

BIO-MEDICAL RESEARCH
DOCUMENT DESCRIPTION FORM

Duplicate in all cards: →

63 68 69 76

1980

0003215

77 78

VC

year as-1961-

File number
[Right justify
[Numeric only]

Sub-Index
Code

Author(s), as Last Name FS (No Punctuation) and
coden for journal as JAMA preceded by one blank space

1	MALTONI, C	20	21	40	41	60	61	62
	CANCER RESEARCH		LEFEMINE, G		CILIBERTI, A		11	
	COTTE, G		CARRETTI, D				12	
							13	

Title of Report; end with space-hyphen-hyphen-space. Follow with Index Terms,
separated from each other with comma-space. Avoid other punctuation;
do not abbreviate.

1	2	61	62
		21	
	Vinyl Chloride Carcinogenicity Bioassays	22	
	(B1F Project) as an Experimental Model for Risk	23	
	Identification and Assessment in Environmental	24	
	and Occupational Carcinogenesis - LATARJET, PERLS		

Source (Journal, Vol., Number, Pages, Date)

1	2	61	62
	10th Meeting Chemical Cancer Unit	31	
	Paris November 1979	32	

Brief Summary

1	2	10	61	62
	SUMMARY:		61	
			62	
			63	
			64	

R&S 109137

12d 10Kelson

0000215

R&S 109138

Epidémiologie animale et épidémiologie humaine :

le cas du chlorure de vinyle monomère

10 Novembre 1979. Institut du Radium. Fondation Curie. Paris

XXe RÉUNION DU CLUB DE CANCÉROGÈNE CHIMIQUE
sous la présidence du Professeur Raymond LATARJET

Final report on VCM studies by Professor Cesare MALTONI



PUBLICATIONS ESSENTIELLES

1 12 / 04206202

**Épidémiologie animale et épidémiologie humaine :
le cas du chlorure de vinyle monomère**

R&S 109139



PUBLICATIONS ESSENTIELLES

Editeur

10, avenue de Messine
75008 PARIS

Epidémiologie animale et épidémiologie humaine : le cas du chlorure de vinyle monomère

Reunion du Club de Cancérogénèse Chimique tenue le 10 novembre 1979
Institut du Radium - Fondation Curie - Paris, sous la présidence du Professeur
Bernard LATARJET, avec la participation du Professeur Cesare MALTONI.

COMPTE-RENDU INTÉGRAL DES EXPOSÉS ET DÉBATS, AUGMENTÉ DE :

*Vinyl Chloride carcinogenicity bioassays (BT project) as an experimental model for
the identification and assessment in environmental and occupational carcinogene-
sis.*

*Final results of the effects of long-term exposure to a range of 14 doses by inhalation (from
0.000 to 1 ppm) and of 6 doses by ingestion (from 50 mg to 0.03 mg/kg b.w.), on Sprague-
Dawley rats,*

by Cesare Maltoni, Giuseppe Lefemine, Adriano Ciliberti, Giuliano Cotti and Donata
Barretti (Institute of Oncology and Tumour Center, Bologna, Italy).

SOMMAIRE

	Présentation de la journée	
	Pr Raymond LATARJET	7
	Historique du cas CVM	
	Dr Jean BERROD	9
	Epidémiologie animale	
	Etude de l'effet cancérigène du chlorure de vinyle (projet BT) présenté comme modèle pour l'identification du risque cancérigène et son évaluation dans l'environnement général et professionnel.	
	<i>Résultats définitifs des effets de l'exposition à long terme de rats Sprague-Dawley à 14 niveaux de doses par inhalation (de 30.000 à 1 ppm) et à 6 doses par ingestion (de 50 à 0,03 mg/kg).</i>	
	Pr Cesare MALTONI	11
	Vinyl chloride carcinogenicity bioassays (BT project) as an experimental model for risk identification and assessment in environmental and occupational carcinogenesis.	
	<i>Final results of the effects of long-term exposure to a range of 14 doses by inhalation (from 30,000 to 1 ppm) and of 6 doses by ingestion (from 50 mg to 0.03 mg/kg b.w.), on Sprague-Dawley rats.</i>	
	by Cesare MALTONI, Giuseppe LEFEMINE, Adriano CILIBERTI, Giuliano COTTI and Donata CARRETTI	15
	- Tables 1 to 108 (pages jaunes, yellow pages)	21
	Méthodologie du traitement des données de l'Etude du Professeur MALTONI	
	Dr Jean-Pierre TASSIGNON	113
	Epidémiologie humaine	
V	L'industrie du CVM et du PVC	
	M. Michel BONNEFOY	127
VI	Enquêtes européennes	
	Dr Pierre LAZARD	131
VII	Enquêtes - Solvay (Tavaux, France)	
	Dr Claude PIERRE	135
VIII	Enquête nationale française - Protocole	
	Pr Robert FLAMANT	139
IX	Discussion générale et conclusions	143

Présentation de la journée

par le Professeur Raymond LATARJET

La réunion que le Club de Cancérogénèse Chimique organise aujourd'hui témoigne de l'intérêt que nous portons tous aux problèmes de la pollution génotoxique, mutagène et éventuellement cancérigène. Elle fait suite à une première réunion consacrée au chlorure de vinyle, que nous avons organisée à l'Institut Curie en 1976.

L'un des grands obstacles à la solution des problèmes que pose cette pollution est que l'expérimentation avec les faibles doses administrées sur des temps très longs est impossible. Et si l'on veut utiliser l'expérimentation, il faut extrapoler avec tous les aléas que cela comporte. La manière la plus efficace de tourner cette difficulté, c'est le recours aux études épidémiologiques qui peuvent porter sur des groupes importants d'humains et nous dire parfois si tel type d'exposition, quantitativement défini, s'accompagne ou non d'un écart significatif vis-à-vis de l'incidence normale de telle ou telle lésion génétique ou somatique.

Avant de donner la parole au Dr BERROD, j'ai un certain nombre de remerciements à exprimer aux membres actifs et aux animateurs du Club de Cancérogénèse Chimique, société scientifique particulièrement dynamique bien qu'elle n'ait pas de finance, pas de cotisation, pas d'inscription, mais une liberté totale avec tout ce que cela comporte de flexibilité.

Je remercie M. Jean-Claude THOMAS et le Dr BERROD qui ont été des chevilles ouvrières particulièrement efficaces, je remercie le Professeur COUSSEMENT qui a mis l'amphithéâtre à notre disposition et mon ami le Professeur TRUHAUT, membre de l'Institut, de nous faire l'hommage de sa présence ; je remercie certains étrangers bien connus dans ce domaine, qui ont fait le déplacement malgré les difficultés de transport que nous connaissons actuellement, en particulier le Pr HOPKINS, venu de Londres, le Dr Robert FROIS de Louvain, le Docteur de BOER de Hollande et le Pr VIOLA qui vient de Rome et en qui je salue le père de toute cette longue histoire. Je donne la parole au Docteur BERROD.

Historique du cas CVM

Docteur Jean BERROD

— Pour le Président, Mesdames, Messieurs, je voudrais, à la 20ème réunion du Club de Cancérogénèse Chimique, faire un rapide survol historique de la pathologie de l'acro-ostéolyse due au chlorure de vinyle.

Le chlorure de vinyle ou monochloréthylène était connu depuis plus d'un siècle, depuis sa découverte par E. M. BAILEY en 1835. C'est un dérivé halogéné des hydrocarbures aliphatiques que l'essor de l'industrie des plastiques, après la 2ème guerre mondiale, a développé pour ses utilisations multiples. Le polychlorure de vinyle est obtenu à partir du monomère : le chlorure de vinyle, qui se polymérise très facilement. Le polychlorure de vinyle a une gamme de nombreuses utilisations ; il est probablement le plus utilisé dans le domaine des matières plastiques et, et ce, dans de nombreuses applications. Pour ne citer qu'un chiffre, l'industrie française à elle seule en produit 700.000 tonnes par an.

La polymérisation du chlorure de vinyle se fait par la réaction de molécules de monomère. La chaîne macromoléculaire s'allonge, presque à volonté, en processus contrôlé, ce qui veut dire que, dans l'hygiène industrielle, elle a à intervenir beaucoup moins aujourd'hui que par le passé ; mais il intervient tout de même et, par conséquent, cela nécessite des mesures de prévention extrêmement importantes. Cette polymérisation, pour donner différentes qualités à la matière de base : la résine, doit s'accompagner d'additifs multiples, en particulier de plastifiants qui assurent la souplesse, ou de stabilisants qui évitent la dégradation.

On ne savait-on des propriétés toxicologiques du chlorure de vinyle monomère ? On en connaissait les effets narcotiques en raison d'une liposolubilité importante et d'une odeur également notable ; on avait connaissance de quelques cas de coma par inhalation massive et on savait surtout que c'était un produit inflammable et explosif dans un mélange avec des quantités d'air variant entre 4 et 20 % en volume. Par conséquent, l'industrie connaissait certaines caractéristiques, mais c'était tout jusqu'en 1963, année où l'on a observé pour la première fois chez certains ouvriers, en ateliers de polymérisation, des troubles osseux très particuliers avec bandes d'ostéolyse sur les phalanges unguéales de plusieurs doigts des mains, d'où le nom d'acro-ostéolyse qui a été donné à ce syndrome ; ils s'accompagnaient ou non de phénomènes circulatoires à type d'asphyxie des extrémités, comme dans la maladie de Raynaud.

Cette pathologie a fait l'objet, en 1969, de trois publications au Congrès International de Médecine du Travail de Tokyo et c'est là que j'ai eu l'occasion de rencontrer le Professeur VIOLA, ici présent, auteur d'une des premières communications sur l'acro-ostéolyse.

Un an après, on ne savait toujours pas si c'était le chlorure de vinyle monomère ou l'un des ingrédients qui était en cause. On savait que les troubles touchaient les gens qui manipulaient le plus le produit, et qui allaient dans les auto-chambres gratter leurs parois pour enlever les croûtes résiduel-

les en fin d'opération, et par conséquent, pouvaient présenter ces troubles des doigts. Mais ce qu'on savait aussi, c'est que certains avaient des troubles osseux importants sans aucune lésion cutanée, et il semblait alors difficile d'admettre qu'il n'y ait qu'une cause uniquement locale. On s'orientait donc vers une maladie de système.

Je suis allé voir le Professeur VIOLA en Italie au sujet de ces problèmes d'acro-ostéolyse et il m'a fait part confidentiellement, avec beaucoup de gentillesse confraternelle, de son inquiétude : car, en poursuivant l'expérimentation animale pour voir les désordres osseux, il avait trouvé des lésions tumorales extrêmement importantes avec des localisations diverses. Ceci l'a d'ailleurs amené très peu de temps après, en 1970, à faire une communication au Congrès de Carcinologie tenu à Houston, communication qui a eu un très grand retentissement.

Devant ce problème, les industries françaises et européennes ont réagi. L'industrie italienne a confié à ce moment-là au Professeur MALTONI, aujourd'hui parmi nous, à l'Institut d'Oncologie de Bologne, une expérimentation animale chronique entreprise dans des conditions extrêmement rigoureuses. Il en sera question tout à l'heure par l'auteur lui-même et c'est je crois à ce jour, en matière de cancérogénèse chimique, la plus grande expérimentation animale qui ait certainement été entreprise dans le monde.

La Société française Pechiney-Saint-Gobain, la Société belge Solvay, anglaise ICI, ont décidé de s'associer à la Montedison italienne pour participer à cette expérimentation entreprise par le Professeur MALTONI, qui a commencé en 1971 pour se terminer, comme il vous le dira, en 1977. Celle-ci a confirmé les premières données du Professeur VIOLA. On était alors en droit d'espérer que, s'agissant d'un cancérogène animalier, on n'aurait peut-être pas la désagréable surprise de trouver que c'était aussi un cancérogène humain. Hélas, à la suite des expérimentations du Professeur MALTONI, les Etats-Unis qui savaient ce qu'il en était au point de vue animalier, avec la rigueur qu'on leur connaît et surtout la relative facilité qu'ils avaient puisqu'ils possédaient des registres du cancer, ont commencé une étude épidémiologique qui a abouti à la découverte de cas tumoraux humains à type d'angiosarcomes hépatiques.

Nous étions donc devant un cancérogène animalier et humain. Au monde industriel et de l'hygiène du travail se posait un problème difficile, dans un climat émotionnel et bien entendu comme toujours assez politisé.

Alors, que s'est-il passé ? Après des premières mesures prises en 1973, c'est en 1974, à l'annonce de cette épidémiologie humaine, qu'on a commencé à créer des commissions analytiques, techniques et médicales. Les méthodes d'analyse du début, par explosimètre, ont été rapidement remplacées par d'autres bien plus sophistiquées de dosage atmosphérique par chromatographie en phase gazeuse. Ensuite, on a établi dans les ateliers des mesures d'ambiance extrêmement précises qui aboutissent aujourd'hui à une chromatographie industrielle automatique. Il y a dans

R&S 109143

les ateliers une dizaine de points où des sondes donnent des mesures toutes les deux minutes ; ainsi, chaque point est analysé à peu près toutes les vingt minutes ce qui fait un total de l'ordre de plus de 700 analyses par jour, nécessitant un ordinateur pour le traitement des données. Ceci aboutit chaque jour, pour un poste de 8 heures, à connaître l'ambiance moyenne, ce qui est extrêmement important. J'ajoute qu'il y a un système d'alarme préréglé pour avvertir le personnel quand on dépasse une dose déterminée. Le personnel est donc parfaitement au courant du suivi qu'il a, correspondant à l'ambiance de l'atelier. J'ajoute aussi qu'il y a, précisément en cas d'alarme, des appareils d'analyse portatifs que l'on place aux endroits litigieux et qui par conséquent, à ce moment-là, permettent une intervention en prenant les précautions individuelles classiques en pareil cas comme, par exemple, le port de masques à adduction d'air.

Différentes mesures de prévention ont été prises par la sous-commission technique qui, conjointement, a suivi l'évolution des moyens de mesure, avec une vérification bien plus poussée de l'étanchéité des cuves, une diminution du temps d'ouverture des appareils et surtout la mise en œuvre, en 1974, d'un décroûtage hydraulique prolongé grâce auquel on a pu minimiser l'intervention de l'homme d'entretien ; de plus, un dégazage prolongé fait que les doses trouvées aujourd'hui sont vraiment insignifiantes. En même temps, se faisait l'éducation du personnel ; on a responsabilisé la maîtrise, cheville ouvrière dans une entreprise, comme on le sait.

Quant au problème médical, une commission des médecins français du chlorure de vinyle a essayé de prendre le problème en main. Nous savons tous la limite et la grande difficulté que l'on a à trouver des paramètres de surveillance biologique précoce cancérologique : nous n'en avons pratiquement pas encore aujourd'hui de valable ; mais nous avons tout de même suivi l'évolution de la science et établi un protocole de surveillance, en particulier par échotomographie hépatique. Par ailleurs, des études épidémiologiques ont été entreprises : l'une, rétrospective, pour retrouver le passé des individus, ce qui fut très difficile, et l'autre, prospective, que nous démarrons pour savoir, à partir de maintenant, ce qui se passera ultérieurement.

Nous avons tenu de multiples réunions avec le personnel, en particulier lors de celles des comités d'hygiène et de sécurité, expliquant ce qui se passait et nous avons maintenant dit au personnel que l'on pouvait, avec toute la prudence qui convient en pareil cas, être relativement optimiste pour l'avenir et penser que la pathologie devant

laquelle nous sommes actuellement, et que nous risquons hélas encore de trouver puisqu'elle se rapporte au passé, s'atténuer et, nous l'espérons, disparaître dans un proche avenir.

Voilà, très rapidement, l'histoire du chlorure de vinyle. En conclusion, je voudrais dire simplement ceci : ce fut un problème exemplaire. Exemplaire devant une toxicité inconnue pour un produit de grande diffusion, il a mobilisé tout le monde scientifique, médical, industriel et même politique. Tous les biologistes, les épidémiologistes, les anatomo-pathologistes et les toxicologistes se sont concertés à ce sujet. Tous les médecins concernés, confrères français et européens, se sont réunis et leurs discussions ont été assez fructueuses. Les industriels ont été solidaires ; après les quatre sociétés industrielles associées aux travaux du Professeur Maltoni, j'ai eu des contacts multiples avec d'autres sociétés européennes et mondiales, et ceci malgré des intérêts matériels concurrents.

Monsieur le Professeur TRUHAUT, mon cher Maître, permettez-moi de rappeler à propos de l'industrie qu'un jour de l'été 1975, alors que nous rédigeons une note destinée aux Cahiers documentaires de l'INRS, vous m'avez dit : « il faut être sévère et il faut donner à l'industrie des normes qui seront peut-être contraignantes pour elle, mais nous ne pouvons pas faire autrement, compte tenu de ce que nous savons » ; j'acquiesçais parfaitement à ce propos bien sûr, tout en étant quelque peu inquiet de les rapporter à la direction générale des polymères de ma Société mais, devant des faits aussi graves, elle s'est montrée parfaitement d'accord, sachant d'ailleurs déjà les mesures que l'on avait commencé à prendre.

Du point de vue politique enfin, ce problème du chlorure de vinyle a permis d'instaurer un dialogue avec les Pouvoirs Publics, avec le monde syndical tenu au courant et qui s'est rendu compte que les seules notions de profit n'étaient pas de mise en regard de la protection et de la santé des ouvriers et des travailleurs.

Je pense, en conclusion, que les efforts conjugués de tout le monde pour ce problème du chlorure de vinyle ont été, sont, et resteront encore un modèle pour différentes études de corps chimiques que nous manipulons actuellement dans le monde industriel où nous vivons.

Je vous remercie de votre attention.

Le Pr LATARJET donne la parole au Pr MALTONI.

R&S 109144

Etude de l'effet cancérogène du chlorure de vinyle (Projet BT) présenté comme modèle pour l'identification du risque cancérogène et son évaluation dans l'environnement général et professionnel.

Résultats définitifs des effets de l'exposition à long terme de rats Sprague-Dawley à 14 niveaux de doses par inhalation (de 30.000 à 1 ppm) et à 6 doses par ingestion (de 50 à 0,03 mg/kg).

Professeur Cesare MALTONI

REMARQUES GÉNÉRALES

Introduction

En premier lieu, nous voudrions remercier le Pr Daudel et le Dr Catarjet de leur aimable invitation à présenter ce rapport à jour de nos études du chlorure de vinyle (CVM). Nous aimerions également exprimer notre plaisir de nous retrouver à nouveau à l'Institut Curie.

Il y a quelques années, nous avons déjà présenté ici des résultats préliminaires de notre projet d'étude sur les effets à long terme du CVM. Ce projet a été réalisé dans notre laboratoire de Cancérogénèse expérimentale de Bentivoglio (BT) près de Bologne. Ce projet a été conjointement financé par quatre sociétés européennes [Montedison (Italie), Rhône-Poulenc (France), ICI (Grande Bretagne), Solvay (Belgique)] et le Centre des Tumeurs de Bologne (Italie). Il rassemble 17 études différentes, conduites de façon séquentielle entre 1971 et 1975. L'ensemble du projet a duré près de 7 ans. Historiquement, les résultats initiaux des premières expérimentations ont ouvert les débuts d'une nouvelle approche du problème de la cancérogénèse professionnelle ou liée à l'environnement, en ce sens qu'ils ont montré de façon évidente la valeur des expérimentations animales dans l'identification et l'évaluation du risque cancérogène chez l'homme.

La présente communication va porter sur les résultats définitifs des 7 expériences de base du projet BT qui ont été réalisées dans le but d'étudier les effets à long terme d'un traitement par le monomère à différents niveaux de dose. Le produit a été administré par inhalation dans 5 études et par ingestion dans les 2 autres.

Ceci constitue la première présentation officielle d'une partie des résultats définitifs de l'aboutissement de nombreuses années consacrées à cette étude.

Et, ce qui est encore plus important, nous sommes conscients de l'influence que les résultats, qui seront présentés ici, pourra avoir dans le choix des stratégies pour la maîtrise des effets du CVM et pour la définition des mesures de prévention les mieux adaptées.

De plus, cette réunion nous offre ici l'occasion de présenter le projet d'étude de la carcinogénèse du CVM, comme un modèle expérimental, non seulement pour l'identification d'un agent oncogène dans l'environnement général ou professionnel, mais encore pour l'évaluation du niveau de risque qu'il représente en fonction des doses et par rapport à d'autres produits. Ce second objectif revenant, d'après nous, pour l'avenir à la communauté scientifique qui se trouve impliquée dans la cancérogénèse dans l'environnement général ou professionnel.

2) Stratégie d'identification et d'évaluation du risque dans l'environnement général ou professionnel

C'est un fait connu que l'induction de processus cancéreux chez l'homme dépend largement de l'exposition à des

agents carcinogènes qui peuvent se trouver dans l'environnement général ou professionnel.

C'est un fait également connu que certains de ces agents sont naturels, et d'autres synthétisés par l'homme. Le nombre de ces derniers peut augmenter dans l'environnement humain, car le développement de la chimie de synthèse amène la fabrication de nouveaux produits.

On accepte généralement l'idée que la meilleure arme pour maîtriser le cancer, c'est la surveillance du potentiel carcinogène de l'environnement.

Pour réaliser une telle stratégie, il faut commencer par dépister le risque carcinogène, et ensuite protéger l'humanité.

On peut remarquer de façon générale que la stratégie scientifique, pour dépister le risque industriel, est différente selon qu'il s'agit d'agents déjà largement répandus dans l'environnement, ou de produits nouvellement synthétisés qui, présents en laboratoire, ne sont pas encore ni fabriqués en quantité, ni largement diffusés.

On admet habituellement pour ces derniers qu'un diagnostic précoce d'un effet carcinogène suffit pour en décourager la production si l'homme devait y être exposé.

Pour des agents déjà répandus, les mesures de protection - quelque soit leur nature (actes, réglementations, perfectionnements technologiques, etc...) - résultent non seulement de l'identification du carcinogène, mais aussi d'autres facteurs de nature socio-économique et politique. Il en résultera en définitive des appréciations quantitatives du risque, du bénéfice et des possibilités de mesures techniques de prévention ainsi que de leur faisabilité. Le rôle essentiel de la communauté scientifique sera, dans ce cas, d'apporter à tous ceux qui sont ainsi concernés, toutes les données susceptibles de contribuer à caractériser ce risque en termes quantitatifs et qualitatifs. On peut mettre en parallèle le degré de responsabilité de cette tâche et le niveau de l'impact socio-économique de l'agent étudié. Par conséquent, l'approche scientifique - à la fois expérimentale et épidémiologique - devra se porter au plus haut niveau de sophistication et de précision.

Le protocole d'identification et d'évaluation du risque carcinogène d'un agent tel qu'on peut se le représenter aujourd'hui, en termes à la fois théoriques et pratiques, comporte une séquence d'étapes au cours desquelles on peut apprécier de façon convenable le risque pour l'homme (T.1)*.

Dans un premier temps, on prend en considération toute donnée biologique susceptible d'indiquer un effet mutagène in vitro ou simplement prolifératif in vivo. Ensuite, sur un modèle animal, on recherche tous les faits néoplasiques, quel qu'en soit le type et quel que soit le système expérimental. Puis on tente, chez l'animal, de se rapprocher des conditions d'exposition auxquelles l'homme est soumis, sans tenir compte du type de réponse néoplasique, mais avec une attention toute particulière si la

* Les tableaux auxquels il est fait référence dans cet exposé, se trouvent en pages 21 à 112 (feuilles de couleur).

- réponse se vérifie comme étant de la même nature que celle qu'on peut éventuellement trouver chez l'homme. On passe par différents niveaux de doses dans le système expérimental. On évalue le risque chez l'animal et parallèlement on recueille chez l'homme les données épidémiologiques. On évalue, dans la population exposée, le niveau et la durée d'exposition. On tente d'établir des équivalences qualitatives et quantitatives animal-homme, en cherchant à améliorer le système animalier pour avoir la meilleure équivalence. L'unique façon de pouvoir extrapoler consiste à explorer au niveau expérimental et au niveau humain avec la même méthodologie et la même rigueur, avec des références précises quant au niveau d'exposition, à la dimension de la population exposée, et à toute pathologie qu'on peut y trouver.

3) L'effet carcinogène du CVM : une étape clé dans l'étude de la cancérogénèse dans l'environnement général et professionnel. Données historiques et contributions.

L'histoire de la carcinogénicité du CVM (T.2) n'est pas seulement importante pour le produit lui-même (sa production, sa diffusion, l'usage qu'on en fait) et pour le programme de prévention qui en découle, mais d'après nous, elle l'est encore plus pour ce qu'elle a apporté sur le plan méthodologique et scientifique à l'étude du problème général de la cancérogénèse dans l'environnement général et professionnel, et plus particulièrement industriel.

La découverte de l'effet carcinogène du CVM a eu pour conséquence directe de susciter le plus grand effort jamais accompli, pour maîtriser l'exposition à un carcinogène industriel sur le lieu de travail.

D'ailleurs, à la suite de cela, nous avons tous pu voir le changement radical et soudain de l'orientation des responsables de la Santé Publique au niveau de la surveillance de la cancérogénèse dans l'environnement général et professionnel et combien de travaux, d'efforts et de réglementations ont suivi dans ce domaine.

Toutefois, dans une perspective plus large, l'aboutissement principal de l'étude de la carcinogénicité du CVM, c'est d'avoir apporté des informations essentielles pour l'établissement des protocoles scientifiques, et des méthodologies d'identification et d'évaluation des risques (T.3) ainsi que d'établir des bases aux développements et aux orientations scientifiques à venir (T.4).

II. PROJET BT : LE PROTOCOLE

1) Planification et facteurs expérimentaux

Les expérimentations avaient été planifiées pour étudier les effets d'une administration de CVM par différentes voies, à différentes concentrations, pendant des durées variables, en traitement continu ou discontinu et sur des animaux de différentes espèces, souches, sexes et âges.

Le produit provenait toujours de la même source. Il contenait un très faible taux d'impuretés (T.5).

Il a été administré par 4 voies différentes (T.6). Par inhalation, 14 concentrations ont été étudiées, dont plusieurs selon des schémas de traitement différents (T.7).

La voie par ingestion a fait l'objet d'études avec 6 concentrations et la voie intra-péritonéale a été étudiée avec 4 doses (T.8).

Quatre types d'animaux ont été utilisés (T.9).

Les animaux (mis à part le hamster) étaient issus de lignées d'animaux utilisées depuis des années de façon routinière dans notre laboratoire. Il faut remarquer à ce propos que, quelque soit l'usage qu'on en fait, tous les animaux de

notre colonie subissent des examens périodiques et autopsie complète nous donnant le maximum d'informations sur leur pathologie.

Dans le projet CVM, comme dans toutes les études prolongées, les animaux étaient gardés en vie jusqu'à leur mort spontanée. Aucun animal, quelle que soit l'expérimentation, n'est sacrifié. Du point de vue méthodologique, l'échelon des animaux reste toujours le même. Tout cela nous permet d'avoir des données assez précises sur l'incidence des tumeurs dans la pathologie générale (« le tumogramme base »), et, sur une période de 12 années d'activité expérimentale, de faire n'importe quelle confrontation entre les animaux et de noter aussi les changements possibles dans la colonie elle-même, dans son évolution biologique.

Les tableaux 10 à 16 donnent les schémas des expérimentations.

2) Conduite de l'étude

Pour l'expérimentation sur le CVM, comme pour toutes les études prolongées réalisées dans notre Laboratoire nous avons suivi la même procédure hautement standardisée et contrôlée. Nous voulons tout particulièrement souligner dans notre procédure standard de laboratoire, les points suivants :

A) Produit : Chaque approvisionnement du produit utilisé a été examiné dans le but de vérifier s'il répondait aux standards requis.

B) Concentration : Les concentrations, en particulier lorsque le produit était administré par inhalation, étaient contrôlées de façon continue par chromatographie en phase gazeuse.

C) Modalités de traitement : Le traitement était toujours administré par la même personne. C'est particulièrement important pour le gavage car les animaux s'habituent au même opérateur.

D) Contrôle des animaux : La surveillance de l'état général des animaux était effectuée au moins 3 fois par jour. Tous les 14 jours, les animaux étaient soumis à un examen visant à dépister tout changement macroscopique.

E) Poids des animaux : Les animaux étaient pesés tous les 14 jours pendant la durée du traitement et toutes les 8 semaines après la fin du traitement.

F) Autopsie : Chaque animal a fait l'objet d'une autopsie complète. Toutes les différentes parties du corps étaient explorées y compris le système nerveux central. Les échantillons pour les coupes histologiques comprenaient le cerveau, les glandes de Zymbal, la langue, les poumons, le foie, les reins, les surrénales, la rate, le pancréas, l'estomac, les intestins, la vessie, l'utérus, les gonades et tout autre organe porteur de lésions pathologiques.

G) Histologie : Les échantillons étaient prélevés de façon standardisée. Les coupes étaient habituellement colorées à l'hématoxyline-éosine et, si nécessaire, par des techniques spéciales.

H) Examen histologique : Toutes les coupes étaient examinées par un jeune anatomo-pathologiste et ensuite revues par un pathologiste confirmé. Tous les anatomo-pathologistes utilisaient la même classification des lésions.

3) Classification des données

Toutes les observations microscopiques et macroscopiques étaient classées et codées selon le code de notre laboratoire (T.17). A la fin, chaque animal a fait l'objet d'une carte individuelle sur laquelle étaient notées toutes les données concernant les facteurs expérimentaux, la surveillance des poids à 6, 12, 18 et 24 mois, et toute lésion microscopique

macroscopique. Le tableau 18 nous en donne un exemple.

2) Présentation des données pathologiques

Les résultats de l'expérimentation du CVM, aussi bien ceux de toute autre expérimentation réalisée dans le laboratoire, sont toujours présentés avec les mêmes modalités et dans la même séquence.

Cette présentation a été rendue possible par la connaissance de la pathologie de base de l'animal utilisé qui permet d'estimer approximativement les lésions possibles.

Cette procédure permet de comparer rapidement les résultats des différentes expérimentations du même projet ou les résultats des projets étudiant différents produits.

3) Interprétation des données

Les données ont été soumises à l'analyse statistique. Cette analyse statistique est capable de nous donner des résultats extrêmement importants pour l'interprétation et la validation des résultats dans les études.

Il faut dire que les tumeurs en relation avec le traitement au chlorure de vinyle sont surtout des tumeurs très rares et qui, pour apparaître, nécessitent de grands nombres d'animaux (nos groupes varient de 60 à 300 animaux par niveau de dose). Bien que l'analyse statistique soit un instrument de la plus haute importance pour l'interprétation de la signification des résultats à long terme *in vivo*, il faut remarquer qu'il peut y avoir de petites différences entre le groupe exposé et le groupe témoin qui ne sont pas un niveau statistiquement significatif. Cependant, peuvent avoir une signification du point de vue biologique (en particulier dans le cas de tumeurs rares dans les colonies de l'animal donné).

C'est pour cette raison que les résultats les plus importants doivent être commentés à la fois à la lumière de l'analyse statistique, et selon une approche biologique.

Le protocole méthodologique adopté répond aux critères recommandés par la récente des « Bonnes Pratiques de Laboratoire ».

L'application à tous les différents projets réalisés dans le laboratoire au cours des 10 dernières années nous a permis d'obtenir un ensemble de résultats qui peut constituer une base en vue de l'évaluation d'un risque à partir de données expérimentales.

1. PROJET BT : RÉSULTATS

1.1 Résultats déjà acquis

Les résultats déjà acquis (Maltoni 1977) peuvent être résumés de la façon suivante :

- a) Le CVM, lorsqu'il est administré par inhalation, ingestion ou, éventuellement, injection, induit des tumeurs de différents types, en des sites variables.
 - b) Des tumeurs liées au CVM ont été retrouvées chez tous les types d'animaux étudiés.
 - c) Le type de réponse tumorale varie en fonction de l'espèce, de la souche et du sexe des animaux utilisés. Pour certaines de ces tumeurs, la corrélation avec le CVM a été établie, pour d'autres, cette preuve définitive n'est pas établie (T.19).
 - d) L'intensité de la réponse tumorale est fonction de l'âge : elle est plus nette chez l'animal nouveau-né.
 - e) On a pu observer des relations franches dose-réponse.
- Le schéma du traitement est un facteur très important.

Lorsqu'on réduit la durée du traitement, on observe une nette diminution de l'incidence tumorale.

2) Résultats définitifs des 7 expériences de base

Les 7 expériences ont été achevées en 1977. Les deux dernières années ont été consacrées à l'examen de tout le matériel histologique (qui comptait près de 100.000 coupes), à la préparation de cartes individuelles pour chaque animal étudié, à la mise sur ordinateur et à l'analyse statistique des données.

Les résultats biologiques sont donnés dans les tableaux 20 à 103.

Le modèle de présentation étant toujours le même dans nos expériences. Nous avons d'abord calculé la distribution des lésions régressives. Puis, pour chaque animal, nous avons étudié la distribution des modifications inflammatoires (abcès céphaliques, méningites, broncho-pneumonies, pleurites, etc...). On a considéré aussi la fréquence des hyperplasies et des adénomes hypophysaires. Mais, à ces niveaux, nous n'avons pas noté de grands changements.

Nous présentons ensuite les données cancérologiques : après les tumeurs les plus fréquentes, nous donnons la distribution des tumeurs plus rares, puis nous analysons les différents types de tumeurs mammaires (en les divisant par type et par malignité), ainsi que les tumeurs vasculaires extra-hépatiques, etc... Nous procédons encore à l'analyse, non seulement des tumeurs, mais aussi des lésions pré-tumorales comme la prolifération angioblastique au niveau du foie avec les différents degrés de prolifération (moyenne, forte, avec dysplasie) et l'hyperplasie et dysplasie du parenchyme hépatique avant de passer aux tumeurs hépatomes.

Le tableau 104 résume l'incidence et le temps de latence de l'angiosarcome du foie en fonction de la voie d'administration et de la dose.

Les lésions néoplasiques dont on doit, à notre avis, considérer la relation avec le CVM, sont répertoriées sur le tableau 105.

Elles sont identifiées sur la base d'un seul ou de plusieurs des paramètres suivants :

- a. Incidence nettement accrue.
- b. Survenue rare, ou exceptionnelle, dans la colonie de l'animal choisi.
- c. Corrélation nette avec le CVM dans les autres expérimentations du projet.
- d. Relation dose-effet.
- e. Association de lésions pré-cancéreuses.

L'attention doit non seulement se porter sur les tumeurs prises isolément, mais aussi sur leurs associations.

Les données suivantes ont été analysées statistiquement par rapport au traitement pour chaque groupe d'exposition et pour chaque sexe :

- a. Taux de survie.
- b. Poids à 6 mois d'intervalle.
- c. Nombre de rats porteurs de tumeurs.
- d. Incidence des différentes tumeurs bénignes et malignes.

A) Taux de survie

Le CVM a un effet net de raccourcissement de la vie qui est lié à la dose. Une analyse préliminaire, effectuée sur l'expérimentation BT 1 montrait que le raccourcissement de la vie était indépendant de la fréquence accrue des tumeurs. Ceci suggère l'existence d'une toxicité systémique et d'une possible corrélation entre toxicité et cancérogénèse.

B) Poids

Aucun effet n'a été observé si ce n'est à la dose de 30.000 ppm par inhalation, où il y avait une diminution de la prise de poids.

C) Lésions autres que cancéreuses

L'incidence des lésions inflammatoires, ou histopathologiques régressives, ne semble pas, en général, dépendre du traitement par le CVM. Ca n'est que dans les expérimentations BT9 et BT15 qu'il semble y avoir, au niveau du foie, une augmentation des lésions régressives liée à la dose. Il ne semble pas y avoir de relation avec d'autres modifications, telles que des hyperplasies de l'épithélium respiratoire ou l'hyperplasie adénomateuse de l'hypophyse.

D) Tumeurs

L'analyse statistique utilisant le test de probabilité de Fisher ($p \leq 0,05$) donne les résultats suivants :

- 6 des 8 tumeurs considérées apparaissent en excès significatif, au moins à un niveau de dose et au moins dans un sexe (T.106).
- Le nombre total d'animaux porteurs de cancers par groupe est en excès aux doses indiquées au tableau 107.
- On n'a pas observé d'augmentation du nombre de rats porteurs de tumeurs bénignes.

La relation entre l'angiosarcome du foie, le carcinome des glandes de Zymbal, le néphroblastome, le neuroblastome et le papillome du pré-estomac, et le CVM, est montré par l'analyse des correspondances.

Le test de probabilité exacte de Fisher avec son taux de confiance de 95 % n'est pas assez «sensible» pour les relations ci-dessus dans nos conditions expérimentales.

Du point de vue biologique, d'après nous, il faut souligner les résultats suivants, bien qu'ils n'aient pas de signification statistique d'après les tests utilisés.

Angiosarcomes extra-hépatiques

De localisation variable, ces tumeurs s'observent avec une incidence très faible chez les rats Sprague-Dawley de notre colonie. Les résultats de l'expérience BT1 et plus particulièrement BT9, suggèrent toutefois fortement une relation entre ces tumeurs et l'exposition au CVM. Cette relation est confirmée par l'incidence accrue de tumeurs vasculaires extra-hépatiques chez les souris traitées au CVM (BT 4).

Hépatomes

Quelques cas d'hépatomes ont été observés dans les groupes traités, en particulier BT1. Cette tumeur est exceptionnelle dans notre colonie. Elle n'a jamais été observée dans les groupes contrôles des 7 expérimentations. Cette relation est confirmée par le fait qu'on a observé une forte incidence d'hépatomes chez le rat Sprague-Dawley après une forte exposition néonatale pendant un temps très court (BT14).

Pour les tumeurs qui suivent, et compte tenu de leur rareté ou de leur absence, dans les colonies choisies, l'attention doit être attirée sur leur incidence même à des doses inférieures à celles qui donnent des résultats statistiquement significatifs dans les tests employés.

Carcinomes de la glande de Zymbal

Un excès de tumeurs a été observé jusqu'à 50 et même 25 ppm.

Angiosarcomes du foie

Cette tumeur est extrêmement rare dans les colonies utilisées (4 cas sur plusieurs milliers d'animaux non traités). C'est pourquoi l'incidence de ces tumeurs est importante, même à des doses statistiquement non significatives, en particulier inférieures à 50 ppm (5 angiosarcomes du foie sur 120 animaux à 25 ppm, 1 angiosarcome pour 120 animaux à 10 ppm), à 1 mg/kg de poids corporel (3 angiosarcomes sur 150 animaux) et à 0,3 mg/kg de poids corporel (1 angiosarcome pour 150 animaux).

Néphroblastomes

La survenue de quelques-unes de ces tumeurs, après inhalation de concentrations inférieures à 100 ppm et après ingestion de 50 et 16,65 mg/kg de poids corporel, n'est pas le fait du hasard, d'après notre opinion, étant donnée l'extrême rareté de ces tumeurs chez le rat.

Neuroblastomes

De telles tumeurs n'avaient encore jamais été observées par nous sur des rats Sprague-Dawley que nous utilisons dans notre laboratoire comme témoins ou dans d'autres expérimentations. C'est la raison pour laquelle nous établissons un lien entre leur apparition et le traitement, même à des doses inférieures à 10.000 ppm, comme 6.000 et 2.500 ppm.

Pour autant que l'on prenne en compte l'ensemble des tumeurs malignes, l'excès chez l'animal traité doit être rapporté au nombre total de tumeurs malignes par groupe. Une telle approche montre une corrélation avec l'exposition au CVM, même aux plus faibles doses.

La signification en termes oncologiques de ces résultats aux plus faibles doses est mieux établie en considérant l'ensemble des tumeurs reconnues dépendant du CVM plutôt que ces tumeurs prises séparément (T.108).

Aux doses inférieures à 10 ppm et 0,3 mg/kg de poids corporel on n'a observé ni apparition, ni augmentation de tumeurs spécifiquement dépendantes du CVM.

IV. CONCLUSIONS

L'expérimentation in vivo est un instrument important pour l'identification et l'évaluation du risque. Toutefois, il est difficile d'obtenir des données expérimentales adéquates et leur interprétation reste délicate. De plus, il y a encore beaucoup à faire dans ce domaine, en particulier pour la recherche de modèles animaux permettant au mieux l'extrapolation à l'homme.

L'extrapolation des données à l'homme reste, en fait, l'objectif final. Ce qui ne peut être obtenu au mieux qu'à l'aide des modèles disponibles pour lesquels la comparaison des données animales et humaines est possible.

Pour en revenir au CVM, des études épidémiologiques sur des groupes professionnellement exposés ont été faites et se poursuivent dans différentes parties du monde, en particulier en Europe de l'Ouest et aux USA, par référence à la pathologie générale et néoplasique.

Ces données sont importantes pour obtenir des indications sur les effets du CVM chez l'homme et établir un parallèle entre la pathologie animale et humaine. De plus, si ces études épidémiologiques apportent des données précises sur l'ensemble du groupe considéré, sur le taux et les durées d'exposition (afin de définir des groupes homogènes), et rassemblent toutes les données disponibles sur la pathologie, on aura alors l'occasion exceptionnelle de pouvoir comparer les données animales et cliniques en termes qualitatifs et quantitatifs, et ceci aidera à trouver une réponse possible au problème de l'extrapolation de l'animal à l'homme.

uti-
tés).
nte,
en
foie
ani
sar-
orel

rés
rés
pas
lée

es
ns
x-
s-
ss
n.
ss
o-
s.
i-

s
t
-

Vinyl chloride carcinogenicity bioassays (project) as an experimental model for risk identification and assessment in environmental and occupational carcinogenesis

Final results of the effects of long-term exposure to a range of 14 doses
by inhalation (from 30,000 to 1 ppm) and of 6 doses by ingestion
(from 50 mg to 0.03 mg/kg b.w.), on Sprague-Dawley rats (1).

**MARE MALTONI, GIUSEPPE LEFEMINE, ADRIANO CILIBERTI, GIULIANO COTTI
and DONATA CARRETTI**

(Institute of Oncology and Tumour Center, Bologna, Italy)

R&S 109149

(1) This report was presented on November 10, 1979, at the meeting of «Le Club de Cancérogénèse Chimique», at the Institut Curie, Paris (France).

Part I : GENERAL REMARKS

1) Introduction

First of all we wish to thank Professor DAUDEL and Professor LANTARJET for the kind invitation to present an up-to-date report of our studies on Vinyl Chloride (VC) and to express our pleasure to be once again at the Institut

... ago, we already presented here an up-dating report on the results of our experimental project on the effects of VC.

... was carried out in our Laboratory of Experimental Carcinogenesis in Bentivoglio (BT), near Bologna. It encompasses 17 different experiments, started in 1971 to 1975, and lasted nearly seven years. The early results of the first experiments represent a new approach to the problem of environmental and occupational carcinogenesis as they clearly show the value of experimental bioassays in identifying the carcinogenic risk for humans.

... report deals with the final data of the seven experiments of the BT project, which were planned to study the effects of long-term treatment with the mono-chlorinated dose levels, both when given by inhalation (two experiments) and ingestion (two experiments).

... first official presentation of part of the final results of many years of work devoted to a study.

... what is obviously more important, we are concerned with the meaning of the data presented here in decision-making strategies for the control of the effects of VC and in the most proper measures of prevention.

... on this occasion provides the opportunity of presenting the VC carcinogenicity project as an experimental project not only for identifying an environmental and occupational oncogenic agent, but also for assessing the carcinogenic risk it represents in relation to doses and in comparison with other agents. The latter goal is, in our view, the main task of the scientific community involved in environmental and occupational carcinogenesis.

2) Strategy for identification and assessment of environmental and occupational risk

... is known that the onset of cancer in humans largely depends on exposure to environmental and occupational carcinogenic agents.

... is also known that part of these agents are natural and part man-made. The latter may increase in the human environment in number, since the growing progress in synthetic chemistry may lead to the production of new ones.

... is accepted that the major tool in cancer control is the control of environmental cancerogenic potential.

... To carry out this strategy the first step is to detect the carcinogenic risks and then to protect mankind.

... In general terms, the scientific strategy for detecting industrial risks is different for newly synthesized compounds which, while available in laboratories, are not yet produced and diffused on a large scale, and for agents already widespread in the environment.

... Usually for the former early indication of carcinogenicity is enough to discourage their production, if such production may lead to human exposure.

