et Dikoune P. P. - Voprossy Oncol., 4 : n. 4, 398 et 405 (1958). 4 : 417 et 423 (1958).
(124) Gorelova N. D., Dikoune P. P. et Nuganov S. N. - Voprossy Oncol., 7 : 189 (1961).
(125) Gorelova N. D., Dikoune P. P. et Lapshine J. J. - Voprossy Oncol., 5 : n. 9 et 6 : n. 1, 97 (1959).
(125bis) Gorelova N. D., Dikoune P. P., Solinek V. A. et Emshanova A. V. - Voprossy Oncol., 6 : n. 1, 97 (1960).
(126) Graffi A. - Abt. Akad. Wiss. Berlin, 1 (1953).
(127) Graham W. D., Teed H. et Grice H. C. - J. Pharm. Pharmacol., 6 : 534 (1954).
(128) Graham W. D. et Grice H. C. - J. Pharm. Pharmacol., 7 : 126 (1955).
(129) Grice H. C., Mannell W. A. et Allmark M. G. - Toxicol. appl. Pharmacol., 3 : 509 (1961).
(130) Griepentrop F. - Arzneimittelforsch., 11 : 920 (1961).
(131) Gross E. - Arch. exp. Pathol. Pharmacol., 225 : Heft 1-2 (1955) et Acta Unio Intern. contra Cancrum, 13 : 323 (1957).
(132) Gross E. - Z. Krebsforsch., 64 : 287 (1961).
(133) Grupp G. et Bilger R. - Arzneimittelforsch., 1 : 326 (1951).
(134) Hackmann C. - Z. Krebsforsch., 57 : 530 (1951).
(135) Haddow A., Harris G. A. R. et Roe E. M. - Philos. Trans. roy. Soc. London, 241 : 147 (1948).
(136) Hansen W. H., Fitzhugh O. G. et Martin W. W. - J. Pharmacol., 122 : 29 A. (1958).
(137) Harris P. N. - Cancer Res., 7 : 35 (1947).
(137bis) Harrington C. - Am. J. med. Sci., 128 : 418 (1904).
(138) Hartwig Q. L., Singleton W. S. et Collar A. M. - Toxicol. appl. Pharmacol., 4 : 107 (1962).
(139) Hayward E. - Münch. med. Wschr., 56 : 1836 (1909).
(140) Hazleton L. H., Kundzine W., Howard J. W. et Johnston C. D. - « Studies of biphenyl in the dog »; Report XXth Intern. Physiol. Congress. Bruxelles, 29 Juillet-4 Août 1956.
(141) Hazleton L. W., Tusing T. W., Zutlin B. R., Thiessen R. et Murer H. K. - J. Pharm. exp. Therap., 116 : 348 (1956).
(142) Hazleton L. W. et collaborateurs - Résultats présentés dans la pétition concernant le Rouge Citrus n. 2 transmise à l'U.S. Food and Drug Administration en 1957.
(143) Heath D. F. et Dutton A. H. - Biochem. J., 70 : 619 (1958).
(144) Hecht G. - Arch. exp. Pathol. Pharm., 215 : 610 (1952).
(145) Hecht G. - Communication orale au Symposium de Vienne sur : « Les substances étrangères dans les aliments », tenu à Vienne du 6 au 9 Juillet 1955.
(146) Hecht G. - Toxicologische Daten von Farbstoffen und ihre Zulassung für Lebensmittel in verschiedenen Ländern. Mitteilung 6, de la « Deutsche Forchungsgemeinschaft » 2è Ed. 1957.
(147) Hecht G. - Z. Lebensm. Untersuch. Forsch., 114 : 292 (1961).
(148) Helmholtz H. F. - Bull. Johns Hopkins Hosp., 18 : 463 (1907).
(149) Hennig K. - Deut. Lebensm. Rundschau, 12 : 297 (1959).

(150) Hermans E. H. - Hautartz, 12: 59 (1961).
(151) Hesselbach M. L. et O'Gara R. W. - J. nat. Cancer Inst., 24: 769 (1960).
(152) Hirata Y. - Bull. chem. Soc. Jap., 68: 63, 74 et 104 (1947).
(153) Hirata Y. - Ann. Rep. Co. ope. Res. (Med) Minist. Educ. Japan, 129 (1957) et 86 (1958).
(154) Hodge H. C., Maynard E. A., Blanchel H. J., Spencer H. C. et Rowe V. K. - J. Pharm. exp. Therap., 104: 202 (1952).
(155) Holsti P. - Naturwissenschaften, 45: 394 (1958).
(156) Homberger E., Friedler G., Kelley T. C. et Russfield A. B. - Fed. Proc., 20: 288 (1961).
(157) Hueper W. C. - Acta Unio Inter. Contra Cancrum, 13: 220 (1957).
(158) Huggins C., Brizarelli G. et Sutton H. - J. exp. Med., 109: 25 (1959); cf. égalt Huggins C. - Induction of mammary cancer with polynuclear hydrocarbons. In Canadian Cancer Conf. Ed. Academic Press, 4: 81 (1961).