The measures of protection for already diffused agents, whatever their nature (acts, rules, technological improvements, etc...), are the result, not only of the identification of the carcinogens, but also of other factors of a socio-economic and political nature. The final outcome will be the product of the value of risk, benefit, and the possibility and feasibility of measures of technical prevention. The major task of the scientific community in this case will be to provide the bodies involved with all the data which may contribute to the characterization of risk in qualitative and quantitative terms. The responsibility for this task parallels the level of socio-economic impact of the agents studied. Consequently, the scientific approach -both experimental and epidemiological- should grow in level of sophistication and accuracy.

The protocol for characterizing the carcinogenic risk of an agent as it may be visualized nowadays, both in theoretical and feasible terms, relies upon a sequence of different steps through which risk assessment for humans could suitably be reached (Table 1).

3) VC carcinogenicity as a milestone in environmental and occupational carcinogenesis : its history and contributions

The history of VC carcinogenicity (Table 2) is not only important in relation to the compound itself (its production, diffusion and uses), and for the consequent program of prevention, but in our own view, still more important are its contributions, particularly on methodological and scientific grounds, to the general problem of environmental and occupational carcinogenesis, with particular reference to the industrial field.

The direct consequence of the discovery of VC carcinogenicity was probably the greatest effort ever made for controlling the exposure to an industrial carcinogen in the workplace.

Furthermore, all of us are aware how drastically and suddenly the orientation of Public Health in the control of environmental and occupational carcinogenesis has changed since then and how much the work, the efforts and the regulations have since expanded in the field.

However, in a wider perspective, the major outcome of VC carcinogenicity is having provided crucial information for the scientific protocols and methodologies of risk identification and assessment (Table 3), and the basis for future scientific developments and orientations (Table 4).

Part II : BT PROJECT : THE PROTOCOL

1) Planning and experimental factors

The experiments were planned to study the effects of VC administered via different routes, at different concentrations, for various periods of times, by continuous or intermittent treatment, on animals of different species, strain, sex and age.

The compound was always supplied by the same source, and it contained a very low amount of impurities (Table 5).

It was administered by four different routes (Table 6).

Fourteen concentrations were studied by inhalation, several of which with different schedules of treatment (Table 7).

Six concentrations were studied by ingestion, and four doses by intraperitoneal injection (Table 8).

Four types of animals were used (Table 9). The animals (apart from the hamsters) were breeds routinely employed in our Laboratory for many years. It should be pointed out that, whatever their use, all the animals of our colony

2) The project was jointly supported by four European Companies (Montedison, Italy; Rhône-Poulenc, France; Solvay, Belgium; ICI, U.K.), and by the Institute of Oncology and Tumour Center of Bologna, Italy.

undergo periodic examination and complete autopsy, giving us extensive information concerning their pathology.

In the VC project as in any other long-term bioassay, the animals are kept alive until spontaneous death. The plan of the experiments is shown in tables 10-16.

2) Conduct

For the experiments on VC, as well as for any other long-term experimental bioassays performed in our Laboratory, the procedure has been always the same highly standardized and controlled one. In particular, we wish to emphasize the following points in our laboratory standard procedures.

A) Compound

All the supplies of the compound used were examined in order to determine whether they meet the required standards.

B) Concentrations

The concentrations, particularly when the compound was given by inhalation, were controlled by continuous gas chromatographic monitoring.

C) Modalities of treatment

Treatment was always performed by the same people. This is particularly important for gavage, since the animals become accustomed to the same operator.

D) Control of the animals

The control of animal status was performed at least 3 times daily. Every 2 weeks, the animals were submitted to an examination for the detection of any gross change.

E) Weight of the animals

The animals were weighed every 2 weeks during and every 8 weeks after the end of treatment.

F) Autopsy

Full autopsy was performed on each animal. All the different parts of the body were explored, encompassing the central nervous system. Specimens for histology included the brain, Zymbal glands, interscapular brown fat, salivary glands, tongue, lungs, liver, kidneys, adrenals, spleen, pancreas, stomach, intestine, bladder, uterus, gonads, and any other organ with pathological lesions.

G) Histology

Specimens were trimmed in the standard way. Sections were routinely stained with Haematoxylin-Eosin and, when necessary, with special techniques.

H) Histopathological examination

All slides were screened by a junior pathologist and then reviewed by a senior pathologist. The same classification of the lesions was used by all pathologists.

3) Classification of data

All the gross and microscopic observations were classified and coded following our laboratory code (Table 17).

For each animal, an individual final card was finally prepared, which included data on experimental factors, survival, weight at 6, 12, 18 and 24 months, and any gross and microscopic lesion. An example is given in Table 18.

4) Presentation of pathological data

The results of the VC experiments, as well as the ones of any other experiment performed in our laboratory, are always presented with the same types of tables, in the same sequence.

This type of presentation has been made possible by the knowledge of the basic pathology of the animal used, which enabled us to make an approximate census of the expected lesions.

Such a procedure permits a quick comparison among the results of different experiments of the same project and the results of projects studying different compounds.

5) Interpretation of the data

The data were submitted to statistical analysis. Although statistical analysis provides an extremely important tool for interpreting the meaning of the results of long-term bioassays, it should be stressed that there may be smaller differences between exposed and control groups which do not reach statistical significance, while these differences could still have a meaning from an oncological point of view (particularly in the case of tumours which are infrequent in the animal colony).

Therefore, the most important data should be commented both in the light of the statistical analysis performed and with a biological approach.

The methodological protocol adopted meets the requirements of the recent Good Laboratory Practices Act.

Its application to all the different projects performed in our laboratory in the last decade provides us with a set of results which may constitute the groundwork for risk assessment on experimental basis.

Part III : BT PROJECT : RESULTS

1) Past results

Past results (Maltoni 1977) may be summarized as follows :

- a) VC, when given by inhalation, ingestion and possible injection, produces tumours at different sites and of different types ;
- b) VC correlated tumours have been found in all the types of animals studied ;
- c) the type of tumour response varies, depending on the species, the strain and the sex of the animals used. For some tumours the correlation with VC is established, for others it lacks definite evidence (Table 19) ;
- d) the degree of tumour response is affected by age, and is greater in newborn animals ;
- e) a clear-cut dose-response is an extremely important factor. In reducing the length of treatment there is a sharp fall in tumour onset.

2) Final results of the seven basic experiments

All seven experiments were terminated by the end of 1977. The last two years were devoted to processing and examining all the histological material (which amounted for nearly 100,000 slides), preparing the individual cards for the animals of the study and computing and statistically analyzing the data.

The biological results are given in the following tables (Tables 20-103). In Table 104, the incidence and the latency time of liver angiosarcomas, in relation to route and doses, are summarized. The neoplastic lesions, whose relations with VC must, in our opinion, be considered, are listed in Table 105.

They are identified on the basis of one or more of the following parameters :

- a) sharply enhanced incidence ;

occasional occurrence in the colony of the ani-

shown with VC treatment in other experiments

relationship ;

precursor lesions.

be given not only to the tumours singu-
larly but also to their aggregation.

data have been statistically analyzed in
treatment in each exposure group and sex :

month intervals ;

tumour-bearing rats ;

of different benign and/or malignant

about life shortening effect, which is dose
analysis, performed on experiment
that life shortening is independant of
This points to a systematic toxicity and to
between toxicity and carcinogenesis.

was observed except at 30,000 ppm by
there is a decrease in weight gain.

Local pathological lesions

of inflammatory and histopathological
does not seem, in general, to depend
Only in experiments BT9 and BT15 do
be a VC dependent dose-related enhance-
aggressive changes.

seem to be relationship with other changes,
epithelium hyperplasia and adenoma-
of the pituitary gland.

statistical analysis using the Fisher exact pro-
($p < 0,05$) :

eight tumours considered appear signifi-
cantly, at least at one dose level at least in one
(6) ;

tumour-bearing animals per group were in excess
as indicated in Table 107 ;

excess was observed in the number of rats bearing
tumours.

relation of liver angiosarcoma, Zymbal gland carci-
ne, nephroblastoma and neuroblastoma and foresto-
ma papilloma with VC is also shown by the correspon-
dence analysis.

The Fisher exact probability test at 95 % confidence is, in
addition to the above, not «sensitive» enough in our experi-
mental conditions.

Biologically in our opinion the following results,
though not statistically significant according to the test
and, should be given proper attention :

Extra-hepatic angiosarcomas of different sites : these
tumours are observed at a very low incidence dose in
treated Sprague-Dawley rats of our colony. Results of
experiments BT1 and particularly BT9, however, strongly
suggest a relationship between these tumours and VC
exposure. This relationship is supported by the excessive
incidence of extra-hepatic vascular tumours in mice treated
with VC (BT4).

Hepatomas : few cases of hepatomas have been obser-
ved in treated groups, particularly in BT1. This tumour is
exceptionnally rare in our colony of animals, and none have
been observed in the control groups of the seven experi-
ments. Moreover the relationship with treatment is suppor-
ted by the fact that a high incidence on hepatomas has
been observed in Sprague-Dawley rats, following neo-
natal exposure to a high dose for a short period (BT14).
In view of their rareness or non-observation in the colony
of animals used, for the following tumours it should be
stressed that attention should be paid at their onset, also at
doses below the ones with significant results according to
the statistical test used.

Zymbal gland carcinomas : an excess of these tumours is
observed down-to 50 and 25 ppm.

Liver angiosarcomas : this tumour is extremely rare in
the colony used (4 cases over several thousand untreated
animals). Therefore, one must consider the onset of these
tumours as important even at doses not shown by statisti-
cal analysis, and particularly below 50 ppm (5 liver angio-
sarcoma out of 120 animals at 25 ppm, and 1 liver angio-
sarcoma out of 120 animals at 10 ppm), and at 1 mg/kg
b.w. (3 liver angiosarcomas out of 150 animals), and at
0.3 mg/kg b.w. (1 liver angiosarcoma out of 150 animals).

Nephroblastomas : the onset of a few of these tumours,
observed after inhalation treatment at concentrations
below 100 ppm and in groups treated by ingestion with 50
and 16.65 mg/kg b.w., is not casual in our opinion, given
the extreme rarity of these tumours in rats.

Neuroblastomas : such a tumour has never been obser-
ved by us, up to present, in the Sprague-Dawley rats used
in our Laboratory as control or otherwise treated. There-
fore we consider as dependent on treatment the onset of
these tumours, even at doses below 10,000 ppm, i.e. 6,000
and 2,500 ppm.

As far as the total malignant tumours are concerned, the
excess in treated animals must also be evaluated on the
basis of total malignant tumours per group. Such an
approach shows a correlation with VC exposure, even at
lower doses.

The meaning in oncological terms of the results at the
lowest doses may be better evaluated in considering, not
singly, but together, the tumours found to be VC depen-
dent (Table 108).

None (or no increase) of these specifically VC related
tumours has been observed at doses below 10 ppm and
0.3 mg/kg b.w.

Part IV : CONCLUSIONS

The experimental bioassays are an important tool in risk
identification and assessment. However it is not easy to
obtain adequate experimental data, and their interpretation
may be difficult. Moreover a great deal remains to be done
in the experimental field along this line, particularly in loo-
king for animal models with optimum relevance to human
extrapolation.

The final goal in fact is still human extrapolation, which
can be improved only through available models in which
animal and human data can be compared.

To return to VC, epidemiological investigations on occu-
pationally exposed population groups have been made and
are being carried out in different parts of the world, particu-
larly in Western Europe and in the USA, with reference to
general pathology and neoplasias.

These data are important in order to obtain indications
on the effect of VC in humans and to control the extent of

parallelism between animal and human pathology. Furthermore, if these epidemiological investigations provide precise figures on the whole group considered, include figures on the level and length of exposure (so as to define homogeneous exposed groups), and collect all possible available data on pathology, this will provide an opportunity, unique at present, to compare animal and human data, both in qualitative and quantitative terms, and to help to find a possible key for extrapolating from animals to humans.

RÉFÉRENCES

CREECH J.L. and M.N. JOHNSON. 1974. Angiosarcoma of liver in the manufacture of polyvinyl chloride. *J. Occupational Med.* 16 : 150.

MALTONI C. 1974. Occupational carcinogenesis. II International symposium on cancer detection and prevention, Bologna 1973. In *Advances in tumour prevention, detection and characterization* (ed. C. Maltoni), vol. 2, p. 19. Excerpta Medica, Amsterdam.

MALTONI C. 1977. Vinyl chloride carcinogenicity : an experimental model for carcinogenesis studies. In *Origins of human cancer*, p. 119. Cold Spring Harbor Laboratory.

MALTONI C., CILIBERTI A., GIANNI L. and CHIECO P. 1975. Insorgenza di angiosarcomi in ratti in seguito a somministrazione per via orale di cloruro di vinile. *Gli Ospedali della Vita*, vol. 2, fasc. 1, p. 65.

MALTONI C. and LEFEMINE G. 1975. Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride : current results. In *Toxicity of vinyl chloride-polyvinyl chloride* (ed. I.J. Selikoff and E.C. Hammond), 1975. New York Academy of Sciences, New York.

MALTONI C., LEFEMINE G., CHIECO P. and CARRETTI D. 1974. La cancerogenesi ambientale e professionale : nuove prospettive alla luce della cancerogenesi da cloruro di vinile. *Gli Ospedali della Vita*, vol. 1, fasc. 5-6, p. 4.

MARSTELLER H.J., LELBACH W.K., MÜLLER R., JÜHE S., LANGE C.E., ROHNER H.G. and VELTAMN G. 1973. Chronic toxic liver damage in workers of PVC producing plants. *Deut. Med. Wochschr.* 98 : 2311.

TORKELSON T.R., OYEN F. and ROWE V.K. 1961. The toxicity of vinyl chloride as determined by repeated exposure of laboratory animals. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 22 : 354.

VIOLA P.L., BIGOTTI A. and CAPUTO A. 1971. Oncogenic response of rat skin, lungs and bones to vinyl chloride. *Cancer Res.* 31 : 516.

WAGONER J.K. 1974. Statement before the Subcommittee on the Environment of the U.S. Senate Commerce Committee.

TABLE 1

The theoretical list of steps for identifying and characterizing the carcinogenic risk of an agent, in a sequence of increasing accuracy.

1. Any biological data, even though they do not refer to tumour production, may provide indication on mutagenic proliferative effects.
2. Data on carcinogenic effects on experimental animals, whatever the experimental systems and the type of neoplastic response (first level of identification of risk in animal system).
3. Data on carcinogenic effects in experimental systems reproducing the type of human exposure, whatever the neoplastic response, but especially if the response turns out to be of the same quality as the ones in humans (second level of identification of risk in animal systems).
4. Data on carcinogenic effects in experimental systems reproducing the type of human exposure, at different dose levels, encompassing or approaching the ones of the humans environmental and/or occupational exposure (risk assessment on experimental basis).
5. Data on carcinogenic effects in humans, whatever the type of epidemiological investigations (identification of the risk in humans).
6. Data on carcinogenic effects in humans, with epidemiological investigations providing references to the dimension of the exposed population and to the level and length of exposure (risk assessment in humans).
7. Finally, to further improve our knowledge, the comparison between point 4 and point 6, in order to :
 - A) obtain information on animal-human qualitative and quantitative equivalents and
 - B) to improve animal systems in order to achieve better equivalents.

TABLE 2

The history of Vinyl Chloride carcinogenicity.

- 1) 1961 : VC was found to produce liver enlargement and microscopic hepatic degenerative changes (Torkelson et al., 1961)
- 2) 1970 : Zymbal gland carcinomas were reported in rats exposed to 30,000 ppm of VC, by inhalation (Viola et al., 1971)
- 3) 1970 : An increase in atypias in respiratory cells was observed among workers heavily exposed to VC (Maltoni et al., 1974)
- 4) 1971 : A vast project of long-term carcinogenicity bioassays on VC was started in Bentivoglio, near Bologna, Italy (BT project) (July)
- 5) 1972 : Zymbal gland carcinomas, nephroblastomas and liver angiosarcomas were observed in rats exposed to VC by inhalation (August) (Maltoni, BT project)
- 6) 1973 : The first data of the BT project were released to the Scientific Community : the oncogenic effect was observed up to (April) 250 ppm (Maltoni, 1974)
- 7) 1973 : Splenomegalic liver disease was found among polyvinyl chloride production workers (Marsteller et al., 1973)
- 8) 1973 : For the first time a case of liver angiosarcoma in a worker of polyvinyl chloride production was correlated to VC exposure (December) (Creech and Johnson, 1974)
- 9) 1974 : On the basis of the BT project data indicating a carcinogenic effect at 250 ppm, OSHA proposed a TLV of 50 ppm (February)
- 10) 1974 : The BT project data showed that VC is a multipotential carcinogen, producing a variety of tumours, in different animal (February) species (Maltoni : testimony at OSHA Hearing, 1974)
- 11) 1974 : The BT project data indicated a carcinogenic effect at 50 ppm, OSHA proposed new stricter rules (Maltoni communication : Maltoni and Lefemine, 1975)
- 12) 1974 : Early epidemiological observation (paralleling the experimental information) indicated an increase in tumours other than liver angiosarcomas (of brain, lung, liver, haemolymphoreticular tissues) among workers of VC-PVC industries (Wagoner, 1974)
- 13) 1974 : BT project data showed that VC had carcinogenic effects in rats also when given by ingestion (Maltoni et al., 1975)
- 14) 1976 : In rats of the BT project exposed to VC by inhalation, angiosarcomas were observed down-to the level of 25 ppm, and Zymbal gland carcinomas down-to the level of 10 ppm (Maltoni, 1977)
- 15) Since : The need for a more precise risk assessment in experimental systems is increasing together with the need for available tools in order to extrapolate animal data to humans. A systematic pathological and epidemiological investigation on all the experimental data of the BT project was started in 1977, aiming at providing better quantitative information on VC carcinogenesis and testing the potentialities of the experimental carcinogenesis bioassays as a tool for risk assessment in environmental and occupational carcinogenesis.

TABLE 3

Past contributions of the history of Vinyl Chloride carcinogenicity in order to identify and assess risk in environmental and occupational carcinogenesis.

- 1) The clear demonstration of the predictive value of long-term carcinogenicity bioassays in :
 - A) identifying carcinogenic risk in general;
 - B) indicating, in certain circumstances, the target organs and quality of neoplastic response.
- 2) The presentation of a prototype of an experimental project, as a model for planning and conducting experimental bioassays and for collecting the results (which is presently embodied in the recent GLP).
- 3) The basic information on the rôle of different biological and experimental factors affecting the neoplastic response in experimental bioassays, and of major importance in planning experiments for predicting risks in humans.
- 4) The early demonstration of the value of long-term experimental bioassays in assessing the level of risk, in relation to the concentration, duration, and route of exposure.

TABLE 4

Present and possible future contributions of the history of Vinyl Chloride carcinogenicity in order to identify and assess risk in environmental and occupational carcinogenesis.

- 1) Further confirmation of the value of long-term experiments in assessing the risk, in relation to different parameters, with particular reference to dose-response relationship.
- 2) Availability of a set of homogeneous data for testing the possible contributions of statistical analysis in evaluating data of experiments aimed at identifying and assessing carcinogenic risk, in providing useful indications for interpreting possible mechanisms, and in producing suggestions for improving experimental plans.
- 3) Demonstration of the need for a new model of epidemiological approach to evaluate the carcinogenic effects in exposed human populations. This model should, as much as possible, parallel the experimental methodology, to make confrontation between the experimental results and human data possible.
- 4) Identification of the biological factors and of experimental methodologies enabling an easier extrapolation of data from animals to humans in a qualitative and quantitative way, which is at present, in our view, the greatest contribution to cancer prevention.
- 5) Indication of the possibility to standardize experimental procedures, so as to compare, on an experimental level, the relative risk represented by the same agent under different conditions and by different agents under the same conditions.

TABLE 5

BT project on VC: the compound

Maximum level of impurities in the VC used	
H ₂ O	10 ppm
Acetic aldehyde	5 ppm
Acetylene	2 ppm
Allene	5 ppm
Butane	8 ppm
1,3 - Butadiene	10 ppm
Chlorophene	10 ppm
Diacetylene	4 ppm
Vinyl acetylene	10 ppm
Propine	3 ppm
Methyl chloride	100 ppm

R&S 109155

TABLE 6
BT project on VC:routes of treatment

Inhalation
Ingestion (by stomach tube)
Intraperitoneal injection
Subcutaneous injection

TABLE 7
BT project on VC:concentrations and schedule

Inhalation

30,000, 10,000, 6,000, 2,500, 500, 250, 200, 150, 100, 50, 25, 10, 5, 1 ppm
4 h. daily, 5 days weekly, 52 weeks

10,000, 6,000, 2,500, 500, 250, 50 ppm
4 h. daily, 5 days weekly, 17 weeks

10,000, 6,000 ppm
4 h. daily, 5 days weekly, 5 weeks

10,000, 6,000 ppm
4 h. daily, 1 day weekly, 25 weeks

10,000, 6,000 ppm
1 h. daily, 4 days weekly, 25 weeks

10,000, 6,000 ppm
4 h. daily, 7 days.

TABLE 8
BT project on VC:concentrations and schedule

Ingestion

50, 16.65, 3.33, 1, 0.3, 0.03 mg/kg b.w.
5 times weekly, for 52 weeks

Intraperitoneal injection

4.25 mg. 4, 3, 2, times at two months interval and once

Subcutaneous injection

4.25 mg. once

TABLE 9
BT project on VC:animals

Species : Rat
Mouse
Hamster

Strain : Sprague-Dawley rat
Wistar rat
Swiss mice
Golden hamster

Sex : M. and F.

Age : Adult (from 10 to 21 weeks old)
New-born (1 day old)
Embryos (12 days of pregnancy)

R&S 109156

TABLE 10

BT project on VC: plan of long-term experiments on Vinyl Chloride carcinogenicity

EXPERIMENTS ON THE EFFECTS OF EXPOSURE BY INHALATION FOR 1 YEAR TO DIFFERENT DOSES OF VC
ON ADULT SPRAGUE-DAWLEY RATS (BASIC EXPERIMENTS).

No. OF THE EXPERI- MENTS	TREATMENT			ANIMALS						
	Route	Doses of Vinyl Chloride	Duration	Species	Strain	Age (weeks)	No.			
							♀	♂	Total	Per group
BT 1	Inhalation	10,000, 6,000, 2,500, 500, 250, 50 ppm Untreated controls Treated controls : VA 2,500 ppm	4 hrs. daily, 5 days weekly, 52 weeks.	Rat	Sprague-Dawley	13	268	309	577	84-96
BT 2	Inhalation	200, 150, 100 ppm. Untreated controls	4 hrs. daily, 5 days weekly, 52 weeks.	Rat	Sprague-Dawley	13	280	266	545	120-185
BT 6	Inhalation	30,000 ppm.	4 hrs. daily, 5 days weekly, 52 weeks.	Rat	Sprague-Dawley	17	30	30	60	60
BT 9	Inhalation	50 ppm. Untreated controls	4 hrs. daily, 5 days weekly, 52 weeks.	Rat	Sprague-Dawley	11	200	200	400	100 (c) 300 (t)
BT 15	Inhalation	25, 10, 5, 1 ppm. Untreated controls	4 hrs. daily, 5 days weekly, 52 weeks.	Rat	Sprague-Dawley	13	300	300	600	120

TABLE 11

BT project on VC: plan of long-term experiments on Vinyl Chloride carcinogenicity

EXPERIMENTS ON THE EFFECTS OF LENGTH OF EXPOSURE

No. OF THE EXPERI- MENTS	TREATMENT			ANIMALS						
	Route	Doses of Vinyl Chloride	Duration	Species	Strain	Age (weeks)	No.			
							♀	♂	Total	Per group
BT 3	Inhalation	10,000, 6,000, 2,500, 500, 250, 50 ppm. Untreated controls	4 hrs. daily, 6 days weekly, 17 weeks.	Rat	Sprague-Dawley	21	262	288	550	60-190
BT 10	Inhalation	10,000, 6,000 ppm. Untreated controls	4 hrs. daily, 5 days weekly, 5 weeks; 4 hrs. daily, 1 day weekly, 25 weeks; 1 hr. daily, 4 days weekly, 25 weeks.	Rat	Sprague-Dawley	11	420	420	840	120

TABLE 12

BT project on VC: plan of long-term experiments on Vinyl Chloride carcinogenicity

EXPERIMENTS ON THE EFFECTS OF AGE

No. OF THE EXPERI- MENTS	TREATMENT			ANIMALS						
	Route	Doses of Vinyl Chloride	Duration	Species	Strain	Age (weeks)	No.			
							♀	♂	Total	Per group
BT 5	Transplacental	10,000, 6,000 ppm.	4 hrs. daily, 7 days (from 12 th to 18 th day of pregnancy)	Rat	Sprague-Dawley	19 Breeders 12 days Embryos	110	36	146	30-54
BT 14	Inhalation	10,000, 6,000 ppm.	4 hrs. daily, 5 days weekly, 5 weeks.	Rat	Sprague-Dawley	1 day	45	44	89	43-46

R&S 109158

TABLE 13

BT project on VC: plan of long-term experiments on Vinyl Chloride carcinogenicity

EXPERIMENTS ON THE EFFECTS OF STRAIN

No. OF THE EXPERI- MENTS	TREATMENT			ANIMALS						
	Route	Doses of Vinyl Chloride	Duration	Species	Strain	Age (weeks)	No.			
							♀	♂	Total	Per group
BT 7	Inhalation	10,000, 6,000, 2,500, 500, 250, 50 ppm. Untreated controls	4 hrs. daily, 5 days weekly, 52 weeks	Rat	Wistar	11	—	220	220	30-40
BT 17	Inhalation	1 ppm. Untreated controls	4 hrs. daily, 5 days weekly, 52 weeks	Rat	Wistar	13	—	250	250	120-130

TABLE 14

BT project on VC: plan of long-term experiments on Vinyl Chloride carcinogenicity

EXPERIMENTS ON THE EFFECTS OF SPECIES

No. OF THE EXPERI- MENTS	TREATMENT			ANIMALS						
	Route	Doses of Vinyl Chloride	Duration	Species	Strain	Age (weeks)	No.			
							♀	♂	Total	Per group
BT 4	Inhalation	10,000, 6,000, 2,500, 500, 250, 50 ppm. Untreated controls	4 hrs. daily, 5 days weekly, 30 weeks	Mouse	Swiss	11	250	260	510	60-150
BT 8	Inhalation	10,000, 6,000, 2,500, 500, 250, 50 ppm. Untreated controls	4 hrs. daily, 5 days weekly, 30 weeks	Hamster	Golden	11	—	268	268	32-70

TABLE 15

BT project on VC: plan of long-term experiments on Vinyl Chloride carcinogenicity

EXPERIMENTS BY DIFFERENT ROUTE (INGESTION)

No. OF THE EXPERI- MENTS	TREATMENT			ANIMALS						
	Route	Doses of Vinyl Chloride	Duration	Species	Strain	Age (weeks)	No.			
							♀	♂	Total	Per group
BT 11	Ingestion	50 mg., 16,65 mg., 3,33 mg./kg. body weight in olive oil Controls : olive oil	5 times weekly, 52 weeks	Rat	Sprague-Dawley	13	160	160	320	80
BT 27	Ingestion	1 mg, 0,3 mg, 0,03 mg/kg body weight in olive oil Controls : olive oil	5 times weekly, 52 weeks and 59 weeks (1)	Rat	Sprague-Dawley	10	300	300	600	150

(1) For 10 animals of each of the 3 exposed and control groups the treatment was planned to last 104 weeks, but it had to be stopped because of animal intolerance.

TABLE 16

BT project on VC: plan of long-term experiments on Vinyl Chloride carcinogenicity

EXPERIMENTS BY DIFFERENT ROUTE (INJECTION)

No. OF THE EXPERI- MENTS	TREATMENT			ANIMALS						
	Route	Doses of Vinyl Chloride	Duration	Species	Strain	Age (weeks)	No.			
							♀	♂	Total	Per group
BT 12	Endoperitoneal injection	4,25 mg. in 1,0 cc olive oil Controls : 1,0 cc olive oil	4, 3, 2, times at two months interval and once	Rat	Sprague-Dawley	13	150	150	300	60
BT 13	Subcutaneous injection	4,25 mg. in 1,0 cc olive oil Controls : 1,0 cc olive oil	1 injection	Rat	Sprague-Dawley	21	80	70	150	75

R&S 109160

TABLE 17
Code of the lesions
APPARATUSES AND ORGANS TO BE CONSIDERED
(sequence)

(first part)

- | | |
|---------------------------------------|--|
| 1) Skin. | 33) Cerebrum. |
| 2) Annexes. | 34) Cerebellum. |
| 3) Zymbal glands. | 35) Spinal marrow. |
| 4) Subcutaneous tissues. | 36) Peripheral nervous system : ganglia. |
| 5) Mammary glands. | 37) Peripheral nervous system : nerves. |
| 6) Parotid glands. | 38) Eyes. |
| 7) Submaxillary glands. | 39) Harderian glands. |
| 8) Nasal and paranasal cavities. | 40) Skeletal muscles (diaphragm not included). |
| 9) Oral cavity. | 41) Diaphragm. |
| 10) Tongue. | 42) Bones. |
| 11) Lung. | 43) Articulations. |
| 12) Pleura and pleural cavity. | 44) Heart. |
| 13) Esophagus. | 45) Pericardium and pericardial cavity. |
| 14) Forestomach. | 46) Large vessels. |
| 15) Glandular stomach. | 47) Thymus. |
| 16) Intestine. | 48) Spleen. |
| 17) Liver. | 49) Axillary and inguinal lymphnodes. |
| 18) Pancreas. | 50) Head-neck lymphnodes. |
| 19) Peritoneum and peritoneal cavity. | 51) Intrathoracic and parathymic lymphnodes. |
| 20) Kidneys. | 52) Intrabdominal lymphnodes. |
| 21) Pelves. | 53) Lymphnodes of other sites. |
| 22) Ureters. | 54) Bone marrow. |
| 23) Bladder. | 55) Soft tissues of support. |
| 24) Ovaries. | 56) Interscapular fat pad. |
| 25) Uterus. | Addenda : |
| 26) Seminal vesicles. | 57) Trachea. |
| 27) Prostate. | 58) Ear. |
| 28) Testicles. | 59) Female external sex organs. |
| 29) Epidydimis. | 60) Male external sex organs. |
| 30) Hypophysis. | 61) Odontogenic apparatus. |
| 31) Thyroid. | 62) Gall bladder. |
| 32) Adrenals. | |

TABLE 17
Code of the lesions
MACROSCOPIC CHANGES (second part)

- | | |
|--|---------------------------------------|
| 1) No changes. | 19) Dilatation of organ with cavity. |
| 2) Alopecia. | 20) Protrusion of eyeball. |
| 3) Keratosis. | 21) Simple cyst. |
| 4) Degenerative pathosis. | 22) Haemorrhagic cyst. |
| 5) Ulceration. | 23) Multiple simple cyst. |
| 6) Hyperemia, oedema and haemorrhage. | 24) Multiple haemorrhagic cyst. |
| 7) Phlogosis (comprehensive of abscess). | 25) Polypoid formation. |
| 8) Pulmonary hepatization. | 26) Papillomatous formation and horn. |
| 9) Pulmonary emphysema. | 27) Solid nodule. |
| 10) Irregular surface. | 28) Haemorrhagic nodule. |
| 11) Granulations and plaques. | 29) Cystic mass. |
| 12) Simple thickening. | 30) Solid mass. |
| 13) Thickening of capsule. | 31) Solid-necrotic mass. |
| 14) Fibrosis. | 32) Haemorrhagic mass. |
| 15) In toto reduction. | 33) Ossifying mass. |
| 16) Atrophy. | 34) Serous effusion. |
| 17) In toto enlargement. | 35) Fibrinous-purulent effusion. |
| 18) Augmentation in consistency. | 36) Haemorrhagic effusion. |

TABLE 17
Code of the lesions

MICROSCOPIC CHANGES (third part)

1. Regressive changes of mild entity.	51) Cortical dysplasia.
2. Various regressive changes.	52) Medullary dysplasia.
3. Necrosis.	53) Dysplasia of angioblastic cells.
4. Haemorrhage.	54) Papillomatosis.
5. Amyloidosis.	55) Acanthomatosis.
6. Hyaline degeneration.	56) Angiomatosis.
7. Colloid-cystic degeneration.	57) Fibroangiomatosis.
8. Granulations.	58) Simple polypus.
9. Erythrocytosis.	59) Polypus with cellular distypias.
10. Vascular changes (hyperemia, dilatation of sinusoids and blood-vessels, oedema and haemorrhage).	60) Papilloma.
11. Hemorrhagic cyst.	61) Fibropapilloma.
12. Extensive coagulum in organization.	62) Acanthoma.
13. Hemorrhagic effusion.	63) Trichoepithelioma.
14. Infective acute changes (comprehensive of abscess).	64) Simple adenoma.
15. Infective chronic changes (also reactive).	65) Muciparous adenoma.
16. Granular granulomatous changes.	66) Colloid-cystic adenoma.
17. Hemorrhagic effusion.	67) Exocrine pancreas adenoma.
18. Thickening of capsule.	68) Endocrine pancreas adenoma (Islet cell adenoma).
19. Thickening of submesothelial tissues.	69) Chromophobe adenoma.
20. Necrosis.	70) Chromophilic adenoma.
21. Infective necrotic fibrosis (comprehensive of cirrhosis).	71) Cortical adenoma.
22. Extensive thickening of vessels.	72) Medullary adenoma.
23. Cystic ectasia of blood-vessels with fibrosis.	73) Cholangioma.
24. Cystic ectasia of blood-vessels with fibrosis and hyperplasia of perithelial cells.	74) Hepatocellular adenoma or hepatoma.
25. Cystic ectasia of blood-vessels with fibrosis and dysplasia of perithelial cells.	75) Tumour of granulosa and of theca.
26. Cellular depletion and atrophy (with or without fibrosis).	76) Leydig cell tumour.
27. Simple cyst.	77) Other epithelial benign tumours.
28. Hemorrhagic cyst.	78) Fibroma.
29. Multiple simple cyst.	79) Mixoma.
30. Multiple haemorrhagic cyst.	80) Lipoma.
31. Dilatation of organs with cavity (comprehensive of emphysema).	81) Leiomyoma.
32. Hyperplasia and squamous metaplasia.	82) Rhabdomyoma.
33. Follicular simple and cystic hyperplasia.	83) Chondroma.
34. Diffuse parenchymal hyperplasia.	84) Osteoma.
35. Nodular parenchymal hyperplasia.	85) Angioma.
36. Cortical hyperplasia.	86) Fibroangioma.
37. Medullary hyperplasia.	87) Ossifying angioma.
38. Hyperplasia of stroma.	88) Other benign tumours of connective tissue.
39. Reactive hyperplasia.	89) Fibroadenoma.
40. Simple proliferation of lymphoreticular cells with hyperplasia.	90) Adenomyoma.
41. Proliferation of angioblastic cells.	91) Benign tumours of nervous ganglia (ganglioneuroma) and benign sympathetic tumours of adrenal medulla.
42. Fibroangioblastic proliferation.	92) Benign tumours of peripheral nerves (neurilemma).
43. Proliferation of lipocytes.	93) Carcinoma.
44. Proliferation of biliary ducts.	94) Carcinoma with metastases.
45. Proliferation of renal tubules and/or of nephroblastoma.	95) Basocellular carcinoma.
46. Adenomatous hyperplasia.	96) Basocellular carcinoma with metastases.
47. Cholangiofibrosis.	97) Squamocellular carcinoma.
48. Dysplasia (comprehensive of neoplastic parenchymal nodules of liver).	98) Squamocellular carcinoma with metastases.
49. Simple and cystic glandular dysplasia.	99) Transitional cells carcinoma.
	100) Transitional cells carcinoma with metastases.
	101) Adenocarcinoma.
	102) Adenocarcinoma with metastases.
	103) Biliary ducts adenocarcinoma.
	104) Biliary ducts adenocarcinoma with metastases.
	105) Hepatocellular carcinoma or hepatocarcinoma.

R&S 109162

- 106) Hepatocarcinoma with metastases.
 - 107) Exocrine pancreas adenocarcinoma.
 - 108) Exocrine pancreas adenocarcinoma with metastases.
 - 109) Cortical adenocarcinoma.
 - 110) Cortical adenocarcinoma with metastases.
 - 111) Pheochromoblastoma.
 - 112) Pheochromoblastoma with metastases.
 - 113) Nephroblastoma.
 - 114) Nephroblastoma with metastases.
 - 115) Seminoma.
 - 116) Seminoma with metastases.
 - 117) Melanoma.
 - 118) Melanoma with metastases.
 - 119) Other malignant epithelial tumours.
 - 120) Other malignant epithelial tumours with metastases.
 - 121) Mesothelioma.
 - 122) Mesothelioma with metastases.
 - 123) Fibrosarcoma.
 - 124) Fibrosarcoma with metastases.
 - 125) Mixosarcoma.
 - 126) Mixosarcoma with metastases.
 - 127) Liposarcoma.
 - 128) Liposarcoma with metastases.
 - 129) Leiomyosarcoma.
 - 130) Leiomyosarcoma with metastases.
 - 131) Rhabdomyosarcoma.
 - 132) Rhabdomyosarcoma with metastases.
 - 133) Chondrosarcoma.
 - 134) Chondrosarcoma with metastases.
 - 135) Osteosarcoma.
 - 136) Osteosarcoma with metastases.
 - 137) Angiosarcoma.
 - 138) Angiosarcoma with metastases.
 - 139) Ossifying angiosarcoma.
 - 140) Ossifying angiosarcoma with metastases.
 - 141) Angiopericytoma.
 - 142) Angiopericytoma with metastases.
 - 143) Other malignant tumours of connective tissue.
 - 144) Other malignant tumours of connective tissue with metastases.
 - 145) Carcinosarcoma.
 - 146) Carcinosarcoma with metastases.
 - 147) Neuroblastoma.
 - 148) Neuroblastoma with metastases.
 - 149) Gliomas (astrocytoma, oligodendroglioma, microglioma).
 - 150) Ependymoma.
 - 151) Meningioma.
 - 152) Malignant tumours of nervous ganglia and malignant sympathetic tumours of adrenal medulla.
 - 153) Malignant tumours of nervous ganglia and malignant sympathetic tumours of adrenal medulla with metastases.
 - 154) Malignant tumours of peripheral nerves (malignant schwannoma).
 - 155) Malignant tumours of peripheral nerves (malignant schwannoma) with metastases.
 - 156) Characteristic tumours of eyes.
 - 157) Lymphoreticular neoplastic localizations.
 - 158) Secondary localizations of tumours from other anatomical districts.
 - 159) Neoplastic effusions.
- Addenda
- 160) Odontoma.
 - 161) Chondromatosis.
 - 162) Histiocytosis and benign histiocytoma.
 - 163) Mesothelial hyperplasia.

R&S 109163

TABLE 18

Example of individual epidemiological card

(first part)

Agent: Vinyl Chloride	CODE
	XVIII, 1
No. experiment: BT 2	
No. group: 1 No. animal: 96	
Type of exposure or treatment: Inhalation	I, 1
Concentration: 200 ppm	II, 10
Protocol of treatment: 4 hours daily/5 days weekly/52 weeks	VI, 5
Species: Rat	X, 1
Strain: Sprague-Dawley	XI, 1
Sex: Male	XII, 2
Age at the start of the experiment (in weeks): 13	XIII, 8
Total dose received:	
Age at death (in weeks): 84	
Period from the start of the treatment (in weeks): 71	
Weight (in g)	
6 months: 445	
12 months: 480	
18 months: 470	
24 months: —	

R&S 109164

Macroscopic changes: A)				
Site*	Type	Side	No.	Code
— Lung	Haemorrhage			11, 6
— Liver	Haemorrhage			17, 6
	In toto enlargement			17, 17
— Peritoneum and peritoneal cavity	No changes			19, 1
— Kidneys	Haemorrhage		Sn, dx	20, 6, C3
— Bladder	Dilatation of organ with cavity			23, 19
— Adrenals	No changes		Sn	32, 1, C1
— Cerebrum	Haemorrhage			33, 6
— Diaphragm	Haemorrhage			41, 6
— Spleen	Oedema, haemorrhage			48, 6
— Intrathoracic and parathymic lymphnodes	Haemorrhage			51, 6
Microscopic changes: B)				
Site*	Type	Side	No.	Code
— Lung	Secondary localizations (hepatic angiosarcoma)			11, 158 (17, 138)
— Liver	Diffused parenchymal hyperplasia			17, 35
	Angiosarcoma with metastases			17, 138
— Peritoneum and peritoneal cavity	Secondary localizations (hepatic angiosarcoma)			19, 158 (17, 138)
— Kidneys	No changes		Sn, dx	20, 1, C3
— Bladder	No changes			23, 1
— Adrenals	Medullary hyperplasia		Sn	32, 38, C1
— Cerebrum	No changes			33, 1
— Diaphragm	Secondary localizations (hepatic angiosarcoma)			41, 158 (17, 138)
— Spleen	No changes			48, 1
— Intrathoracic and parathymic lymphnodes	Chronic reactive lymphadenitis			51, 16

* Site: apparatus, system, organ, tissue.

TABLE 19
BT project on VC : tumours presently correlated to VC exposure on experimental rodents

Species	TUMOURS											
	Angiosarcomas of liver	Tumours of brain	Tumours of lung	Lymphomas and leukaemias	Hepatomas	Angiosarcomas and angiomas of other sites	Nephro- blastomas	Sebaceous cutaneous carcinomas	Other cutaneous epithelial tumours	Mammary carcinomas	Forestomach papillomas and acanthomas	Melanomas
Rat	+	+			+	+	+	+	(+)	(+)	(+)	
Mouse	+		+			+			(+)	+	+	
Hamster	+			(+)		(+)			(+)		+	(+)

R&S 109167

TABLE 20

Experiment BT6 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 30,000 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 68 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF REGRESSIVE CHANGES

GROUPS NO.	CONCEN- TRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 17 weeks old at start)		REGRESSIVE CHANGES					
		Sex	No. at start	Liver		Kidneys		Adrenal glands	
				No.	%	No.	%	No.	%
I	30,000 ppm	♂	30	3	10.0	0	—	0	—
		♀	30	2	6.7	0	—	0	—
		♂ and ♀	60	5	8.3	0	—	0	—
Total			60						

TABLE 21

Experiment BT6 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 30,000 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 68 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF PHLOGISTIC CHANGES

GROUPS NO.	CONCEN- TRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 17 weeks old at start)		PHLOGISTIC CHANGES															
		Sex	No. at start	Encephalic abscesses		Meningitis		Bronchopneumonia		Pleuritis		Pericarditis		Liver abscesses and hepatitis		Kidneys abscesses and nephritis		Peritonitis	
				No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
I	30,000 ppm	♂	30	0	—	1	3.3	16	50.0	1	3.3	1	3.3	0	—	1	3.3	1	3.3
		♀	30	0	—	0	—	7	23.3	1	3.3	0	—	0	—	0	—	1	3.3
		♂ and ♀	60	0	—	1	1.7	22	36.7	2	3.3	1	1.7	0	—	1	1.7	2	3.3
Total			60																

TABLE 22

Experiment BT6 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 30,000 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 68 weeks (end of experiment)

INCIDENCE OF ADENOMATOUS HYPERPLASIA OF RESPIRATORY EPITHELIA

GROUPS NO.	CONCEN- TRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 17 weeks old at start)		ADENOMATOUS HYPERPLASIA OF RESPIRATORY EPITHELIA	
		Sex	No. at start	No.	%
I	30,000 ppm	♂	30	1	3.3
		♀	30	1	3.3
		♂ and ♀	60	2	3.3
Total			60		

R&S 109168

TABLE 23

Experiment BT6 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 30,000 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 68 weeks (end of experiment)

INCIDENCE OF PITUITARY ADENOMATOUS GROWTH

GROUPS NO.	CONCEN- TRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 17 weeks old at start)		NODULAR ADENOMATOUS HYPERPLASIA		ADENOMAS		TOTAL	
		Sex	No. at start	No.	%	No.	%	No.	%
I	30,000 ppm	♂	30	0	—	0	—	0	—
		♀	30	0	—	1	3.3	1	3.3
		♂ and ♀	60	0	—	1	1.7	1	1.7
Total			60						

TABLE 24

Experiment BT6 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 30,000 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 68 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF TUMOURS

(first page)

GROUPS NO	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 17 weeks old at start)			ANIMALS WITH TUMOURS																							
					Mammary tumours (b)			Zymbal gland carcinomas			Leukaemias			Nephroblastomas			Angiosarcomas						Angiomas and fibroangiomas					
																	Liver			Other sites			Liver			Other sites		
		Sex	No. at start	Corrected num- ber (a)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (d)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (f)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (g)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (h)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (i)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (j)			
I	30,000 ppm	♂	30	30	0	—	—	17	56.6	43.7	0	—	—	0	—	—	5	16.6	62.0	0	—	—	—	—	—	1	3.3	50.0
		♀	30	30	5	16.7	58.2	18	60.0	43.8	0	—	—	0	—	—	13	43.3	64.4	1	3.3	47.0	1	3.3	50.0	2	6.7	64.0
		♂ and ♀	60	60	5	8.3	58.2	35	58.3	43.8	0	—	—	0	—	—	18	30.0	63.7	1	1.7	47.0	1	1.7	50.0	3	6.0	62.7
Total			60	60																								

- (a) Alive animals after 24 weeks, when the first tumour (a Zymbal gland carcinoma) was observed.
 (b) Two or more tumours of the same and/or different types (fibroadenomas, carcinomas, sarcomas, carcinosarcomas) may be present in the same animal.
 (c) The percentages are referred to the corrected number.
 (d) Average age at the onset of the first mammary tumour per animal detected at the periodic control or at autopsy.
 (e) Average time from the start of the experiment to the detection (at the periodic control or at autopsy).
 (f) Several animals with two or more tumours.

TABLE 24

Experiment BT6 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 30,000 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 68 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF TUMOURS

(second part)

</

- (a) Alive animals after 24 weeks, when the first tumour (a Zymbal gland carcinoma) was observed.
 (b) Two or more tumours of the same and/or different types (fibroadenomas, carcinomas, sarcomas, carcinosarcomas) may be present in the same animal.
 (c) The percentages are referred to the corrected number.
 (d) Average age at the onset of the first mammary tumour per animal detected at the periodic control or at autopsy.
 (e) Average time from the start of the experiment to the detection (at the periodic control or at autopsy).
 (f) Several animals with two or more tumours.

R&S 109170

TABLE 26

Experiment BT6 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 30,000 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 68 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF MISCELLANEOUS («OTHERS») TUMOURS

GROUPS NO.	SEX	ANIMALS BEARING OTHER TUMOURS				
		Benign		Malignant		Total
		No.	Distribution of histotypes	No.	Distribution of histotypes	
1	♂	6	1 subcutaneous fibroma 4 Zymbal gland adenomas 1 glandular stomach papilloma	0	—	6
	♀	6	3 Zymbal gland adenomas 1 cholangioma 2 adrenal gland cortical adenomas	1	1 Harderian gland carcinoma	7

R&S 109171

TABLE 26

Experiment BT6 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 30,000 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 68 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF MAMMARY TUMOURS.

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 17 weeks old at start)			MAMMARY TUMOURS (b)																	
					Histologically examined																	
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (d)	No. of tumours/ tumours bearing animals	Total No.	% (e)	Histotype											
											Fibromas and fibroadenomas			Carcinomas			Sarcomas			Carcinosarcomas		
No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)								
I	30,000 ppm	♂	30	30	0	—	—	—	0	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	30	30	5	16.7	58.2	1.4	5	100.0	3	60.0	64.3	2	40.0	49.0	0	—	—	0	—	—
		♂ and ♀	60	60	5	8.3	58.2	1.4	5	100.0	3	60.0	64.3	2	40.0	49.0	0	—	—	0	—	—
Total			60	60																		

- (a) Alive animals after 24 weeks, when the first tumour (a Zymbal gland carcinoma) was observed.
 (b) Two or more tumours of the same and/or different types (fibroadenomas, carcinomas, sarcomas, carcinosarcomas) may be present in the same animal.
 (c) The percentages are referred to the corrected number.
 (d) Average age at the onset of the first mammary tumour per animal detected at the periodic control or at autopsy.
 (e) The percentages are referred to total number of animals bearing mammary tumours.
 (f) The percentages are referred to total number of animals bearing mammary tumours, histologically examined.

TABLE 27

Experiment BT6 . Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 30,000 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 68 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE EXTRAHEPATIC ANGIOSARCOMAS FOLLOWING THE SITE

GROUPS NO.	SEX	NO.	EXTRAHEPATIC ANGIOSARCOMAS
I	♂	0	—
	♀	1	1 pulmonary angiosarcoma

TABLE 28

Experiment BT6 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 30,000 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 68 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE EXTRAHEPATIC ANGIOMAS AND FIBROANGIOMAS FOLLOWING THE SITE

GROUPS NO.	SEX	NO.	EXTRAHEPATIC ANGIOMAS AND FIBROANGIOMAS
I	♂	1	1 interscapular fat pad angioma
	♀	2	1 subcutaneous fibroangioma 1 ovary angioma

TABLE 29

Experiment BT6 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 30,000 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 68 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE FORESTOMACH EPITHELIAL TUMOURS FOLLOWING THE SITE

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 17 weeks old at start)			FORESTOMACH EPITHELIAL TUMOURS	
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Papillomas and acanthomas	Carcinomas
					No.	No.
I	30,000 ppm	♂	30	30	5	0
		♀	30	30	6	0
		♂ and ♀	60	60	11	0
Total			60	60		

(a) Alive animals after 24 weeks, when the first tumour (a Zymbal gland carcinoma) was observed.

TABLE 30

Experiment BT6 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 30,000 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 68 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE SUBCUTANEOUS SARCOMAS FOLLOWING THE HISTOTYPES

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 17 weeks old at start)			SUBCUTANEOUS SARCOMAS		
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Rhabdomyo- sarcomas	Fibrosarcomas	Others
					No.	No.	No.
I	30,000 ppm	♂	30	30	0	0	0
		♀	30	30	0	0	0
		♂ and ♀	60	60	0	0	0
Total			60	60			

a) Alive animals after 24 weeks, when the first tumour (a Zymbal gland carcinoma) was observed.

TABLE 31

Experiment BT6 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 30,000 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 68 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE ENCEPHALIC TUMOURS (OTHER THAN NEUROBLASTOMAS)
FOLLOWING THE HISTOTYPES

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 17 weeks old at start)			ENCEPHALIC TUMOURS		
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Ependymomas	Meningiomas	Oligodendrogliomas
					No.	No.	No.
I	30,000 ppm	♂	30	30	0	0	0
		♀	30	30	0	0	0
		♂ and ♀	60	60	0	0	0
Total			60	60			

a) Alive animals after 24 weeks, when the first tumour (a Zymbal gland carcinoma) was observed.

R&S 109174

Experiment BT1 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 10,000, 6,000, 2,500, 500, 250, 50 ppm, 4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 135 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF REGRESSIVE CHANGES.

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)		REGRESSIVE CHANGES					
		Sex	No. at start	Liver		Kidneys		Adrenal glands	
				No.	%	No.	%	No.	%
I	VA 2,500 ppm	♂	30	3	10.0	0	—	0	—
		♀	30	11	36.7	0	—	2	6.7
		♂ and ♀	60	14	23.3	0	—	2	3.3
II	VC 10,000 ppm	♂	30	3	10.0	0	—	0	—
		♀	30	4	13.3	0	—	0	—
		♂ and ♀	60	7	11.7	0	—	0	—
III	VC 6,000 ppm	♂	30	3	10.0	4	13.3	0	—
		♀	30	1	3.3	0	—	5	16.7
		♂ and ♀	60	4	6.7	4	6.7	5	8.3
IV	VC 2,500 ppm	♂	30	3	10.0	1	3.3	1	3.3
		♀	30	0	—	1	3.3	3	10.0
		♂ and ♀	60	3	5.0	2	3.3	4	6.7
V	VC 500 ppm	♂	30	4	13.3	0	—	0	—
		♀	30	1	3.3	0	—	0	—
		♂ and ♀	60	5	8.3	0	—	0	—
VI	VC 250 ppm	♂	30	3	10.0	0	—	0	—
		♀	30	1	3.3	0	—	3	10.0
		♂ and ♀	60	4	6.7	0	—	3	5.0
VII	VC 50 ppm	♂	30	2	6.7	0	—	0	—
		♀	30	1	3.3	0	—	10	33.3
		♂ and ♀	60	3	5.0	0	—	10	16.7
VIII	No. treatment (Control)	♂	30	1	3.3	0	—	1	3.3
		♀	30	6	20.0	0	—	0	—
		♂ and ♀	60	7	11.7	0	—	1	1.7
Total			480						

R&S 109175

TABLE 33

Experiment BT1: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 10,000, 6,000, 2,500, 500, 250, 50 ppm, 4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 135 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF PHLOGISTIC CHANGES

GROUPS NO.	CON-CEN-TRA-TION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)		PHLOGISTIC CHANGES															
		Sex	No. at start	Encephalic abscesses		Meningitis		Broncho-pneumonia		Pleuritis		Pericarditis		Liver abscesses and hepatitis		Kidneys abscesses and nephritis		Peritonitis	
				No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
I	VA 2,500 ppm	♂	30	4	13.3	6	20.0	20	66.7	2	6.7	3	10.0	2	6.7	5	16.7	3	10.0
		♀	30	1	3.3	3	10.0	24	80.0	3	10.0	1	3.3	4	13.3	4	13.3	1	3.3
		♂ and ♀	60	5	8.3	9	15.0	44	73.3	5	8.3	4	6.7	6	10.0	9	15.0	4	6.7
II	VC 10,000 ppm	♂	30	0	—	0	—	11	36.7	2	6.7	2	6.7	0	—	3	10.0	0	—
		♀	30	2	6.7	1	3.3	8	26.7	3	10.0	1	3.3	0	—	0	—	0	—
		♂ and ♀	60	2	3.3	1	1.7	19	31.7	5	8.3	3	5.0	0	—	3	5.0	0	—
III	VC 6,000 ppm	♂	30	0	—	1	3.3	15	50.0	1	3.3	0	—	0	—	0	—	0	—
		♀	30	1	3.3	0	—	10	33.3	3	10.0	2	6.7	0	—	0	—	0	—
		♂ and ♀	60	1	1.7	1	1.7	25	41.7	4	6.7	2	3.3	0	—	0	—	0	—
IV	VC 2,500 ppm	♂	30	0	—	0	—	14	46.7	1	3.3	0	—	0	—	0	—	0	—
		♀	30	0	—	1	3.3	17	56.7	2	6.7	1	3.3	0	—	0	—	0	—
		♂ and ♀	60	0	—	1	1.7	31	51.7	3	5.0	1	1.7	0	—	0	—	0	—
V	VC 500 ppm	♂	30	1	3.3	0	—	17	56.7	1	3.3	0	—	0	—	8	26.7	2	6.7
		♀	30	0	—	0	—	11	36.7	2	6.7	0	—	1	3.3	10	33.3	1	3.3
		♂ and ♀	60	1	1.7	0	—	28	46.7	3	5.0	0	—	1	1.7	18	30.0	3	5.0
VI	VC 250 ppm	♂	30	1	3.3	0	—	21	70.0	3	10.0	0	—	1	3.3	0	—	0	—
		♀	30	1	3.3	0	—	14	46.7	1	3.3	0	—	1	3.3	2	6.7	3	10.0
		♂ and ♀	60	2	3.3	0	—	35	58.3	4	6.7	0	—	2	3.3	2	3.3	3	5.0
VII	VC 50 ppm	♂	30	0	—	1	3.3	20	66.7	2	6.7	1	3.3	0	—	5	16.7	2	6.7
		♀	30	2	6.7	1	3.3	16	53.3	2	6.7	1	3.3	0	—	3	10.0	1	3.3
		♂ and ♀	60	2	3.3	2	3.3	36	60.0	4	6.7	2	3.3	0	—	8	13.3	3	5.0
VIII	No treat-ment (Control)	♂	30	2	6.7	0	—	17	56.7	3	10.0	1	3.3	2	6.7	8	26.7	4	13.3
		♀	30	2	6.7	0	—	10	33.3	2	6.7	0	—	0	—	15	50.0	2	6.7
		♂ and ♀	60	4	6.7	0	—	27	45.0	5	8.3	1	1.7	2	3.3	23	38.3	6	10.0
Total			480																

R&S 109176

TABLE 34
 Experiment BT1 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 10,000, 6,000, 2,500,
 500, 250, 50 ppm, 4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
 Results after 135 weeks (end of experiment).

INCIDENCE OF ADENOMATOUS HYPERPLASIA OF RESPIRATORY EPITHELIA

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)		ADENOMATOUS HYPERPLASIA OF RESPIRATORY EPITHELIA	
		Sex	No. at start	No.	%
I	VA 2,500 ppm	♂	30	3	10.0
		♀	30	9	30.0
		♂ and ♀	60	12	20.0
II	VC 10,000 ppm	♂	30	3	10.0
		♀	30	2	6.7
		♂ and ♀	60	5	8.3
III	VC 6,000 ppm	♂	30	4	13.8
		♀	30	1	3.3
		♂ and ♀	60	5	8.5
IV	VC 2,500 ppm	♂	30	8	26.6
		♀	30	5	16.7
		♂ and ♀	60	13	21.7
V	VC 500 ppm	♂	30	6	20.0
		♀	30	7	23.3
		♂ and ♀	60	13	21.7
VI	VC 250 ppm	♂	30	3	10.0
		♀	30	3	10.0
		♂ and ♀	60	6	10.0
VII	VC 50 ppm	♂	30	9	30.0
		♀	30	6	20.0
		♂ and ♀	60	15	25.0
VIII	No. treatment (Control)	♂	30	3	10.0
		♀	30	2	6.7
		♂ and ♀	60	5	8.3
Total			480		

R&S 109177

Experiment BT1 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 10,000, 6,000, 2,500, 500, 250, 50 ppm, 4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 135 weeks (end of experiment).

INCIDENCE OF PITUITARY ADENOMATOUS GROWTH

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)		NODULAR ADENOMATOUS HYPERPLASIA		ADENOMAS		TOTAL	
		Sex	No. at start	No.	%	No.	%	No.	%
I	VA 2,500 ppm	♂	30	0	—	0	—	0	—
		♀	30	0	—	0	—	0	—
		♂ and ♀	60	0	—	0	—	0	—
II	VC 10,000 ppm	♂	30	0	—	1	3.3	1	3.3
		♀	30	0	—	0	—	0	—
		♂ and ♀	60	0	—	1	1.7	1	1.7
III	VC 6,000 ppm	♂	30	0	—	0	—	0	—
		♀	30	0	—	0	—	0	—
		♂ and ♀	60	0	—	0	—	0	—
IV	VC 2,500 ppm	♂	30	0	—	0	—	0	—
		♀	30	0	—	1	3.3	1	3.3
		♂ and ♀	60	0	—	1	1.7	1	1.7
V	VC 500 ppm	♂	30	0	—	0	—	0	—
		♀	30	1	3.3	0	—	1	3.3
		♂ and ♀	60	1	1.7	0	—	1	1.7
VI	VC 250 ppm	♂	30	0	—	0	—	0	—
		♀	30	0	—	0	—	0	—
		♂ and ♀	60	0	—	0	—	0	—
VII	VC 50 ppm	♂	30	0	—	2	6.7	2	6.7
		♀	30	1	3.3	1	3.3	2	6.7
		♂ and ♀	60	1	1.7	3	5.0	4	6.7
VIII	No treatment (Control)	♂	30	0	—	0	—	0	—
		♀	30	0	—	1	3.3	1	3.3
		♂ and ♀	60	0	—	1	1.7	1	1.7
Total			480						

R&S 109178

Experiment BT1: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride at 10,000, 6,000, 2,500, 500, 250, 50 ppm, 4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 135 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF TUMOURS

(first part)

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)			ANIMALS WITH TUMOURS											
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Mammary tumours (b)			Zympal gland carcinomas			Leukaemias			Neuroblastomas		
					Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (d)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)
I	VA 2,500 ppm	♂	30	26	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	30	27	4	14.8	79.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♂ and ♀	60	53	4	7.5	79.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—
II	VC 10,000 ppm	♂	30	30	1	3.3	73.0	10	33.3	52.0	0	—	—	3	10.0	54.0
		♀	30	30	7	23.3	69.7	6	20.0	49.3	2	6.7	60.5	2	6.7	67.5
		♂ and ♀	60	60	8	13.3	70.1	16	26.7	50.9	2	3.3	60.5	5	8.3	59.4
III	VC 6,000 ppm	♂	30	29	0	—	—	3	10.3	67.7	0	—	—	4	13.8	67.0
		♀	30	30	6	20.0	80.7	4	13.3	59.2	0	—	—	1	3.3	59.0
		♂ and ♀	60	59	6	10.2	80.7	7	11.9	62.8	0	—	—	5	8.5	65.4
IV	VC 2,500 ppm	♂	30	30	0	—	—	1	3.3	41.0	0	—	—	5	16.7	69.2
		♀	30	30	5	16.7	96.6	1	3.3	26.0	1	3.3	102.0	1	3.3	99.0
		♂ and ♀	60	60	5	8.3	96.6	2	3.3	33.5	1	1.7	102.0	6	10.0	74.2
V	VC 500 ppm	♂	30	30	0	—	—	3	10.0	74.0	0	—	—	2	6.7	82.0
		♀	30	30	5	16.7	103.2	1	3.3	97.0	2	6.7	71.0	4	13.3	83.0
		♂ and ♀	60	60	5	8.3	103.2	4	6.7	79.7	2	3.3	71.0	6	10.0	82.7
VI	VC 250 ppm	♂	30	29	0	—	—	0	—	—	1	3.4	107.0	1	3.4	70.0
		♀	30	30	7	23.3	90.6	0	—	—	0	—	—	4	13.3	60.5
		♂ and ♀	60	59	7	11.9	90.6	0	—	—	1	1.7	107.0	5	8.5	78.4
VII	VC 50 ppm	♂	30	30	1	3.3	130.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	30	30	11	36.7	97.2	0	—	—	0	—	—	1	3.3	135.0
		♂ and ♀	60	60	12	20.0	99.9	0	—	—	0	—	—	1	1.7	135.0
VIII	No treatment (Control)	♂	30	29	2	6.9	86.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	30	29	12	41.4	102.5	0	—	—	1	3.4	117.0	0	—	—
		♂ and ♀	60	58	14	24.1	100.1	0	—	—	1	1.7	117.0	0	—	—
Total			480	469												

(a) Alive animals after 22 weeks, when the first tumour (a subcutaneous angiosarcoma) was observed.

(b) Two or more tumours of the same and/or different types (fibroadenomas, carcinomas, sarcomas, carcinosarcomas) may be present in the same animal.

(c) The percentages are referred to the corrected number.

(d) Average age at the onset of the first mammary tumour per animal detected at the periodic control or at autopsy.

(e) Average time from the start of the experiment to the detection (at the periodic control or at autopsy).

(f) Several animals with two or more tumours.

TABLE 30

Experiment BT1 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 10,000, 6,000, 2,500, 500, 250, 50 ppm, 4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 135 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF TUMOURS

(second part)

GROUPS NO.	CON- CEN- TRA- TION	ANIMALS WITH TUMOURS																	
		Angiosarcomas						Angiomas and fibroangiomas						Hepatomas			Forestomach epithelial tumours		
		Liver			Other sites			Liver			Other sites								
		Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)
I	VA 2,500 ppm	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
		0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
		0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
II	VC 10,000 ppm	3	10.0	59.0	2	6.7	61.5	0	-	-	2	6.7	31.0	1	3.3	60.0	0	-	-
		4	13.3	72.0	1	3.3	51.0	0	-	-	1	3.3	65.0	0	-	-	0	-	-
		7	11.7	66.4	3	5.0	58.0	0	-	-	3	5.0	42.3	1	1.7	60.0	0	-	-
III	VC 6,000 ppm	3	10.3	68.3	1	3.4	34.0	0	-	-	2	6.9	79.0	0	-	-	0	-	-
		10	33.3	71.0	2	6.7	62.5	2	6.7	87.5	2	6.7	73.0	1	3.3	84.0	1	3.3	50.0
		13	22.0	70.4	3	5.1	53.0	2	3.4	87.5	4	6.8	76.0	1	1.7	84.0	1	1.7	50.0
IV	VC 2,500 ppm	6	20.0	77.3	2	6.7	58.0	0	-	-	1	3.3	86.0	0	-	-	0	-	-
		7	23.3	77.4	1	3.3	70.0	0	-	-	1	3.3	60.0	2	6.7	98.0	0	-	-
		13	21.7	77.4	3	5.0	62.0	0	-	-	2	3.3	73.0	2	3.3	98.0	0	-	-
V	VC 500 ppm	0	-	-	0	-	-	0	-	-	1	3.3	79.0	0	-	-	0	-	-
		6	20.0	84.7	1	3.3	73.0	0	-	-	0	-	-	5	16.7	90.6	0	-	-
		6	10.0	84.7	1	1.7	73.0	0	-	-	1	1.7	79.0	5	8.3	90.6	0	-	-
VI	VC 250 ppm	1	3.4	116.0	1	3.4	101.0	0	-	-	0	-	-	1	3.4	90.0	0	-	-
		2	6.7	56.0	1	3.3	82.0	1	3.3	104.0	0	-	-	0	-	-	0	-	-
		3	5.1	76.0	2	3.4	91.5	1	1.7	104.0	0	-	-	1	1.7	90.0	0	-	-
VII	VC 50 ppm	0	-	-	1	3.3	135.0	0	-	-	0	-	-	0	-	-	1	3.3	73.0
		1	3.3	135.0	0	-	-	0	-	-	2	6.7	91.5	0	-	-	0	-	-
		1	1.7	135.0	1	1.7	135.0	0	-	-	2	3.3	91.5	0	-	-	1	1.7	73.0
VIII	No treat- ment (Control)	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
		0	-	-	0	-	-	0	-	-	2	8.9	86.0	0	-	-	0	-	-
		0	-	-	0	-	-	0	-	-	2	3.4	86.0	0	-	-	0	-	-
Total																			

R&S 109180

Experiment BT1 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 10,000, 6,000, 2,500, 500, 250, 50 ppm, 4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 135 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF TUMOURS

(third part)

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS WITH TUMOURS																
		Skin carcinomas			Subcutaneous sarcomas			Endoneurial tumours				Others			Total (f)			
								Neuroblastomas			Other types							
		Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	No.	% (c)	Total No.	Benign No.	Malignant No.	No.	% (c)	No. of different tumours bearing animals
I	VA 2,500 ppm	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	0	0	0	0	-	-
		0	-	-	0	-	-	0	-	-	1	3.7	1	1	0	6	22.2	1.0
		0	-	-	0	-	-	0	-	-	1	1.9	1	1	0	6	11.3	1.0
II	VC 10,000 ppm	2	6.7	59.5	0	-	-	2	6.7	52.0	0	-	6	5	1	21	70.0	1.5
		1	3.3	55.0	0	-	-	5	16.7	54.2	0	-	3	2	1	20	66.7	1.6
		3	5.0	58.0	0	-	-	7	11.7	53.6	0	-	9	7	2	41	68.3	1.5
III	VC 6,000 ppm	0	-	-	0	-	-	2	6.9	62.0	0	-	3	2	1	13	44.8	1.4
		2	6.7	64.5	0	-	-	1	3.3	50.0	1	3.3	8	8	0	22	73.3	1.9
		2	3.4	64.5	0	-	-	3	5.1	58.0	1	1.7	11	10	1	35	59.3	1.7
IV	VC 2,500 ppm	0	-	-	0	-	-	2	6.7	76.5	0	-	4	4	0	15	50.0	1.4
		1	3.3	71.0	0	-	-	2	6.7	84.0	2	6.7	4	2	2	18	60.0	1.6
		1	1.7	71.0	0	-	-	4	6.7	80.2	2	3.3	8	6	2	33	59.0	1.5
V	VC 500 ppm	1	3.3	74.0	0	-	-	0	-	-	1	3.3	3	3	0	10	33.3	1.1
		0	-	-	0	-	-	0	-	-	1	3.3	4	1	3	20	66.7	1.4
		1	1.7	74.0	0	-	-	0	-	-	2	3.3	7	4	3	30	50.0	1.3
VI	VC 250 ppm	1	3.4	86.0	0	-	-	0	-	-	0	-	8	7	1	11	37.9	1.3
		1	3.3	89.0	0	-	-	0	-	-	0	-	4	3	1	15	50.0	1.3
		2	3.4	87.5	0	-	-	0	-	-	0	-	12	10	2	26	44.1	1.3
VII	VC 50 ppm	1	3.3	89.0	0	-	-	0	-	-	0	-	5	5	0	8	26.7	1.1
		0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	8	5	3	16	53.3	1.4
		1	1.7	89.0	0	-	-	0	-	-	0	-	13	10	3	24	40.0	1.3
VIII	No treatment (Control)	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	5	5	0	6	20.7	1.2
		1	3.4	85.0	0	-	-	0	-	-	0	-	11	5	6	19	65.5	1.4
		1	1.7	85.0	0	-	-	0	-	-	0	-	16	10	6	25	43.1	1.4
Total																		

R&S 109181

TABLE 37

Experiment BT1 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 10,000, 6,000, 2,500, 500, 250, 50 ppm, 4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 135 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF MISCELLANEOUS («OTHERS») TUMOURS

GROUPS NO.	SEX	ANIMALS BEARING OTHER TUMOURS					Total
		Benign		Malignant			
		No.	Distribution of histotypes	No.	Distribution of histotypes		
I	♂	0	—	0	—	0	
	♀	1	1 pheochromocytoma	0	—	1	
II	♂	5	1 skin acanthoma 3 Zymbal gland adenomas 1 pheochromocytoma	1	1 rhabdomyosarcoma of diaphragm	6	
	♀	2	1 Zymbal gland adenoma 1 neurilemoma	1	1 ovarian cystadenocarcinoma	3	
III	♂	2	1 Zymbal gland acanthoma 1 Zymbal gland adenoma	1	1 salivary gland adenocarcinoma	3	
	♀	8	2 Zymbal gland adenomas 1 cholangioma 1 adrenal gland cortical adenoma 3 pheochromocytomas 1 myoma of the uterus	0	—	8	
IV	♂	4	1 Zymbal gland adenoma 1 kidney adenoma 1 adrenal gland cortical adenoma 1 pheochromocytoma	0	—	4	
	♀	2	1 subcutaneous fibroma 1 pheochromocytoma	2	2 adenocarcinomas of the uterus	4	
V	♂	3	1 Zymbal gland adenoma 1 adrenal gland cortical adenoma 1 pheochromocytoma	0	—	3	
	♀	1	1 adrenal gland cortical adenoma	3	1 pulmonary fibrosarcoma 1 pheochromoblastoma 1 carcinoma of the uterus	4	
VI	♂	7	1 dermatofibroma 1 cholangioma 1 kidney adenoma 3 pheochromocytomas 1 osteoma	1	1 osteosarcoma	8	
	♀	3	1 dermatofibroma 1 adrenal gland cortical adenoma 1 pheochromocytoma	1	1 salivary gland carcinoma	4	
VII	♂	5	1 adrenal gland cortical adenoma 4 pheochromocytomas	0	—	5	
	♀	5	1 skin angiopericytoma 2 Zymbal gland adenomas 1 adrenal gland cortical adenoma 1 pheochromocytoma	3	3 adenocarcinomas of the uterus	8	
VIII	♂	5	5 pheochromocytomas	0	—	5	
	♀	5	1 Zymbal gland acanthoma 1 adrenal gland cortical adenoma 3 pheochromocytomas	6	1 dermal fibrosarcoma 1 pulmonary sarcoma 1 ovarian fibrosarcoma 2 adenocarcinomas of the uterus (1 with fibrosarcomatous component) 1 leiomyosarcoma of the uterus	11	

R&S 109182

Experiment BT1 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 10,000 6,000, 2,500, 500, 250, 50 ppm, 4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 135 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF MAMMARY TUMOURS

(first part)

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)			MAMMARY TUMOURS (b)			
		Sex	No at start	Corrected number (a)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (d)	No. of tumours/tumours bearing animals
I	VA 2,500 ppm	♂	30	26	0	—	—	—
		♀	30	27	4	14.8	79.0	1.0
		♂ and ♀	60	53	4	7.5	79.0	1.0
II	VC 10,000 ppm	♂	30	30	1	3.3	73.0	1.0
		♀	30	30	7	23.3	69.7	1.1
		♂ and ♀	60	60	8	13.3	70.1	1.1
III	VC 6,000 ppm	♂	30	29	0	—	—	—
		♀	30	30	6	20.0	80.7	1.5
		♂ and ♀	60	59	6	10.2	80.7	1.5
IV	VC 2,500 ppm	♂	30	30	0	—	—	—
		♀	30	30	5	16.7	96.6	1.8
		♂ and ♀	60	60	5	8.3	96.6	1.8
V	VC 500 ppm	♂	30	30	0	—	—	—
		♀	30	30	5	16.7	103.2	1.0
		♂ and ♀	60	60	5	8.3	103.2	1.0
VI	VC 250 ppm	♂	30	29	0	—	—	—
		♀	30	30	7	23.3	90.6	1.1
		♂ and ♀	60	59	7	11.9	90.6	1.1
VII	VC 50 ppm	♂	30	30	1	3.3	130.0	1.0
		♀	30	30	11	36.7	97.2	1.4
		♂ and ♀	60	60	12	20.0	99.9	1.3
VIII	No treatment (Control)	♂	30	29	2	6.9	86.0	1.0
		♀	30	29	12	41.4	102.5	1.0
		♂ and ♀	60	58	14	24.1	100.1	1.0
Total			480	469				

- Alive animals after 22 weeks, when the first tumour (a subcutaneous angiosarcoma) was observed.
- Two or more tumours of the same and/or different types (fibroadenomas, carcinomas, sarcomas, carcinosarcomas) may be present in the same animal.
- The percentages are referred to the corrected number.
- Average age at the onset of the first mammary tumour per animal detected at the periodic control or at autopsy.
- The percentages are referred to total number of animals bearing mammary tumours.
- The percentages are referred to total number of animals bearing mammary tumours, histologically examined.

TABLE 38

Experiment BT1: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 10,000, 6,000, 2,500, 500, 250 50 ppm, 4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 135 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF MAMMARY TUMOURS

(second part)

GROUPS NO.	CONCENTRATION	MAMMARY TUMOURS (b)													
		Histologically examined													
		Total No.	% (e)	Histotype											
				Fibromas and fibroadenomas			Carcinomas			Sarcomas			Carcinosarcomas		
No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)				
I	VA 2,500 ppm	0	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		3	75.0	3	100.0	89.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		3	75.0	3	100.0	89.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—
II	VC 10,000 ppm	1	100.0	1	100.0	73.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		6	85.7	3	50.0	71.3	3	50.0	69.7	0	—	—	0	—	—
		7	87.5	4	57.1	71.7	3	42.8	69.7	0	—	—	0	—	—
III	VC 6,000 ppm	0	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		6	100.0	6	100.0	80.7	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		6	100.0	6	100.0	80.7	0	—	—	0	—	—	0	—	—
IV	VC 2,500 ppm	0	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		5	100.0	4	80.0	92.2	2	40.0	94.0	0	—	—	0	—	—
		5	100.0	4	80.0	92.2	2	40.0	94.0	0	—	—	0	—	—
V	VC 500 ppm	0	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		4	80.0	3	75.0	103.3	1	25.0	108.0	0	—	—	0	—	—
		4	80.0	3	75.0	103.3	1	25.0	108.0	0	—	—	0	—	—
VI	VC 250 ppm	0	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		6	85.7	4	66.7	93.0	2	33.3	78.0	0	—	—	0	—	—
		6	85.7	4	66.7	93.0	2	33.3	78.0	0	—	—	0	—	—
VII	VC 50 ppm	1	100.0	1	100.0	130.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		10	90.9	8	80.0	96.1	2	20.0	114.5	0	—	—	0	—	—
		11	91.7	9	81.8	99.9	2	18.2	114.5	0	—	—	0	—	—
VIII	No treatment (Control)	2	100.0	2	100.0	96.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		12	100.0	12	100.0	102.5	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		14	100.0	14	100.0	100.1	0	—	—	0	—	—	0	—	—
Total															

R&S 109184

TABLE 39

Experiment BT1 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 10,000, 6,000, 2,500, .
500, 250, 50 ppm, 4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 135 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE EXTRAHEPATIC ANGIOSARCOMAS FOLLOWING THE SITE

GROUPS NO.	SEX	NO.	EXTRAHEPATIC ANGIOSARCOMAS
I	♂	0	—
	♀	0	—
II	♂	2	1 angiosarcoma of the lips 1 intra-abdominal angiosarcoma (next to liver)
	♀	1	1 angiosarcoma of the nose
III	♂	1	1 angiosarcoma in subcutaneous fibrosing angioma
	♀	2	1 ossifying parauricular angiosarcoma 1 intra-abdominal angiosarcoma (next to liver)
IV	♂	2	1 ossifying angiosarcoma of the neck 1 intra-abdominal angiosarcoma (next to spleen)
	♀	1	1 ovarian angiosarcoma
V	♂	0	—
	♀	1	1 pulmonary angiosarcoma
VI	♂	1	1 intra-abdominal angiosarcoma (next to spleen)
	♀	1	1 intra-thoracic ossifying angiosarcoma
VII	♂	1	1 intra-abdominal diffused angiosarcoma
	♀	0	—
VIII	♂	0	—
	♀	0	—

R&S 109185

TABLE 40

Experiment BT1 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 10,000, 6,000, 2,500, 500, 250, 50 ppm, 4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 135 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE EXTRAHEPATIC ANGIOMAS AND FIBROANGIOMAS FOLLOWING THE SITE

GROUPS NO.	SEX	NO.	EXTRAHEPATIC ANGIOMAS AND FIBROANGIOMAS
I	♂	0	—
	♀	0	—
II	♂	2	2 subcutaneous fibrosing angiomas
	♀	1	1 subcutaneous fibrosing and ossifying angioma
III	♂	2	2 subcutaneous fibrosing angiomas
	♀	2	1 subcutaneous fibrosing angioma 1 peritoneal angioma
IV	♂	1	1 Zymbal gland fibroangioma
	♀	1	1 subcutaneous fibroangioma
V	♂	1	1 Zymbal gland fibrosing angioma
	♀	0	—
VI	♂	0	—
	♀	0	—
VII	♂	0	—
	♀	2	1 subcutaneous fibrosing angioma 1 thymic angioma
VIII	♂	0	—
	♀	2	2 peritoneal fibroangiomas

R&S 109186

Experiment BT1 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 10,000 6,000, 2,500, 500, 250, 50 ppm, 4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 135 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE FORESTOMACH EPITHELIAL TUMOURS FOLLOWING THE HISTOTYPES

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)			FORESTOMACH EPITHELIAL TUMORS	
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Papillomas and acanthomas	Carcinomas
					No.	No.
I	VA 2,500 ppm	♂	30	26	0	0
		♀	30	27	0	0
		♂ and ♀	60	53	0	0
II	VC 10,000 ppm	♂	30	30	0	0
		♀	30	30	0	0
		♂ and ♀	60	60	0	0
III	VC 6,000 ppm	♂	30	29	0	0
		♀	30	30	1	0
		♂ and ♀	60	59	1	0
IV	VC 2,500 ppm	♂	30	30	0	0
		♀	30	30	0	0
		♂ and ♀	60	60	0	0
V	VC 500 ppm	♂	30	30	0	0
		♀	30	30	0	0
		♂ and ♀	60	60	0	0
VI	VC 250 ppm	♂	30	29	0	0
		♀	30	30	0	0
		♂ and ♀	60	59	0	0
VII	VC 50 ppm	♂	30	30	1	0
		♀	30	30	0	0
		♂ and ♀	60	60	1	0
VIII	No treatment (Control)	♂	30	29	0	0
		♀	30	29	0	0
		♂ and ♀	60	58	0	0
Total			480	469		

(a) Alive animals after 22 weeks, when the first tumour (a subcutaneous angiosarcoma) was observed.

TABLE 42

Experiment BT 1 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 10,000, 6,000, 2,500, 500, 250, 50 ppm, 4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 135 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE SUBCUTANEOUS SARCOMAS FOLLOWING THE HISTOTYPES.

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)			SUBCUTANEOUS SARCOMAS		
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Rhabdomyo- sarcomas	Fibrosarcomas	Others
I	VA 2,500 ppm	♂	30	26	0	0	0
		♀	30	27	0	0	0
		♂ and ♀	60	53	0	0	0
II	VC 10,000 ppm	♂	30	30	0	0	0
		♀	30	30	0	0	0
		♂ and ♀	60	60	0	0	0
III	VC 6,000 ppm	♂	30	29	0	0	0
		♀	30	30	0	0	0
		♂ and ♀	60	59	0	0	0
IV	VC 2,500 ppm	♂	30	30	0	0	0
		♀	30	30	0	0	0
		♂ and ♀	60	60	0	0	0
V	VC 500 ppm	♂	30	30	0	0	0
		♀	30	30	0	0	0
		♂ and ♀	60	60	0	0	0
VI	VC 250 ppm	♂	30	29	0	0	0
		♀	30	30	0	0	0
		♂ and ♀	60	59	0	0	0
VII	VC 50 ppm	♂	30	30	0	0	0
		♀	30	30	0	0	0
		♂ and ♀	60	60	0	0	0
VIII	No treatment (Control)	♂	30	29	0	0	0
		♀	30	29	0	0	0
		♂ and ♀	60	58	0	0	0
Total			480	469			

a) Alive animals after 22 weeks, when the first tumour (a subcutaneous angiosarcoma) was observed.

R&S 109188

Experiment BT1 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 10,000, 6,000, 2,500, 500, 250, 50 ppm, 4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 135 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE ENCEPHALIC TUMOURS (OTHER THAN NEUROBLASTOMAS)
FOLLOWING THE HISTOTYPES

GROUPS No	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)			ENCEPHALIC TUMOURS		
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Ependymomas No.	Meningiomas No.	Oligodendro- gliomas No.
I	VA 2,500 ppm	♂	30	26	0	0	0
		♀	30	27	0	1	0
		♂ and ♀	60	53	0	1	0
II	VC 10,000 ppm	♂	30	30	0	0	0
		♀	30	30	0	0	0
		♂ and ♀	60	60	0	0	0
III	VC 6,000 ppm	♂	30	29	0	0	0
		♀	30	30	0	0	1
		♂ and ♀	60	59	0	0	1
IV	VC 2,500 ppm	♂	30	30	0	0	0
		♀	30	30	2	0	0
		♂ and ♀	60	60	2	0	0
V	VC 500 ppm	♂	30	30	0	0	1
		♀	30	30	0	1	0
		♂ and ♀	60	60	0	1	1
VI	VC 250 ppm	♂	30	29	0	0	0
		♀	30	30	0	0	0
		♂ and ♀	60	59	0	0	0
VII	VC 50 ppm	♂	30	30	0	0	0
		♀	30	30	0	0	0
		♂ and ♀	60	60	0	0	0
VIII	No treatment (Control)	♂	30	29	0	0	0
		♀	30	29	0	0	0
		♂ and ♀	60	58	0	0	0
Total			480	469			

(a) Alive animals after 22 weeks, when the first tumour (a subcutaneous angiosarcoma) was observed.

TABLE 44

Experiment BT2: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 200, 150, 100 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 143 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF REGRESSIVE CHANGES

GROUPS NO	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)		REGRESSIVE CHANGES					
		Sex	No. at start	Liver		Kidneys		Adrenal glands	
				No.	%	No.	%	No.	%
I	200 ppm	♂	60	13	21.7	0	—	1	1.7
		♀	60	18	30.0	0	—	11	18.3
		♂ and ♀	120	31	25.8	0	—	12	10.0
II	150 ppm	♂	60	14	23.3	0	—	1	1.7
		♀	60	13	21.7	0	—	11	18.3
		♂ and ♀	120	27	22.5	0	—	12	10.0
III	100 ppm	♂	60	15	25.0	0	—	1	1.7
		♀	60	16	26.7	0	—	11	18.3
		♂ and ♀	120	31	25.8	0	—	12	10.0
IV	No treatment (Control)	♂	85	14	16.5	0	—	1	1.2
		♀	100	23	23.0	0	—	20	20.0
		♂ and ♀	185	37	20.0	0	—	21	11.3
Total			545						

R&S 109190

TABLE 45

Experiment BT2 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 200, 150, 100 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 143 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF PHLOGISTIC CHANGES

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)		PHLOGISTIC CHANGES															
				Encephalic abscesses		Meningitis.		Bronchopneu- monia		Pleuritis		Pericarditis		Liver abscesses and hepatitis		Kidneys absces- ses and nephritis		Peritonitis	
		Sex	No. at start	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
I	200 ppm	♂	60	0	—	5	8.3	32	53.3	18	30.0	12	20.0	1	1.7	7	11.7	11	18.3
		♀	60	1	1.7	2	3.3	30	50.0	23	38.3	16	26.7	1	1.7	15	25.0	3	5.0
		♂ and ♀	120	1	0.8	7	5.8	62	51.7	41	34.2	28	23.3	2	1.7	22	18.3	14	11.7
II	150 ppm	♂	60	2	3.3	5	8.3	42	70.0	15	25.0	4	6.7	0	—	7	11.7	9	15.0
		♀	60	1	1.7	1	1.7	25	41.7	12	20.0	5	8.3	0	—	5	8.3	8	13.3
		♂ and ♀	120	3	2.5	6	5.0	67	55.8	27	22.5	9	7.5	0	—	12	10.0	17	14.2
III	100 ppm	♂	60	4	6.7	3	5.0	46	76.7	8	13.3	6	10.0	0	—	6	10.0	3	5.0
		♀	60	0	—	1	1.7	41	68.3	9	15.0	3	5.0	2	3.3	5	8.3	4	6.7
		♂ and ♀	120	4	3.3	4	3.3	87	72.5	17	14.2	9	7.5	2	1.7	11	9.2	7	5.8
IV	No. treatment (Control)	♂	85	2	2.3	10	11.8	51	60.0	14	16.5	8	9.4	1	1.2	7	8.2	2	2.3
		♀	100	2	2.0	8	8.0	45	45.0	16	16.0	9	9.0	0	—	7	7.0	9	9.0
		♂ and ♀	185	4	2.2	18	9.7	96	51.9	30	16.2	17	9.2	1	0.5	14	7.6	11	5.9
Total			545																

TABLE 46

Experiment BT2 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 200, 150, 100 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 143 weeks (end of experiment).

INCIDENCE OF ADENOMATOUS HYPERPLASIA OF RESPIRATORY EPITHELIA

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)		ADENOMATOUS HYPER- PLASIA OF RESPIRATORY EPITHELIA	
		Sex	No. at start	No.	%
I	200 ppm	♂	60	4	6.7
		♀	60	2	3.3
		♂ and ♀	120	6	5.0
II	150 ppm	♂	60	8	13.3
		♀	60	8	13.3
		♂ and ♀	120	16	13.3
III	100 ppm	♂	60	15	25.0
		♀	60	6	10.0
		♂ and ♀	120	21	17.5
IV	No treatment (Control)	♂	85	3	3.5
		♀	100	7	7.0
		♂ and ♀	185	10	5.4
Total			545		

TABLE 47

Experiment BT2 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 200, 150, 100 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 143 weeks (end of experiment).