(158bis) Huggins C., Grand L. C. et Brillantes F. P. - Nature, 189: 204 (1961); cf. égalt Snydor K. L., Butenandt O., Brillantes F. P. et Huggins C. - J. Nat. Cancer. Inst., 29: 805 (1962).
(159) Isaac P. et Jenkins D. - Chem. Ind., 976 (1958).
(160) James A. T., Peeters G. et Lauryssen M. - Biochem. J., 64: 726 (1956).
(161) Jasmin G. - Rev. Canad Biol., 20: 701 (1961).
(162) Johnson A. R., O'Halloran M. W. et Hewgill F. R. - J. am. Oil Chemists Soc., 35: 496 (1957).
(163) Johnson A. R. et Hegwill F. R. - Austr. J. exp. Biol., 39: 353 (1961).
(164) Jones P. S., Thigpen D, Morrison J. L. et Richardson A. P. - J. am. pharm. Assoc. Sci. Ed., 45: 268-273 (1956).
(165) Jukes T. H. et Shaffer C. B. - Science, 132: 216 (1960).
(166) Kastli P. - Fédération Internationale de Laiterie; Bruxelles, 1955, rapport n. 3.
(167) Kaufman B. D., Mironova A. I. et Shabad L. M. - Voprossy Oncol., 5: n. 9, 66 et 314 (1959).
(167bis) Kellner A., Correll J. W. et Ladd A. T. - Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 67: 25 (1948).
(168) Kieckebusch W. et Lang K. - Arzneimittelforsch, 10: 1001 (1960).
(169) Kinosita R. - Gann., 30: 423 (1936).
(170) Kinosita R. - Trans. Soc. Pathol. Japan, 27: 565 (1937).
(171) Kinosita R. - Yale J. Biol., 12: 287 (1940).
(172) Kirby A. H. M. - Cancer Research, 5: 673 (1945).
(173) Kirby A. H. M. et Peacock P. R. - Glasgow med. J., 30: 364 (1949).
(174) Kirby K. S. - Brit. J. Cancer, 14: 147 (1960).
(175) Klammerth E. - Z. physiol. Chem., 292: 170 (1953).
(176) Klingenberg - Jahresber. Tierchem, 21 (1891).
(177) Klinke J. - Résultats non publiés, 1940, cité par Wingler A. - Z. Krebsforsch., 59: 134 (1953).
(178) Kobayashi Y. et Uraguchi K. - Nampo Igaku Kenkyu-shiryo, the Nampo kagagu Kenkyu kai in Tokyo Imperial University, 2: 1 (1942).
(179) Kobayashi M. et Iwabuch K. - Niigata med. J., 71: 512 (1957).
(180) Kobayashi M., Uraguchi K. et Miyake M. - Proc. japan Acad., 34: 736 (1958).
(180bis) Koppanyi T. et Dardin V. J. - Report from Departments of Pharmacology and Pathology - Georgetown University School of Medicin. Washington DC. (1950) consulté dans les Archives scientifiques de l'Organisation mondiale de la Santé.
(181) Korosteleva T. A. - Ispakhi Seven Biol., 13: 507 (1940). Cité par Hartwell J. L.: Survey of Compounds which have been tested for carcinogenic activity. U.S. Public Health Service National Cancer Institute, 2è Ed. 1951, p. 370
(182) Korpassy B. - Cancer Res., 19: 501 (1959).
(183) Krakoff L. - Clin. pharm. Therap., 2: 599 (1961).
(184bis) Krantz J. C., jr. - Rapport à Atlas Chemical Company. Wilmington Delaware U.S.A. (1949) consulté dans les Archives scientifiques de l'Organisation mondiale de la Santé.
(185) Krauze S. - Discussion ayant suivi l'exposé de R. Truhaut - C.R. 2è Réunion du Groupe d'experts européens sur les matières étrangères dans les aliments, Wageningen (Hollande), 6-7 Juillet 1956; cf. égalt.: C.R. 2ème Symposium de la Commission Internationale des Industries agricoles, tenu à Amsterdam (9-12 Juillet 1956) p. 11.

(186) Krauze S. - Communication personnelle.
(187) Hulhofer E. - Wein und Rebe, 42: 820 (1960).
(188) Lafontaine A., Goblet J. et Mayer-Cleempoel S. - Arch. belg. Méd. soc. Hyg. Méd Trav. et Méd. leg., n. 5, 288 (1955).
(189) Lancaster M. C., Jenkins F. P. et Philp J. - Nature, 192: 1095 (1961).
(190) Lang K. et Lang N. - Arch. exp. Pathol. Pharm., 229: 305 (1956).
(191) Lang K. - Arzneimittelforsch., 10: 997 (1960).
(192) Lang K. - Z. Lebensmittel Untersuch. Forsch., 112: 394 (1960).
(193) Lapshine I. I. - Przemysl. Spozywczy, 12: 398 (1958).
(194) Law L. W. - Cancer Res., 1: 397 (1941).
(195) Leach E. H. et Llyod J. P. F. - Trans. ophtal. Soc., 76: 453 (1956) et Proc. Nutrition Soc., 15: XV (1956).
(196) Lehman A. J., Fitzhugh O. G. et Woodward G. - Advanc. Food Res. 3: 197 (1951).