INCIDENCE OF PITUITARY ADENOMATOUS GROWTH

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)		NODULAR ADENOMATOUS HYPERPLASIA		ADENOMAS		TOTAL	
		Sex	No. at start	No.	%	No.	%	No.	%
I	200 ppm	♂	60	0	—	1	1.7	1	1.7
		♀	60	0	—	0	—	0	—
		♂ and ♀	120	0	—	1	0.8	1	0.8
II	150 ppm	♂	60	0	—	0	—	0	—
		♀	60	1	1.7	2	3.3	3	5.0
		♂ and ♀	120	1	0.7	2	1.7	3	2.5
III	100 ppm	♂	60	0	—	1	1.7	1	1.7
		♀	60	0	—	1	1.7	1	1.7
		♂ and ♀	120	0	—	2	1.7	2	1.7
IV	No treatment (Control)	♂	85	0	—	1	1.2	1	1.2
		♀	100	4	4.0	2	2.0	6	6.0
		♂ and ♀	185	4	2.2	3	1.6	7	3.8
Total			545						

R&S 109192

TABLE 48

Experiment BT 2 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 200, 150, 100 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 143 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF TUMOURS

(first part)

(first part)

GROUPS NO	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)			ANIMALS WITH TUMOURS																							
					Mammary tumours (b)			Zymbal gland carcinomas			Leukaemias			Nephroblastomas			Angiosarcomas						Angiomas and fibroangiomas					
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (d)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total Nu.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Liver			Other sites			Liver			Other sites		
																	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)
I	200 ppm	♂	60	60	3	5.0	73.0	3	5.0	73.7	1	1.7	82.0	5	8.3	85.4	7	11.7	92.0	1	1.7	89.0	2	3.3	90.0	0	—	—
		♀	60	60	20	33.3	89.5	1	1.7	72.0	0	—	—	2	3.3	69.5	5	8.3	95.4	0	—	—	2	3.3	90.6	1	1.7	84.0
		♂ and ♀	120	120	23	19.2	87.4	4	3.3	73.2	1	0.8	82.0	7	5.8	80.8	12	10.0	93.4	1	0.8	89.0	4	3.3	90.2	1	0.8	84.0
II	150 ppm	♂	60	60	1	1.7	59.0	0	—	—	2	3.4	68.5	8	13.5	83.1	1	1.7	100.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	60	60	12	20.0	99.2	4	6.7	91.0	0	—	—	3	5.0	83.7	5	8.3	87.4	0	—	—	0	—	—	1	1.7	125.0
		♂ and ♀	120	119	13	10.9	96.1	4	3.4	91.0	2	1.7	68.5	11	9.2	83.3	6	5.0	89.5	0	—	—	0	—	—	1	0.8	125.0
III	100 ppm	♂	60	60	0	—	—	0	—	—	1	1.7	107.0	8	13.3	83.5	0	—	—	0	—	—	1	1.7	102.0	0	—	—
		♀	60	60	20	33.3	97.4	1	1.7	80.0	1	1.7	105.0	2	3.3	69.0	1	1.7	85.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♂ and ♀	120	120	20	16.7	97.4	1	0.8	80.0	2	1.7	106.5	10	8.3	80.6	1	0.8	85.0	0	—	—	1	0.8	102.0	0	—	—
IV	No treatment (Control)	♂	85	85	1	1.2	140.0	0	—	—	5	5.9	95.6	0	—	—	0	—	—	2	2.3	67.5	0	—	—	0	—	—
		♀	100	100	20	20.0	108.1	2	2.0	76.0	2	2.0	91.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♂ and ♀	185	185	21	11.3	110.5	2	1.1	76.0	7	3.7	94.3	0	—	—	0	—	—	2	1.1	67.5	0	—	—	0	—	—
Total			645	644																								

(a) Alive animals after 12 weeks, when the first tumour (a mammary fibrosarcoma) was observed.

(b) Two or more tumours of the same and/or different types (fibroadenomas, carcinomas, sarcomas, carcinosarcomas) may be present in the same animal..

(c) The percentages are referred to the corrected number.

(d) Average age at the onset of the first mammary tumour per animal detected at the periodic control or at autopsy.

(e) Average time from the start of the experiment to the detection (at the periodic control or at autopsy).

(f) Several animals with two or more tumours.

Experiment BT 2 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 200, 150, 100 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 143 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF TUMOURS

(second part)

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS WITH TUMOURS																						
		Hepatomas			Forestomach epithelial tumours			Skin carcinomas			Subcutaneous sarcomas			Encephalic tumours				Others			Total (f)			
														Neuroblastomas			Other types							
		Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	No.	% (c)	Total No.	Benign No.	Malignant No.	No.	% (c)	No. of different tumours/tumours-bearing animals
I	200 ppm	1	1.7	126.0	0	—	—	4	6.7	94.7	0	—	—	0	—	—	0	—	4	3	1	22	36.7	1.4
		2	3.3	107.5	0	—	—	1	1.7	76.0	0	—	—	0	—	—	0	—	7	5	2	31	51.7	1.3
		3	2.5	113.7	0	—	—	5	4.2	91.0	0	—	—	0	—	—	0	—	11	8	3	63	44.2	1.3
II	150 ppm	0	—	—	2	3.4	73.5	2	3.4	63.0	0	—	—	0	—	—	0	—	10	10	0	23	39.0	1.1
		0	—	—	0	—	—	2	3.3	90.0	0	—	—	0	—	—	2	3.3	13	6	7	33	55.0	1.3
		0	—	—	2	1.7	73.5	4	3.4	76.5	0	—	—	0	—	—	2	1.7	23	16	7	56	47.0	1.2
III	100 ppm	0	—	—	2	3.3	90.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	2	3.3	12	9	3	19	31.7	1.4
		0	—	—	2	3.3	92.5	1	1.7	60.0	0	—	—	0	—	—	0	—	6	4	2	27	45.0	1.2
		0	—	—	4	3.3	91.2	1	0.8	60.0	0	—	—	0	—	—	2	1.7	18	13	5	46	38.3	1.3
IV	No treatment (Control)	0	—	—	2	2.3	88.0	2	2.3	114.5	2	2.3	69.0	0	—	—	1	1.2	16	15	1	26	30.6	1.2
		0	—	—	1	1.0	97.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	1	1.0	16	7	9	34	34.0	1.2
		0	—	—	3	1.6	91.0	2	1.1	114.5	2	1.1	69.0	0	—	—	2	1.1	32	22	10	60	32.4	1.2
Total																								

TABLE 49

Experiment BT2: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 200, 150, 100 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 143 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF MISCELLANEOUS («OTHERS») TUMOURS

GROUPS NO.	SEX	ANIMALS BEARING OTHER TUMOURS				
		Benign		Malignant		Total
		No.	Distribution of histotypes	No.	Distribution of histotypes	
I	♂	3	2 pheochromocytomas 1 kidney adenoma	1	1 pheochromoblastoma	4
	♀	5	2 cholangiomas 1 retroperitoneal lipoma 1 leiomyofibroma of the uterus 1 neurilemoma	2	1 angioepicytoma of the uterus 1 neurinosarcoma	7
II	♂	10	1 dermatofibroma 9 pheochromocytomas	0	—	10
	♀	6	1 pulmonary fibroma 2 cholangiomas 2 pheochromocytomas 1 fibroma of the uterus	7	1 pulmonary fibrosarcoma 1 spleen fibrosarcoma 3 adenocarcinomas of the uterus 1 fibrosarcoma of the uterus 1 osteosarcoma	13
III	♂	9	1 kidney adenoma 6 pheochromocytomas 1 Leydig cell tumour 1 ganglioneuroma	3	1 dermal fibrosarcoma 2 liver rhabdomyosarcomas	12
	♀	4	1 adrenal gland cortical adenoma 2 pheochromocytomas 1 fibroma of the uterus	2	2 adenocarcinomas of the uterus	6
IV	♂	15	1 dermal fibroma 1 subcutaneous lipoma 1 cholangioma 1 adrenal gland cortical adenoma 11 pheochromocytomas	1	1 pulmonary chondrosarcoma	16
	♀	7	2 adrenal gland cortical adenomas 5 pheochromocytomas	9	1 forestomach fibrosarcoma 1 adrenal gland cortical adeno- carcinoma 5 adenocarcinomas of the uterus 1 fibrosarcoma of the uterus 1 fibrosarcoma of soft tissues of support	16

TABLE 50
Experiment BT2 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 200, 150, 100 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 143 weeks (end of the experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF MAMMARY TUMOURS

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)			MAMMARY TUMOURS (b)																	
		Sex	No at start	Corrected number (a)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (d)	No. of tumours/ tumours bearing animals	Histologically examined													
									Total No.	% (e)	Histotype											
											Fibromas and fibroadenomas			Carcinomas			Sarcomas			Carcinosarcomas		
											Total No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	Total No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	Total No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	Total No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)
I	200 ppm	♂	60	60	3	5.0	73.0	1.0	2	66.7	1	50.0	113.0	0	—	—	1	50.0	25.0	0	—	—
		♀	60	60	20	33.3	89.5	1.2	17	85.0	12	70.6	96.7	5	29.4	80.6	0	—	—	0	—	—
		♂ and ♀	120	120	23	19.2	87.4	1.2	19	82.6	13	68.4	98.0	5	26.3	80.6	1	5.3	25.0	0	—	—
II	150 ppm	♂	60	59	1	1.7	59.0	1.0	1	100.0	1	100.0	59.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	60	60	12	20.0	99.2	2.6	12	100.0	10	83.3	99.2	6	50.0	96.2	0	—	—	0	—	—
		♂ and ♀	120	119	13	10.9	96.1	2.5	13	100.0	11	84.6	95.5	6	46.1	96.2	0	—	—	0	—	—
III	100 ppm	♂	60	60	0	—	—	—	0	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	60	60	20	33.3	97.4	1.3	17	85.0	15	88.2	100.7	3	17.6	95.7	1	5.9	85.0	0	—	—
		♂ and ♀	120	120	20	16.7	97.4	1.3	17	85.0	15	88.2	100.7	3	17.6	95.7	1	5.9	85.0	0	—	—
IV	No treatment (Control)	♂	85	85	1	1.2	140.0	1.0	1	100.0	1	100.0	140.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	100	100	20	20.0	108.1	1.2	15	75.0	14	93.3	108.8	1	6.7	119.0	1	6.7	113.0	0	—	—
		♂ and ♀	185	185	21	11.3	110.5	1.2	16	76.2	15	93.7	110.9	1	6.2	119.0	1	6.2	113.0	0	—	—
Total			545	544																		

- (a) Alive animals after 12 weeks, when the first tumour (a mammary fibrosarcoma) was observed.
(b) Two or more tumours of the same and/or different types (fibroadenomas, carcinomas, sarcomas, carcinosarcomas) may be present in the same animal.
(c) The percentages are referred to the corrected number.
(d) Average age at the onset of the first mammary tumour per animal detected at the periodic control or at autopsy.
(e) The percentages are referred to total number of animals bearing mammary tumours.
(f) The percentages are referred to total number of animals bearing mammary tumours, histologically examined.

R&S 109196

Experiment B f2: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 200, 150, 100 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 143 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE EXTRAHEPATIC ANGIOSARCOMAS FOLLOWING THE SITE

GROUPS NO.	SEX	NO.	EXTRAHEPATIC ANGIOSARCOMAS
I	♂	1	1 retroperitoneal angiosarcoma
	♀	0	—
II	♂	0	—
	♀	0	—
III	♂	0	—
	♀	0	—
IV	♂	2	2 subcutaneous fibroangiosarcomas
	♀	0	—

TABLE 52

Experiment BT2: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 200, 150, 100 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 143 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE EXTRAHEPATIC ANGIOMAS AND FIBROANGIOMAS FOLLOWING THE SITE

GROUPS NO.	SEX	NO.	EXTRAHEPATIC ANGIOMAS AND FIBROANGIOMAS
I	♂	0	—
	♀	1	1 fibroangioma of the intra-abdominal lymphnodes
II	♂	0	—
	♀	1	1 thymic fibroangioma
III	♂	0	—
	♀	0	—
IV	♂	0	—
	♀	0	—

R&S 109197

Experiment BT2: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 200, 150, 100 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 143 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE FORESTOMACH EPITHELIAL TUMOURS FOLLOWING THE HISTOTYPES

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)			FORESTOMACH EPITHELIAL TUMOURS	
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Papillomas and acanthomas	Carcinomas
I	200 ppm	♂	60	60	0	0
		♀	60	60	0	0
		♂ and ♀	120	120	0	0
II	150 ppm	♂	60	59	2	0
		♀	60	60	0	0
		♂ and ♀	120	119	2	0
III	110 ppm	♂	60	60	2	0
		♀	60	60	2	0
		♂ and ♀	120	120	4	0
IV	No treatment (Control)	♂	85	85	2	0
		♀	100	100	1	0
		♂ and ♀	185	185	3	0
Total			545	544		

(a) Alive animals after 12 weeks, when the first tumour (a mammary fibrosarcoma) was observed.

TABLE 54

Experiment BT 2: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 200, 150, 100 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 143 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE SUBCUTANEOUS SARCOMAS FOLLOWING THE HISTOTYPES

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)			SUBCUTANEOUS SARCOMAS		
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Rhabdomyo-sarcomas	Fibrosarcomas	Others
I	200 ppm	♂	60	60	0	0	0
		♀	60	60	0	0	0
		♂ and ♀	120	120	0	0	0
II	150 ppm	♂	60	59	0	0	0
		♀	60	60	0	0	0
		♂ and ♀	120	119	0	0	0
III	100 ppm	♂	60	60	0	0	0
		♀	60	60	0	0	0
		♂ and ♀	120	120	0	0	0
IV	No treatment (Control)	♂	85	85	0	2	0
		♀	100	100	0	0	0
		♂ and ♀	185	185	0	2	0
Total			545	544			

(a) Alive animals after 12 weeks, when the first tumour (a mammary fibrosarcoma) was observed.

TABLE 55

Experiment BT2: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 200, 150, 100 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 143 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE ENCEPHALIC TUMOURS (OTHER THAN NEUROBLASTOMAS)
FOLLOWING THE HISTOTYPES

GROUPS NO.	CONCEN- TRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)			ENCEPHALIC TUMOURS		
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Ependymomas	Meningiomas	Oligodendro- gliomas
					No.	No.	No.
I	200 ppm	♂	60	60	0	0	0
		♀	60	60	0	0	0
		♂ and ♀	120	120	0	0	0
II	150 ppm	♂	60	59	0	0	0
		♀	60	60	0	1	1
		♂ and ♀	120	119	0	1	1
III	100 ppm	♂	60	60	0	1	1
		♀	60	60	0	0	0
		♂ and ♀	120	120	0	1	1
IV	No treatment (Control)	♂	85	85	0	0	1
		♀	100	100	0	1	0
		♂ and ♀	185	185	0	1	1
Total			545	544			

(a) Alive animals after 12 weeks, when the first tumour (a mammary fibrosarcoma) was observed.

R&S 109199

TABLE 56
Experiment BT9: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 50 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 142 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF REGRESSIVE CHANGES

GROUPS NO.	CONCEN- TRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)		REGRESSIVE CHANGES					
		Sex	No. at start	Liver		Kidneys		Adrenal glands	
				No.	%	No.	%	No.	%
I	50 ppm	♂	150	41	27.3	0	—	7	4.7
		♀	150	57	38.0	1	0.7	83	55.3
		♂ and ♀	300	98	32.7	1	0.3	90	30.0
II	No treatment (Control)	♂	50	7	14.0	0	—	0	—
		♀	50	9	18.0	0	—	27	54.0
		♂ and ♀	100	16	16.0	0	—	27	27.0
Total			400						

R&S 109200

TABLE 57

Experiment BT9: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 50 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 142 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF PHLOGISTIC CHANGES

GROUPS NO.	CONCEN- TRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)		PHLOGISTIC CHANGES															
		Sex	No. at start	Encephalic abscesses		Meningitis		Broncho- pneumonia		Pleuritis		Pericarditis		Liver absces- ses and hepatitis		Kidneys ab- scesses and nephritis		Peritonitis	
				No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
I	50 ppm	♂	150	1	0.7	3	2.0	95	63.3	30	20.0	11	7.3	4	2.7	8	5.3	7	4.7
		♀	150	0	—	1	0.7	48	32.0	15	10.0	6	4.0	1	0.7	9	6.0	3	2.0
		♂ and ♀	300	1	0.3	4	1.3	143	47.7	45	15.0	17	5.7	5	1.7	17	5.7	10	3.3
II	No treatment (Control)	♂	50	1	2.0	2	4.0	28	56.0	13	26.0	7	14.0	0	—	0	—	5	10.0
		♀	50	0	—	0	—	24	48.0	5	10.0	0	—	0	—	4	8.0	0	—
		♂ and ♀	100	1	1.0	2	2.0	52	52.0	18	18.0	7	7.0	0	—	4	4.0	5	5.0
Total			400																

TABLE 58

Experiment BT9 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 50 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 142 weeks (end of experiment).

INCIDENCE OF ADENOMATOUS HYPERPLASIA OF RESPIRATORY EPITHELIA

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)		ADENOMATOUS HYPERPLASIA OF RESPIRATORY EPITHELIA	
		Sex	No. at start	No.	%
I	50 ppm	♂	150	25	16.7
		♀	150	9	6.0
		♂ and ♀	300	34	11.3
II	No treatment (Control)	♂	50	1	2.0
		♀	50	0	—
		♂ and ♀	100	1	1.0
Total			400		

R&S 109202

TABLE 59

Experiment BT9: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 50 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 142 weeks (end of experiment).

INCIDENCE OF PITUITARY ADENOMATOUS GROWTH

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)		NODULAR ADENOMATOUS HYPERPLASIA		ADENOMAS		TOTAL	
		Sex	No. at start	No.	%	No.	%	No.	%
I	50 ppm	♂	150	1	0.7	8	5.3	9	6.0
		♀	150	5	3.3	3	2.0	8	5.3
		♂ and ♀	300	6	2.0	11	3.7	17	5.7
II	No treatment (Control)	♂	50	1	2.0	1	2.0	2	4.0
		♀	50	5	10.0	1	2.0	6	12.0
		♂ and ♀	100	6	6.0	2	2.0	8	8.0
Total			400						

TABLE 60
Experiment BT9: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 50 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 142 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF TUMOURS

(first part)

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague Dawley rats, 13 weeks old at start)			ANIMALS WITH TUMOURS																							
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Mammary tumours (b)			Zyrtal gland carcinomas			Leukaemias			Nephroblastomas			Angiosarcomas						Angiomas and fibroangiomas					
					Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (d)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (f)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (g)	Liver			Other sites			Liver			Other sites		
																	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (h)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (i)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (j)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (k)
I	50 ppm	♂	150	144	14	9.7	88.9	4(9)	2.8	59.7	7	4.9	108.5	0	—	—	2	1.4	90.0	3	2.1	74.0	2	1.4	99.5	8	5.5	89.6
		♀	150	150	117	78.0	76.9	5	3.3	71.6	3	2.0	68.3	1	0.7	112.0	12	8.0	96.0	6	4.0	84.0	3	1.0	96.8	3	2.0	76.0
		♂ and ♀	300	294	131	44.5	78.2	9	3.1	66.3	10	3.4	96.5	1	0.3	112.0	14	4.8	95.1	9	3.1	84.0	5	2.7	97.6	11	3.7	85.6
II	No treatment (Control)	♂	50	48	2	4.2	87.0	0	—	—	6	12.5	91.3	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	50	50	27	54.0	94.6	0	—	—	2	4.0	99.0	0	—	—	0	—	—	—	—	—	0	—	—	0	—	—
		♂ and ♀	100	98	29	29.6	94.1	0	—	—	8	8.2	93.2	0	—	—	0	—	—	—	—	—	0	—	—	0	—	—
Total			400	392																								

- (a) Alive animals after 28 weeks, when the first tumour (a mammary fibroadenoma) was observed.
 (b) Two or more tumours of the same and/or different types (fibroadenomas, carcinomas, sarcomas, carcinosarcomas) may be present in the same animal.
 (c) The percentages are referred to the corrected number.
 (d) Average age at the onset of the first mammary tumour per animal detected at the periodic control or at autopsy.
 (e) Average time from the start of the experiment to the detection (at the periodic control or at autopsy).
 (f) Several animals with two or more tumours.
 (g) 1 with sarcomatous component.

TABLE 60

Experiment BT 9: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 50 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 142 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF TUMOURS

(second part)

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS WITH TUMOURS																						
		Hepatomas			Forestomach epithelial tumours			Skin carcinomas			Subcutaneous sarcomas			Encephalic tumours				Others			Total (f)			
														Neuroblastomas			Other types							
		Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	No.	% (c)	Total No.	Benign No.	Malignant No.	No.	% (c)	No. of different tumours/tumours bearing animals
I	50 ppm	0	—	—	1	0.7	112.0	1	0.7	119.0	0	—	—	0	—	—	4	2.8	21	14	7	52	36.1	1.3
		0	—	—	0	—	—	2	1.3	60.0	2	1.3	56.0	0	—	—	2	1.3	17	9	8	129	86.0	1.3
		0	—	—	1	0.4	112.0	3	1.0	79.7	2	0.8	56.0	0	—	—	6	2.0	38	23	15	181	61.6	1.3
II	No treatment (Control)	0	—	—	1	2.1	83.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	1	0	1	10	20.8	1.0
		0	—	—	0	—	—	0	—	—	1	2.0	48.0	0	—	—	0	—	5	2	3	29	58.0	1.2
		0	—	—	1	1.0	83.0	0	—	—	1	1.0	48.0	0	—	—	0	—	6	2	4	39	39.8	1.1
Total																								

R&S 109204

TABLE 61
 Experiment BT9: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 50 ppm,
 4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
 Results after 142 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF MISCELLANEOUS («OTHERS») TUMOURS

GROUPS NO.	SEX	ANIMALS BEARING OTHER TUMOURS				
		Benign		Malignant		Total
		No.	Distribution of histotypes	No.	Distribution of histotypes	
I	♂	14	4 dermatofibromas 1 subcutaneous fibroma 1 cholangioma 1 adenoma of islet of Langerhans 1 adrenal gland cortical adenoma 4 pheochromocytomas 2 Leydig cell tumours	7	1 adenocarcinoma of thyroid 2 pulmonary carcinomas 1 liver sarcoma 1 retroperitoneal liposarcoma 1 seminoma 1 osteosarcoma	21
	♀	9	1 Zymbal gland acanthoma 3 cholangiomas 1 adrenal gland cortical adenoma 1 ovary fibroma 1 polypus of the uterus 1 fibroma of the uterus 1 neurilemoma	8	1 sarcoma of the kidney 6 adenocarcinomas of the uterus 1 osteoclastoma	17
II	♂	0	—	1	1 intra-abdominal fibrosarcoma	1
	♀	2	2 adrenal gland cortical adenomas	3	1 adenocarcinoma of the uterus 1 carcinosarcoma of the uterus 1 fibrosarcoma of the uterus	5

TABLE 62

Experiment B79 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 50 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 142 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF MAMMARY TUMOURS

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)			MAMMARY TUMOURS (b)																	
					Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (d)	No. of tumours/ tumours bearing animals	Histologically examined													
		Total No.	% (e)	Histotype																		
				Fibromas and fibroadenomas					Carcinomas			Sarcomas (angiosarcomas are not included)			Carcinosarcomas							
Sex	No. at start	Corrected number (a)	No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)					
I	50 ppm	♂	150	144	14	9.7	88.9	1.1	13	92.8	10	76.9	94.9	0	—	—	2	15.3	93.0	1	7.6	61.0
		♀	150	150	117	78.0	76.9	1.7	110	94.0	72	65.4	83.4	59	53.6	78.1	2	1.8	73.0	0	—	—
		♂ and ♀	300	294	131	44.5	78.2	1.7	123	93.8	82	66.6	84.8	59	47.9	78.1	4	3.2	83.0	1	0.8	61.0
II	No treatment (Control)	♂	50	48	2	4.2	87.0	1.0	2	100.0	1	50.0	87.0	1	50.0	87.0	0	—	—	0	—	—
		♀	50	50	27	54.0	94.6	1.4	24	88.8	20	83.3	98.5	5	20.8	87.0	2	8.3	97.0	2	8.3	101.0
		♂ and ♀	100	98	29	29.6	94.1	1.4	26	89.6	21	80.7	97.9	6	23.0	87.0	2	10.0	97.0	2	7.7	101.0
Total			400	392																		

- (a) Alive animals after 28 weeks, when the first tumour (a mammary fibroadenoma) was observed.
 (b) Two or more tumours of the same and/or different types (fibroadenomas, carcinomas, sarcomas, carcinosarcomas) may be present in the same animal.
 (c) The percentages are referred to the corrected number.
 (d) Average age at the onset of the first mammary tumour per animal detected at the periodic control or at autopsy.
 (e) The percentages are referred to total number of animals bearing mammary tumours.
 (f) The percentages are referred to total number of animals bearing mammary tumours, histologically examined.

R&S 109206

TABLE 63

Experiment BT9 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 50 ppm, 4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 142 weeks (end of the experiment).

DISTRIBUTION OF THE EXTRAHEPATIC ANGIOSARCOMAS FOLLOWING THE SITE

GROUPS NO.	SEX	NO.	EXTRAHEPATIC ANGIOSARCOMAS
I	♂	3	1 thymus angiosarcoma 1 intra-abdominal angiosarcoma (next to spleen) 1 pulmonary angiosarcoma
	♀	6	2 mammary angiosarcomas 1 heart angiosarcoma 1 thymic angiosarcoma 1 spleen angiosarcoma 1 ovarian angiosarcoma
II	♂	0	—
	♀	0	—

TABLE 64

Experiment BT9 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 50 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 142 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE EXTRAHEPATIC ANGIOMAS AND FIBROANGIOMAS FOLLOWING THE SITE

GROUPS NO.	SEX	NO.	EXTRAHEPATIC ANGIOMAS AND FIBROANGIOMAS
I	♂	8	1 subcutaneous fibroangioma 1 thymic angioma 1 thymic fibroangioma 2 parathyroid nodes fibroangiomas 1 spleen fibroangioma 1 paratesticular angioma 1 interscapular fat pad angioma
	♀	3	2 subcutaneous fibroangiomas 1 fibroangioma of the uterus
II	♂	0	—
	♀	0	—

TABLE 65

Experiment BT9 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 50 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 142 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE FORESTOMACH EPITHELIAL TUMOURS FOLLOWING THE HISTOTYPES

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)			FORESTOMACH EPITHELIAL TUMOURS	
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Papillomas and acanthomas	Carcinomas
					No.	No.
I	50 ppm	♂	150	144	1	0
		♀	150	150	0	0
		♂ and ♀	300	294	1	0
II	No treatment (Control)	♂	50	48	1	0
		♀	50	50	0	0
		♂ and ♀	100	98	1	0
Total			400	392		

(a) Alive animals after 28 weeks, when the first tumour (a mammary fibroadenoma) was observed.

TABLE 66

Experiment BT9 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 50 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 142 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE SUBCUTANEOUS SARCOMAS FOLLOWING THE HISTOTYPES

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)			SUBCUTANEOUS SARCOMAS		
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Rabdomyo- sarcomas	Fibrosarcomas	Others
					No.	No.	No.
I	50 ppm	♂	150	144	0	0	0
		♀	150	150	1	1	0
		♂ and ♀	300	294	1	1	0
II	No treatment (Control)	♂	50	48	0	0	0
		♀	50	50	0	0	1
		♂ and ♀	100	98	0	0	1
Total			400	392			

(a) Alive animals after 28 weeks, when the first tumour (a mammary fibroadenoma) was observed.

TABLE 67

Experiment BT9 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 50 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 142 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE ENCEPHALIC TUMOURS (OTHER THAN NEUROBLASTOMAS)
FOLLOWING THE HISTOTYPES

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)			ENCEPHALIC TUMOURS		
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Ependynomas	Meningiomas	Oligodendro- gliomas
					No.	No.	No.
I	50 ppm	♂	150	144	1	1	2
		♀	150	150	0	0	2
		♂ and ♀	300	294	1	1	4
II	No treatment (Control)	♂	50	48	0	0	0
		♀	50	50	0	0	0
		♂ and ♀	100	98	0	0	0
Total			400	392			

(a) Alive animals after 28 weeks, when the first tumour (a mammary fibroadenoma) was observed.

R&S 109208

TABLE 68
Experiment BT15: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 25, 10, 5, 1 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 147 weeks (end of experiment).
DISTRIBUTION OF REGRESSIVE CHANGES

GROUPS NO.	CONCEN- TRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)		REGRESSIVE CHANGES					
		Sex	No. at start	Liver		Kidneys		Adrenal glands	
				No.	%	No.	%	No.	%
I	25 ppm	♂	60	13	21.7	0	—	2	3.3
		♀	60	30	50.0	0	—	39	65.0
		♂ and ♀	120	43	35.8	0	—	41	34.2
II	10 ppm	♂	60	11	18.3	0	—	5	8.3
		♀	60	28	46.7	0	—	39	65.0
		♂ and ♀	120	39	32.5	0	—	44	36.7
III	5 ppm	♂	60	12	20.0	0	—	4	6.7
		♀	60	26	43.3	0	—	47	78.3
		♂ and ♀	120	38	31.7	0	—	51	42.5
IV	1 ppm	♂	60	12	20.0	0	—	3	5.0
		♀	60	19	31.7	0	—	41	68.3
		♂ and ♀	120	31	25.8	0	—	44	36.7
V	No treatment (Control)	♂	60	3	5.0	0	—	1	1.7
		♀	60	16	26.7	0	—	36	60.0
		♂ and ♀	120	19	15.8	0	—	37	30.8
Total			600						

R&S 109209

TABLE 60
Experiment BT15: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 25, 10, 5, 1 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 147 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF PHLOGISTIC CHANGES

GROUPS NO.	CONCEN- TRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)		PHLOGISTIC CHANGES															
		Sex	No. at start	Encephalic abscesses		Meningitis		Bronchopneu- monia		Pleuritis		Pericarditis		Liver abscesses and hepatitis		Kidneys abscesses and nephritis		Peritonitis	
				No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
I	25 ppm	♂	60	0	—	2	3.3	36	60.0	12	20.0	3	5.0	2	3.3	4	6.7	7	11.7
		♀	60	0	—	0	—	14	23.3	5	8.3	1	1.7	0	—	6	10.0	1	1.7
		♂ and ♀	120	0	—	2	1.7	50	41.7	17	14.2	4	3.3	2	1.7	10	8.3	8	6.7
II	10 ppm	♂	60	2	3.3	4	6.7	44	73.3	12	20.0	5	8.3	1	1.7	6	10.0	4	6.7
		♀	60	0	—	0	—	22	36.7	7	11.7	1	1.7	0	—	2	3.3	6	10.0
		♂ and ♀	120	2	1.7	4	3.3	66	55.0	19	15.8	6	5.0	1	0.8	8	6.7	10	8.3
III	5 ppm	♂	60	0	—	0	—	30	50.0	1	1.7	1	1.7	1	1.7	2	3.3	3	5.0
		♀	60	0	—	0	—	25	41.7	4	6.7	4	6.7	1	1.7	3	5.0	1	1.7
		♂ and ♀	120	0	—	0	—	55	45.8	5	4.2	5	4.2	2	1.7	5	4.2	4	3.3
IV	1 ppm	♂	60	1	1.7	7	11.7	40	66.7	6	10.0	3	5.0	1	1.7	10	16.7	3	5.0
		♀	60	0	—	1	1.7	33	55.0	8	13.3	1	1.7	0	—	4	6.7	1	1.7
		♂ and ♀	120	1	0.8	8	6.7	73	60.8	14	11.7	4	3.3	1	0.8	14	11.7	4	3.3
V	No treatment (Control)	♂	60	4	6.7	7	11.7	41	68.3	16	26.7	6	10.0	0	—	6	10.0	3	5.0
		♀	60	1	1.7	2	3.3	25	41.7	8	13.3	3	5.0	0	—	8	13.3	3	5.0
		♂ and ♀	120	5	4.2	9	7.5	66	55.0	24	20.0	9	7.5	0	—	14	11.7	6	5.0
Total			600																

R&S 109210

TABLE 70

Experiment BT15: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 25, 10, 5, 1 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 147 weeks (end of experiment).

INCIDENCE OF ADENOMATOUS HYPERPLASIA OF RESPIRATORY EPITHELIA

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)		ADENOMATOUS HYPERPLASIA OF RESPIRATORY EPITHELIA	
		Sex	No. at start	No.	%
I	25 ppm	♂	60	6	10.0
		♀	60	6	10.0
		♂ and ♀	120	12	10.0
II	10 ppm	♂	60	8	13.3
		♀	60	6	10.0
		♂ and ♀	120	14	11.7
III	5 ppm	♂	60	5	8.3
		♀	60	4	6.7
		♂ and ♀	120	9	7.5
IV	1 ppm	♂	60	12	20.0
		♀	60	11	18.3
		♂ and ♀	120	23	19.2
V	No treatment (Control)	♂	60	12	20.0
		♀	60	10	16.7
		♂ and ♀	120	22	18.3
Total			600		

R&S 109211

TABLE 71
Experiment BT15: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 25, 10, 5, 1 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 147 weeks (end of experiment).

INCIDENCE OF PITUITARY ADENOMATOUS GROWTH

GROUPS NO	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)		NODULAR ADENOMATOUS HYPERPLASIA		ADENOMAS		TOTAL	
		Sex	No. at start	No.	%	No.	%	No.	%
I	25 ppm	♂	60	0	—	1	1.7	1	1.7
		♀	60	3	5.0	2	3.3	5	8.3
		♂ and ♀	120	3	2.5	3	2.5	6	5.0
II	10 ppm	♂	60	0	—	0	—	0	—
		♀	60	2	3.3	0	—	2	3.3
		♂ and ♀	120	2	1.7	0	—	2	1.7
III	5 ppm	♂	60	2	3.3	2	3.3	4	6.7
		♀	60	2	3.3	0	—	2	3.3
		♂ and ♀	120	4	3.3	2	1.7	6	5.0
IV	1 ppm	♂	60	0	—	1	1.7	1	1.7
		♀	60	4	6.7	1	1.7	5	8.3
		♂ and ♀	120	4	3.3	2	1.7	6	5.0
V	No treatment (Control)	♂	60	1	1.7	0	—	1	1.7
		♀	60	2	3.3	3	5.0	5	8.3
		♂ and ♀	120	3	2.5	3	2.5	6	5.0
Total			600						

R&S 109212

TABLE 72

Experiment BT15: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 25, 10, 5, 1 ppm,

4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.

Results after 147 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF TUMOURS

(first part)

GROUPS NO	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague Dawley rats, 13 weeks old at start)			ANIMALS WITH TUMOURS																							
					Mammary tumours (b)			Zymbal gland carcinomas			Leukaemias			Nephroblastomas			Angiosarcomas						Angiomas and fibroangiomas					
		Sex	No at start	Corrected number (a)	Total No	% (c)	Average latency time (weeks) (d)	Total No	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (f)	Total No	% (c)	Average latency time (weeks) (g)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (h)	Total No	% (c)	Average latency time (weeks) (i)	Total No	% (c)	Average latency time (weeks) (j)	Total No	% (c)	Average latency time (weeks) (k)
I	25 ppm	♂	60	60	11	18.3	103.4	3	5.0	78.0	4	6.7	122.2	1	1.7	100.0	1	1.7	122.0	0	—	—	0	—	—	3	5.0	97.3
		♀	60	60	53	88.3	75.8	1	1.7	58.0	3	5.0	81.3	0	—	—	4	6.7	81.2	0	—	—	1	1.7	82.0	0	—	—
		♂ and ♀	120	120	64	53.3	80.0	4	3.3	73.0	7	5.8	104.7	1	0.8	100.0	5	4.2	89.4	0	—	—	1	0.8	82.0	3	2.5	97.3
II	10 ppm	♂	60	59	6	10.2	101.8	1	1.7	66.0	3	5.1	94.7	0	—	—	0	—	—	2	3.3	105.5	0	—	—	2	3.4	76.5
		♀	60	60	52	86.7	78.2	1	1.7	64.0	1	1.7	85.0	0	—	—	1	1.7	79.0	0	—	—	0	—	—	1	1.7	92.0
		♂ and ♀	120	119	58	48.7	80.6	2	1.7	65.0	4	3.4	92.2	0	—	—	1	0.8	79.0	2	1.7	105.5	0	—	—	3	2.5	81.7
III	5 ppm	♂	60	59	10	16.9	111.5	0	—	—	3	5.1	77.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	60	60	57	95.0	78.8	1	1.7	64.0	2	3.3	85.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♂ and ♀	120	119	67	56.3	83.7	1	0.8	64.0	5	4.2	80.2	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
IV	1 ppm	♂	60	58	8	13.8	99.2	1	1.7	82.0	3	5.2	74.3	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	60	60	46	76.7	77.8	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♂ and ♀	120	118	54	45.6	81.0	1	0.8	82.0	3	2.5	74.3	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
V	No treatment (Control)	♂	60	60	8	13.3	116.7	2	3.3	98.0	3	5.0	109.7	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	1	1.7	111.0
		♀	60	60	34	56.7	85.4	0	—	—	3	5.0	84.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♂ and ♀	120	120	42	35.0	91.3	2	1.7	98.0	6	5.0	96.8	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	1	0.8	111.0
Total			600	596																								

(a) Alive animals after 12 weeks, when the first tumour (a subcutaneous fibrosarcoma) was observed.

(b) Two or more tumours of the same and/or different types (fibroadenomas, carcinomas, sarcomas, carcinosarcomas) may be present in the same animal.

(c) The percentages are referred to the corrected number.

(d) Average age at the onset of the first mammary tumour per animal detected at the periodic control or at autopsy.

(e) Average time from the start of the experiment to the detection (at the periodic control or at autopsy).

(f) Several animals with two or more tumours.

Experiment BT15: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 25, 10, 5, 1 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 147 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF TUMOURS

(second part)

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS WITH TUMOURS																						
		Hepatomas			Forestomach epithelial tumours			Skin carcinomas			Subcutaneous sarcomas			Encephalic tumours					Others			Total (f)		
		Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (a)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (a)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (a)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (a)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (a)	No.	% (c)	Total No.	Benign No.	Malignant No.	No.	% (c)	No. of different tumours/tumours bearing animals
I	25 ppm	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	8	6	2	23	38.3	1.3
		0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	10	7	3	66	91.7	1.3
		0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	18	13	6	78	65.0	1.3
II	10 ppm	0	—	—	0	—	—	0	—	—	2	3.4	92.0	0	—	—	0	—	13	10	3	21	35.6	1.3
		0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	1	1.7	8	8	2	64	90.0	1.2
		0	—	—	0	—	—	0	—	—	2	1.7	92.0	0	—	—	1	0.8	21	16	6	75	63.0	1.2
III	5 ppm	0	—	—	0	—	—	1	1.7	106.0	4	6.8	79.2	0	—	—	1	1.7	13	7	6	22	37.3	1.4
		0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	8	6	2	59	98.3	1.1
		0	—	—	0	—	—	1	0.8	106.0	4	3.4	79.2	0	—	—	1	0.8	21	13	8	81	68.1	1.2
IV	1 ppm	0	—	—	0	—	—	1	1.7	106.0	1	1.7	32.0	0	—	—	1	1.7	6	4	1	18	31.0	1.1
		0	—	—	0	—	—	0	—	—	1	1.7	68.0	0	—	—	0	—	6	2	3	46	76.7	1.1
		0	—	—	0	—	—	1	0.8	106.0	2	1.7	60.0	0	—	—	1	0.8	10	6	4	64	54.2	1.1
V	No treatment (Control)	0	—	—	0	—	—	0	—	—	1	1.7	117.0	0	—	—	2	3.3	6	4	2	17	28.3	1.3
		0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	3	5.0	11	6	5	43	71.7	1.2
		0	—	—	0	—	—	0	—	—	1	0.8	117.0	0	—	—	5	4.2	17	10	7	60	50.0	1.2
Total																								

Experiment BT15: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 25, 10, 5, 1 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.

Results after 147 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF MISCELLANEOUS (« OTHERS ») TUMOURS

GROUPS NO.	SEX	ANIMALS BEARING OTHER TUMOURS				
		Benign		Malignant		Total
		No.	Distribution of histotypes	No.	Distribution of histotypes	
I	♂	6	1 dermatofibroma 5 pheochromocytomas	2	1 tracheal adenocarcinoma 1 retroperitoneal liposarcoma	8
	♀	7	1 Zymbal gland adenoma 1 mammary lipoma 1 cholangioma 1 pheochromocytoma 1 ovary adenoma 2 polypi of the uterus	3	1 kidney leiomyosarcoma 1 fibrosarcoma of the uterus 1 leiomyosarcoma of the uterus	10
II	♂	10	3 dermatofibromas 1 dermal histiocytoma 1 subcutaneous lipoma 2 pheochromocytomas 1 peritoneal lipoma 2 Leydig cell tumours	3	1 seminal vesicles adenocarcinoma 1 prostate adenocarcinoma 1 chondrosarcoma	13
	♀	6	3 cholangiomas 3 pheochromocytomas	2	2 adenocarcinoma of the uterus	8
III	♂	7	1 skin acanthoma 1 Zymbal gland adenoma 1 kidney adenoma 1 pheochromocytoma 2 spleen histiocytomas 1 peritoneal lipoma	6	1 fibrosarcoma of thymus 1 kidney adenocarcinoma 2 adenocarcinoma of pancreas 1 peritoneal mesothelioma 1 scrotal liposarcoma	13
	♀	6	1 Zymbal gland acanthoma 2 adrenal gland cortical adenomas 3 polypi of the uterus	2	1 kidney adenocarcinoma 1 adenocarcinoma of the uterus	8
IV	♂	4	1 Zymbal gland acanthoma 1 pheochromocytoma 1 peritoneal lipoma 1 Leydig cell tumour	1	1 mesothelioma of testicle	5
	♀	2	1 adrenal gland cortical adenoma 1 theca-granulosa cells tumour	3	1 kidney adenocarcinoma 1 peritoneal mesothelioma 1 adenocarcinoma of the uterus	5
V	♂	4	1 cholangioma 2 pheochromocytomas 1 Leydig cell tumour	2	1 pheochromoblastoma 1 retroperitoneal fibrosarcoma	6
	♀	6	1 dermatofibroma 1 mammary lipoma 1 cholangioma 1 adrenal gland cortical adenoma 2 polypi of the uterus	5	1 kidney liposarcoma 1 adrenal gland cortical adenocarcinoma 1 carcinosarcoma of the caecum 1 squamous carcinoma of the uterus 1 adenocarcinoma of the uterus	11

TABLE 74
Experiment BT 15: Exposure by Inhalation to Vinyl Chloride in air at 25, 10, 5, 1 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 147 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF MAMMARY TUMOURS

GROUPS NO	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)			MAMMARY TUMOURS (b)																	
		Sex	No at start	Corrected number (a)	Total No	% (c)	Average latency time (weeks) (d)	No of tumours/ tumours bearing animals	Total No.	% (e)	Histologically examined											
											Histotype											
											Fibromas and fibroadenomas			Carcinomas			Sarcomas			Carcinosarcomas		
No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)								
I	25 ppm	♂	60	60	11	18.3	103.4	1.1	11	100.0	10	90.9	104.3	1	9.1	95.0	0	—	—	0	—	—
		♀	60	60	53	88.3	75.8	1.9	49	92.4	43	87.7	78.2	16	30.8	82.1	0	—	—	2	4.1	65.0
		♂ and ♀	120	120	64	53.3	80.0	1.8	60	93.7	53	88.3	83.1	16	26.7	82.9	0	—	—	2	3.3	65.0
II	10 ppm	♂	60	59	6	10.2	101.8	1.0	6	100.0	8	100.0	101.8	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	60	60	52	86.7	78.2	1.8	49	94.2	39	79.6	84.6	21	42.8	74.0	0	—	—	0	—	—
		♂ and ♀	120	119	58	48.7	80.6	1.7	55	94.8	45	81.8	86.9	21	38.2	74.0	0	—	—	0	—	—
III	5 ppm	♂	60	59	10	16.9	111.5	1.2	10	100.0	10	100.0	111.5	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	60	60	57	95.0	78.8	2.1	53	93.0	43	81.1	82.4	22	41.5	81.0	1	1.9	95.0	0	—	—
		♂ and ♀	120	119	57	56.3	83.7	1.9	63	94.0	53	84.1	87.9	22	34.9	81.0	1	1.6	95.0	0	—	—
IV	1 ppm	♂	60	58	8	13.8	99.2	1.1	8	100.0	7	87.5	99.8	0	—	—	1	12.5	95.0	0	—	—
		♀	60	60	46	76.7	77.8	1.7	46	100.0	40	86.9	82.0	12	26.1	75.6	0	—	—	2	4.3	74.0
		♂ and ♀	120	118	54	45.8	81.0	1.7	54	100.0	47	87.0	84.7	12	22.2	75.8	1	1.8	95.0	2	3.7	74.0
V	No treatment (Control)	♂	60	60	8	13.3	118.7	1.2	8	100.0	7	87.5	121.3	1	12.5	86.0	0	—	—	0	—	—
		♀	60	60	34	56.7	85.4	1.6	32	94.1	27	84.4	90.8	6	18.7	72.0	0	—	—	0	—	—
		♂ and ♀	120	120	42	35.0	91.3	1.6	40	95.2	34	85.0	97.1	7	17.5	73.8	0	—	—	0	—	—
Total			600	596																		

- (a) Alive animals after 12 weeks, when the first tumour (a subcutaneous fibrosarcoma) was observed.
 (b) Two or more tumours of the same and/or different types (fibroadenomas, carcinomas, sarcomas, carcinosarcomas) may be present in the same animal.
 (c) The percentages are referred to the corrected number.
 (d) Average age at the onset of the first mammary tumour per animal detected at the periodic control or at autopsy.
 (e) The percentages are referred to total number of animals bearing mammary tumours.
 (f) The percentages are referred to total number of animals bearing mammary tumours, histologically examined.

R&S 109216

TABLE 75

Experiment BT15 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 25, 10, 5, 1 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 147 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE EXTRAHEPATIC ANGIOSARCOMAS FOLLOWING THE SITE

GROUPS NO.	SEX	NO.	EXTRAHEPATIC ANGIOSARCOMAS
I	♂	0	—
	♀	0	—
II	♂	2	2 thymic angiosarcomas
	♀	0	—
III	♂	0	—
	♀	0	—
IV	♂	0	—
	♀	0	—
V	♂	0	—
	♀	0	—

TABLE 76

Experiment BT15 : Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 25, 10, 5, 1 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 147 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE EXTRAHEPATIC ANGIOMAS AND FIBROANGIOMAS FOLLOWING THE SITE

GROUPS NO.	SEX	NO.	EXTRAHEPATIC ANGIOMAS AND FIBROANGIOMAS
I	♂	3	3 thymic angiomas
	♀	0	—
II	♂	2	1 subcutaneous angioma 1 thymic fibroangioma
	♀	1	1 peritoneal fibroangioma
III	♂	0	—
	♀	0	—
IV	♂	0	—
	♀	0	—
V	♂	1	1 spleen fibroangioma
	♀	0	—

R&S 109217

TABLE 77

Experiment BT15: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 25, 10, 5, 1 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 147 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE FORESTOMACH EPITHELIAL TUMOURS FOLLOWING THE HISTOTYPES

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)			FORESTOMACH EPITHELIAL TUMOURS	
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Papillomas and acanthomas No.	Carcinomas No.
I	25 ppm	♂	60	60	0	0
		♀	60	60	0	0
		♂ and ♀	120	120	0	0
II	10 ppm	♂	60	59	0	0
		♀	60	60	0	0
		♂ and ♀	120	119	0	0
III	5 ppm	♂	60	59	0	0
		♀	60	60	0	0
		♂ and ♀	120	119	0	0
IV	1 ppm	♂	60	58	0	0
		♀	60	60	0	0
		♂ and ♀	120	118	0	0
V	No treatment (Control)	♂	60	60	0	0
		♀	60	60	0	0
		♂ and ♀	120	120	0	0
Total			600	596		

a) Alive animals after 12 weeks, when the first tumour (a subcutaneous fibrosarcoma) was observed.

R&S 109218

TABLE 73

Experiment BT15: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 25, 10, 5, 1 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 147 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE SUBCUTANEOUS SARCOMAS FOLLOWING THE HISTOTYPES

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)			SUBCUTANEOUS SARCOMAS		
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Rhabdomyosarcomas	Fibrosarcomas	Others
					No.	No.	No.
I	25 ppm	♂	60	60	0	0	0
		♀	60	60	0	0	0
		♂ and ♀	120	120	0	0	0
II	10 ppm	♂	60	59	2	0	0
		♀	60	60	0	0	0
		♂ and ♀	120	119	2	0	0
III	5 ppm	♂	60	59	0	3	1 (b)
		♀	60	60	0	0	0
		♂ and ♀	120	119	0	3	1
IV	1 ppm	♂	60	58	0	1	0
		♀	60	60	0	0	1 (c)
		♂ and ♀	120	118	0	1	1
V	No treatment (Control)	♂	60	60	0	1	0
		♀	60	60	0	0	0
		♂ and ♀	120	120	0	1	0
Total			600	596			

(a) Alive animals after 12 weeks, when the first tumour (a subcutaneous fibrosarcoma) was observed.

(b) Liposarcoma.

(c) Leiomyosarcoma.

R&S 109219

TABLE 79

Experiment BT15: Exposure by inhalation to Vinyl Chloride in air at 25, 10, 5, 1 ppm,
4 hours daily, 5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 147 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE ENCEPHALIC TUMOURS (OTHER THAN NEUROBLASTOMAS)
FOLLOWING THE HISTOTYPES

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)			ENCEPHALIC TUMOURS		
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Ependymomas	Meningiomas	Oligodendrogliomas
					No.	No.	No.
I	25 ppm	♂	60	60	0	0	0
		♀	60	60	0	0	0
		♂ and ♀	120	120	0	0	0
II	10 ppm	♂	60	59	0	0	0
		♀	60	60	0	1	0
		♂ and ♀	120	119	0	1	0
III	5 ppm	♂	60	59	0	0	1
		♀	60	60	0	0	0
		♂ and ♀	120	119	0	0	1
IV	1 ppm	♂	60	58	0	0	1
		♀	60	60	0	0	0
		♂ and ♀	120	118	0	0	1
V	No treatment (Control)	♂	60	60	0	1	1
		♀	60	60	1	2	0
		♂ and ♀	120	120	1	3	1
Total			600	596			

(a) Alive animals after 12 weeks, when the first tumour (a subcutaneous fibrosarcoma) was observed..

R&S 109220

TABLE 80

Experiment BT11 : Exposure by ingestion (stomach tube) to Vinyl Chloride in olive oil at 50.00, 16.65, 3.33 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF REGRESSIVE CHANGES

GROUPS NO	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)		REGRESSIVE CHANGES					
		Sex	No. at start	Liver		Kidneys		Adrenal glands	
				No.	%	No.	%	No.	%
I	50.00 mg/kg	♂	40	5	12.5	0	—	0	—
		♀	40	5	12.5	0	—	5	12.5
		♂ and ♀	80	10	12.5	0	—	5	6.2
II	16.65 mg/kg	♂	40	8	20.0	0	—	8	20.0
		♀	40	10	25.0	0	—	4	10.0
		♂ and ♀	80	18	22.5	0	—	12	15.0
III	3.33 mg/kg	♂	40	6	15.0	0	—	5	12.5
		♀	40	8	20.0	0	—	1	2.5
		♂ and ♀	80	14	17.5	0	—	6	7.5
IV	Olive oil (Control)	♂	40	6	15.0	0	—	3	7.5
		♀	40	10	25.0	0	—	11	27.5
		♂ and ♀	80	16	20.0	0	—	14	17.5
Total			320						

TABLE 81

Experiment BT11: Exposure by ingestion (stomach tube) to Vinyl Chloride in olive oil at 50.00, 16.65, 3.33 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF PHLOGISTIC CHANGES

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)		PHLOGISTIC CHANGES															
				Encephalic abscesses		Meningitis		Bronchopneumonia		Pleuritis		Pericarditis		Liver abscesses and hepatitis		Kidneys abscesses and nephritis		Peritonitis	
		Sex	No. at start	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
I	50.00 mg/kg	♂	40	2	5.0	5	12.5	18	45.0	11	27.5	6	15.0	1	2.5	6	15.0	6	15.0
		♀	40	2	5.0	3	7.5	15	37.5	18	45.0	11	27.5	0	—	5	12.5	7	17.5
		♂ and ♀	80	4	5.0	8	10.0	33	41.2	29	36.2	17	21.2	1	1.2	11	13.7	13	16.2
II	16.65 mg/kg	♂	40	0	—	1	2.5	19	47.5	8	20.0	4	10.0	0	—	4	10.0	5	12.5
		♀	40	1	2.5	1	2.5	15	37.5	7	17.5	6	15.0	1	2.5	2	5.0	8	20.0
		♂ and ♀	80	1	1.2	2	2.5	34	42.5	15	18.7	10	12.5	1	1.2	6	7.5	13	16.2
III	3.33 mg/kg	♂	40	3	7.5	4	10.0	19	47.5	5	12.5	1	2.5	0	—	4	10.0	9	22.5
		♀	40	1	2.5	5	12.5	12	30.0	9	22.5	3	7.5	1	2.5	6	15.0	6	15.0
		♂ and ♀	80	4	5.0	9	11.2	31	38.7	14	17.5	4	5.0	1	1.2	10	12.5	15	18.7
IV	Olive oil (Control)	♂	40	0	—	0	—	21	52.5	7	17.5	4	10.0	0	—	4	10.0	7	17.5
		♀	40	4	10.0	7	17.5	20	50.0	15	37.5	7	17.5	0	—	5	12.5	5	12.5
		♂ and ♀	80	4	5.0	7	8.7	41	51.2	22	27.5	11	13.7	0	—	9	11.2	12	15.0
Total			320																

R&S 109222

TABLE 82

Experiment BT11 : Exposure by ingestion (stomach tube) to Vinyl Chloride in olive oil at 50.00, 16.65, 3.33 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment)

INCIDENCE OF ADENOMATOUS HYPERPLASIA OF RESPIRATORY EPITHELIA

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)		ADENOMATOUS HYPERPLASIA OF RESPIRATORY EPITHELIA	
		Sex	No. at start	No.	%
I	50.00 mg/ kg	♂	40	5	12.5
		♀	40	2	5.0
		♂ and ♀	80	7	8.7
II	16.65 mg/ kg	♂	40	1	2.5
		♀	40	2	5.0
		♂ and ♀	80	3	3.7
III	3.33 mg/ kg	♂	40	1	2.5
		♀	40	2	5.0
		♂ and ♀	80	3	3.7
IV	Olive oil (Control)	♂	40	3	7.5
		♀	40	8	20.0
		♂ and ♀	80	11	13.7
Total			320		

R&S 109223

TABLE 83

Experiment BT11: Exposure by ingestion (stomach tube) to Vinyl Chloride in olive oil at 50.00, 16.65, 3.33 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment).

INCIDENCE OF PITUITARY ADENOMATOUS GROWTH

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)		NODULAR ADE- NOMATOUS HYPERPLASIA		ADENOMAS		TOTAL	
		Sex	No. at start	No.	%	No.	%	No.	%
I	50.00 mg/ kg	♂	40	0	—	0	—	0	—
		♀	40	0	—	0	—	0	—
		♂ and ♀	80	0	—	0	—	0	—
II	16.65 mg/ kg	♂	40	0	—	0	—	0	—
		♀	40	0	—	0	—	0	—
		♂ and ♀	80	0	—	0	—	0	—
III	3.33 mg/ kg	♂	40	0	—	0	—	0	—
		♀	40	0	—	0	—	0	—
		♂ and ♀	80	0	—	0	—	0	—
IV	Olive oil (Control)	♂	40	0	—	0	—	0	—
		♀	40	0	—	0	—	0	—
		♂ and ♀	80	0	—	0	—	0	—
Total			320						

R&S 109224

TABLE 84

Experiment BT11 : Exposure by ingestion (stomach tube) to Vinyl Chloride in olive oil at 50.00, 16.65, 3.33 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF TUMOURS

(first part)

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague Dawley rats, 13 weeks old at start)			ANIMALS WITH TUMOURS																							
					Mammary tumours (b)			Zymbal gland carcinomas			Leukaemias			Nephroblastomas			Angiosarcomas						Angiomas and fibroangiomas					
																	Liver			Other sites			Liver			Other sites		
		Sex	No at start	Corrected number (a)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (d)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)			
I	50.00 mg/kg	♂	40	40	1	2.5	81.0	1	2.5	82.0	1	2.5	83.0	1	2.5	76.0	8	20.0	83.1	0	—	—	1	2.5	108.0	1	2.5	73.0
		♀	40	40	18	40.0	87.7	0	—	—	0	—	—	1	2.5	97.0	9	22.5	74.8	2	5.0	71.5	2	6.0	100.5	1	2.5	97.0
		♂ and ♀	80	80	17	21.2	87.3	1	1.2	82.0	1	1.2	83.0	2	2.5	86.5	17	21.2	78.7	2	2.5	71.5	3	3.7	102.7	2	2.5	85.0
II	16.65 mg/kg	♂	40	40	0	—	—	1	2.5	116.0	0	—	—	2	5.0	88.5	4	10.0	64.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	40	40	14	35.0	91.2	11(g)	2.5	54.0	1	2.5	69.0	1	2.5	75.0	6	15.0	89.5	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♂ and ♀	80	80	14	17.5	91.2	2	2.5	85.0	1	1.2	69.0	3	3.7	84.0	10	12.5	79.3	0	—	—	0	—	—	0	—	—
III	3.33 mg/kg	♂	40	40	1	2.5	101.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	40	40	14	35.0	95.5	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	2	5.0	93.5	0	—	—	1	2.5	105.0
		♂ and ♀	80	80	15	18.7	95.9	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	2	2.5	93.5	0	—	—	1	1.2	105.0
IV	Olive oil (Control)	♂	40	40	0	—	—	0	—	—	1	2.5	91.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	40	40	11	27.5	91.6	1	2.5	104.0	1	2.5	87.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♂ and ♀	80	80	11	13.7	91.6	1	1.2	104.0	2	2.5	89.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
Total			320	320																								

- (a) Alive animals after 2 weeks, when the first tumour (a forestomach) acanthoma) was observed.
 (b) Two or more tumours of the same and/or different types (fibroadenomas, carcinomas, sarcomas, carcinosarcomas) may be present in the same animal.
 (c) The percentages are referred to the corrected number.
 (d) Average age at the onset of the first mammary tumour per animal detected at the periodic control or at autopsy.
 (e) Average time from the start of the experiment to the detection (at the periodic control or at autopsy).
 (f) Several animals with two or more tumours.
 (g) 1 with sarcomatous component.

TABLE 84

Experiment BT11: Exposure by ingestion (stomach tube) to Vinyl Chloride in olive oil at 50.00, 16.65, 3.33 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF TUMOURS

(second part)

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS WITH TUMOURS																						
		Hepatomas			Forestomach epithelial tumours			Skin carcinomas			Subcutaneous sarcomas			Encephalic tumours				Others			Total (f)			
														Neuroblastomas			Other types							
		Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	No.	% (c)	Total No.	Benign No.	Malignant No.	No	% (c)	No. of different tumours/tumours bearing animals
I	50.00 mg/Kg	0	—	—	2	5.0	34.0	1	2.5	84.0	0	—	—	0	—	—	0	—	5	3	2	17	42.5	1.3
		0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	1	2.5	4	4	0	25	62.5	1.4
		0	—	—	2	2.5	34.0	1	1.2	84.0	0	—	—	0	—	—	1	1.2	9	7	2	42	52.5	1.3
II	16.65 mg/Kg	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	1	2.5	1	0	1	9	22.5	1.0
		0	—	—	1	2.5	76.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	4	4	0	18	45.0	1.6
		0	—	—	1	1.2	76.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	1	1.2	5	4	1	27	33.7	1.4
III	3.33 mg/Kg	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	1	2.5	1	1	0	3	7.5	1.0
		0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	11	9	2	19	47.5	1.5
		0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	1	1.2	12	10	2	22	27.5	1.4
IV	Olive oil (Control)	0	—	—	0	—	—	1	2.5	70.0	0	—	—	0	—	—	1	2.5	6	4	2	7	17.5	1.0
		0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	6	6	0	17	42.5	1.1
		0	—	—	0	—	—	1	1.2	70.0	0	—	—	0	—	—	1	1.2	12	10	2	24	30.0	1.1
Total																								

R&S 109226

Experiment BT11 : Exposure by ingestion (stomach) to Vinyl Chloride in olive oil at 50.00; 16.65, -
 3.33 mg/kg body weight, once daily 4-5 days weekly, for 52 weeks.
 Results after 136 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF MISCELLANEOUS («OTHERS») TUMOURS

GROUPS NO.	SEX	ANIMALS BEARING OTHER TUMOURS				Total
		Benign		Malignant		
		No	Distribution of histotypes	No.	Distribution of histotypes	
I	♂	3	2 adrenal gland cortical adenomas 1 pheochromocytoma	2	1 parotid gland carcinoma 1 pulmonary adenocarcinoma	5
	♀	4	2 cholangiomas 2 pheochromocytomas	0	—	4
II	♂	0	—	1	1 pheochromoblastoma	1
	♀	4	1 skin acanthoma 1 cholangioma 2 adrenal gland cortical adenomas	0	—	4
III	♂	1	1 bladder papilloma	0	—	1
	♀	9	1 subcutaneous lipoma 3 adrenal gland cortical adenomas 4 pheochromocytomas 1 polypus of the uterus	2	1 dermal fibrosarcoma 1 osteosarcoma	11
IV	♂	4	4 pheochromocytomas	2	1 adrenal gland cortical adenocarcinoma 1 bladder carcinoma	6
	♀	—	1 subcutaneous lipoma 1 papilloma of auditory duct 2 adrenal gland cortical adenomas 2 pheochromocytomas	0	—	6

R&S 109227

TABLE 86

Experiment BT11: Exposure by ingestion (stomach tube) to Vinyl Chloride in olive oil at 50.00, 16.65, 3.33 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF MAMMARY TUMOURS

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)			MAMMARY TUMOURS (b)																	
					Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (d)	No. of tumours/tumours bearing animals	Histologically examined													
									Total No.	% (e)	Histotype											
											Fibromas and fibroadenomas			Carcinomas			Sarcomas			Carcinosarcomas		
		Sex	No at start	Corrected number (a)							No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)
I	50.00 mg/kg	♂	40	40	1	2.5	81.0	1.0	1	100.0	1	100.0	81.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	40	40	16	40.0	87.7	1.1	15	93.7	13	86.7	88.5	4	26.7	98.0	0	—	—	0	—	—
		♂ and ♀	80	80	17	21.2	87.3	1.1	16	94.1	14	87.5	88.0	4	25.0	98.0	0	—	—	0	—	—
II	16.65 mg/kg	♂	40	40	0	—	—	—	0	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	40	40	14	35.0	91.2	1.1	13	92.8	9	69.2	92.9	6	46.1	95.0	0	—	—	0	—	—
		♂ and ♀	80	80	14	17.5	91.2	1.1	13	92.8	9	69.2	92.9	6	46.1	95.0	0	—	—	0	—	—
III	3.33 mg/kg	♂	40	40	1	2.5	101.0	1.0	1	100.0	0	—	—	1	100.0	101.0	0	—	—	0	—	—
		♀	40	40	14	35.0	95.5	1.0	11	78.6	9	81.8	93.1	2	18.2	108.0	0	—	—	0	—	—
		♂ and ♀	80	80	15	18.7	95.9	1.0	12	80.0	9	75.0	93.1	3	25.0	105.7	0	—	—	0	—	—
IV	Olive oil (Control)	♂	40	40	0	—	—	—	0	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	40	40	11	27.5	91.6	1.2	10	90.9	8	80.0	93.6	4	40.0	98.0	0	—	—	0	—	—
		♂ and ♀	80	80	11	13.7	91.6	1.2	10	90.9	8	80.0	93.6	4	40.0	98.0	0	—	—	0	—	—
Total			320	320																		

- (a) Alive animals after 2 weeks, when the first tumour (a forestomach acanthoma) was observed.
 (b) Two or more tumours of the same and/or different types (fibroadenomas, carcinomas, sarcomas, carcinosarcomas) may be present in the same animal.
 (c) The percentages are referred to the corrected number.
 (d) Average age at the onset of the first mammary tumour per animal detected at the periodic control or at autopsy.
 (e) The percentages are referred to total number of animals bearing mammary tumours.
 (f) The percentages are referred to total number of animals bearing mammary tumours, histologically examined.

TABLE 87

Experiment BT11 : Exposure by ingestion (stomach tube) to Vinyl Chloride in olive oil at 50.00, 16.65, 3.33 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE EXTRAHEPATIC ANGIOSARCOMAS FOLLOWING THE SITE

GROUPS NO.	SEX	NO.	EXTRAHEPATIC ANGIOSARCOMAS
I	♂	0	—
	♀	2	1 thymic angiosarcoma 1 spleen angiosarcoma
II	♂	0	—
	♀	0	—
III	♂	0	—
	♀	2	1 pulmonary angiosarcoma 1 pararenal angiosarcoma
IV	♂	0	—
	♀	0	—

R&S 109229

TABLE 88

Experiment BT11 : Exposure by ingestion (stomach tube) to Vinyl Chloride in olive oil at 50.00, 16.65, 3.33 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE EXTRAHEPATIC ANGIOMAS AND FIBROANGIOMAS FOLLOWING THE SITE

GROUPS NO.	SEX	NO	EXTRAHEPATIC ANGIOMAS AND FIBROANGIOMAS
I	♂	1	1 angioma of kidney
	♀	1	1 peritoneal angioma
II	♂	0	—
	♀	0	—
III	♂	0	—
	♀	1	1 parauterine fibroangioma
IV	♂	0	—
	♀	0	—

TABLE 89

Experiment BT11: Exposure by ingestion (stomach tube) to Vinyl Chloride in olive oil at 50.00, 16.65, 3.33 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE FORESTOMACH EPITHELIAL TUMOURS FOLLOWING THE HISTOTYPES

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)			FORESTOMACH EPITHELIAL TUMOURS	
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Papillomas and acanthomas	Carcinomas
					No.	No.
I	50.00 mg/kg	♂	40	40	2	0
		♀	40	40	0	0
		♂ and ♀	80	80	2	0
II	16.65 mg/kg	♂	40	40	0	0
		♀	40	40	1	0
		♂ and ♀	80	80	1	0
III	3.33 mg/kg	♂	40	40	0	0
		♀	40	40	0	0
		♂ and ♀	80	80	0	0
IV	Olive oil (Control)	♂	40	40	0	0
		♀	40	40	0	0
		♂ and ♀	80	80	0	0
Total			320	320		

Alive animals after 2 weeks, when the first tumour (a forestomach acanthoma) was observed.

R&S 109230

TABLE 90

Experiment BT11 : Exposure by ingestion (stomach tube) to Vinyl Chloride in olive oil at 50.00, 16.65, 3.33 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE SUBCUTANEOUS SARCOMAS FOLLOWING THE HISTOTYPES

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)			SUBCUTANEOUS SARCOMAS		
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Rhabdomyo-sarcomas	Fibrosarcomas	Others
					No.	No.	No.
I	50.00 mg/kg	♂	40	40	0	0	0
		♀	40	40	0	0	0
		♂ and ♀	80	80	0	0	0
II	16.65 mg/kg	♂	40	40	0	0	0
		♀	40	40	0	0	0
		♂ and ♀	80	80	0	0	0
III	3.33 mg/kg	♂	40	40	0	0	0
		♀	40	40	0	0	0
		♂ and ♀	80	80	0	0	0
IV	Olive oil (Control)	♂	40	40	0	0	0
		♀	40	40	0	0	0
		♂ and ♀	80	80	0	0	0
Total			320	320			

(a) Alive animals after 2 weeks, when the first tumour (a forestomach acanthoma) was observed.

TABLE 91

- Experiment BT11 : Exposure by ingestion (stomach tube) to Vinyl Chloride in olive oil at 50.00, 16.65, 3.33 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 52 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE ENCEPHALIC TUMOURS (OTHER THAN NEUROBLASTOMAS)
FOLLOWING THE HISTOTYPES

GROUPS NO.	CONCEN- TRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 13 weeks old at start)			ENCEPHALIC TUMOURS		
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Ependymomas	Meningiomas	Oligodendro- gliomas
I	50.00 mg/kg	♂	40	40	0	0	0
		♀	40	40	0	1	0
		♂ and ♀	80	80	0	1	0
II	16.65 mg/kg	♂	40	40	0	1	0
		♀	40	40	0	0	0
		♂ and ♀	80	80	0	1	0
III	3.33 mg/kg	♂	40	40	1	0	0
		♀	40	40	0	0	0
		♂ and ♀	80	80	1	0	0
IV	Olive oil (Control)	♂	40	40	1	0	0
		♀	40	40	0	0	0
		♂ and ♀	80	80	1	0	0
Total			320	320			

(a) Alive animals after 2 weeks, when the first tumour (a forestomach acanthoma) was observed.

R&S 109232

TABLE 92

Experiment BT27 : Exposure by ingestion (stomach tube) to Vinyl Chloride in olive oil at 1.0, 0.3, 0.03 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 59 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF REGRESSIVE CHANGES

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 10 weeks old at start)		REGRESSIVE CHANGES					
		Sex	No at start	Liver		Kidneys		Adrenal glands	
				No	%	No.	%	No.	%
I	1.0 mg/kg	♂	75	19	25.3	0	—	2	2.7
		♀	75	40	53.3	1	1.3	49	65.3
		♂ and ♀	150	59	39.3	1	0.7	51	34.0
II	0.3 mg/kg	♂	75	21	28.0	0	—	4	5.3
		♀	75	32	42.7	0	—	41	54.7
		♂ and ♀	150	53	35.3	0	—	45	30.0
III	0.03 mg/kg	♂	75	23	30.7	0	—	4	5.3
		♀	75	30	40.0	0	—	38	50.7
		♂ and ♀	150	53	35.3	0	—	42	28.0
IV	Olive oil (Control)	♂	75	24	32.0	0	—	4	5.3
		♀	75	36	48.0	1	1.3	42	56.0
		♂ and ♀	150	60	40.0	1	0.7	46	30.7
Total			600						

ABLE 93

Experiment BT27 : Exposure by ingestion (stomach tube) to Vinyl Chloride in olive oil at 1.0, 0.3, 0.03 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 59 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF PHLOGISTIC CHANGES

GROUPS NO	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 10 weeks old at start)		PHLOGISTIC CHANGES															
				Encephalic abscesses		Meningitis		Bronchopneumonia		Pleuritis		Pericarditis		Liver abscesses and hepatitis		Kidneys abscesses and nephritis		Peritonitis	
		Sex	No. at start	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
I	1.0 mg/kg	♂	75	0	—	6	8.0	57	76.0	11	14.7	6	8.0	0	—	2	2.7	6	8.0
		♀	75	0	—	2	2.7	31	41.3	12	16.0	4	5.3	0	—	3	4.0	5	6.7
		♂ and ♀	150	0	—	8	5.3	88	58.7	23	15.3	10	6.7	0	—	5	3.3	11	7.3
II	0.3 mg/kg	♂	75	0	—	2	2.7	58	77.3	14	18.7	4	5.3	1	1.3	7	9.3	3	4.0
		♀	75	1	1.3	2	2.7	41	54.7	13	17.3	4	5.3	2	2.7	1	1.3	6	8.0
		♂ and ♀	150	1	0.7	4	2.7	99	66.0	27	18.0	8	5.3	3	2.0	8	5.3	9	6.0
III	0.03 mg/kg	♂	75	1	1.3	5	6.7	45	60.0	13	17.3	4	5.3	0	—	13	17.3	13	17.3
		♀	75	3	4.0	6	8.0	41	54.7	24	32.0	11	14.7	3	4.0	10	13.3	8	10.7
		♂ and ♀	150	4	2.7	11	7.3	86	57.3	37	24.7	15	10.0	3	2.0	23	15.3	21	14.0
IV	Olive oil (Control)	♂	75	0	—	6	8.0	45	60.0	16	21.3	5	6.7	1	1.3	13	17.3	8	10.7
		♀	75	3	4.0	1	1.3	39	52.0	13	17.3	6	8.0	1	1.3	7	9.3	5	6.7
		♂ and ♀	150	3	2.0	7	4.7	84	56.0	29	19.3	11	7.3	2	1.3	20	13.3	13	8.7
Total			600																

TABLE 34

Experiment BT27 : Exposure by ingestion (stomach tube) to Vinyl Chloride in olive oil at 1.0, 0.3, 0.03 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 59 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment).

INCIDENCE OF ADENOMATOUS HYPERPLASIA OF RESPIRATORY EPITHELIA

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, (10 weeks old at start)		ADENOMATOUS HYPERPLASIA OF RESPIRATORY EPITHELIA	
		Sex	No. at start	No.	%
I	1.0 mg/kg	♂	75	16	21.3
		♀	75	10	13.3
		♂ and ♀	150	26	17.3
II	0.3 mg/kg	♂	75	17	22.7
		♀	75	9	12.0
		♂ and ♀	150	26	17.3
III	0.03 mg/kg	♂	75	12	16.0
		♀	75	10	13.3
		♂ and ♀	150	22	14.7
IV	Olive oil (Control)	♂	75	18	24.0
		♀	75	12	16.0
		♂ and ♀	150	30	20.0
Total			600		

R&S 109235

Experiment BT27 : Exposure by ingestion (stomach tube) to Vinyl Chloride in olive oil at 1.0, 0.3, 0.03 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 59 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment).

INCIDENCE OF PITUITARY ADENOMATOUS GROWTH

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 10 weeks old at start)		NODULAR ADENOMATOUS HYPERPLASIA		ADENOMAS		TOTAL	
		Sex	No. at start	No.	%	No.	%	No.	%
I	1.0 mg/kg	♂	75	0	—	1	1.3	1	1.3
		♀	75	1	1.3	0	—	1	1.3
		♂ and ♀	150	1	0.7	1	0.7	2	1.3
II	0.3 mg/kg	♂	75	0	—	2	2.7	2	2.7
		♀	75	1	1.3	0	—	1	1.3
		♂ and ♀	150	1	0.7	2	1.3	3	2.0
III	0.03 mg/kg	♂	75	0	—	0	—	0	—
		♀	75	2	2.7	1	1.3	3	4.0
		♂ and ♀	150	2	1.3	1	0.7	3	2.0
IV	Olive oil (Control)	♂	75	0	—	0	—	0	—
		♀	75	2	2.7	0	—	2	2.7
		♂ and ♀	150	2	1.3	0	—	2	1.3
Total			600						

TABLE 96

Experiment BT27 : Exposure by ingestion (stomach tube) of Vinyl Chloride in olive oil at 1.0, 0.3, 0.03 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 59 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF TUMOURS

(first part)

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 10 weeks old at start)			ANIMALS WITH TUMOURS																							
					Mammary tumours (b)			Zymbal gland carcinomas			Leukaemias			Nephroblastomas			Angiosarcomas						Angiomas and fibroangiomas					
		Sex	No at start	Corrected number (a)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (d)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)			
I	1.0 mg/kg	♂	75	74	5	6.7	91.2	2	2.7	96.0	1	1.3	111.0	0	—	—	1	1.3	129.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	75	75	39	52.0	83.4	3	4.0	103.0	5	6.7	89.0	0	—	—	2	2.7	96.6	1	1.3	91.0	0	—	—	0	—	—
		♂ and ♀	150	149	44	29.5	84.3	5	3.3	100.2	6	4.0	92.7	0	—	—	3	2.0	107.3	1	0.7	91.0	0	—	—	0	—	—
II	0.3 mg/kg	♂	75	75	3	4.0	108.3	0	—	—	4	5.3	107.2	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	75	73	31	42.5	81.1	0	—	—	0	—	—	0	—	—	1	1.4	101.0	0	—	—	1	1.3	116.0	0	—	—
		♂ and ♀	150	148	34	23.0	83.5	0	—	—	4	2.7	107.2	0	—	—	1	0.7	101.0	0	—	—	1	0.7	116.0	0	—	—
III	0.03 mg/kg	♂	75	75	1	1.3	138.0	0	—	—	3	4.0	92.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	75	75	42	56.0	78.6	0	—	—	1	1.3	129.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♂ and ♀	150	150	43	28.7	80.0	0	—	—	4	2.7	102.2	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
IV	Olive oil (Control)	♂	75	75	2	2.7	75.0	0	—	—	4	5.3	69.7	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	75	75	35	46.7	84.8	1	1.3	90.0	3	4.0	96.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♂ and ♀	150	150	37	24.7	84.3	1	0.7	90.0	7	4.7	75.3	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—
Total			600	597																								

(a) Alive animals after 12 weeks, when the first tumour (a mammary carcinoma) was observed.

(b) Two or more tumours of the same and/or different types (fibroadenomas, carcinomas, sarcomas, carcinosarcomas) may be present in the same animal.

(c) The percentages are referred to the corrected number.

(d) Average age at the onset of the first mammary tumour per animal detected at the periodic control or at autopsy.

(e) Average time from the start of the experiment to the detection (at the periodic control or at autopsy).

(f) Several animals with two or more tumours.

TABLE 96

Experiment BT27 : Exposure by ingestion (stomach tube) to Vinyl Chloride in olive oil at 1.0, 0.3, 0.03 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 59 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF TUMOURS

(second part)

second part

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS WITH TUMOURS																							
		Hepatomas			Forestomach epithelial tumours			Skin carcinomas			Subcutaneous sarcomas			Encephalic tumours						Others			Total (f)		
														Neuroblastomas			Other types								
		Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (e)	Total No.	% (c)	Total No.	Benign No.	Malignant No.	No.	% (c)	No. of different tumours/tumours bearing animals	
I	1.0 mg/kg	1	1.3	97.0	1	1.3	104.0	0	—	—	3	4.0	75.3	0	—	—	2	2.7	3	3	0	15	20.3	1.3	
		0	—	—	2	2.7	88.5	0	—	—	0	—	—	0	—	—	1	1.3	12	9	3	53	70.7	1.2	
		1	0.7	97.0	3	2.0	93.7	0	—	—	3	2.0	75.3	0	—	—	3	2.0	15	12	3	68	45.6	1.2	
II	0.3 mg/kg	1	1.3	103.0	2	2.7	103.5	0	—	—	0	—	—	0	—	—	4	5.3	10	10	0	17	22.7	1.4	
		0	—	—	0	—	—	1	1.4	62.0	0	—	—	0	—	—	2	2.7	3	0	3	35	47.9	1.1	
		1	0.7	103.0	2	1.3	103.5	1	0.7	62.0	0	—	—	0	—	—	6	4.0	13	10	3	52	35.1	1.2	
III	0.03 mg/kg	0	—	—	1	1.3	88.0	1	1.3	94.0	1	1.3	42.0	0	—	—	0	—	10	10	0	15	20.6	1.1	
		0	—	—	1	1.3	89.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	2	2.7	8	5	3	46	61.3	1.2	
		0	—	—	2	1.3	88.5	1	0.7	94.0	1	0.7	42.0	0	—	—	2	1.3	18	15	3	61	40.7	1.2	
IV	Olive oil (Control)	0	—	—	2	2.7	85.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	2	2.7	3	3	0	13	17.3	1.0	
		0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	0	—	—	4	5.3	8	5	3	39	52.0	1.3	
		0	—	—	2	1.3	85.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—	6	4.0	11	8	3	52	34.7	1.2	
Total																									

TABLE 97

Experiment BT 27 : Exposure by ingestion (stomach tube) : Vinyl Chloride in olive oil at 1.0, 0.3; 0.03 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 59 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF MISCELLANEOUS («OTHERS») TUMOURS

GROUPS NO.	SEX	ANIMALS BEARING OTHER TUMOURS				
		Benign			Malignant	
		No.	Distribution of histotypes	No.	Distribution of histotypes	Total
I	♂	3	3 dermatofibromas	0	—	3
	♀	9	1 dermatofibroma 1 Zymbal gland adenoma 2 cholangiomas 1 duodenal fibroma 1 caecum lipoma 1 pheochromocytoma 1 thecoma 1 odontoma	3	1 kidney fibrosarcoma 1 peritoneal fibrosarcoma 1 adenocarcinoma of the uterus	12
II	♂	10	1 dermatofibroma 1 subcutaneous lipoma 1 adrenal gland cortical adenoma 7 pheochromocytomas	0	—	10
	♀	0	—	3	1 pelvis carcinoma 1 adenocarcinoma of the uterus 1 leiomyosarcoma of the uterus	3
III	♂	10	4 dermatofibromas 1 Zymbal gland adenoma 1 subcutaneous fibroma 1 subcutaneous lipoma 3 pheochromocytomas	0	—	10
	♀	5	1 skin acanthoma 1 adrenal gland cortical adenoma 1 pheochromocytoma 1 fibromatous polypus of the uterus 1 fibroma of the uterus	3	1 fibrosarcoma of the uterus 1 leiomyosarcoma of the uterus 1 arrhenoblastoma	8
IV	♂	3	1 adenoma of pancreas exocrine 2 pheochromocytomas	0	—	3
	♀	5	1 glandular stomach polypus 1 cholangioma 1 adrenal gland cortical adenoma 2 pheochromocytomas	3	1 kidney adenocarcinoma 1 adenocarcinoma of the uterus 1 fibrosarcoma of the uterus	8

R&S 109239

TABLE 98

Experiment BT 27 : Exposure by ingestion (stomach tube) to Vinyl Chloride in olive oil at 1.0, 0.3, 0.03 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 59 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE DIFFERENT TYPES OF MAMMARY TUMOURS

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 10 weeks old at start)			MAMMARY TUMOURS (b)																	
					Total No.	% (c)	Average latency time (weeks) (d)	No. of tumours/tumours bearing animals	Histologically examined													
		Total No.	% (e)	Histotype																		
				Fibromas and fibroadenomas					Carcinomas			Sarcomas			Carcinosarcomas							
Sex	No. at start	Corrected number (a)	No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)	No.	% (f)	Average latency time (weeks) (d)					
I	1.0 mg/kg		75	74	5	6.7	91.2	1.0	5	100.0	5	100.0	91.2	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	75	75	39	52.0	83.4	1.5	39	100.0	33	84.6	79.7	11	28.2	98.2	1	2.6	90.0	0	—	—
		♂ and ♀	150	149	44	29.5	84.3	1.4	44	100.0	38	86.4	81.2	11	25.0	96.2	1	2.3	90.0	0	—	—
II	0.3 mg/kg	♂	75	75	3	4.0	108.3	1.0	3	100.0	3	100.0	108.3	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	75	73	31	42.5	81.1	1.3	29	93.5	26	89.6	83.1	3	10.3	88.7	1	3.4	42.0	0	—	—
		♂ and ♀	150	148	34	23.0	83.5	1.3	32	94.1	29	90.6	85.7	3	9.4	88.7	1	3.1	42.0	0	—	—
III	0.03 mg/kg	♂	75	75	1	1.3	138.0	1.0	1	100.0	1	100.0	138.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	75	75	42	56.0	78.6	1.4	42	100.0	30	71.4	81.9	14	33.3	73.6	1	2.4	82.0	0	—	—
		♂ and ♀	150	150	43	28.7	80.0	1.4	43	100.0	31	72.1	83.7	14	32.5	73.6	1	2.3	82.0	0	—	—
IV	Olive oil (Control)	♂	75	75	2	2.7	75.0	1.0	2	100.0	2	100.0	75.0	0	—	—	0	—	—	0	—	—
		♀	75	75	35	46.7	84.8	1.1	35	100.0	31	88.6	86.0	7	20.0	78.3	0	—	—	0	—	—
		♂ and ♀	150	150	37	24.7	84.3	1.1	37	100.0	33	89.2	85.3	7	18.9	78.3	0	—	—	0	—	—
Total			600	597																		

(a) Alive animals after 12 weeks, when the first tumour (a mammary carcinoma) was observed.

(b) Two or more tumours of the same and/or different types (fibroadenomas, carcinomas, sarcomas, carcinosarcomas) may be present in the same animal.

(c) The percentages are referred to the corrected number.

(d) Average age at the onset of the first mammary tumour per animal detected at the periodic control or at autopsy.

(e) The percentages are referred to total number of animals bearing mammary tumours.

(f) The percentages are referred to total number of animals bearing mammary tumours, histologically examined.

R&S 109240

TABLE 99

Experiment BT 27 : Exposure by ingestion (stomach tube) to Vinyl Chloride in olive oil at 1.0, 0.3, 0.03 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 59 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE EXTRAHEPATIC ANGIOSARCOMAS FOLLOWING THE SITE

GROUPS NO.	SEX	NO.	EXTRAHEPATIC ANGIOSARCOMAS
I	♂	0	—
	♀	1	1 peritoneal angiosarcoma
II	♂	0	—
	♀	0	—
III	♂	0	—
	♀	0	—
IV	♂	0	—
	♀	0	—

TABLE 100

Experiment BT 27 : Exposure by ingestion (stomach tube) to Vinyl Chloride in olive oil at 1.0, 0.3, 0.03 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 59 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE EXTRAHEPATIC ANGIOMAS AND FIBROANGIOMAS FOLLOWING THE SITE

GROUPS NO.	SEX	NO.	EXTRAHEPATIC ANGIOMAS AND FIBROANGIOMAS
I	♂	0	—
	♀	0	—
II	♂	0	—
	♀	0	—
III	♂	0	—
	♀	0	—
IV	♂	0	—
	♀	0	—

R&S 109241

TABLE 101

Experiment BT 27. Exposure by ingestion (stomach tube) to Vinyl Chloride in olive oil at 1.0, 0.3, 0.03 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 59 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF FORESTOMACH EPITHELIAL TUMOURS FOLLOWING THE HISTOTYPES

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 10 weeks old at start)			FORESTOMACH EPITHELIAL TUMOURS	
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Papillomas and acanthomas	Carcinomas
					No.	No.
I	1.0 mg/kg	♂	75	74	1	0
		♀	75	75	2	0
		♂ and ♀	150	149	3	0
II	0.3 mg/kg	♂	75	75	2	0
		♀	75	73	0	0
		♂ and ♀	150	148	2	0
III	0.03 mg/kg	♂	75	75	0	1
		♀	75	75	1	0
		♂ and ♀	150	150	1	1
IV	Olive oil (Control)	♂	75	75	2	0
		♀	75	75	0	0
		♂ and ♀	150	150	2	0
Total			600	597		

(a) Alive animals after 12 weeks, when the first tumour (a mammary carcinoma) was observed.

TABLE 102

Experiment BT 27: Exposure by ingestion (stomach tube) to Vinyl Chloride in olive oil at 1.0, 0.3, 0.03 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 59 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE SUBCUTANEOUS SARCOMAS FOLLOWING THE HISTOTYPES

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 10 weeks old at start)			SUBCUTANEOUS SARCOMAS		
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Rhabdomyo-sarcomas	Fibrosarcomas	Others
					No.	No.	No.
I	1.0 mg/kg	♂	75	74	0	3	0
		♀	75	75	0	0	0
		♂ and ♀	150	149	0	3	0
II	0.3 mg/kg	♂	75	75	0	0	0
		♀	75	73	0	0	0
		♂ and ♀	150	148	0	0	0
III	0.03 mg/kg	♂	75	75	0	1	0
		♀	75	75	0	0	0
		♂ and ♀	150	150	0	1	0
IV	Olive oil (Control)	♂	75	75	0	0	0
		♀	75	75	0	0	0
		♂ and ♀	150	150	0	0	0
Total			600	597			

(a) Alive animals after 12 weeks, when the first tumour (a mammary carcinoma) was observed.

R&S 109242

TABLE 103

Experiment BT27 : Exposure by ingestion (stomach tube) to Vinyl Chloride in olive oil at 1.0, 0.3, 0.03 mg/kg body weight, once daily, 4-5 days weekly, for 59 weeks.
Results after 136 weeks (end of experiment).

DISTRIBUTION OF THE ENCEPHALIC TUMOURS (OTHER THAN NEUROBLASTOMAS)
FOLLOWING THE HISTOTYPES

GROUPS NO.	CONCENTRATION	ANIMALS (Sprague-Dawley rats, 10 weeks old at start)			ENCEPHALIC TUMOURS-		
		Sex	No. at start	Corrected number (a)	Ependymomas	Meningiomas	Oligodendrogliomas
					No.	No.	No.
I	1.0 mg/kg	♂	75	74	1	0	1
		♀	75	75	0	1	0
		♂ and ♀	150	149	1	1	1
II	0.3 mg/kg	♂	75	75	0	0	4
		♀	75	73	0	0	2
		♂ and ♀	150	148	0	0	6
III	0.03 mg/kg	♂	75	75	0	0	0
		♀	75	75	2	0	0
		♂ and ♀	150	150	2	0	0
IV	Olive oil (Control)	♂	75	75	0	1	1
		♀	75	75	1	1	2
		♂ and ♀	150	150	1	2	3
Total			600	597			

(a) Alive animals after 12 weeks, when the first tumour (a mammary carcinoma) was observed.