(196bis) Lehman A. J. - Quart. Bull. Assoc. Food Drug Officials U.S., 22: 136 (1958).
(197) Lehman A. J. - Quart. Bull. Assoc. Food Drug Officials U.S., 25: 196 (1961).
(198) Lettre H. et Wrba H. - Naturwissenschaften, 42: 217 (1955).
(198bis) Lindstrom H. V. et Hansen W. H. - Fed. Proc., 183: 19 (1960); 20: 343 (1961) et 21: 450 (1962).
(198ter) Lish P. M. et Weikel J. H. - Toxical. appl. Pharmacol., 1: 501-504 (1959).
(199) Lockett W. H. et Natoff I. L. - J. Pharm. Pharmacol., 13: 1248 (1961).
(200) Lohrscheid H. O. - Untersuchung von Spalt produkten die, bei der Milchsaüregärung aus Azofarbstoffen entstehen - Thèse de Doctorat es Sciences naturelles Sarrebrük 1959.
(201) Loeber V., Lepon N., Sakami W. et Wood H. G. - J. biol. Chem., 183: 531 (1950).
(202) Lorenz E. et Stewart H. L. - J. nat. Cancer Inst., 1: 17 et 273 (1940); 7: 227 (1947); 10: 147 (1949); cf. égalt Stewart H. L. - Experimental cancer of the alimentary tract. In The Physiopathology of Cancer (Homburger F. et Fishman W. H.) Ed. Paul. B. Hoeber, New York, 1953, p. 4.
(203) Mme Lascano-Ruiz S. et Laroche C. - Ann. Fals. Expertise chim., 53: 581 (1960).
(204) Luck H. et Joubert F. J. - Milchwiss., 10: 160 (1955).
(205) Luck H. - Biochem. Z., 7: 328 et 411 (1957).
(206) Lundberg W. O., Halvorson H. C. et Burr G. O. - Oil and Soap, 21: 33 (1944).
(207) Lusky L. M. et Nelson A. A. - Fed. Proc., 16: 318 (1957).
(208) Mac Intosh F. C. - Analyst, 70: 334 (1945).
(208bis) Mac Kinney L. L., Weakley F. B., Campbell R. E., Edridge A. C., Cowan J. C., Picken J. C. et Jacobson N. L. - J. Am. Oil Chemists Soc., 34: 461 (1957).
(208ter) Mac Kinney L. L., Weakley F. B., Eldridge A. C., Campbell R. E., Cowan J. C., Picken J. C. et Biester H. E. - J. am. chem. Soc., 79: 3932 (1957).
(208quater) Mac Kinney L. L., Picken J. C., Weakley F. B., Eldridge R. E., Campbell R. E., Corvan J. C. et Biester H. E. - J. am. chem. Soc., 81: 909-915 (1959).
(209) Magee P. N. - Biochem. J., 64: 676 (1956).
(209bis) Magee P. N. et Farber E. - Biochem. J., 83: 114 (1962).
(210) Marquardt P. - Arzneimittelforsch., 70: 1033 (1960).
(211) Marshall A. H. - Acta pathol. microbiol. scand., 33: 1 (1953).
(212) Marthiensen E. - Fruchtsaft Ind., 6: 201 (1961).
(213) Maruya H. - Trans. Soc. Pathol. Jap., 28: 541 (1938).
(214) Matthews C., Davidson J., Baner E., Morrison J. L. et Richardson A. P. - J. am. pharm. Assoc. Sci. Ed., 45: 260 (1956).
(217) Meier A. - Schweiz. Z. Pathol., 5: 226 (1942).
(218) Mellanby E. - Brit. med. J., 2: 885 (1946).
(219) Mietkewski - Cité par Sollmann T.: Manual of Pharmacol. 8è Ed. W. B. Saunder Cy. Philadelphie - Londres, 1957, p. 829.
(220) Miller E. C. et Miller J. A. - Die Biochem. der Krebsentstehung in der Leber.; Berlin u Herne, Unger et Domröse Ed., 1952.
(220bis) Miller E. W. et Pybus F. C. - Brit. Cancer Camp., 32: 246 (1955).
(221) Mitchell R. A. et Struck H. O. - Fed. Proc., 10: 93 (1951).
(222) Miyake I., Naito H. et Tsunod3 H. - Beikoku Riyo Kenkyujo Hokoku, 1: 1 (1940).
(223) Miyake I. - Nisshin Igaku, 34: 161 (1947).
(224) Miyake M. et Okudaira M. - Saishin Igaku, 12: 1421 (1957).
(225) Miyake M., Saito M., Enomoto M., Shikata T., Ishiko T., Uraguchi K., Sakai F., Tatsuno T., Tsukioka M. et Noguchi Y. - Gann., 50: 117 (1959).

(226) Miyake M., Saito M., Enomoto M., Shikata T., Ishiko T., Uraguchi K., Sakai F., Tatsuno T., Tsukioka M. et Sakai Y. - Proc. janan. Cancer Assoc. 18th General Meeting, 117 (1959).
(227) C. et M. Moreau - C.R. Acad. Agr., France, 46: 441 (1960).
(228) Morgan A. F. - Am. J. publ. Health, 25: 328 (1935); cf. égalt. J. Nutr., 383 (1935).