R&S 109243

BT project on VC: incidence and average latency time of liver angiosarcoma in relation to doses

INHALATION					INGESTION				
Experiment	Concentration	Liver angiosarcomas			Experiment	Daily dose (in mg)	Liver angiosarcomas		
		No.	%	Average latency time (weeks) (b)			No.	%	Average latency time (weeks) (b)
BT 6	30,000	18	30.0	53.7 (70,7)	BT 11	50.00	17	21.0	78.7 (91,7)
BT 1	10,000	7	11.7	66.4 (79,4)	BT 11	16.65	10	12.0	79.3 (92,3)
BT 1	6,000	13	22.0	74.0 (87,0)	BT 11	3.33	0	—	—
BT 1	2,500	13	21.7	77.4 (90,4)	BT 27	1.00	3	2.0	107.3 (117,3)
BT 1	500	6	10.0	84.7 (97,7)	BT 27	0.30	1	0.7	101.0 (111,0)
BT 1	250	3	5.1	76.0 (89,0)	BT 27	0.03	0	—	—
BT 2	200	12	10.0	93.4 (106,4)					
BT 2	150	6	5.0	89.5 (102,5)					
BT 2	100	1	0.8	85.0 (98,0)					
BT 1	50	1	1.7	135.0 (148,0)					
BT 9	50	14	4.8	95.0 (108,0)					
BT 15	25	5	4.2	89.0 (102,0)					
BT 15	10	1	0.8	79.0 (92,0)					
BT 15	5	0	—	—					
BT 15	1	0	—	—					
Controls (465)	0	0	—	—	Controls (230)	0	0	—	—
Historical controls (4,200) (a)	0	4	0.09	114.5 (124,2)					

(a) Untreated.

(b) Out of brackets as period from the start of the experiments, between brackets as age of bearing animals.

TABLE 105

BT project on VC : neoplastic lesions observed in experiments BT6, 1, 2, 9, 15 and BT11, 17, whose relation with VC must be considered.

- liver angiosarcoma,
- carcinoma of the Zymbal glands,
- nephroblastoma,
- neuroblastoma,
- mammary adenocarcinoma,
- forestomach papilloma and acanthoma,
- extra-hepatic angiosarcoma,
- hepatoma.

TABLE 106

BT project on VC : tumours significantly in excess

[FISHER EXACT PROBABILITY TEST ($p \leq 0.05$)]

Zymbal gland carcinoma :	♂	30,000; 10,000 ppm.
	♀	30,000; 10,000 ppm.
Liver angiosarcoma :	♂	30,000; 2,500; 200 ppm. 50 mg/kg b.w.
	♀	30,000; 6,000; 2,500; 500; 200; 150; 50 ppm. 50; 16.65 mg/Kg b.w.
Nephroblastoma :	♂	2,500; 200; 150; 100 ppm.
	♀	500; 250 ppm.
Neuroblastoma :	♀	10,000 ppm.
Mammary gland adenocarcinoma :	♀	150; 50; 25; 10; 5 ppm.
Forestomach papilloma :	♂	30,000 ppm.
	♀	30,000 ppm.

TABLE 107

BT project on VC : total cancer bearing animals significantly in excess

[FISHER EXACT PROBABILITY TEST ($p \leq 0.05$)]

Total cancer bearing animals :	♂	30,000; 10,000; 6,000; 2,500; 500; 250; 200; 50 ppm. 50 mg/kg.
	♀	30,000; 10,000; 6,000; 2,500; 500; 200; 150; 50 ppm. 50 mg/kg

TABLE 108

BT project on VC : onset of tumours considered as VC correlated, at the lowest doses.

at 25 ppm :	over 120 animals 5 liver angiosarcomas, 4 Zymbal gland carcinomas and 1 nephroblastoma.
at 10 ppm :	over 120 animals 1 liver angiosarcoma, 2 extra-hepatic angiosarcomas and 2 Zymbal gland carcinomas.
at 1 mg/kg :	over 150 animals 3 liver angiosarcomas, 1 extra-hepatic angiosarcoma, 1 hepatoma and 5 Zymbal gland carcinomas.
at 0.3 mg/kg :	over 150 animals 1 liver angiosarcoma and 1 hepatoma.

① TIC
② START
③ CONTREC
P-B.

Méthodologie du traitement des données de l'Etude du Professeur MALTONI

Docteur TASSIGNON

1. PLAN DE L'ANALYSE STATISTIQUE

La statistique ne va pas donner une interprétation différente de celle qu'a donnée le Pr Maltoni mais va permettre de chiffrer plus ou moins les incertitudes.

L'effort statistique a surtout porté sur les études par inhalation et par ingestion chez le rat Sprague-Dawley. Je ne limiterai aux études par inhalation (fig. 1).

Les biostatisticiens travaillent sur papier, sur la montagne de données en provenance des cahiers de laboratoire, qui donnent l'état des rats à l'autopsie, mais aussi le déroulement de l'expérience, c'est-à-dire le poids à diverses étapes, le comportement des animaux, certaines tumeurs palpables.

La présente étude a comporté d'abord (fig. 2) une collecte de données à partir des cahiers de laboratoire, mais aussi à partir des coupes -lorsque nécessaire- en fonction de ce code des tumeurs. Ceci a permis l'établissement d'une feuille standardisée par rat. Les données de cette feuille ont été transcrites sur des cartes perforées, l'ensemble des milliers de cartes perforées a pu donner comme sous-produit, en clair, le listing des chiffres inscrits sur les cartes. Ces cartes ont été ensuite validées et on a pu commencer un travail selon trois lignes d'analyse (fig. 3).

a. Courbes de poids

La plus simple, c'est une analyse du poids des rats, puisque c'était un facteur qui pouvait être influencé par le chlorure de vinyle. On a vu évoluer les courbes de poids des animaux avec les écarts-type, et on a analysé l'écart de la courbe de poids dans les différents groupes exposés à diverses doses par rapport à leur témoin propre. Nous n'avons pas observé d'effet du chlorure de vinyle administré à long terme sur le poids des rats.

b. Analyse des âges au décès et analyse du nombre de tumeurs.

On a d'abord élaboré des tableaux où sont représentés, en ligne, les différents rats, à commencer par le rat n° 1 jusqu'au rat n° 3.000 et quelque. Nous avons noté, en colonne, les lésions que pouvaient présenter ces rats selon le code du Pr MALTONI, qui comporte plus de 160 lésions différentes. Sur ce tableau était noté l'âge au décès des animaux. Des tableaux initiaux, on a tiré des tableaux de deuxième génération ayant, en ligne, les lésions, comme par exemple une colonne à 30.000 ppm/mâles.

A partir de ces tableaux, on a pu comparer le nombre de rats atteints d'une lésion donnée apparue, à une dose donnée, avec le nombre des rats atteints de la même lésion dans d'autres groupes. Lorsqu'un effet positif apparaît statistiquement, on peut examiner alors des relations dose-effet éventuelles.

Nous avons développé cette ligne d'analyse en faisant une analyse des correspondances.

L'analyse des âges au décès a permis d'établir des courbes de survie dans les différents groupes. On a observé qu'en fonction du temps, la survie des animaux à partir de

100 % diminue progressivement jusqu'au moment où le dernier rat meurt, et nous avons observé qu'en fonction de la dose, le dernier rat mourrait de plus en plus tôt. De telles courbes peuvent être comparées. On compare la courbe à une dose donnée à la courbe de survie chez les témoins pour évaluer s'il y a sur-mortalité du fait de la dose ou pas. On peut examiner si la sur-mortalité évolue parallèlement ou proportionnellement à la dose, et alors on peut établir des analyses de type actuariel qui tiennent compte à la fois de la fréquence des tumeurs, et du moment auquel les rats meurent de tumeur lorsque c'est un cancer léthal, ou sont atteints du premier signe de la tumeur (par exemple, pour les cancers mammaires, on pourrait savoir à quel moment le cancer est pour la première fois palpable).

ETUDES ANALYSEES

INHALATION	BT 1	Rat SD	10 000 ppm	4 h j. 5 j sem. pef 52 sem
			8 000 2 500 500 250 50 0	
	BT 2	Id	200 150 100 0	Id
	BT 6	Id	30 000	Id
	BT 9		50 0	Id
	BT 15	Id	25 10 5 1 0	Id

FIGURE 1 : plan des études du Pr MALTONI sur le rat Sprague-Dawley par inhalation

2. LES ORGANES-CIBLES SELON LE TEST DE FISHER

Quels sont les organes cibles ou quelles sont les tumeurs spécifiquement induites par le chlorure de vinyle ? Il y a eu plus de 90 cancers tant chez les témoins que chez les animaux exposés et plus de 60 tumeurs bénignes chez les témoins comme chez les rats exposés, certaines en excès chez les témoins. Il fallait faire le partage, au moyen d'un test simple entre ce qui était probablement dû au chlorure de vinyle et ce qui était probablement l'effet de la cancérogénèse spontanée dans la colonie des rats étudiés. Nous avons utilisé le test de probabilité exacte de Fisher, qui ne retient que ce qui est statistiquement significatif à une seule dose, et dans un seul sexe. Ceci nous a permis de définir la limite de ce qui est acceptable pour les biologistes et significatif avec une probabilité d'erreur inférieure à 5 %. D'après le test de Fisher (fig. 4), le carcinome de la glande de Zymbal, l'angiosarcome du foie, l'adénocarcinome mammaire paraissent extrêmement significatifs. Au seuil

R&S 109246

de 5 %, seul le neuroblastome et le papillome doivent être retenus. On peut se demander jusqu'où on peut aller dans cette échelle de probabilité ? La réponse appartient aux biologistes. Effectivement, le Pr MALTONI, ce matin, soulignait l'hépatocarcinome comme significativement lié au chlorure de vinyle, contrairement à ce que proposait d'admettre le test de Fisher. Il y a en effet, à côté de la statistique qui ne fait que décrire d'une autre manière, le raisonnement biologique. Ce raisonnement prime, mais la statistique aide et permet de chiffrer l'incertitude. On pourrait retenir aussi les angiosarcomes extra-hépatiques d'un point de vue biologique, mais le test de Fisher indique ici une probabilité d'erreur si grande qu'aucun statisticien ne pourrait l'accepter. Ce test de Fisher est appliqué dans les expériences chroniques, long-terme, de routine, du National Cancer Institute aux U.S.A., mais il bute déjà sur un premier problème : c'est qu'il se peut fort bien que des tumeurs, qui atteignent un niveau statistiquement significatif, comme l'adénocarcinome mammaire, n'aient pas de signification pour un biologiste. D'autres, comme l'hépatocarcinome, qui n'atteignent pas un niveau significatif, peuvent, du point de vue du biologiste, avoir une signification. Nous ne pouvons donc pas nous fier aveuglément à ce test simple de Fisher.

3. RELATIONS DOSE-EFFET APPARENTES

En avançant dans les techniques statistiques et en examinant avec plus de précision chacune des tumeurs, éventuelles cibles du chlorure de vinyle, nous avons essayé d'élaborer des relations dose-effets. Quand on a un effet qui est croissant d'une manière continue en fonction de la dose, il est clair que la substance étudiée agit, et l'effet cancérogène est propre à cette substance. Ce genre de courbe

est relativement rare car elle ne s'applique qu'à des effets cancérogènes puissants. Nous allons examiner le profil de différentes tumeurs :

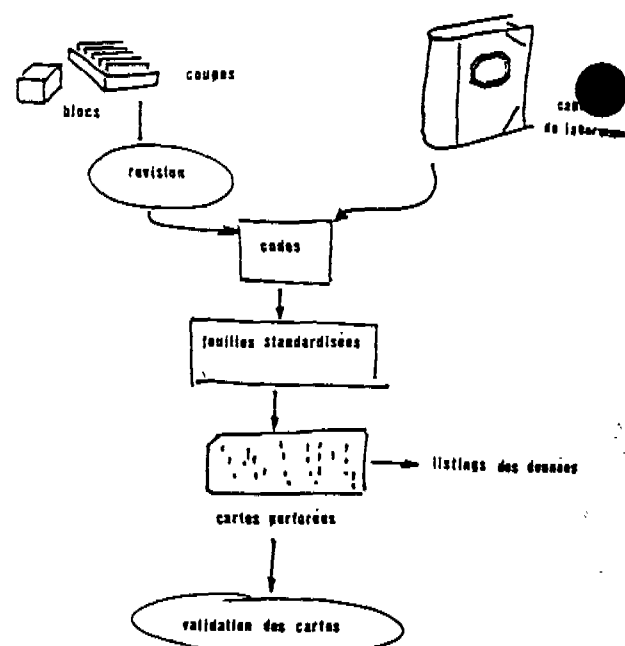


FIGURE 2 : plan de l'analyse statistique (collecte des données)

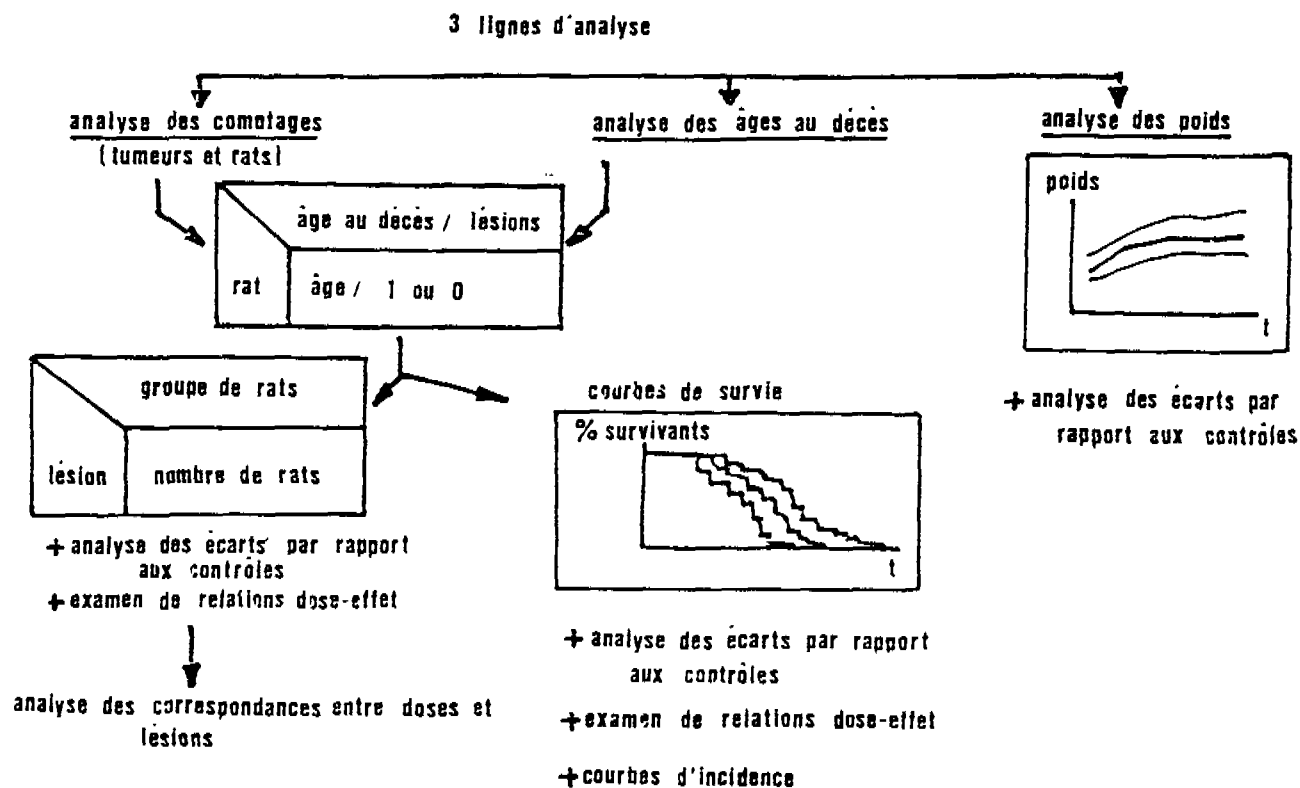


FIGURE 3 : plan de l'analyse statistique (analyse des données)

tout d'abord, l'angiosarcome du foie (fig. 5). Chez les témoins, l'incidence est nulle, puis, graduellement, l'effet devient de plus en plus prononcé, la courbe va croissant de manière continue avec la dose, ce qui nous renforce dans notre conviction que l'angiosarcome est bien lié au chlorure de vinyle : il y a relation dose-effet.

Un autre argument qui permet d'attribuer un effet à la dose étudiée, c'est que le temps de latence moyen du cancer diminue avec la dose. L'angiosarcome du foie est une tumeur létale : on prend comme temps de latence le temps entre le début de l'exposition et le moment du décès animal. Si on inscrit en abscisse le logarithme de la dose en ordonnée le logarithme de l'âge au décès des animaux, on a des points expérimentaux qui, «grosso modo», sont linéairement (fig. 6). La régression linéaire illustre le fait. On trouve, fait classique en cancérogénèse expérimentale, un raccourcissement proportionnel de la durée de vie des animaux en fonction de la dose. Ceci était très évident du fait de l'incidence spontanée extraordinairement élevée de l'angiosarcome chez le rat.

Le cancer de la glande de Zymbal (fig. 7), l'incidence évolue en fonction de la dose. La courbe est tout à fait linéaire avec une proportionnalité entre l'effet et la dose jusqu'à 30.000 ppm.

Le neuroblastome (fig. 8) a une courbe différente, en effet, en effet, à 30.000 ppm, nous retournons à un effet qui est nul, c'est à dire comparable à ce qu'on observe chez les témoins. Malgré tout, du fait que le neuroblastome est extrêmement rare chez les témoins, nous attribuons cette tumeur à l'effet du chlorure de vinyle. La différence entre mâles et femelles peut être importante, elle n'est pas très importante.

- Le neuroblastome (fig. 9) est aussi une tumeur très rare dans les différents groupes-témoin, elle ne survient pas au cours des doses intermédiaires et puis tout doucement commence à s'exprimer pour de nouveau s'évanouir aux très fortes doses. Que penser de ce type de courbe dose-effet ? Comme la tumeur est extrêmement rare chez les témoins, on attribue néanmoins l'effet à la dose.

TEST DE PROBABILITE EXACTE DE FISHER	
$P \leq 0.01$	CARCINOME DE LA GLANDE DE ZYMBAL ANGIOSARCOME DU FOIE NEPHROBLASTOME ADENOCARCINOME MAMMAIRE
$P \leq 0.05$	NEUROBLASTOME PAPILLOME DU PRE-ESTOMAC
$0.1 < P \leq 0.15$	HEPATOCARCINOME ADENOME DE LA GLANDE DE ZYMBAL
$0.15 < P \leq 0.2$	ANGIOSARCOME EXTRAHEPATIQUE

FIGURE 4 : à partir de quel niveau de probabilité s'agit-il du chlorure de vinyle ?

R&S 109248

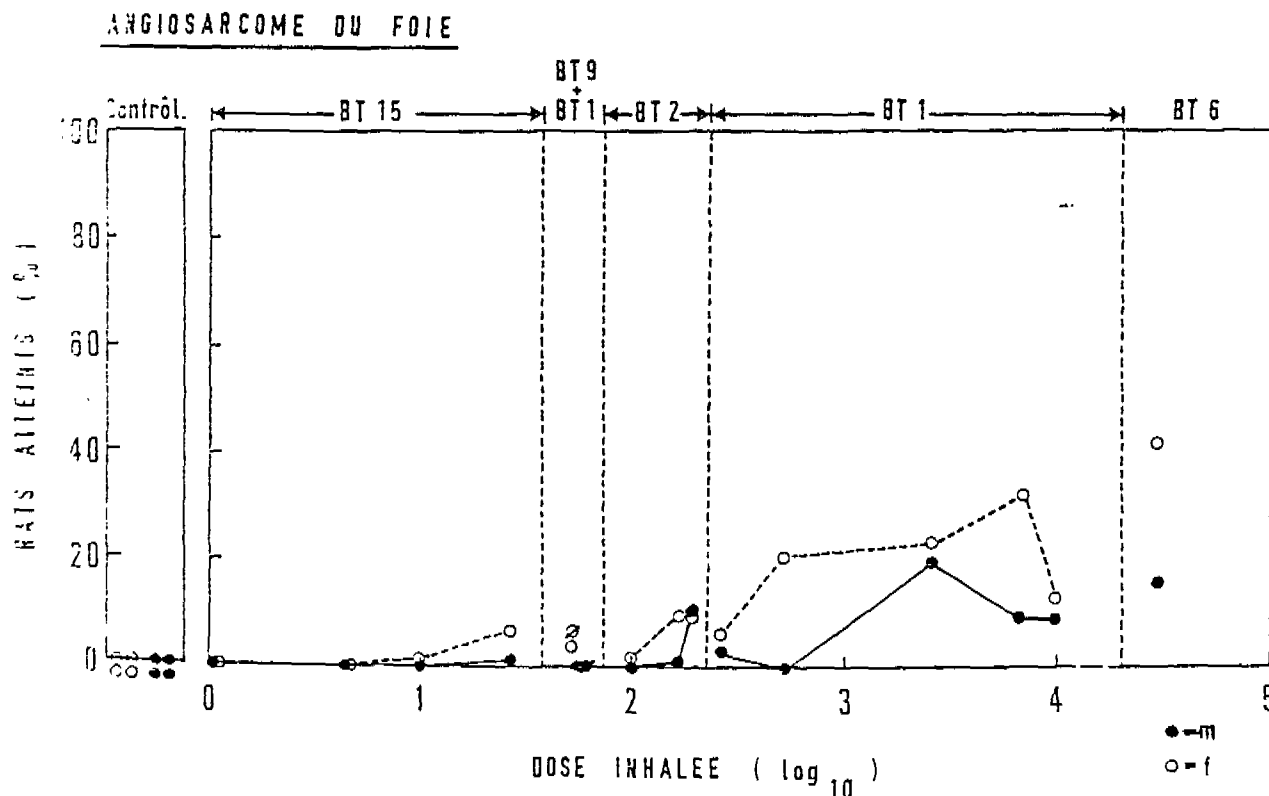


FIGURE 5 : proportion de rats atteints d'angiosarcome du foie en fonction de la dose

- L'adénocarcinome mammaire (fig. 10) qui avait été mis entre parenthèses par le Pr MALTONI, est une tumeur d'une certaine fréquence chez les témoins. On sait que c'est une tumeur qui fluctue énormément dans les mêmes colonies. On observe une augmentation de l'effet aux doses très faibles de l'ordre de 1 ppm, ce qui n'est pas significatif. A 5 ppm, c'est significatif, à 10 aussi, à 25 également. A 50 ppm, nous avons un contrôle possible, puisque 2 expériences ont exploré la dose de 50 ppm : dans l'une, on a eu peu d'adénocarcinomes mammaires, dans l'autre, on en a eu beaucoup, et c'est significatif. La courbe dose-effet s'estompe et aux très fortes doses, on ne voit plus apparaître d'excès d'adénocarcinomes mammaires. Comment interpréter ce troisième type de courbe avec un excès important aux très très faibles doses ?

En faisant appel au deuxième argument pour une relation avec la substance cancérigène, c'est-à-dire la diminution de la survie moyenne des rats. Dans ce cas précis (fig. 11), il ne va pas nous aider parce que le temps de latence entre la première exposition et le décès d'un animal avec adénocarcinome mammaire ne représente pas le véritable temps de latence de la tumeur puisqu'il ne s'agit pas d'une tumeur létale.

- Prenons le cas d'un autre type de tumeur bénigne qui, de temps à autre, apparaît chez les témoins, de temps en temps également dans les groupes exposés, qui ne décolle pas de la ligne de base sauf à 30.000 ppm, le papillome du pré-estomac (fig. 12). Là, nous ne pouvons même pas présenter de relation dose-effet, ni de raccourcissement du temps moyen de survie des animaux parce qu'il y a trop peu de résultats disponibles. Alors que penser d'une dose isolée à laquelle une tumeur paraît en excès, sans relation dose-effet ?

- L'hépatocarcinome (fig. 13) n'atteint pas, avec le test de Fisher, le niveau de probabilité courant accepté en biologie, mais on voit apparaître ici une courbe très vite émoussée et puis, plus d'effet à très haute dose. Le fait que chez des animaux nouveaux-nés exposés pendant 5 semaines et puis observés pendant le restant de leur vie, on ait trouvé des hépatocarcinomes en excès massif nous permet de penser que cet effet est dû au chlorure de vinyle.

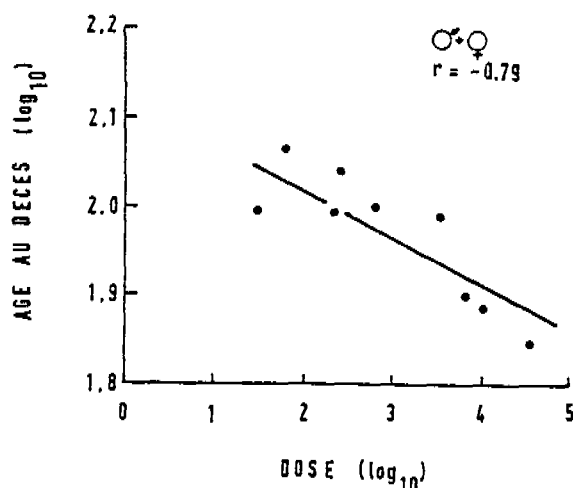


FIGURE 6 : rats avec angiosarcome du foie, raccourcissement de la survie médiane

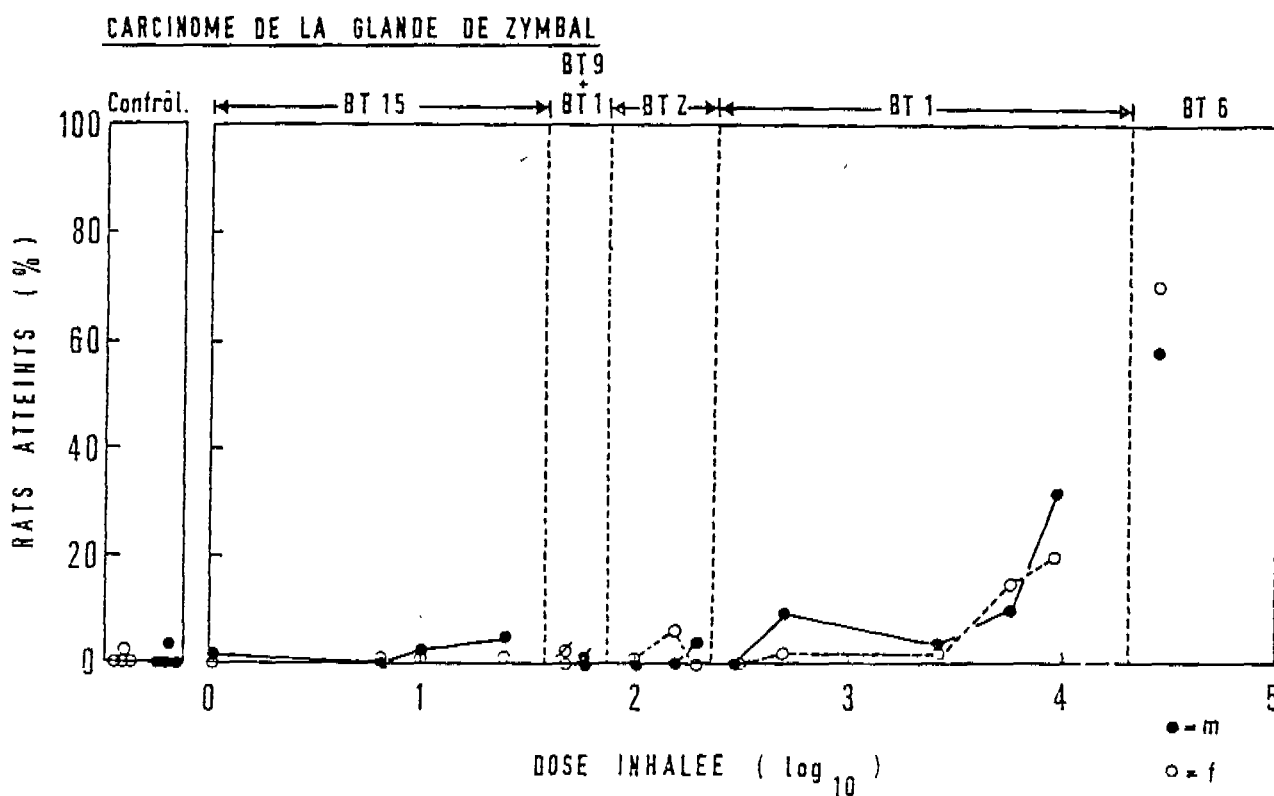


FIGURE 7 : proportion de rats atteints de cancer de la glande de Zymbal en fonction de la dose

NEPHROBLASTOME

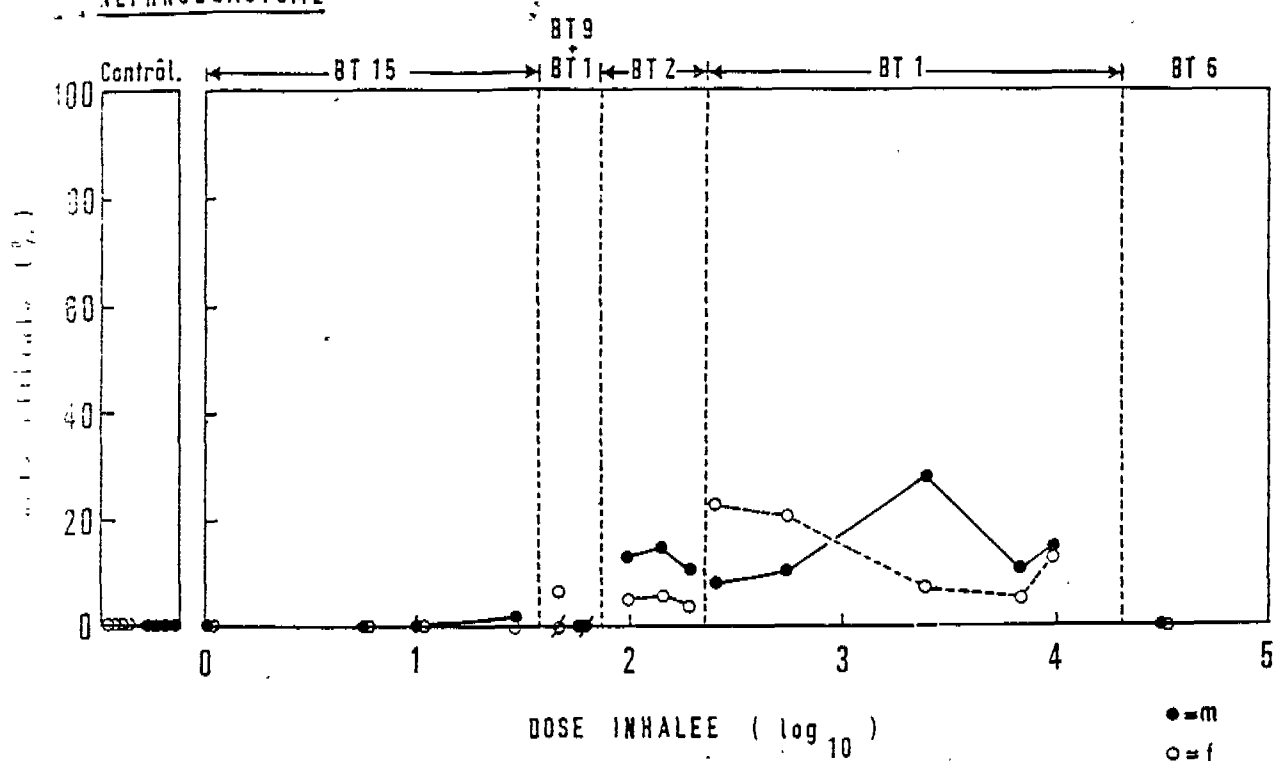


FIGURE 8 : proportion de rats atteints de néphroblastome en fonction de la dose

NEUROBLASTOME

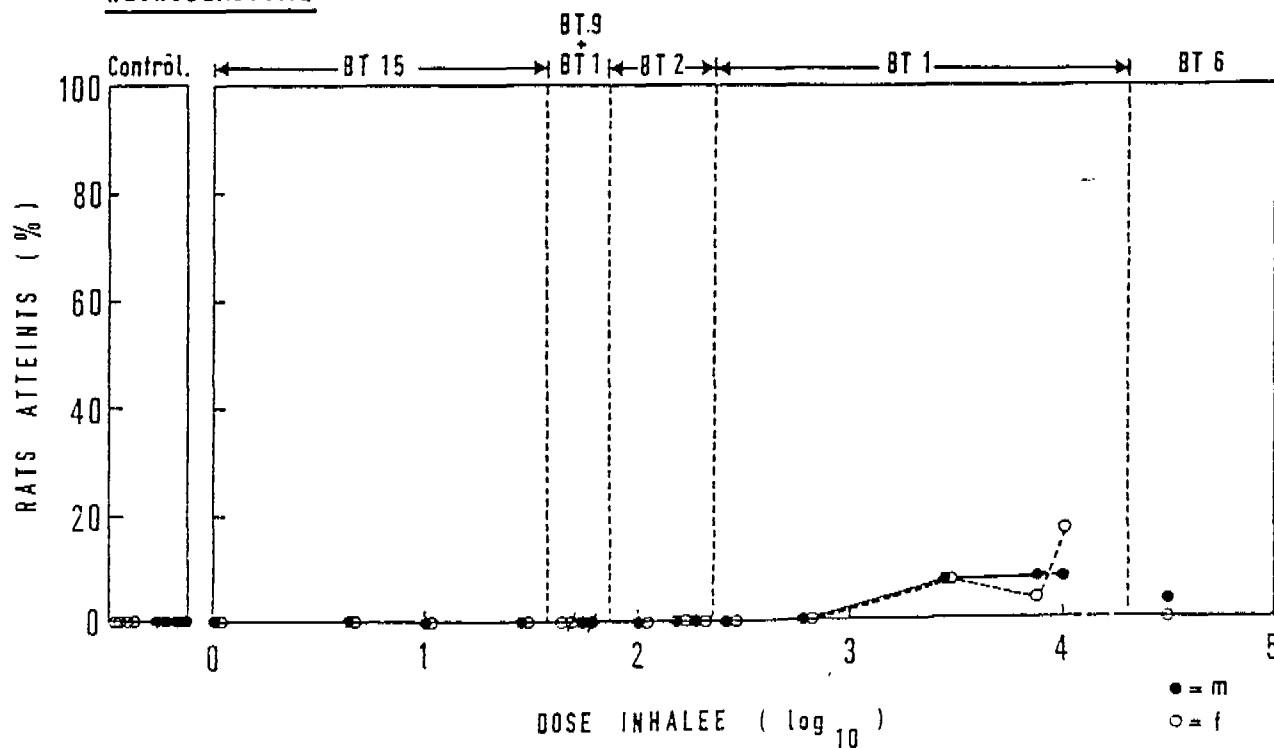


FIGURE 9 : proportion de rats atteints de neuroblastome en fonction de la dose

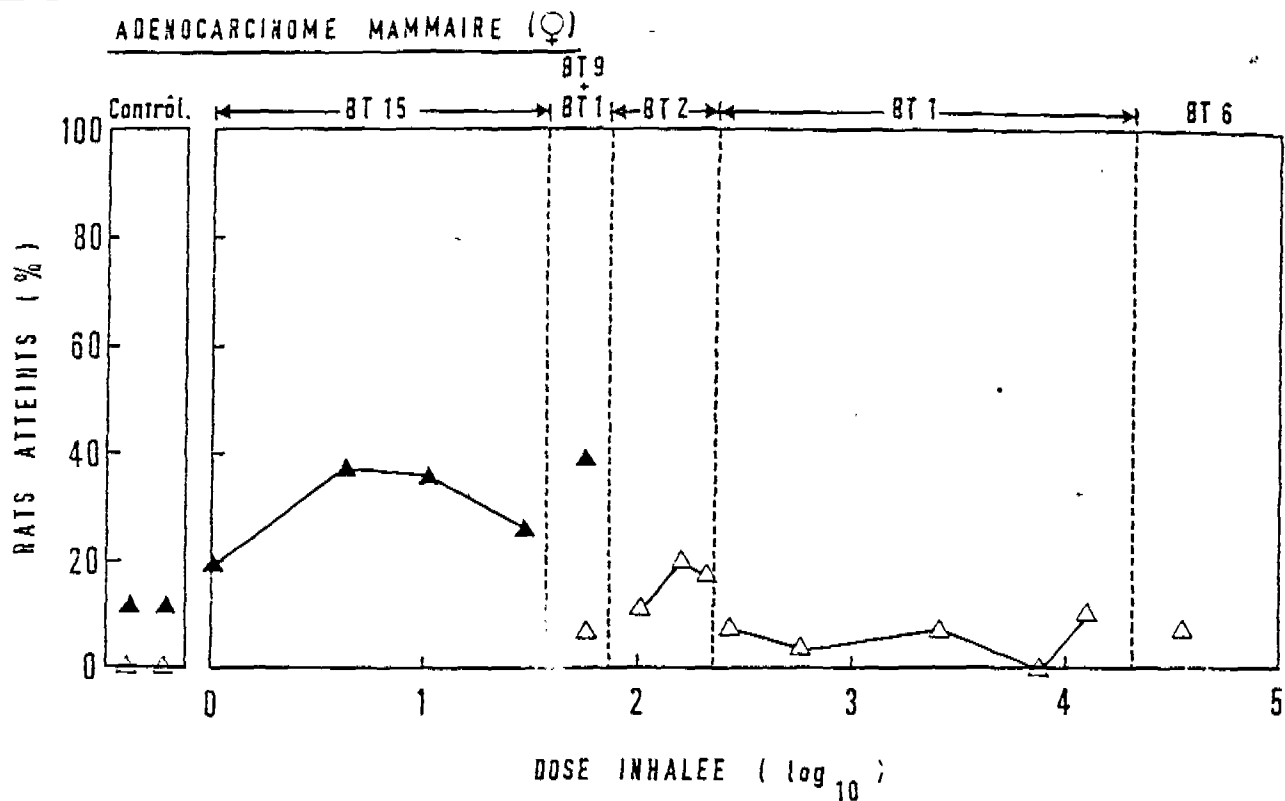


FIGURE 10 : proportion de rats atteints de cancer mammaire en fonction de la dose

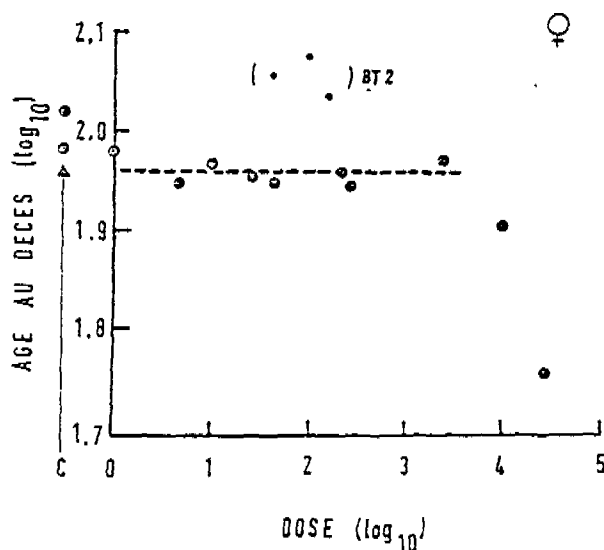


FIGURE 11 : rates avec adénocarcinome mammaire : pas de raccourcissement de la vie

Le test de Fisher avait montré que le papillome du pré-stomac était en excès chez les animaux exposés. C'était la seule tumeur bénigne en excès. On pourrait se limiter dans l'analyse quantitative aux seules tumeurs malignes, dans cette expérience-ci.

L'ensemble des tumeurs malignes augmente avec la dose (fig. 14).

L'analyse actuarielle (fig. 15 et 16) de l'atteinte cancéreuse des rats montre aussi que la dose induit beaucoup plus de cancers au fur et à mesure qu'elle augmente, pour les mâles et pour les femelles. On peut en conclure que la force tumorigène du chlorure de vinyle augmente avec la dose.

4. ANALYSE DE LA SURVIE DES RATS

La survie médiane (fig. 17) des animaux en fonction de la dose donne, chez les témoins, et les mâles surtout, une très grande dispersion ; au contraire, au fur et à mesure que la dose augmente, on note un raccourcissement de la survie médiane des animaux. C'est un facteur très important à retenir pour l'interprétation globale du phénomène ; non seulement, d'une part, on a un accroissement des cancers, mais, d'autre part, une surmortalité de plus en plus forte. On peut se demander si cette surmortalité est due au fait qu'à dose croissante les animaux sont atteints de plus de cancers : plus il y aurait de cancers, plus il y aurait de mortalité et par conséquent, cette diminution de la survie médiane en fonction de la dose en est le reflet.

En réalité, en examinant, en fonction de la dose, la survie moyenne, en tenant compte de toutes les tumeurs malignes et de toutes les tumeurs bénignes (fig. 18), ou d'une tumeur précise (fig. 19), par exemple une tumeur, liée au chlorure de vinyle manifestement, l'angiosarcome du foie, eh bien, nous constatons une diminution de la survie moyenne proportionnelle à la dose. Donc, ce phénomène de raccourcissement de la survie médiane des animaux est indépendant des tumeurs que présentent ces animaux au décès et doit être attribué à la «toxicité systémique». Il y a donc deux phénomènes qui agissent : des cancers qui surgissent dans différents tissus et une surmortalité d'ordre «toxicologique générale chronique, non encore définie».