(229) Mori H. D., Barker P., Juras D. S. et Wissler R. W. - Lab. Invest., 6: 421 (1957).
(230) Morton H. J., Morgan J. H. et Parker R. C. - Proc. Soc. exp. Biol. Med., 74: 22 (1950).
(231) Mottram J. C. - J. Pathol. Bact., 56: 181 (1944).
(232) Mottram J. C. - J. Pathol. Bact., 56: 391 (1944).
(232bis) Nakagava Y., Fhetlar M. R. et Wender S. H. - Proc. Soc. exp. Biol. Med. 108: 401 (1961).
(233) Nakahara W. et Fukuoka F. - Naturvissenschaften, 47: 44 (1960).
(234) Natham P. W. et Sears T. A. - Nature, 192: 668 (1961).
(235) Nelson A. A. et Hagan E. C. - Fed. Proc., 12: 397 (1953).
(236) Nelson A. A - Communication personnelle, 1957.
(237) Nelson A. A. - Communication au Symposium sur les risques de cancérisation, tenu à Rome en août 1956; Acta Unio. Intern. Contre Cancrum, XIII: 337 (1957).
(238) Newell G. W., Ericson T. C., Gilson W. E. et Elvehjem C. A. - Proc. Soc. exp. Biol. Med., 65: 115 (1947); cf. également; J.A.M.A., 760 (1947).
(239) Newel G. W. - « Toxicological study of diphenyl in citrus wraps »; Final Report 1953 of the Stanford Research Institute, cité par Hazleton Laboratories, Falls Church, Virginia; « Petition for exemption of biphenyl from the requirements of a telerance under the pesticide chemicals amendment to the Federal Food Drug and Comestic Act »; Mars 1956.
(240) Ney M. - Ann. Fals. Expertise chim., 65: 19 (1962).
(241) Nieper H. A., Danneberg P. et Lo H. W. - Naturwissenschaften, 43: 500 (1956).
(242) Nieper H. A. - Experientia, 13: 40 (1957).
(243) Nishiyama Y. - Gann., 32: 85 (1938).
(244) Nobile L. - Parfumerie, Cosmétique, Savons, 4: ns. 7 et 8 (1961).
(245) Nonaka T. - Gann., 32: 234 (1938).
(246) Nuganov S. N., Gorelova N. V. et Dikoune P. P. - Voprossy Oncol., 7: 189 (1961).
(247) Oberling C., Sannie C., Guerin M. et Guerin P. - Leewen Ver., 4: 57 (1937).
(248) Olsen H. - Konserves, 15: 61 (1957).
(249) Omori Y., Isono C. et Uchida H. - Folia pharmacol. japon., 50: 246 (1954).
(250) Ortega P., Hayes W. J., Durham W. F. et Mattson A. - Public Health monograph, 1956, n. 43.
(251) Orten J. M., Kuyper A. C. et Smith A. H. - Food Technol., 2: 308 (1948).
(251) Orten J. M., Kuyper A. C. et Smith A. H. - Food Technol., 2: 308 (1948).
(252) Oser B. L. et Oser M. - J. agr. Food. Chem., 4: 796 (1956).
(253) Oser B. L. et Oser M. - J. Nutr., 60: 367 et 489 (1956); 61: 149 et 235 (1957).
(254) Oshima M. et Kajiwara K. - Takeda Kenkyusho Nemp, 19: 172 (1960).
(255) Osipow L., Snell F. D. et coll. - Ind. eng. Chem., 48: 1459 et 1462 (1956).
(256) Parker V. H. - Biochem. J., 77: 74 (1960).
(257) Passedonet H. - Parfumerie, Cosmétique, Savons, 4: n. 9 (1961).
(258) Pavcek P. L. - Ind. eng. Chem., 38: 853-856 (1946).
(258bis) Payne T. P. B. et Duff G. L. - A.M.A. Arch. Pathol., 51: 379 (1951).
(259) Pecchiai L. et Saffiotti U. - Med. Lavoro, 48: 247 (1957).
(260) Pfeiffer C. C., Hailman L. F. et Gersh J. - J. am. med. Assoc., 128: 268 (1945).
(260bis) Picken J. C. et Biester H. E. - Abstr. Papers, 132 md meeting Am. Chem. Soc.; New-York Sept., 1967, p. 8.
(261) Pignatelli G. - Pathologica, 32: 273 (1940).
(262) Plate K. P. - Ned. T. Geneesk., 73: 5, 867 (1920).
(262bis) Preston E., Hunt A. D. jr., Scott T. F. M. et Spur B. - J. Clin. Nutr., 1 · 539 (1953).
(263) Pritchard G. J. et Tove S. F. - Biochem. Biophys., 41: 130 (1960).
(264) Puess A. - Ann. Perfurin. Essent Oil Rev., 32: 55 (1936).
(265) Pullinger B. D. - J. Pathol. Bact., 57: 467 (1945).
(266) Purves H. D. et Griesbach W. E. - Brit. J. exp. Pathol., 27: 294 (1946) et 28: 46 (1947).

(267) Radomski J. L. - J. Pharmacol., 134 : 100 (1961).
(268) Reciber M., Black A. L., Brown M. A. et Tolbart B. M. - J. biol. Chem., 203 : 339 (1953).
(269) Reith J. F. - Voeding, 13 : 487 (1952).
(270) Reith J. F. - Pharm. Weekblad., 96 : 125 (1961).
(271) Richards R. K., Taylor J. D., O'Brien J. L. et Drescher H. O. - J. am. Pharm. Assoc., 40 : 1 (1951).
(272) Richardson W. D. - J. am. chem. Soc., 29 : 1757 (1907).
(273) Riedel H. - Klin. Wschr., 21 : 569 (1942).
(274) Roe O. - Acta med. scand., 131 : 558-608 et 1946, 136 (1943); suppt. p. 182.
(275) Rofe P. - Brit. J. Ind. Med., 14 : 275 (1957).
(276) Rosin A. et Rachmihlewitz M. - Cancer Res., 14 : 494 (1954).
(277) Rost E., Franz F. et Weitzel A. - Arb. kaiserl. Gesundheitsamt, 45 : 425 (1913).
(278) Rost E. - Reichsgeseundheitsamt, 50 : 405 (1917).
(279) Roussos M. - Parfumerie, Cosmétique, Savons, 4 : n. 9 (1961).
(280) Sabalitschka Th. - Zschr. Angew. Chemie, 37 : 841 (1924); cf. également : Sabalitschka et Neufeld-Orreltizer R. - Arzneimittelforsch., 4 : 575 (1954).
(281) Sacharow G. et Sachs H. - D'aprés Chem. Zbl., 1 : 1420 (1905).
(282) Sakai F. et Uraguchi K. - Nisshin Igaku, 42 : 609 (1955).
(283) Sakai F. - Folia pharmacol. japon., 51 : 431 (1955).
(284) Sargeant K., Sheridan A. et O'Kelly J. - Nature, 192 : 1096 (1961); cf. également Carnaghan R. P. A. et Sargeant K. - Vet. Rec., 73 : 726 (1961).
(285) Schiller W. - Am. J. Cancer, 31 : 486 (1937).
(286) Schillinger J. I., Naumowa I. P. et Pekennan S. M. - Ernahrungainst Akad. med. Wiss. U.R.S.S. Moscou, 14 : 41 (1955).
(287) Schmahl D. et Reiter A. - Z. Krebsforsch., 59 : 397 (1953).
(288) Schmahl D. et Reiter A. - Arzneimittelforsch., 4 : 404 (1954).
(289) Schmahl D. - Naturwissenschaften, 43 : 404 (1956).
(290) Schmahl D. et Mecke R. - Z. Krebsforsch., 61 : 230 (1956); cf. également : Druckrey H. - Arch. exp. Pathol. Pharmakol., 238 : 67 (1960).
(290bis) Schmahl D., Preussmann R. et Hamperl H. - Naturwissenschaften, 47 : 89 (1960).
(291) Schmidt M. P. - Virchow's Arch., 253 : 432 (1924).
(292) Schmidt M. P. - Virchow's Arch., 295 : 175 (1935).
(293) Miss Schoental R. - Nature, 188 : 420 (1960).
(293bis) Schoental R. - Brit. J. Cancer, 15 : 842 (1961).
(294) Schroeter L. S. - J. pharm. Tech., 15 : 28 (1961).
(295) Schumb W. C., Satterfield C. N. et Wentworth R. L. - « Hydrogen peroxyde ». A.C.S. Monograph. N. 128. Reinhold publishing Corp. New-York, 1955.
(296) Serin F. - Acta pharm. toxicol., 5 : Suppt. 1, 7 (1949).
(297) Setala K. - Acta pathol. microbiol. scand., Suppl. 115, p. 1-93 (1956), cf. égalt, Setala K., Setala H. et Holsti P. - Science, 120 : 1075 (1954) et Setala K., Holsti P. et Lundbrom S. - Acta Unio Intern. contra Cancrum, 13 : 280 (1957); cf. égalt Setala K., Niskanen E. E. et Nyholm M. - Naturwissenschaften, 48 : 226 (1961).
(298) Shabad L. M. - Ann. Fals. Expertise chim., 54 : 505 (1961).
(298bis) Shay H., Aegerter E. A., Gruenstein M. et Komarov S. - J. nat. Cancer Inst., 10 : 255 (1949); cf. égalt. Shay H., Harris C. et Gruenstein M. - Ibid, 13 : 307 (1952).
(299) Shear M. J. - Am. J. Cancer, 29 : 262 (1937).
(300) Shelanski H. A. et Clark A. M. - Food Res., 13 : 29 (1948).
(301) Shibata S., Murakami T., Kitagawa I. et Kishi T. - Pharm. Bull. (Tokyo), 4 : 111 (1956).
(302) Shibata S., Murakami T. et Takido M. - Pharm. Bull. (Tokyo), 4 : 303 (1956).
(303) Shibata S. et Kitagawa I. - Pharm. Bull. (Tokyo), 4 : 309 (1956).
(304) Shikata T. - Acta pathol. japan., 9 : 267 (1959).