PAPILLOME DU PRE-ESTOMAC

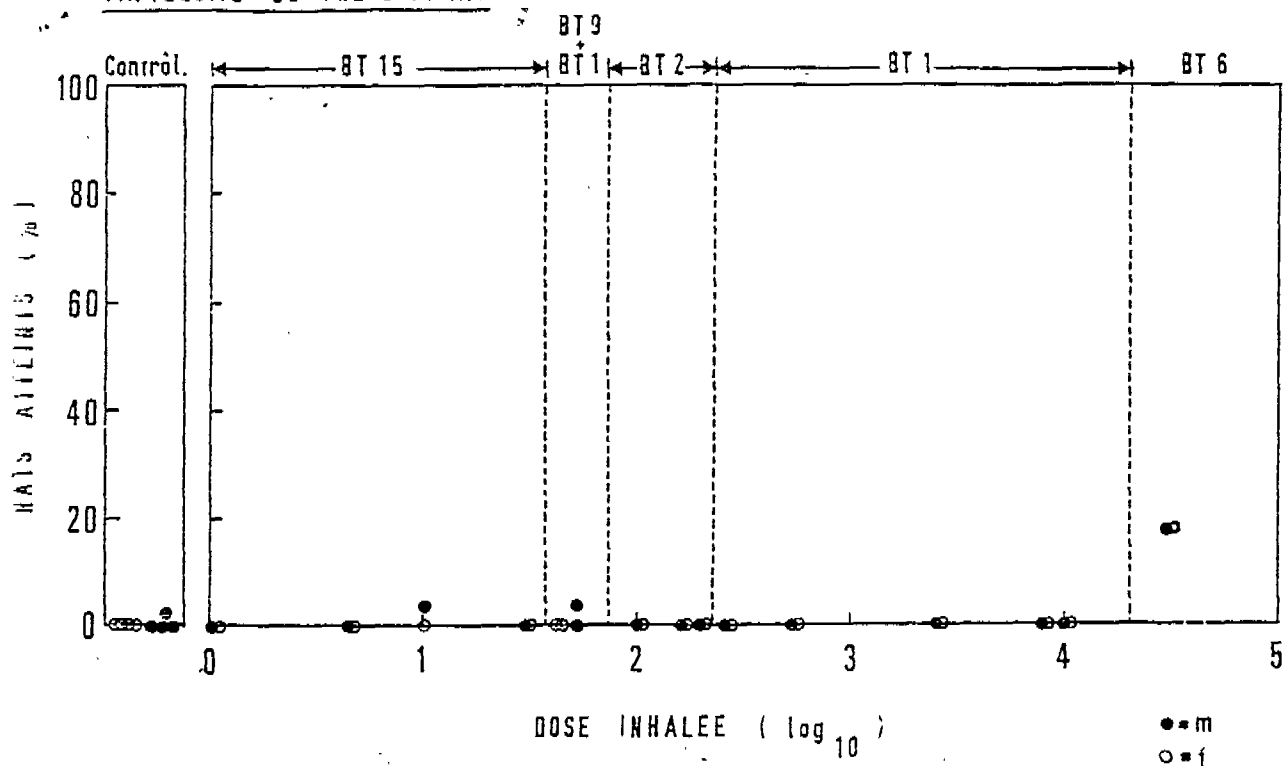


FIGURE 12 : proportion de rats atteints de papillome en fonction de la dose

HEPATOCARCINOME

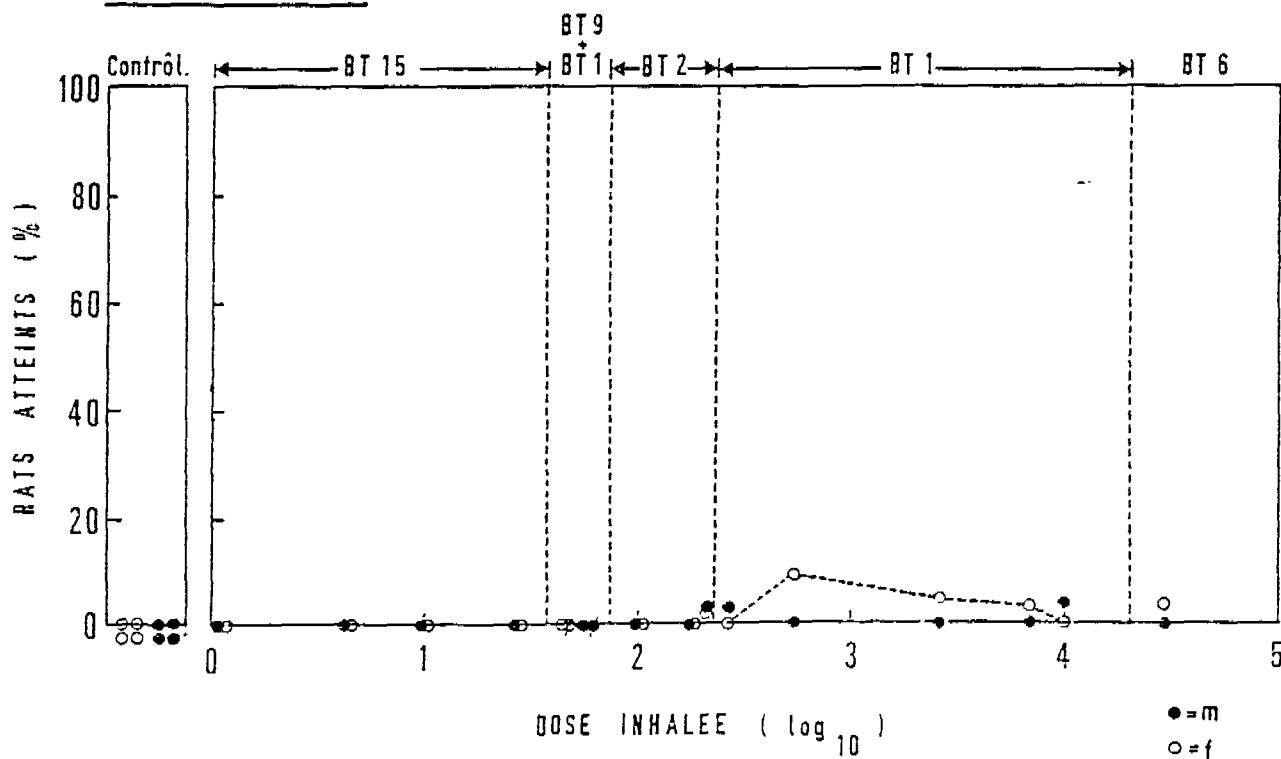
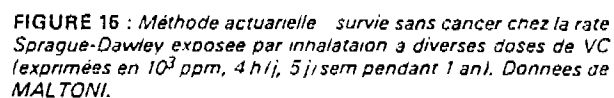
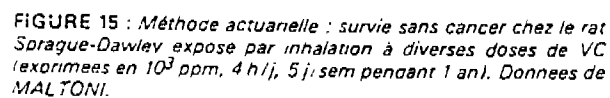


FIGURE 13 : proportion de rats atteints d'hépatocarcinome en fonction de la dose

R&S 109252



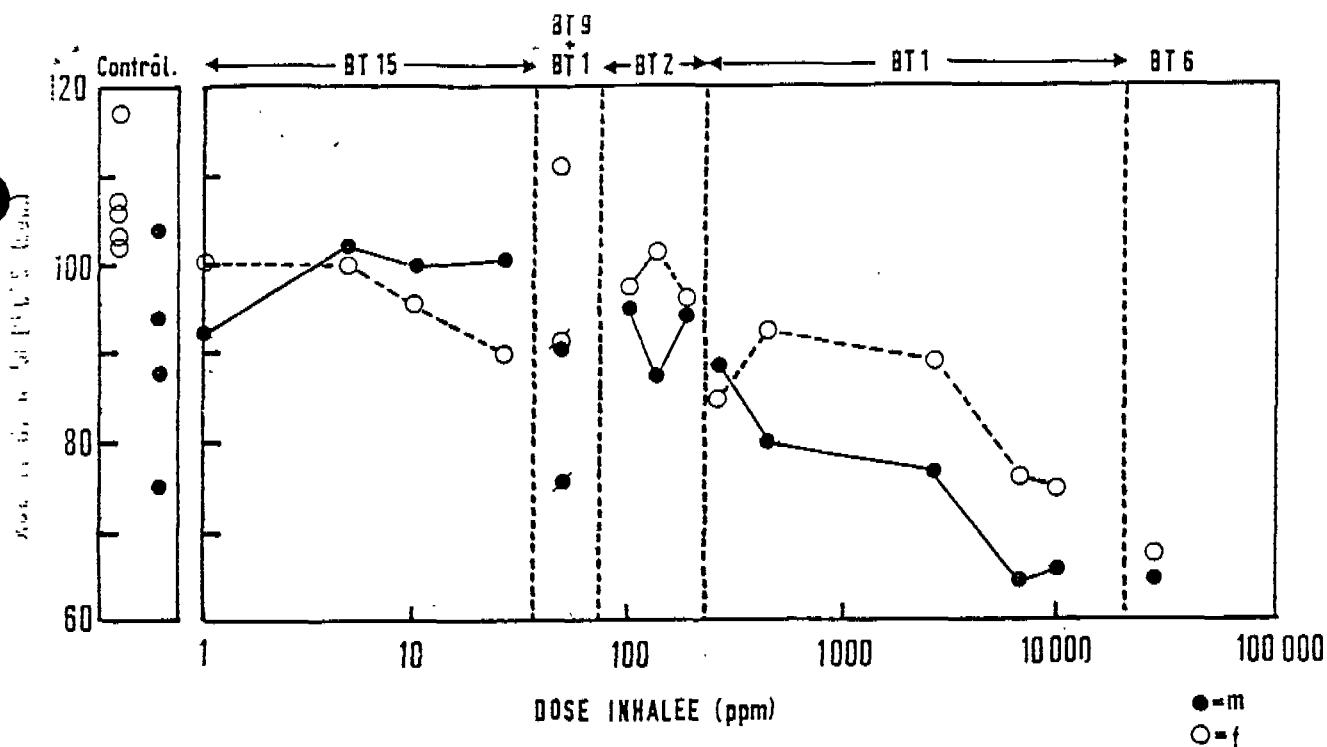


FIGURE 17 : réduction de la vie médiane des rats en fonction de la dose

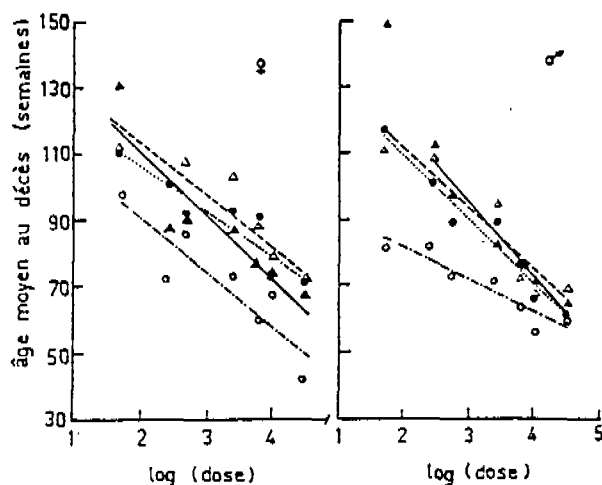


FIGURE 18 : diminution de la vie des rats Sprague-Dawley en fonction de la dose. L'effet toxique systématique est indépendant du type de tumeur(s) présent au décès. A noter la plus courte durée de vie des animaux morts indemnes de toute tumeur (significatif seulement pour les femelles, 0,05 p 0,01, one-way analysis of variance).

- animaux morts sans tumeurs
- animaux morts avec des tumeurs bénignes uniquement
- animaux morts avec des tumeurs bénignes et malignes simultanément présentes
- animaux morts avec des tumeurs malignes uniquement

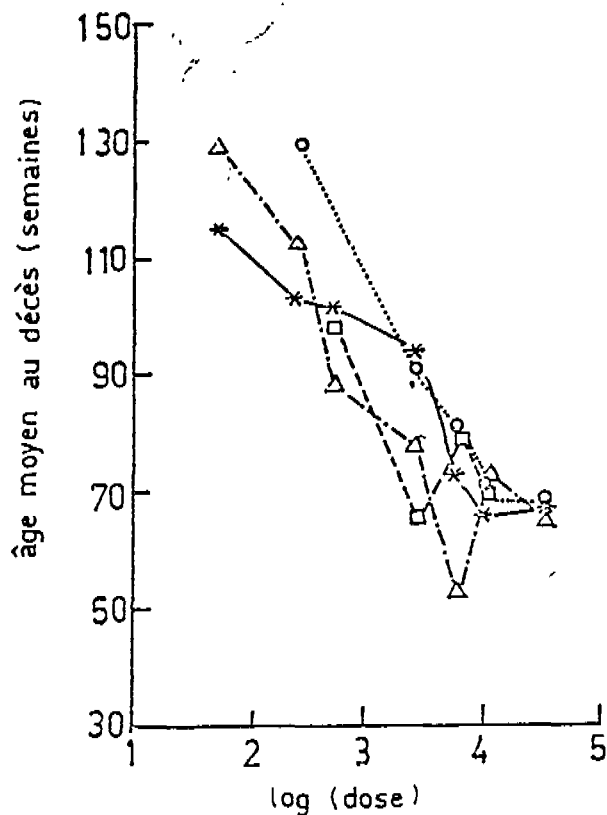


FIGURE 19 : Evolution, en fonction de la dose, de la survie moyenne des rats atteints de

- angiosarcome du foie
- △— tumeurs malignes non spécifiques du VC
- cancer des glandes de Zymbal
- ★— tumeurs bénignes non spécifiques du VC

L'effet de la dose est très significatif (one-way analysis of variance).

ité et la surcancerisation à partir du nombre moyen de tumeurs par animal exposé à une dose bien définie.

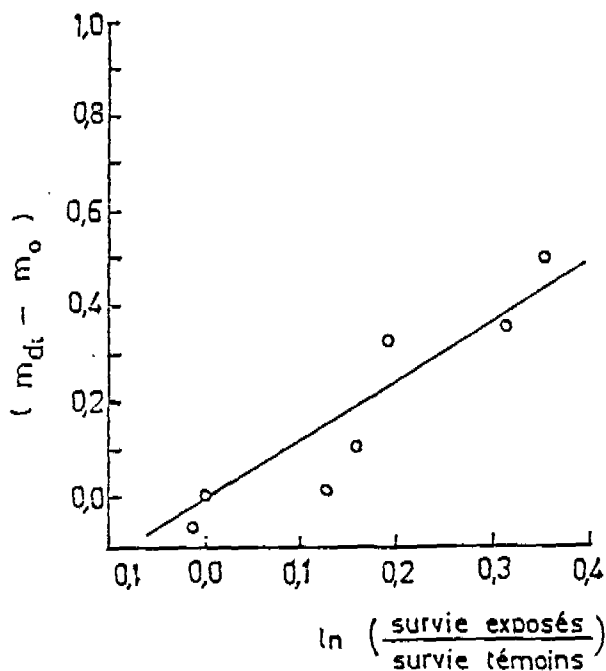


FIGURE 20 : corrélation entre la surmortalité et l'accroissement des tumeurs dues au VC ($r = -0,94$). m_0 est le nombre moyen de tumeurs par animal exposé à la dose d_i ; m est le nombre moyen de tumeurs chez les témoins. On a ajusté une droite passant par l'origine.

ANALYSE DES CORRESPONDANCES ENTRE LESIONS ET DOSES

Pour intégrer tant de notions (plus de 90 tumeurs malignes, plus de 60 tumeurs bénignes, et des surmortalités intercurrentes), seules des méthodes informatiques nous permettent de le faire, et c'est donc ici qu'est intervenue l'analyse des correspondances (fig. 21, 22, 23).

Cette analyse factorielle nous a permis d'identifier des facteurs sous-jacents à l'expérience dont deux sont relativement importants et constitueraient pratiquement 75 % de l'information retenue dans le tableau des contingences. Le premier facteur est probablement lié à la dose et au pouvoir initiateur du chlorure de vinyle. Ainsi, le néphroblastome apparaît aux doses relativement faibles : 200, 250, 500 et 2.500 ppm. L'angiosarcome est fortement induit à des doses plus importantes. On en trouve aux faibles doses, mais c'est aux fortes doses que le neuroblastome s'exprime le mieux, de même que le carcinome de la glande de Zymbal. Le papillome du pré-estomac, du fait qu'il est lié exclusivement à la dose de 30.000 ppm apparaît également dans l'analyse tout près de cette dose de 30.000 ppm.

On pourrait pousser peut-être plus loin ce genre d'analyse. Du côté de la cinétique biochimique, on a découvert que les enzymes hépatiques responsables de la détoxification du chlorure de vinyle travaillent avec un seuil qui se trouve être de l'ordre de 200 ppm ; les voies métaboliques secondaires sont induites à ce moment-là (voir la grande distance entre TM et NpB sur la fig. 23).

L'autre facteur, c'est la surmortalité. Lorsque la surmortalité est élevée, on ne voit pas beaucoup de néphroblastomes, qui ont un temps de latence long. Par contre, le carcinome de la glande de Zymbal continue à s'exprimer de mieux en mieux avec des doses croissantes.

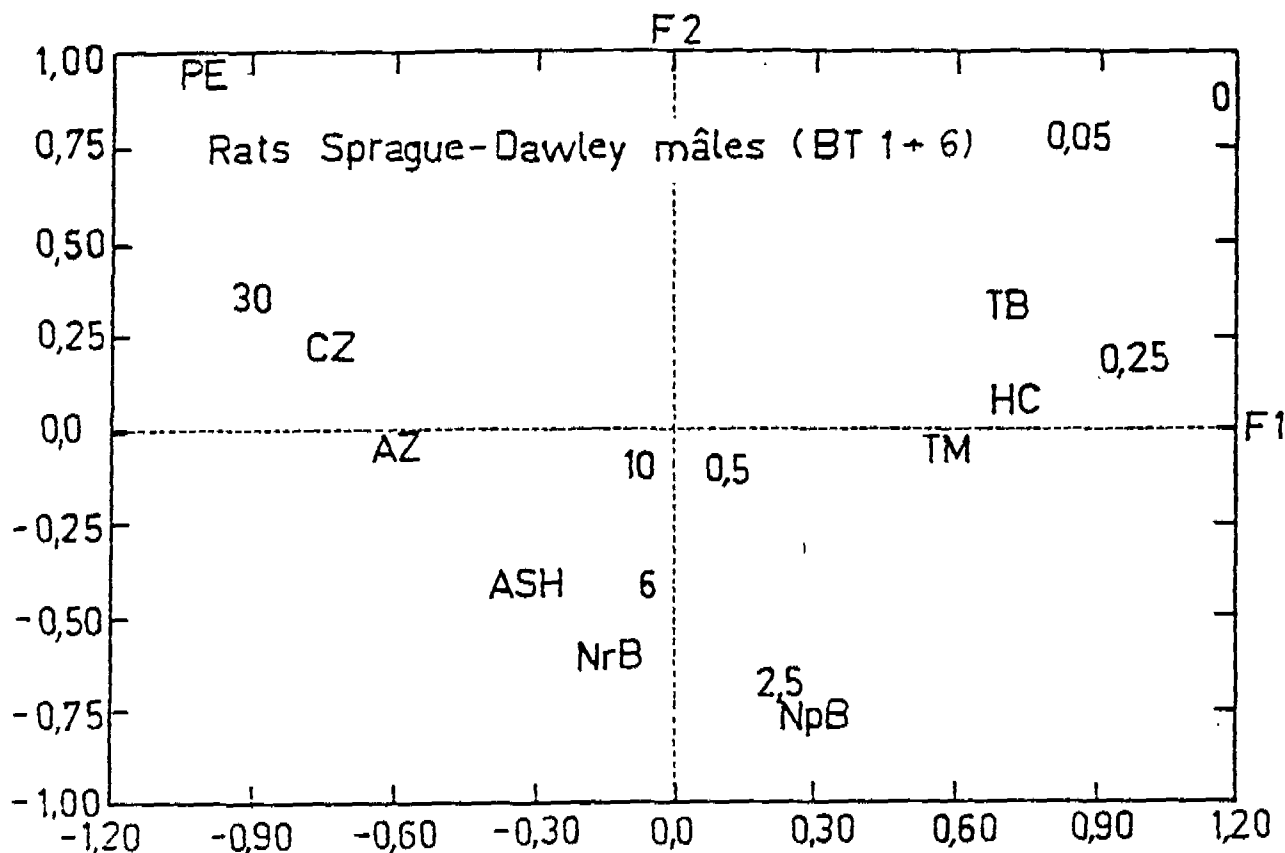


FIGURE 21 : analyse factorielle des correspondances entre les points-images des doses et points-images des tumeurs. ASH = angiosarcome hépatique ; AZ = adénome de la glande de Zymbal ; CZ = carcinome des glandes de Zymbal ; HC = hépatocarcinome ; NpB = néphroblastome ; NrB = neuroblastome ; PE = papillome de l'estomac ; TB = ensemble des autres tumeurs bénignes ; TM = ensemble des autres tumeurs malignes. Les doses sont exprimées en 103 ppm, 4 h/j, 5 j/sem, pendant 1 an.

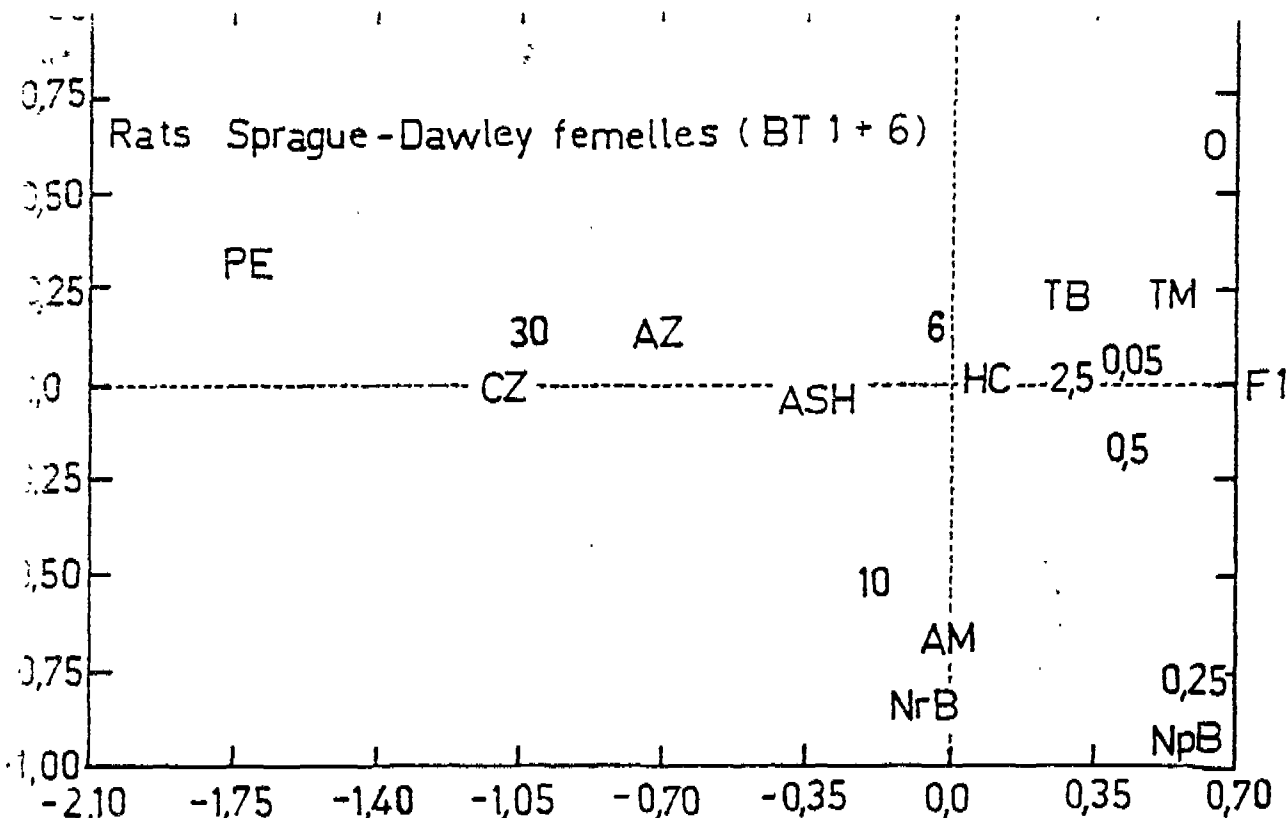


FIGURE 22 : analyse factorielle des correspondances entre les points-images des doses et les points-images des tumeurs. AM = adénocarcinome mammaire ; ASH = angiosarcome du foie ; AZ = adénome de la glande de Zymbal ; CZ = carcinome de la glande de Zymbal ; HC = hépatocarcinome ; PE = papillome de l'estomac ; NpB = néphroblastome ; NrB = neuroblastome ; TB = tumeurs bénignes ; TM = tumeurs malignes. Les doses sont exprimées en 10^3 ppm, 4 h/j, 5 j/sem, pendant 1 an.

ETUDES BT 1, 2, 6, 9, 15

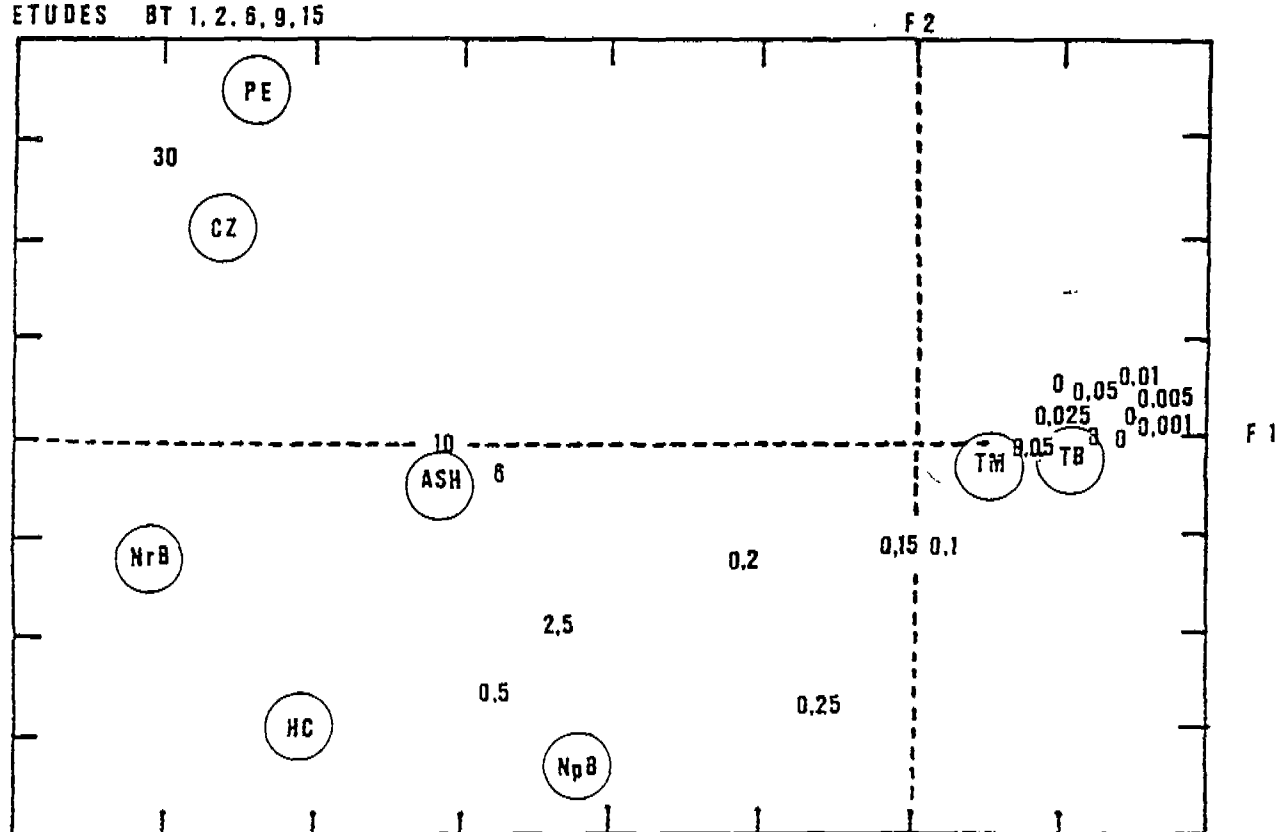


FIGURE 23 : analyse des correspondances entre doses (représentées par les concentrations en 10^3 ppm) et les tumeurs. Rats mâles. La séparation des tumeurs bénignes et malignes (à droite) et des cancers « spécifiques » du VC (à gauche) est peut-être le reflet du changement de cinétique biochimique aux alentours de 200 ppm.

R&S 109256

On peut en conclure que la dose touche des organes avec des seuils d'initiation de plus en plus élevés, et le seuil d'initiation de la glande de Zymbal est plus élevé que celui du rein. Mais la surmortalité vient également de la toxicité systémique.

6. CONCLUSION

Il faut donc une analyse complète par différents moyens statistiques, dont certains peuvent être très puissants, pour avoir des chiffres ou une quantification.

DISCUSSION

PR LATARJET : Je suis très intéressé par ce qui vient d'être dit et même ce qui n'a pas été dit. On touche là un des problèmes fondamentaux, comme celui du seuil et de la relation dose-effet linéaire ou pas. Grâce à cette analyse statistique, on a pu mettre à profit l'exceptionnelle expérience de MALTONI pour approcher des réponses à ces questions fondamentales puisqu'elles touchent aux bases mêmes d'une législation.

Il y a ici une notion qui m'est chère, c'est la notion de dose. Les «ppm» n'ont jamais été des doses, ce sont des concentrations. Les doses sont proportionnelles aux ppm quand le temps d'exposition est constant et que les conditions d'inhalation sont constantes, mais si l'animal est exposé pendant toute sa vie, et si la survie varie avec la concentration, la dose n'est plus parallèle à la concentration. Donc, ce que nous avons vu, ce sont des courbes concentration-effet, pas des doses-effets, et je vous prie de voir là tout l'intérêt que j'ai porté à cette communication et la nécessité absolue pour les cancérologues, chimistes et pour les toxicologues, de comprendre maintenant qu'il y a une rigueur d'expression, qui n'est pas toujours observée dans la littérature anglo-saxonne, mais qui est devenue indispensable. Il faut être extrêmement strict parce que l'on joue avec des conséquences considérables, philosophiques, sociales, légales, etc...

Mme HURST : Pour essayer de faire une comparaison avec d'autres substances cancérogènes connues, je voudrais poser une question précise : «dans les expériences par ingestion qui ont été faites chez le rat, quelle est la dose qui a provoqué le plus fort pourcentage de tumeurs malignes du foie, et, dans ces conditions, quel a été le temps de latence le plus court ?».

Pr MALTONI : La dose qui nous a donné la réponse la plus grande, c'est 50 mg par kg de poids corporel. On a obtenu, sur 80 animaux, 17 angiosarcomes du foie, soit une incidence de 21 %. On a observé aussi, sur des animaux non porteurs d'angiosarcomes, 5 dysplasies et 7 hyperplasies des cellules sinusoidales. Le temps moyen de latence des angiosarcomes a été de 78 semaines, mais bien sûr des tumeurs sont apparues plus tôt.

Mme HURST : 50 mg par kg de poids corporel était-ce la dose totale ?

Pr MALTONI : Non, une fois par jour, 5 jours par semaine, pour 52 semaines.

Pr VIOLA : Je voudrais ajouter que l'expérimentation de Maltoni est magnifique mais que l'extrapolation de l'animal à l'homme reste, pour moi, difficile pour beaucoup de raisons. A différentes concentrations, il y a des réponses cellulaires différentes. Il y a tout le monde des enzymes que personne n'a encore bien étudié.

Si on parle d'extrapolation quantitative, 10 ou 50 ppm dans les études de MALTONI, on obtient des réponses d'une expérimentation sur l'animal qui n'a rien à voir avec l'homme. Si 50 ppm ont une importance pour l'homme,

alors je me demande pourquoi il n'y a que 100 personnes qui sont mortes jusqu'à aujourd'hui.

Je connais très bien la situation d'exposition d'il y a 20 ou 30 ans avec 1.000 à 3.000 ppm tous les jours. En dehors de ces concentrations, il y avait des milliers de personnes qui respiraient 100 ppm de chlorure de vinyle, et 300.000 personnes ont respiré 3 ou 4 ppm. Alors, pour moi, une extrapolation quantitative à partir de 1 ppm, de 1.000 ppm... C'est une expression de recherche limitée aux animaux. Quand, pour la première fois, en 1971, je suis allé aux Etats-Unis pour discuter de tous les problèmes du chlorure de vinyle, j'ai dit : «il y a des principes fondamentaux que nous devons avant tout étudier et rechercher : y a-t-il ou non un seuil de sécurité ?». C'était il y a 10 ans et la recherche sur le chlorure de vinyle est devenue une méthode de recherche en cancérologie aujourd'hui. Je dois dire que l'analyse de toutes les recherches de MALTONI soulève une série de problèmes très intéressants.

Dr TASSIGNON : Je voudrais répondre au Pr VIOLA parce que les questions qu'il a posées : relation dose-effet chez l'animal, extrapolation des données de l'animal à l'homme, sont très importantes pour le débat de cette après-midi.

Le choix d'un modèle est déjà très difficile. Il en existe des milliers (voir ex. dans la fig. 24). Lorsque vous avez cette petite relation dose-effet (fig. 25) dans la zone des doses examinées, et que vous voulez extrapoler à des doses qui sont très faibles mais qui correspondent à la manière dont l'homme est exposé de façon permanente dans l'environnement ou dans son alimentation, vous faites un saut terrible, et toute régression se faisant avec des intervalles de confiance, votre intervalle de confiance devient extrêmement large dans la mesure où vous quittez le domaine de l'expérimentation. En outre, parmi plusieurs espèces animales, quel est le bon modèle pour l'homme ? (fig. 26).

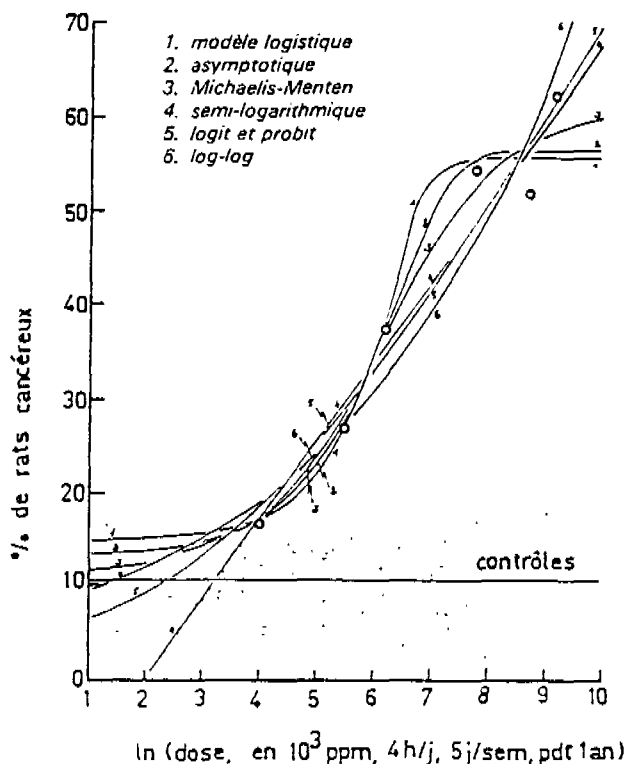


FIGURE 24 : exemples de modèles de relation dose-incidence applicables aux données de l'étude BT 1 de MALTONI sur rats Sprague-Dawley. En grisaille, l'intervalle de confiance (95 %) de la proportion de rats spontanément cancéreux.

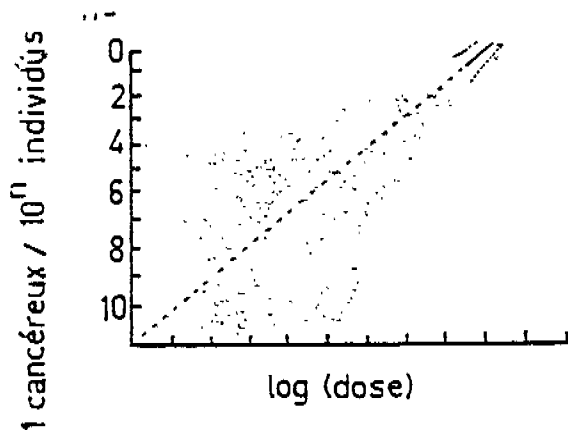


FIGURE 25 : extrapolation à partir d'une droite de régression définie pour des incidences de 10 à 100 % d'animaux cancéreux. En grisaille, l'intervalle de confiance à 95 %. D'après SHUBIK et CLAYSON, 1976.

Pr MALTONI : La réponse néoplasique dépend du tumorigramme de base, du profil enzymatique et, cela va sans dire, de la dose.

Nous savons qu'il existe, tant pour l'homme que pour l'animal, une relation entre la dose et la réponse néoplasique. Cette relation dose-effet a bien été vérifiée sur l'animal dans le cas de la cancérogénèse par le chlorure de vinyle.

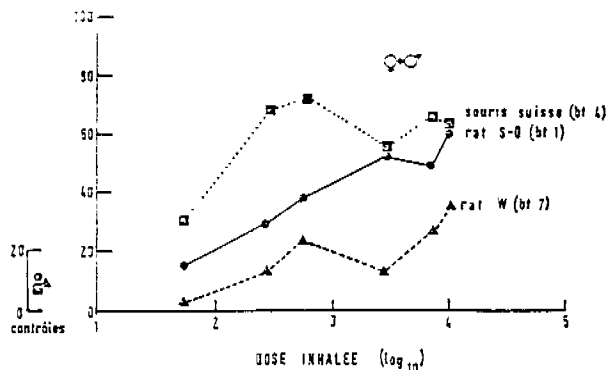


FIGURE 26 : comparaison interespèces dans les études du Pr MALTONI.

Pour ce qui concerne l'extrapolation exacte des données quantitatives de l'animal à l'homme, il est nécessaire de disposer d'informations comparables sur la susceptibilité de réponse (dont le tumorigramme de base est une expression), et le profil enzymatique pour l'animal et l'homme.

Des recherches parallèles expérimentales et épidémiologiques sur l'homme pourraient apporter une contribution extraordinaire à l'extrapolation des données de l'animal à l'homme, pas seulement dans le cas de la cancérogénèse par le chlorure de vinyle, mais pour la cancérogénèse en général.

M. Latarjet donne la parole à M. Bonnefoy (Solvay).

Je voudrais, à l'occasion de cette réunion, soulever quelques idées qui me paraissent importantes sur le plan industriel et également sur le plan humain dans l'industrie du PVC.

Il peut être utile, en premier lieu, de rappeler brièvement le schéma de production du PVC (dia n° 1).

- Deux matières premières de base :
 - l'éthylène d'origine pétrochimique,
 - le chlore, obtenu par l'électrolyse du sel, opération industrielle qui produit, en parallèle, de la soude caustique, alcalin de base de l'industrie chimique.
- La synthèse du chlorure de vinyle monomère : procédé, sous pression et continu, qui impose des circuits étanches. Les installations construites en plein air sont du type pétrochimie. Le personnel est peu nombreux.
- La polymérisation du chlorure de vinyle en polychlorure de vinyle : c'est une opération discontinue, comportant de nombreuses interventions manuelles. C'est là que, autrefois, a existé le plus grand risque d'exposition au chlorure de vinyle ; en particulier lorsque le nettoyage des cuves de polymérisation était effectué manuellement.
- Enfin, en aval, la transformation de la résine de PVC en produits finis, soit directement, soit par l'intermédiaire de mélanges prêts à l'emploi.

Quelle est l'importance du PVC dans notre société d'aujourd'hui, une société qui est de nature technique, industrielle et qui est fondée sur l'emploi de matériaux artificiels, que ce soient l'acier, le ciment, le verre ou les matières plastiques ?

La consommation mondiale de PVC en 1976 a été de 9,2 millions de tonnes, celle de l'Europe Occidentale de 3,4 millions de tonnes (dia n° 2).

Pour illustrer ces chiffres, situons la consommation de PVC par rapport à celle d'autres matériaux, peut-être plus communément connus. En CEE, le PVC représente :

- le 1/4 de toutes les matières plastiques,
- autant que tous les caoutchoucs, y compris les pneumatiques pour l'automobile,
- plus que la consommation d'aluminium primaire.

En amont, il faut souligner que 30 % de la production de Cl_2 est fixée dans le PVC et que, de ce fait, de la soude caustique est mise, en même proportion, à la disposition de l'industrie. Or, sur les marchés, si le Cl_2 est en excès, la soude caustique fait défaut. Le PVC joue donc un rôle indispensable à l'équilibre de plusieurs secteurs industriels consommateurs de soude caustique, certains d'importance stratégique pour notre économie.

En aval, le PVC se retrouve dans de multiples applications où ses nombreuses propriétés : qualités mécaniques, non inflammabilité, inaltérabilité, compétitivité économique, en font un matériau apprécié, souvent irremplaçable. Je citerai deux exemples à titre d'illustration :

- dans le secteur du bâtiment : la moitié des matériaux

plastiques mis en œuvre sont du PVC, ainsi :

- en France, 1 tuyau sur 2 est en PVC ;
- en Allemagne, 1 châssis de fenêtre sur 2 est en PVC ;
- autre exemple, l'emballage alimentaire et plus particulièrement les flacons :
 - en France, 2 bouteilles de vin sur 25
 - 20 bouteilles d'eau sur 25
 - 17 bouteilles d'huile sur 25
 - 20 bouteilles de vinaigre sur 25

sont en PVC.

Ces quelques points de repère pour souligner que le PVC n'est pas un gadget mais un matériau de base. Il n'est donc pas envisageable, socialement, de l'ignorer, encore moins de l'interdire.

Si la production présente des risques, il incombe aux agents sociaux : industriels, travailleurs, scientifiques, autorités, de s'employer à les maîtriser et à les éliminer.

- Quelle est la population directement impliquée dans la production du PVC ? Il est bien évidemment difficile de la recenser avec précision - les conférenciers qui présenteront les enquêtes épidémiologiques vous expliqueront les obstacles auxquels on se heurte dans ce domaine -, il est possible toutefois de l'estimer.

Actuellement, en Europe occidentale, le personnel employé à la production du chlorure de vinyle monomère et du polychlorure de vinyle est de l'ordre de 16.000 personnes. Au plan mondial, une extrapolation fondée sur la production de PVC conduit au chiffre de 40.000 personnes.

Pour représenter la population totale employée ou ayant été employée à la fabrication du PVC, il faut prendre en compte deux autres facteurs :

- l'augmentation avec le temps du nombre de personnes employées à la production du PVC,
- le renouvellement de ce personnel.

Ce graphique (dia n° 3), résultat d'une enquête effectuée en Grande Bretagne par l'Employment Medical Advisory Service, illustre bien ces deux aspects :

1. Début de l'industrie du PVC dans les années 1940-1950 ; croissance exponentielle du personnel employé jusqu'aux années 1973-1974, et ce qui n'apparaît pas ici, une moindre progression des effectifs pendant les dernières années en relation avec la crise économique et le ralentissement qui en a résulté pour la production de PVC.

2. Le nombre d'anciens employés est sensiblement égal au personnel en activité. Sur cette base, on peut, en grossière approximation, estimer que la population ayant travaillé ou travaillant dans le domaine de la production du VC et du PVC est de l'ordre de 80.000 personnes pour le monde entier.

Je voudrais, et c'est un aspect délicat, évoquer les cas de décès par angiosarcome hépatique - affection dont la relation avec l'exposition à des doses élevées de chlorure de vinyle est manifestement établie.

Matières de base

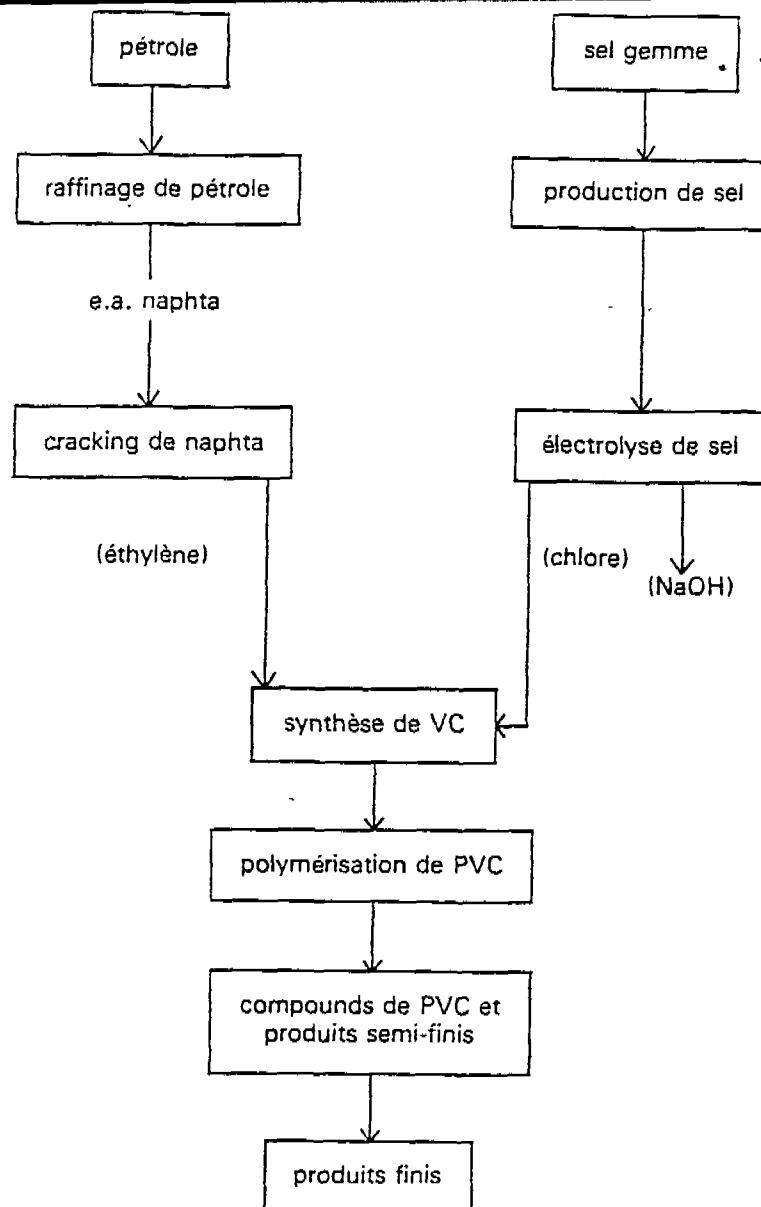
Matières premières

Production de VC

Production de PVC

Transformation du PVC

Produits en PVC



Diapositive n° 1 : Schéma de production du PVC

1. CONSOMMATIONS DU PVC (1976)

MONDE	9,2 Millions de Tonnes
EUROPE	3,4 Millions de Tonnes
C E E	2,9 Millions de Tonnes

2. IMPORTANCE DU PVC (C E E - 1976)

MATIÈRES PLASTIQUES	12-13 Millions de Tonnes
PVC	2,9 Millions de Tonnes
CAOUTCHOUC	2,9 Millions de Tonnes
ALUMINIUM	2,0 Millions de Tonnes

3. INDUSTRIES EN AMONT

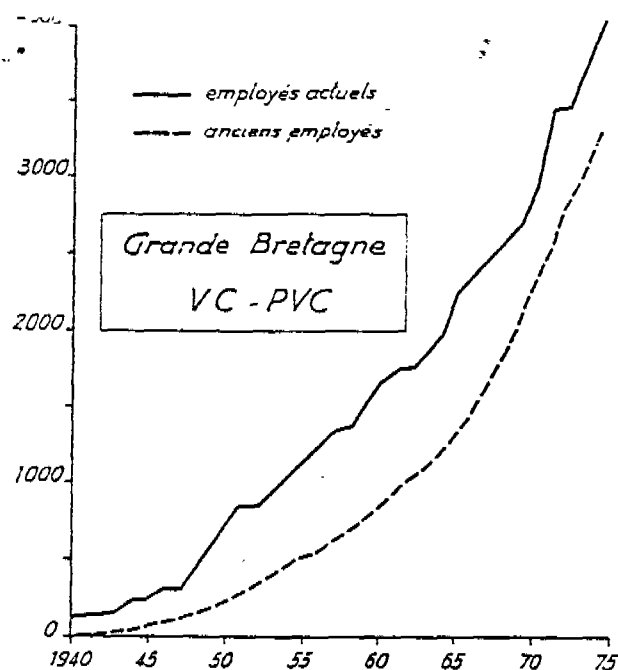
PVC = 30 % DU CHLORE ET DU NaOH

4. INDUSTRIES EN AVANT

EXEMPLES :

BÂTIMENT	50 % des plastiques mis en œuvre (C E E) 1 tube sur 2 (France - Allemagne - Hollande) 1 chassis de fenêtre sur 2 (Allemagne)
FLACONNAGE	VIN 2 bouteilles sur 25 (France) EAUX 20 bouteilles sur 25 (France) HUILES 17 bouteilles sur 25 (France) VINAIGRE 20 bouteilles sur 25 (France)

Diapositive n°2 : Consommation de PVC



Diapositive n° 3 : Nombre de personnes employées actuellement et nombre total de personnes qui ont quitté cette industrie chaque année depuis 1940.