(305) Shubik P., Della Porta G. et Spencer K. - Acta Unio Intern. contra Cancrum, 15 : 232 (1959).
(306) Miss Simpson C. L. - Brit. J. exp. Pathol., 33 : 524 (1952).
(307) Sisley P. et Porcher C. - C.R. Acad. Sci., 152 : 1062 (1911).
(308) Smyth H. F. et Carpentier C. P. - J. Ind. Hyg. Toxicol., 30 : 63 (1948).
(308bis) Snell K. C. et Stewart H. L. - J. nat. Cancer Inst., 28 : 1043 (1962).

(309) Sokol H. - Drug Stand., 20 : 89 (1952).
(310) Souci S. W. et Mergenthaler E. - Fremdstoffe in Lebensmitteln mit besonderer berücksichtigung der Konservierung. Ed. J. F. Bergmann, Munich, 1958.
(311) Spitz S., Maguigan W. H. et Dobriner K. - Cancer, 3 : 789 (1950).
(311bis) Steigmann F., Goldberg E. M. et Schoolman H. M. - Amer. J. dig. Dis., 20 : 380 (1953).
(312) Stein W. H., Pavadini A. C., Hirs C. H. W. et Moore S. - J. am. chem. Soc., 76 : 28 (1954).
(313) Stevenson E. S., Dobriner K. et Rhoads C. P. - Cancer Res., 2 : 160 (1942).
(314) Stoeber H. - Münch. Med. Wschr., 56 : 129 (1909).
(315) Stutz E., Hunstein W. et Reincke U. - Naturwissenschaften, 48 : 505 (1961).
(316) Sugishita M. - J. Chiba med. Soc., 28 : 102 (1952).
(317) Sugiura K. - Proc. Soc. exp. Biol. Med., 61 : 301 (1946) et 50 : 214 (1942).
(318) Sula J. et Dobse M. - Cas. Lik. cesk. cesk., 90 : 985 (1951); cf. également Dobes M., Hopp K. et Sula J. - Ceskolov. Oncol., 1 : 254 (1954).
(319) Sulman E. et Sulman F. - Cancer Res., 6 : 366 (1946).
(319bis) Swan J. M. - Nature, 180 : 643 (1957); cf. également Cecil R. et Wake R. G. - Biochem. J., 82 : 401 (1962).
(320) Takeda K. et Aizawa M. - Trans. Soc. Pathol. Jap., 45 : 1-16 (1956).
(321) Takizawa N. - Gann., 32 : 236 (1938).
(322) Takizawa N. - Gann., 34 : 1 (1940).
(322bis) Tappel A. L. et Marr A. G. - J. agr. Food Chem., 2 : 554 (1954).
(323) Tarr L. A. et Carter M. H. - J. Fish. Res. Board Can., 6 : 63 (1942).
(324) Tatsuno T., Tsukioka M., Sakai Y. et Asami Y. - Pharm. Bull. (Tokyo), 3 : 476 (1955).
(325) Tatsuno T. - Ann. Rep. Co-ope-Res. (Med) Minist. Educ. Japan, 85 (1958).
(326) Thoma W. et Rinke H. - Liebigs Ann. Chem., 624 : 30 (1959).
(327) Thomasson P. - Communication personnelle.
(328) Tokoro Y. - Gann., 34 : 149 (1940).
(329) Tomkins R. C. - « Wraps for the prevention of rotting of fruit »; Report of food investigation board, Grande Bretagne, 1935, p. 129.
(330) Torikai T. - Jap. J. Gastroenterol., 41 : 478 (1942).
(331) Trautner E. M. et Messer M. - Austr. J. biol. Sci., 6 : 501 (1953).
(332) Trautner E. M. et Messer M. - Austr. J. biol. med. Sci., 33 : 199 (1955); cf. égalt.; Nature, 169 : 31 (1952).
(333) Truhaut R. - « Les fluoroses. Leur importance en hygiène industrielle et en hygiène alimentaire. Méthodes analytiques applicables à leur étude »; Editeur : Sté d'Edition d'Enseignement Supérieur, Paris, 1948.
(334) Truhaut R. - Sem. Hôp., n. 75 3086 (1949).
(335) Truhaut R. - Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, 90 : 252-280 (1952).
(336) Truhaut R. - Ann. pharm. franç., 11 : 46-78 (1953).
(337) Truhaut R. - Rev. franç. Odontostomatol., 1 : 1231 (1954).
(338) Truhaut R. - Arch. Mal. prof., 15 : 431 (1954).
(339) Truhaut R. - Ann. Falsifications Fraudes, 48 : n. 557-558, p237, 290-312 (1955).
(340) Truhaut R. - Ann. pharm. franç., XIII : 1-40 (1955).
(341) Truhaut R. - Ann. Nutr. Alim., IX : n. 1, 5 (1955).
(342) Truhaut R. - Bull. Soc. sci. Hyg. alim., 43 : n. 4-5-6, 79 (1955).
(343) Truhaut R. - Arzneimittel. forsch., 5 : 613 (1955).
(344) Truhaut R. - Rev. Hyg., 1 : n. 3-4, 4-8 (1956).
(345) Truhaut R. - Oncol., IX : n. 2, 84 (1956).
(346) Truhaut R. - Ann. Falsifications Fraudes, 49 : 107 et 163 (1956).
(347) Truhaut R. - Rev. franç. Odontostomatol., 4 : 33 (1957).
(348) Truhaut R. - Ann. pharm. franç., XV : 402 et 486 (1957).
(349) Truhaut R. - Acta Unio Intern. Contra Cancrum, XIII : 431 (1957).
(350) Truhaut R. - Ann. Falsifications Fraudes, XV : 412 (1957).
(351) Truhaut R. - C.R. Acad. Sci., 247 : 360 (1958).
(352) Truhaut R. - Ann. Falsifications Fraudes, 51 : 19 (1958).
(353) Truhaut R. et Druckrey H. - Presse méd., 66 : 1180 (1958).
(354) Truhaut R. - Ann. pharm. franç., 19 : n. 4, 283 (1961).
(355) Truhaut R. - Rev. Hyg. Méd. sociale, 9 : 8, 667 (1961).
(356) Truhaut R. - Ann. Fraudes Expertise chim., 635 : 493 (1961).
(357) Truhaut R. - Bull. Soc. sci. Hyg. Alim., 49 : n. 7-8-9, 209-213 (1961).

(358) Truhaut R. - Ann. pharm. franç. (1962), en cours de parution.
(359) Truhaut R. - Vitalstoffe Zivilisationskrankheiten, 6 : 268 (1961) et 7 : 37-43 (1962).
(359bis) Truhaut R. - Toxicité à long terme et pouvoir cancérogène; Actualités pharmacologiques; 15è série; Ed. Masson Paris, 1962.
(360) Truhaut R. et Loisillier E. - Résultats non publiés.
(361) Tsunoda H. et Tsuruta O. - Jap. J. Nutrit., 16 : 167 (1958).
(362) Umeda M. - Gann., 43 : 120 (1952).
(363) Umeda M. - Gann., 46 : 367 (1955).
(364) Umeda M. - Gann., 47 : 51 et 156 (1956) et 48 : 57 (1957).
(365) Uraguchi K. - Folia pharmacol. japon., 34 : 39 (1942).
(366) Uraguchi K. - Nisshin Igaku, 34 : 455 (1947).
(367) Uraguchi K. et Sakai F. et Tsukioka M. - Folia pharmacol. japon., 50 : 63 (1954).
(368) Uraguchi K., Sakai F. et Mori S. - Nisshin Igaku, 42 : 690-695 (1955).
(369) Uraguchi K., Tatsuno T., Saito M. - Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. (sous presse).
(369bis) Uraguchi K., Sakai F., Tsukioka M., Noguchi Y., Tatsuno T., Saito M., Enomoto M., Ishiko T., Shikata T. et Miyake M. - Jap. J. exp. Med., 31 : 435-461 (1961).
(370) Uraguchi K., Tatsuno T. et Miyake M. - Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. (sous presse).
(371) Valade P. - Bull. Assoc. franç. Cancer, 28 : 849 (1939).
(372) Van der Steur K. - Comunication personnelle.
(373) Van der Steur K. et Znamensky S. - Communications personnelles.
(374) Van Esch G. J. - Voeding, 16 : 683 (1955).
(375) Van Sluis K. J. R. - Food Manufact., 26 : 99 (1951).
(376) Voitelovitch E. A., Dikoune P. P., Dymarski L. J. et Shabad L. M. - Voprossy Onc., 3 : n. 3 (1957).
(377) Vos B. J., Radomski J. L. et Fuyat H. N. - Fed. Proc., 12 : 376 (1953).
(378) Waldo J. F., Massok J. M., Lu W. C. et Tollstrup J. - Am. J. med. Sci., 217 : 563 (1949).
(379) Walbaum H. - Arch. Hyg., 57 : 87 (1906); Refer. Ltsch. Unters. Nahr. Genuszm., 12 : 495 (1906).
(379bis) Waldstein S. S., Schoolman H. M. et Popper H. - Am. J. dig. Dis., 21 : 184 (1954).
(380) Waley S. G. - C.R. 4è Congrès Intern. Biochim. Vienne, septembre 1958. Edit. Permagon Press, 1958, p. 2.
(381) Waliszewski F. - Acta Poloniae pharm., IX : 2, 127 (1952).
(382) Walpole A. C., Roberts D. C., Rose F. C., Hendry J. A. et Homer R. F. - Brit. J. Pharm., 9 : 306 (1954).
(383) Watanabe G. et Sugimoto S. - Gann., 46 : 365 (1955).
(384) Waterman R. - Bull. Assoc. franç. Cancer, 29 : 70 (1940); cf. égalt. Acta cancrologica, 2 : 375 (1936); Acta brevia needl., 7 : 18-20 (1937); Nederl. tijdochr v geneesk., 81 : 1273 (1937).
(385) Waterman N. et Lignac G. O. - Résultats non publiés, 1945.
(386) West H. D. - Proc. Soc. exp. Biol., 43 : 373 (1940).
(387) West H. D. et Jefferson N. C. - J. Nugrit., 23 : 425 (1942).
(388) West H. D. et Mathura G. R. - J. biol. Chem., 208 : 345 (1954).
(389) West *H.* D., Lawson J. R., Miller J. H. et Mathura R. - Fed. Proc., 14 : 303 (1955).
(390) West H. D., Lawson J. R., Miller J. H. et Mathura G. R. - Arch. biochem. biophys., 60 : 14 (1956).
(391) Wilder O. H. M. et Kraybill H. R. - Am. Meat. Inst. Found. Bull. Univ. Chicago, 1948.
(392) Willheim R. et Ivy C. - Gastro-enterology, 23 : 1-17 (1953).
(392bis) *W*illiams M. H. C. et Bonser G. M. - Brit. J. Cancer, 16 : 87 (1962).
(393) Williams R. T. - « Detoxication mecharism », 2è Ed. 1959. Ed. Chapman et Hall, Londres.
(394) Wilsok R. H., De Eds F. et Cox A. - J. Cancer Res., 1 : 595 (1941).
(395) Wilson J. K. - Agron. J., 41 : 20 (1949).
(395bis) Winteringham F. P. W. - J. Sci. Food. Agr., 5 : 269 (1955).
(396) Wissler R. W., Bethard W. F., Barker P. et Mori H. D. - Proc. Soc. exp. Biol. Med., 86 : 170 (1954).
(397) Witter R. F., Nuwemb E. H. et Stotz E. - J. biol. Chem., 185 537 (1950).

(398) Wong T. W., Juras D. S. et Wissler R. W. - J. Nat. Cancer Inst., 22: 363 (1959).
(399) Wyngaarden et Wright - Endocrinol., 50: 537 (1952).
(400) Yamagiwa K. et Ohno S. - Gann., 12 (1913).
(401) Yamamoto Y., Yamamoto T., Kanatomo S. et Tanimichi K. - J. pharm. Soc. Japan, 76: 192 (1956).
(402) Yamamoto Y., Yamamoto T., Kanatomo S., Tanimichi K. et Kikui H. - J. pharm. Soc. Japan, 76: 670 (1956).
(403) Yoshida T. - Proc. imp. Acad. Tokyo, 464 (1932); cf. égal. - Soc. Pathol. Japan, 22: 193 (1932); 23: 636 (1933); 24: 523 (1934) et aussi Gann., 29: 295 (1935).
(404) Yoshida T. L., Shimandi T. et Kin C. - Gann., 35: 272-274 (1941); cités par Hartwell J. L. - U.S. public Health Service nat. Cancer Inst., 2è 0d., 1951.
(405) Zak F. G., Holzner J. H., Singer E. J. et Popper H. - Cancer Res., 20: 96 (1960).
(406) Federal Register; Ier Novembre, 26: 10228 (1961).
(407) The safety of artificial sweeteners for use in foods - Report of « Food Protection Committee » U.S. National Academy of Sciences. National Research Council. Public 386 Aout 1955.
(408) The safety of mono and diglycerides for use as intentional additives in food. Report of the « Food Protection Committee » U.S. National Academy of Sciences. National Research Council; Public 251. Décembre 1962.
(409) U.S. Food Protection Committee. Nat. Acad. Sci. Pub., 646 (1958).
(410) Brit. Med. J., 1: 309 (1962).
(411) Vet. Rec., 73: 1219 (1961).
(412) Nutr. Rev., 14: 55 (1956).

ANNEXE

LISTE DES COLORANTS POUR USAGE ALIMENTAIRE ADOPTEE PAR LES EXPERTS DU COMITE EUROTOX LORS DE LEUR TROISIEME REUNION TENUE A ASCONA (Suisse) EN AVRIL 1957

Couleur	N.	Dénomination principale	Schultz (7è Ed. 1931) N.	Colour Index 1942 N.	Colour Index 1946 N.	Hecht U.
Rouge	1	Azorubine	208	179	14720	38
	2	Rouge solide E	210	182	16045	39
	3	Amarante	212	184	16185	40
	4	Ponceau 4 R (Nouvelle coccine)	213	185	16255	41
	5	Ponceau 6 R	215	186	—	42
	6	Erythrosine	887	773	45430	93
	7	Ecarlate GN	—	—	—	34
	8	Cochenille	1381	1239	75470	107
	9	Orseille	1386	1242	—	141
	10	Anthocyanines	1394	—	—	112
Orange	1	Jaune orangé S (« Sunset Yellow FCF »)	—	—	—	29
	2	Orangé GGN	—	—	—	32
	3	Bixine	1387	1241	75120	109
Jaune	1	Jaune acide R	172	16	13015	23
	2	Jaune de résorcine (chrysoïne S)	186	148	14270	26
	3	Tartrazine	737	640	19140	64
	4	Jaune de quinoléine	918	801	47005	97
	5	Curcumine	1374	1238	75300	139
Vert	1	Chlorophylle et ses complexes cuivriques	1403	1249 a	—	110
Bleu	1	Bleu d'indanthrène RS	1228	1106	69800	104
	2	Carmin d'indigo (indigotine)	1309	1180	73015	105
Noir	1	Noir brillant BN	—	—	—	38

Direttore responsabile: Prof. Domenico Marotta

Reg. Stampa - Trib. di Roma n. 1534 del 14 luglio 1956