Diapositive n° 4 : Nombre de cas identifiés

Ce graphique (dia n° 4) montre la courbe de l'évolution du nombre de cas identifiés en fonction du temps. On observe une rapide progression à partir des années 1967-1970 qui culmine en 1976, et ce qui semble être une stabilisation en 1977 et 1978.

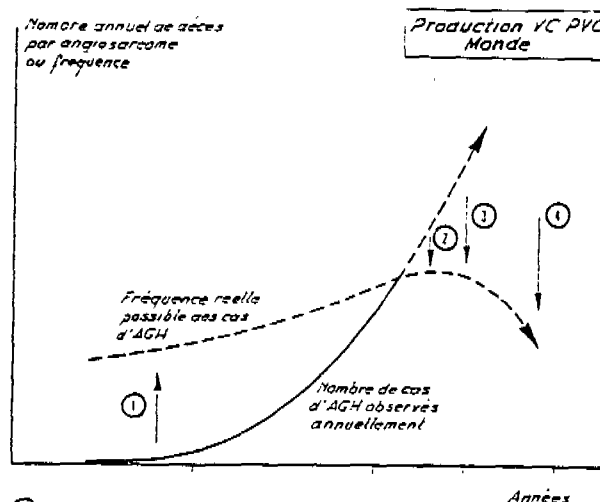
Je voudrais sur ce sujet faire quelques remarques illustrées par cet autre graphique (dia n° 5), strictement qualitatif :

- la première courbe, est celle du graphique précédent. Comment va-t-elle évoluer dans les années futures ?

- la deuxième courbe essaie de répondre à cette interrogation : c'est l'image de la fréquence des cas réellement survenus, c'est-à-dire le nombre de cas effectifs chaque année rapporté à la population exposée. Nous pouvons faire apparaître :

- en 1, une sous-évaluation dans les années 1940-1950 car la détection a été certainement incomplète ;

- en 2, une progression plus modérée dans les années 1960, compte tenu de l'augmentation rapide des populations exposées ;



- ① Détection incomplète
- ② Augmentation du nombre des personnes exposées
- ③ Diminution des niveaux d'exposition dans les années 1960
- ④ Effet de la mise en œuvre des nouveaux standards de salubrité

Diapositive n° 5 : Nombre de cas effectifs

- en 3, l'effet espéré de la réduction des niveaux d'exposition dans les années 1960 et le début des années 1970, premiers résultats des efforts en relation avec la prévention de l'acro-ostéolyse dont le Dr BERROD nous a dit quelques mots ce matin ;

- enfin, en 4, 15 à 20 ans après la mise en œuvre des réductions drastiques d'exposition opérées dès 1974-1975 : la raréfaction des cas.

La stabilisation du nombre des cas observés en 1977 et 1978 permet-elle d'espérer que nous atteignons actuellement la zone 3 ? La question est posée.

Je souhaite, en forme de conclusion, avancer quelques idées :

- l'expérimentation animale - les découvertes du Dr VIOLA et les travaux remarquables du Pr MALTONI en sont l'illustration - a joué un rôle fondamental dans l'histoire de la toxicité du chlorure de vinyle. Elle a permis de mettre en évidence son effet cancérogène, d'identifier chez l'animal - des organes cibles et de confirmer l'hypothèse d'une relation entre la dose et l'effet.

L'expérimentation animale porte, malheureusement, en elle-même ses limites :

- les populations animales exposées sont trop faibles numériquement pour permettre une exploitation statistique des résultats aux faibles doses ;

- et surtout, il n'y a pas actuellement d'extrapolation quantitative possible entre les différentes espèces animales et, encore moins, de l'animal à l'homme.

L'épidémiologie humaine - et je vous prie d'excuser cette anticipation sur le thème de cet après-midi - pallie les faiblesses de l'expérimentation animale. Dans le cas du chlorure de vinyle, la réalité est que, malheureusement, les populations exposées ont été nombreuses. Mais surtout, l'épidémiologie humaine analyse directement le comportement de l'homme - être complexe dans un environnement complexe. Cette recherche est, à mon sens, primordiale.

Toutefois, expérimentation animale et épidémiologie humaine ne sont que des méthodes d'étude a posteriori. Dans les deux cas, on analyse des situations de fait, on constate des résultats.

En tant qu'ancien ingénieur d'usine, je pose la question : ne convient-il pas également d'orienter les efforts de la recherche scientifique vers une meilleure connaissance de la fonction cancérigène du chlorure de vinyle, vers l'étude des différents stades de développement des tumeurs : pourquoi, comment agit le chlorure de vinyle ?

Nous manquons cruellement de connaissances dans la détection des signes précoces du développement de la maladie chez ceux qui ont été exposés dans le passé, ainsi que de moyens thérapeutiques lorsque l'atteinte par angiosarcome est confirmée.

Sous un aspect plus industriel, il est certain que les différentes formes d'exposition au chlorure de vinyle ont été réduites à des niveaux très faibles par un effort considérable de l'industrie. A ce stade, il devient important pour la collectivité de situer précisément la réalité du risque associé à l'exposition du chlorure de vinyle, par rapport aux autres risques sociaux, afin que les ressources de cette même collectivité soit utilisées là où l'action sera la plus efficace.

Dans cette perspective également, la recherche fondamentale des mécanismes d'action du chlorure de vinyle doit contribuer à apporter une réponse.

Ce sont là des questions que je pose aux éminents scientifiques de votre Club de Cancérogénèse Chimique.

Pr TRUHAUT : Vous avez, M. BONNEFOY, mis en parallèle les données de l'expérimentation animale et les données qu'on peut obtenir par l'épidémiologie sur des groupes humains exposés. Vous avez dit que le facteur limitant, c'était l'incertitude. Je voudrais attirer votre attention et l'attention de nos auditeurs sur le fait qu'en fait, ce qui concerne les faits à long terme, l'épidémiologie humaine comporte un facteur limitant qui est le temps d'observation. Dans le cas du chlorure de vinyle, nous avons un exemple où l'expérimentation animale et les enquêtes épidémiologi-

ques se sont trouvées mélangées. En effet, on a dit ce matin qu'il y a eu 3 grands stades dans la détection des risques liés à l'exposition au chlorure de vinyle.

Au départ, on savait qu'il s'agissait d'une substance inflammable, neuro-toxique et, en conséquence, les toxicologues avaient fixé des limites pour l'exposition professionnelle. Puis, brusquement, vers 1963, il y a eu la découverte par l'épidémiologie humaine des effets vaso-moteurs au niveau des extrémités des membres supérieurs avec des perforations au niveau des doigts : le syndrome d'acro-ostéolyse.

C'est parce que le Pr VIOLA a voulu tenter par l'expérimentation animale d'établir les mécanismes de production de ce syndrome d'acro-ostéolyse que, alors qu'il ne s'y attendait pas, il a mis en évidence, à des doses considérables, des effets cancérigènes en diverses localisations. Ensuite, on est passé à une expérimentation en profondeur, et c'est ce que le Pr MALTONI nous a exposé ce matin. Tout ceci s'est trouvé mélangé, et il s'est trouvé que, dans ce cas, les données de l'expérimentation animale sur l'effet cancérigène ont conduit les épidémiologistes à faire faire des enquêtes rétrospectives et à mettre en évidence la production, en particulier, de tumeurs très spéciales, les hémangiosarcomes du foie. Voyez comme, dans le domaine cancérologique - et je ne saurais personnellement séparer l'étude des risques cancérigènes de celui des risques toxiques -, il y a une nécessité d'étroite liaison entre les deux disciplines, toxicologiques et cancérologiques, par l'expérimentation et les enquêtes épidémiologiques.

Le Professeur LATARJET donne la parole au Dr LAZARD de Rhône-Poulenc en précisant qu'il est médecin du travail, rapporteur à la Commission Médicale Française sur le chlorure de vinyle monomère et qu'il est le représentant français à la Commission Européenne des Fédérations des Industries Chimiques.

Je serai bref. Je serai d'autant plus bref qu'après le travail considérable d'expérimentation animale, nous allons passer à l'étude épidémiologique humaine, dont les conclusions seront tirées par le Pr FLAMANT qui, en tant qu'épidémiologiste, pourra également critiquer les données des enquêtes actuellement connues.

Après les premières expérimentations animales du Pr VIOLA montrant que le chlorure de vinyle était susceptible d'induire des tumeurs cancéreuses, il apparut nécessaire, pour de nombreux chercheurs, de mener des enquêtes épidémiologiques pour déterminer dans quelles proportions le chlorure de vinyle pouvait être responsable de l'accroissement du risque pathologique, en particulier cancéreux, chez les ouvriers exposés. Les travaux du Pr MALTONI, dans leurs premières conclusions, précisaient les organes cibles, et plus spécialement, la survenue statistiquement significative d'angiosarcomes hépatiques chez les animaux observés. Ces résultats conduisirent à rechercher encore plus précisément l'incidence de l'exposition au chlorure de vinyle sur le nombre d'angiosarcomes hépatiques et, d'autre part, confirmèrent la nécessité d'études statistiques concernant les populations exposées. Ces études, menées en Europe Occidentale, ont rencontré de multiples difficultés pour connaître les durées d'exposition, les années d'exposition, les degrés d'exposition. Chacune d'elles a, ou peut encore faire l'objet de discussions passionnées.

Dans le cadre de cette réunion, nous nous proposons très simplement de faire le point des connaissances épidémiologiques qu'un médecin du travail praticien peut percevoir, en rapportant pour chacune des contrées européennes, les travaux essentiels publiés, en nous attachant surtout aux conclusions des enquêtes de mortalité par cancer. Il faut souligner au passage le rôle du comité médical chargé de l'étude de la pathologie du chlorure de vinyle au sein du CEFIC qui, sous la présidence du Dr de BOER, a centralisé la plupart des informations européennes et en a tiré des conclusions d'ordre général ; et celui du Centre International de Recherche sur le Cancer, sur le plan de la centralisation des recherches internationales. En effet, dans certains pays tels que la Hollande, la Norvège par exemple, la population totale exposée aux risques du chlorure de vinyle est trop faible pour que l'on puisse raisonnablement en tirer des conclusions statistiquement valables. Selon les études, les conclusions peuvent être très différentes. Les auteurs suédois BYREN et Coll. ont publié, en 1976, une étude qui portait sur l'ensemble des ouvriers d'une seule usine de polymérisation au cours des années 40. Sur un total de 771 personnes, 21 avaient été perdues pour l'enquête. Les degrés d'exposition n'ont pu, comme c'est souvent le cas, être déterminés d'une façon précise, en l'absence de mesures systématiques des teneurs atmosphériques en CV, telles qu'elles sont connues actuellement dans nos usines. En effet, les teneurs des atmosphères étaient, à l'époque, appréciées «grosso modo» et non pas comme maintenant au moyen de chromographes en phase gazeuse qui permettent de connaître sur le mois, la semaine, la journée, l'année, les moyennes des taux d'exposition.

Dans le groupe examiné, il a été noté 4 à 5 fois plus de tumeurs pancréatiques que dans la population générale, avec deux cas d'angiosarcomes hépatiques en 1967. Le nombre des tumeurs cérébrales et des suicides ne différait pas de ce que l'on constatait dans la population générale. Par contre, les maladies cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires étaient significativement plus élevées. Les auteurs remarquent que dans le groupe concerné aucune recherche précise n'a été faite concernant les modes de vie et les facteurs favorisant les maladies chroniques, dégénératives ou cardio-vasculaires. Il faut signaler en correspondance avec cette étude le travail entrepris par ELINDER et CEDERLOF, axé sur la recherche de l'influence possible du CV sur l'environnement. Une étude de mortalité par cancer concernant la période de 1961 à 1974 a été effectuée dans la population suédoise proche d'une usine de fabrication de PVC, par comparaison avec une population de même importance située en dehors des risques de l'exposition. Cette étude aboutit à la constatation d'une augmentation de 50 % du taux de mortalité standardisé (TMS) pour les cancers du pancréas, par rapport à la population témoin et par rapport à la population nationale. Aucune autre augmentation n'est constatée pour les autres affections cancéreuses et il n'y a pas eu, à l'époque, de cas d'angiosarcome hépatique. Aucune explication étiologique valable ne peut être donnée concernant cette augmentation des tumeurs pancréatiques.

En 1979, HOLMBERG et Coll., toujours en Suède, font état d'une enquête concernant les employés de 4 usines de transformation du PVC, ayant été exposés au moins 3 mois aux monomères pendant une période allant de 1945 à 1974. Sur 2.073 ouvriers, 1.970 ont pu être suivis et ce groupe a été comparé à la population suédoise en regard de la mortalité pour les différentes causes de maladies et pour la morbidité cancéreuse. La mortalité par thrombose coronaire a été supérieure dans le groupe considéré et plus spécialement dans un sous-groupe d'ouvriers exposés au moins 2 ans au produit (11 cas contre 5 dans la population témoin). On note en outre une tendance à l'augmentation de la morbidité et de la mortalité par tumeurs du tractus digestif (bien que cette constatation ne soit pas significative statistiquement). Cette étude doit faire l'objet, de la part des auteurs, d'un suivi pour apprécier exactement sur les années à venir l'évolution de ces pourcentages.

En Grande Bretagne, DUCK et ses collaborateurs publient, en 1975, une étude de mortalité concernant les travailleurs d'une seule usine de polymérisation : sur une population de 2.100 ouvriers mâles exposés pendant une période atteignant parfois 27 ans, l'étude ne montre aucun excès dans les causes spécifiques de mortalité, et les auteurs concluent que l'enquête ne permet pas de noter un accroissement de la fréquence des décès dus aux maladies cancéreuses les plus communes. Mais, en reprenant les éléments fournis par cette publication, on doit noter que WAGONER, INFANTE et SARACCI aboutissent, à l'époque, en 1976, à des conclusions très différentes. Il existe pour eux un excès de mortalité par cancers, en particulier du tractus digestif et du poumon, en relation étroite avec

l'augmentation de la durée de l'exposition. BAXTER et FOX publient, au début de l'année 1976, une enquête concernant des ouvriers de transformation du PVC. Cette étude, qui porte sur la mortalité liée à toute cause constatée entre 1970 et 1972, fait apparaître que les cancers de l'estomac et les maladies du tractus uro-génital sont statistiquement responsables d'un plus grand nombre de décès. Le nombre total de décès observé par cancers de toutes localisations est légèrement plus élevé que le nombre attendu.

Il faut attendre 1977 pour une étude très importante britannique qui est faite par FOX et COLLIER et qui concerne plus de 7.000 ouvriers représentant la totalité du personnel exposé en Grande Bretagne, entre 1940 et 1975, pour des durées plus ou moins longues. Cette enquête reste actuellement, à notre connaissance, la plus importante d'Europe en fonction du nombre de personnes concernées. Environ 99 % des ouvriers ont pu être suivis et les conclusions de ce travail font apparaître une diminution significative du taux standard de mortalité par comparaison au pourcentage national de décès par cancer en général. L'enquête ne permet pas de mettre en évidence une augmentation significative du nombre total des cancers, exception faite pour les cancers du foie et les angiosarcomes.

Cependant, les auteurs insistent sur le fait que l'impact total de l'effet du chlorure de vinyle monomère ne pourra être probablement pleinement apprécié que grâce à la poursuite d'enquêtes épidémiologiques pendant plusieurs années.

En Octobre 1978, FRENTZEL-BEYME, SCHUTZ et THIESS en République Fédérale d'Allemagne publient leurs observations à propos d'une étude de mortalité concernant 1.618 ouvriers exposés au chlorure de vinyle monomère et au PVC dans un établissement de BASF à LUDWIGSHAFEN. La méthodologie et l'analyse de cette étude sont basées sur les méthodes usuelles internationales permettant la comparaison. L'étude ne pouvant apporter de précisions suffisantes sur le degré d'exposition, la mortalité du groupe étudié a donc été déterminée par référence à des durées d'exposition de 5, 10, 15 et plus de 15 ans. Deux groupes ont été constitués, l'un comportant des ouvriers exposés avant 1960, l'autre comprenant les ouvriers ayant eu leur première exposition après 1960 jusqu'à la fin de l'étude ; ceci rejoint ce que nous a montré tout à l'heure M. Bonnefoy, 1960 étant l'année des progrès dans la fabrication et correspondant donc à des durées d'exposition moindres, alors que les années antérieures à 1960 pouvaient correspondre à des durées d'exposition beaucoup plus élevées. Des groupes de référence ont aussi été étudiés, comportant, premièrement la population de la ville de Ludwigshafen (180.000 hab.), deuxièmement la population d'une région complète qui groupait 3 millions 1/2 d'habitants. Enfin, un troisième groupe de témoins internes à l'établissement : 1.960 ouvriers d'une fabrication de styrène. Au terme de cette étude, il a été constaté moins de cirrhose du foie et moins d'infarctus myocardiques que ce que l'on attendait. Il n'avait pas été constaté d'angiosarcomes hépatiques dans cette usine. Le nombre de cas de décès par cause naturelle (définition internationale : ICD 0796) est aussi moins important. Le nombre de décès par cause non naturelle (ICD 800 999) est très proche du nombre attendu. On a noté 3 affections avec une plus grande fréquence : tuberculose pulmonaire, tumeurs malignes du colon et de l'estomac, hypertrophie prostatique. La durée de l'exposition ne semble pas avoir eu une influence significative sur une augmentation du pourcentage de mortalité après de longues périodes d'exposition. Les auteurs remarquent d'ailleurs que les observations faites dans d'autres études ne sont pas confirmées par leur enquête en ce qui

concerne une augmentation significative des tumeurs cancéreuses du cerveau, du poumon ou du foie. Ils soulèvent l'hypothèse que ces différences sont peut-être dues à un effet dose-réponse considérant que le niveau d'exposition au chlorure de vinyle monomère dans leur établissement a toujours été relativement bas par comparaison aux établissements où ont été menées des enquêtes similaires.

REINL et ses collaborateurs ont terminé, en 1977, une étude concernant tous les établissements du LAND NORD RHEIN WESTFALEN, qui a été publiée la même année et présentée, en particulier au 19ème Congrès International de Dubrovnik, en Septembre 1978. Cette étude comprenait 3 groupes : un groupe d'ouvriers exposés, un groupe contrôle, un groupe d'ouvriers des industries de transformation. La durée d'exposition et les classes d'âge ont été prises en considération. Les résultats de cette étude font apparaître des conclusions assez différentes des enquêtes, en particulier en regard de l'enquête britannique de FOX et COLLIER. En mars 1979, cependant, les Drs REINL et GRESSER, auteurs de cette publication, au cours d'une rencontre avec les Drs De BOER du CEFIC et ADAMS, ainsi que le Dr PADDLE, ont apporté des modifications aux tableaux publiés, ces changements doivent d'ailleurs faire l'objet d'une nouvelle diffusion. A la suite de ces rectifications, les conclusions de l'enquête apparaissent de la façon suivante : premièrement, le taux standard de mortalité pour les tumeurs en totalité n'est pas augmenté de façon significative dans le groupe I des exposés ; deuxièmement, il n'y a pas non plus d'accroissement significatif du nombre des cancers par comparaison avec la population mâle d'Allemagne ; troisièmement, le taux standard de mortalité pour les tumeurs du système lymphopoiétique est augmenté de façon assez significative ; enfin, le TSM pour les tumeurs du tractus digestif est globalement plus élevé et plus spécialement en ce qui concerne les tumeurs gastriques. Pour les tumeurs hépatiques, il apparaît très nettement augmenté, angiosarcome inclus. On note une nette augmentation d'accidents cardio-vasculaires, mais cette augmentation se retrouve de manière à peu près identique dans les trois groupes comparés. Pour le groupe contrôle, on note par ailleurs une augmentation significative du TSM par tumeur maligne du foie ainsi que par affections cardio-vasculaires. Le TSM, pour l'ensemble des tumeurs d'un organe n'est pas augmenté ; il n'a pas non plus été constaté d'accroissement significatif du nombre de tumeurs du cerveau et du système respiratoire dans le groupe des ouvriers de production.

C'est aussi au 19ème Congrès International de Médecine du Travail que BERTAZZI, VILLA, FOA et collaborateurs présentent une enquête épidémiologique italienne publiée auparavant et concernant 4.777 ouvriers répartis dans 9 usines de production situées dans des régions différentes d'Italie. Ce groupe représente environ 86 % du personnel ayant été exposé au chlorure de vinyle : la population étudiée comprenait les ouvriers en activité au moment de l'enquête (1975-1977), les ouvriers ayant été exposés dans le passé et mutés dans d'autres secteurs, et les ouvriers antérieurement exposés et retraités ayant cessé toute activité professionnelle. 3 niveaux d'exposition ont été définis : faible, moyen et élevé. Une partie de l'enquête concerne des résultats cliniques et biologiques pour 4.713 ouvriers. En ce qui concerne l'étude de mortalité, la période de référence considérée est donnée par la date de début de production dans les différentes usines.

En l'absence de registres officiels adéquats en Italie, les données ne peuvent être qu'indicatives. Chez les ouvriers décédés (64, soit un peu plus de 1,3 % du total), les tumeurs malignes apparaissent comme responsables du décès dans 48,3 % des cas, 30 % étant des tumeurs du foie et des voies biliaires dont 3 angiosarcomes. Ce pourcentage de 48 % représente approximativement le double du pourcentage «attendu».

A l'occasion d'une réunion du Comité Médical du CEFIC à Milan (29 Mai 1979), le Dr FOA a bien voulu nous donner quelques commentaires sur cette enquête. En ce qui concerne particulièrement l'étude de morbidité clinique et biologique, il a indiqué que les données retenues doivent être considérées avec prudence compte tenu de l'absence de groupe de contrôle approprié et de différences possibles dans les méthodes d'examen et de diagnostic. Pour l'étude de mortalité, plus spécialement en ce qui concerne les tumeurs cancéreuses, il apparaît une augmentation du TMS dans certaines usines, bien qu'en général les écarts soient relativement faibles.

En France, rien n'a été publié jusqu'à ce jour, mais c'est une lacune qui va être comblée. Les médecins du travail

des usines françaises pour les productions chlorure de vinyle / PVC, constitués en un groupe d'études, ne se sont pas désintéressés de la question, recueillant patiemment, et avec beaucoup de difficultés parfois, les documents qui permettent de faire un relevé des décès survenus chez les ouvriers du chlorure de vinyle pour en tirer une appréciation d'incidence. Ils ont publié, au Congrès de Dubrovnik, en Septembre 78, l'ensemble des informations cliniques sur les 10 cas français d'angiosarcomes connus à l'époque ; ils ont apporté une contribution au matériel d'étude dont le Pr FLAMANT et Mme TIRMARCHE nous entretiendront tout à l'heure : l'enquête de mortalité conduite par mon ami le Dr PIERRE et le Dr TASSIGNON à l'usine de Tavaux illustrera bien cet effort.

R&S 109265

A l'usine de Tavaux dans le Jura où le groupe Solvay polymérise le chlorure de vinyle depuis 1953, une enquête épidémiologique de mortalité a été réalisée sur 1.482 travailleurs exposés aux monomères pendant leurs fonctions dans l'usine entre le début de la production en 1963 et le 31 Décembre 1976. La collecte des données a été réalisée à l'usine par le service du personnel et le service de fabrication ainsi que le service médical. Le but de notre étude était d'établir l'effet que pouvait avoir une exposition professionnelle au chlorure de vinyle sur la santé du personnel exposé tout au long de 24 années de production de VC, PVC dans cette usine. Le nombre de décès apparaissant au cours de la période considérée est comparé à celui qui serait attendu dans une population contrôle qui aurait même sexe, même répartition des classes d'âge et qui aurait vécu pendant la même époque historique, et dont le taux de mortalité est jugé normal. L'approche la plus fidèle eut été de choisir pour chaque sujet exposé au CV un sujet de référence ayant même sexe, même âge, même charge de travail, mêmes habitudes tabagiques et alimentaires, même niveau socio-professionnel et résidant dans le voisinage du premier. Cependant, pour faire avancer l'enquête et la produire avant la fin de l'année 1976, il a été fait appel, comme dans les enquêtes analogues, au taux de mortalité de la population française publié dans l'annuaire de statistiques sanitaires mondiales de l'Organisation Mondiale de la Santé. L'enquête a englobé tous les travailleurs masculins : ouvriers, agents de maîtrise, employés et cadres, qui ont été exposés aux monomères au cours de leurs fonctions dans les unités de synthèse du chlorure de vinyle, de polymérisation et de compoundage jusqu'à l'emballage et au magasinage. Le laboratoire et le hall d'essai des méthodes de polymérisation sont inclus également. Les équipes d'entretien des installations et le personnel intervenant dans la fabrication de co-polymères du chlorure de vinyle et du chlorure de vinylidène ont aussi été ajoutés. Le service du personnel de l'usine est en possession des fiches permettant un relevé précis des personnes exposées.

1.482 personnes ont ainsi été recensées. Une fiche individuelle a été établie comportant nom, prénom, date de naissance, date du décès éventuel, date et période d'emploi dans les différents services de la division matière plastique, fonctions occupées et, le cas échéant, diagnostic de décès. 6 personnes dont l'activité était insuffisamment connue ont été écartées ; aucun décès n'y avait d'ailleurs été observé. 5 femmes, parmi lesquelles on notait un décès ont été exclues des calculs statistiques parce que trop peu nombreuses. Enfin, 160 individus ont dû être refoulés parce qu'il n'a pas été possible de savoir s'ils étaient vivants ou morts à la fin de l'enquête (nous en reparlerons plus loin). Le décompte laisse donc 1.311 fiches exploitées. L'exposition a été caractérisée par son intensité. En l'absence de données précises sur le niveau d'exposition individuel de CV dans le passé, ces niveaux d'exposition ont été estimés à partir des fonctions occupées pendant le travail en milieu pollué. Une historique de carrière détaillée au mois près a pu être obtenue du Service du Personnel de l'usine.

Une étude de l'évolution des définitions de fonctions

aboutit à isoler 6 fonctions-type de la plus à la moins exposée :

1. ouvrier nettoyeur et vidangeur d'autoclaves et préposé à la filtration latex-slurry,
2. assimilée à la précédente, sur installations moins anciennes,
3. ouvrier d'entretien des autoclaves
4. agents de maîtrise et autres ouvriers que ceux spécifiés ci-dessus, travaillant à l'intérieur des salles d'autoclaves,
5. tous agents de maîtrise et ouvriers travaillant à l'intérieur des halls de synthèse et liquéfaction du CV à partir de l'acétylène ou au chargement-déchargement des wagons-citernes de chlorure de vinyle et les ouvriers d'autoclaves du secteur IXANS (copolymères).
6. Enfin, toutes les autres fonctions non spécifiées ci-dessus.

En fabrication, un travail de reconstitution des niveaux d'exposition ayant existé dans le passé fut entrepris de 1953 à 1976. L'évolution technique des différents chantiers fut retracée avec les dates marquantes des changements de modes opératoires ou de technologie (soufflage dans les autoclaves, lavage hydraulique automatique, aspiration sur les autoclaves, etc...), définissant ainsi 5 périodes différentes. Compte tenu de ces éléments et de dosages sporadiquement effectués, il était permis d'établir des grilles donnant, par service et par fonction, l'évolution probable des teneurs moyennes en CV au cours du temps. Les teneurs moyennes ont été réparties en 3 degrés d'intensité : le degré 1 correspond à une exposition « faible », le degré 2 à une exposition « moyenne » et le degré 3 à une exposition « forte ». Pour une même fonction, le degré de risque a évolué au cours du temps (dans les 5 périodes définies), sous l'influence des assainissements résultant des mesures techniques de prévention.

L'INDICE D'EXPOSITION

L'exposition de chaque travailleur a été caractérisée par un indice tel que celui défini dans l'étude de TABERSHAW et coll. (1974). Cet indice a les « dimensions » d'une moyenne pondérée par le temps qui ne serait pas exprimée en unité de concentration, mais en degré d'intensité sur une échelle qui va de 1, niveau le plus bas, à 3, niveau le plus élevé. Cet indice -appelé plus loin indice d'exposition- est calculé en multipliant le nombre de mois passés dans une fonction donnée par le degré d'intensité attribué à cette fonction à une époque donnée, en faisant la somme de ces produits et en divisant le total par le nombre de mois d'exposition au VC au cours de la carrière du sujet.

DUREE DE L'EXPOSITION

L'exposition de chaque travailleur a été caractérisée également par sa durée totale, définie comme étant la somme des durées partielles de travail en milieu contaminé à l'intérieur de la division. Le temps de la carrière d'un individu qui se serait déroulé en dehors de ces fabrications a été systématiquement décompté.

Le relevé de l'état de vie et de mort a exigé un effort de

dépistage important pour le groupe des licenciés et des démissionnaires, parfois expatriés. Il a été néanmoins réalisé avec une efficacité remarquable par le service médical et le service du personnel de l'usine. Environ 8 % des individus ont été contactés par voie postale, au moyen d'un questionnaire. La condition vitale de 160 hommes démissionnaires ou licenciés (10,8 % des 1.482 individus exposés) n'a pas pu être obtenue. Ces «non-répondants» sont ventilés de la manière suivante :

Indice d'exposition	Durée d'exposition		
	< 5 ans	5<1<15 ans	15 ans
< 2	114	21	2
≥ 2	10	8	0

Une analyse a montré qu'ils avaient été, en moyenne, exposés moins longtemps (3,1 ans contre 9,5 ans pour l'effectif étudié). Ce groupe a été exclu des calculs, comme dans les enquêtes épidémiologiques déjà publiées. Le problème des «non-répondants» dans une enquête épidémiologique se trouve ainsi posé. Constituent-ils un échantillon aléatoire indissociable de l'effectif global -et pouvant ainsi lui être assimilé- ou bien, ce groupe est-il caractérisé par une mortalité anormalement élevée, du fait que les individus sensibles se seraient soustraits spontanément au risque -éventuellement en vain ? Dans ce cas, il pourrait y avoir ségrégation des décès dans le groupe des démissionnaires et licenciés non retrouvés. La question reste sans réponse dans toute enquête épidémiologique.

LISTE DES DONNÉES

Pour chacun des individus faisant partie de l'enquête, les renseignements successifs suivants étaient connus : nom, prénom, condition vitale au 31.12.1976, date de naissance, date du décès éventuel, date de la première exposition, date de la dernière exposition connue au 31.12.1976, durée d'observation (en années et mois), durée d'exposition (en années et mois) et l'indice représentant le niveau d'exposition moyen au cours de la carrière de l'intéressé.

TRAITEMENT DES DONNÉES

ANNÉES-HOMMES D'OBSERVATION ET STANDARDISATION SELON L'ÂGE, LE SEXE ET L'ANNÉE

La présentation des statistiques nationales de mortalité a conditionné les transformations qu'ont dû subir les données brutes recueillies à Tavaux. Ces statistiques indiquent le nombre de décès survenant chaque année dans la population masculine (ou féminine) française, prise globalement ou fractionnée en classes d'âges de 10 années chacune.

Chaque année-homme apportée par le même individu est indépendante des autres années-hommes qu'il a apportées à l'enquête, et est ainsi considérée comme l'expérience d'une année de vie d'un homme -le même bien sûr- dont l'exposition au toxique en dehors de l'année considérée est simplement ignorée. Cette hypothèse selon laquelle, chez le même individu, les années d'exposition constituent un risque cumulatif pour la santé, est l'hypothèse «nulle» que l'enquête épidémiologique est censée rejeter ou accepter.

Jusqu'au 31.12.1976, chaque travailleur de Tavaux soumis à l'enquête a contribué chaque année à l'enquête épidémiologique en y ajoutant une année de vie, soit une année-homme.

Chaque année, ces années-hommes ont été ventilées par tranches d'âges afin de pouvoir comparer la mortalité dans la population observée et dans la population contrôle pour des tranches équivalentes. En effet, la répartition des tran-

ches d'âges dans une population au travail est très différente de celle qui existe dans la population nationale. Afin de ne pas réduire trop les nombres, nous avons considéré des classes d'âges de 10 années d'intervalle.

ANNÉES-HOMMES D'EXPOSITION

Le total des années d'exposition réelle au chlorure de vinyle est inférieur à celui des années-hommes d'observation. Au 31 décembre 1976, un homme pouvait fort bien avoir été «observé» en vie et avoir cessé depuis plusieurs années d'être exposé au chlorure de vinyle (licenciement, démission, mutation hors du secteur VC/PVC). Pendant cette période, tout en contribuant aux années-hommes d'observation, il n'aurait plus contribué aux années-hommes d'exposition.

DÉCÈS OBSERVÉS, DÉCÈS ATTENDUS ET TAUX DE MORTALITÉ STANDARDISÉS

Tous les ans, les décès dans la population nationale sont comptabilisés et comparés aux années-hommes de vie apportées par les différentes classes d'âges de la population. Ces taux de mortalité standardisés selon l'âge et le sexe sont considérés comme normaux dans cette étude. Les années-hommes d'observation amenées par la cohorte de Tavaux ont été ventilées dans des tableaux dont les colonnes représentent des intervalles d'âges (classes d'âges) de dix en dix ans. Si, par exemple, un travailleur entre dans l'enquête en 1968 à 32 ans et est toujours en vie au 31.12.1976, il aura apporté environ 8 années-hommes à l'enquête, dont 3 se sont écoulées dans la classe d'âge de 25 à 34 ans et la colonne des années de naissance de 1935 à 1944, et le restant dans la classe d'âge tout juste supérieure de la même colonne. Des tableaux de taux de mortalité, générale et spécifique, considérés comme normaux, ont été établis de la même façon sur la base des statistiques nationales. Les taux sont spécifiques du sexe, de la classe d'âge, et de l'époque historique définie par la conjonction des intervalles d'années de naissance et d'âges. Les statistiques de 1956, 1961 et 1974 ont été choisies. La multiplication, case par case, des deux types de tableaux, fournit le nombre de décès attendus, c'est-à-dire celui qui existerait dans le groupe de travailleurs étudiés si les facteurs de risque qui les menacent ne différaient en rien de ceux qui touchent la population générale. Le rapport, multiplié par 100, entre les décès attendus, constitue le taux de mortalité standardisé.

SOUS-GROUPES

Afin de mieux interpréter les résultats en fonction des risques professionnels, la cohorte a été subdivisée en sous-groupes :

- d'une part, en considérant les groupes d'individus à indice d'exposition inférieur ou supérieur (voir égal) à 2 ;
- d'autre part, en considérant les groupes d'individus offrant des durées d'exposition soit inférieures ou supérieures à 5 ans, soit inférieures ou supérieures à 15 ans.

ANALYSE STATISTIQUE

La comparaison entre les valeurs observées et attendues a été faite en supposant une distribution de Poisson dont la moyenne est égale au nombre de décès attendus (Tables scientifiques GEIGY).

RÉSULTATS

CARACTÉRISTIQUES DE L'EXPOSITION AU CHLORURE DE VINYLE À TAVAUX

Les résultats de l'enquête portent sur 1.311 hommes, totalisant 15.458 années-hommes d'observation et 12.470

années-hommes d'exposition au VC, à des degrés d'intensité divers (soit 81 % des a-h. d'observation). Les fonctions les plus exposées (fonctions de 1 à 3) ont contribué pour 11 % des années-hommes d'exposition, et les fonctions les moins exposées (fonctions de 4 à 6) ont contribué pour 89 %. A elle seule, la fonction 6, qui n'a jamais impliqué qu'une exposition minimale au VC, contribue pour 69 % des années-hommes d'exposition. La durée moyenne d'exposition était de 9,5 ans, et on a calculé pour chaque fonction-type la répartition de ces années d'exposition pour un travailleur moyen hypothétique. Il en ressort encore une fois que la cohorte examinée à l'usine de Tavaux était, dans son ensemble, essentiellement constituée d'individus occupant des fonctions à risque faible ou moyen.

Selon l'intensité de l'exposition, on constate que 7 % seulement des années-hommes d'exposition se sont passées en ambiance fortement contaminée (degré d'intensité 3), contre 18 % en ambiance moyennement polluée et 75 % à un niveau d'exposition faible (degré d'intensité 1). Le degré 3 correspond vraisemblablement à une teneur moyenne pondérée par le temps, située entre 200 et 500 ppm dans l'air ; le degré 2 à des concentrations situées entre 50 et 200 ppm ; le degré 1 à des teneurs inférieures à 50 ppm et, le plus souvent, inférieures à 10 ppm. Ces chiffres sont proposés comme «ordre de grandeur» des teneurs moyennes représentatives des 3 degrés d'intensité arbitraires qui avaient été choisis pour estimer l'intensité de l'exposition.

Comme le risque pour la santé dépend à la fois de la durée de l'exposition et de son intensité moyenne, on a ventilé la cohorte selon ces deux paramètres. On constate une nouvelle fois que les indices d'exposition (i.e.) faibles sont prépondérants (81 % de l'effectif présentent un i.e. soit petit que 1,5).

Lors de l'analyse de la mortalité observée, il sera donc absolument nécessaire d'isoler spécifiquement la mortalité de sous-groupes distincts, de manière à ce que la mortalité propre aux individus fortement exposés puisse être jugée isolément.

CAUSES DE DÉCÈS ET ANALYSE DE LA MORTALITÉ

25 décès ont été observés parmi lesquels 8 cancers, dont un angiosarcome du foie. Le tableau rassemble les causes de décès classées selon le numéro correspondant de la Classification Internationale des Maladies (CIM), révisée en 1965.

Parmi les causes spécifiques, 2 diagnostics n'ont pas été analysés : septicémie et intoxication alimentaire aiguë. La raison en est que la rubrique correspondante de la CIM, qui porte le numéro B 18 dans la version de 1965, a été définie différemment avant 1965, ce qui ne permet pas de reconstituer des statistiques comparables dans le temps. Il est tout-à-fait improbable que les maladies de la rubrique B 18, «toutes autres maladies infectieuses et parasitaires», aient un quelconque point commun avec le CV.

Le taux de mortalité standardisé pour l'effectif complet n'est égal qu'à 51 (25 décès observés contre 49 attendus) ; ceci est très significativement moins que prévu. La mortalité par cancer est globalement, dans les limites de la normale : 8 cas observés contre 9 attendus, mais l'un des cas est un angiosarcome du foie. Le nombre de suicides est, dans l'effectif complet, légèrement supérieur, mais la différence n'est pas significative. L'entérite nécrosante est une cause de décès tellement rare que le cas apparu à Tavaux sort nettement de la normale ; il est sans rapport avec le CV.

Si l'on tient compte des sous-groupes, subdivisés selon l'indice d'exposition et la durée de l'exposition, on voit que l'angiosarcome du foie est apparu dans le groupe le plus

exposé (indice ≥ 2) pendant le plus de temps (> 15 ans). Il y a un léger excès de suicides dans le groupe exposé faiblement pendant moins de 5 ans, mais la différence reste statistiquement non significative au seuil de 0,05.

Premièrement, l'effectif est relativement jeune avec sa moyenne d'âge de 34 ans. Il ne comporte que 25 décès parmi plus de 100 personnes. Dans l'enquête de BIREN et de ses collaborateurs, que mon ami LAZARD a citée en 1976, il y avait 58 décès dans un groupe exposé de 771 personnes. OTT et ses collaborateurs, en 1975, ont constaté 88 décès parmi 594 personnes exposées au PVC. La structure d'âge de ces populations était plus vieille et offrait un nombre de décès plus grand.

Deuxièmement, il y a une faible mortalité globale. Le taux de mortalité standardisé de 51 pour la cohorte de Tavaux est couramment observé en épidémiologie industrielle. Et plusieurs faits concourent à ce résultat : le travail industriel est sélectif : en exigeant une santé plus robuste, rejetant a priori les handicapés et les malades, le travail en milieu potentiellement toxique suppose en plus une sélection médicale à l'embauche. Le déficit de mortalité ainsi créé artificiellement a été appelé par les anglo-saxons «healthy-worker-effect» en 1976. Il faut remarquer que le décès par angiosarcome du foie est survenu chez un ouvrier de l'usine à l'âge de 42 ans, cet ouvrier était affecté directement aux autoclaves de polymérisation à partir de 1957. En ce qui concerne les autres causes de décès, dans l'un des deux cas de cancer cérébral observé, l'exposition au chlorure de vinyle était caractérisée par un indice = 1, soit le plus bas possible, et dans l'autre cas, l'exposition avait été, au contraire, forte. Les deux cas de maladie de Hodgkin ne se montrent pas non plus liés à l'intensité de l'exposition (indice d'exposition voisin de 1). Finalement, dans la cohorte de Tavaux, rien ne vient confirmer l'idée fort discutée selon laquelle le CV déterminerait un excès de cancers autres que l'angiosarcome du foie. Cette conclusion doit être tempérée par le fait que la population étudiée était relativement jeune. Il est maintenant évident, tant grâce aux enquêtes épidémiologiques réalisées dans le monde que grâce à celles effectuées dans notre groupe, que l'angiosarcome du foie ne menace pas uniformément l'ensemble du personnel travaillant à la synthèse du monomère ou à sa polymérisation. Le risque est élevé pour le personnel exposé longtemps, aux fortes doses, dans le passé.

DISCUSSION

Pr TRUHAUT : Ma question prolonge la question que j'ai posée à M. Bonnefoy : «Je voudrais savoir ce que vous entendez par "indice moyen d'exposition" ?»

Dr PIERRE : L'indice moyen d'exposition a été fixé arbitrairement entre 20 et 200 ppm étant donné que nous ne faisons pas de mesures d'atmosphère à l'époque.

Pr TRUHAUT : S'agit-il d'une moyenne intégrée par rapport au temps ?

Dr PIERRE : Il s'agit d'une moyenne intégrée par rapport au temps.

Pr TRUHAUT : Les fluctuations sont-elles susceptibles d'être importantes par rapport à cette moyenne ou non ?

Dr PIERRE : Les fluctuations, malheureusement, n'ont pas pu du tout être étudiées à l'époque.

Pr TRUHAUT : Ce matin, nous avons entendu M. MALTONI nous fixer les degrés d'exposition d'une manière très précise. Il est évidemment très important d'essayer de fixer, et c'est le but principal des études épidémiologiques,

des relations entre les doses et les effets dans un contexte quantitatif.

Dr PIERRE : En matière d'enquêtes historiques, cela n'était pas possible et les indices d'exposition n'ont pu être établis que d'après l'étude des fonctions occupées selon l'époque.

Dr CHALVAY : Je n'ai pas d'expérience en matière de chlorure de vinyle, mais je peux vous donner une expérience personnelle dans le cas des goudrons : vous prenez des gens qui sont au même poste de travail, ils ont les mêmes souillures sur les pieds, sur les mains et sur la figure. Certains se nettoient les mains avec de la terre humide comme le font les paysans et d'autres, qui connaissent plus de choses, se lavent les mains à l'essence ; ça c'est la technique de badigeonnage qu'on emploie pour provoquer expérimentalement des tumeurs cutanées. Les résultats sont faussés. Le chlorure de vinyle se présente sous forme liquide quand on le stocke, mais comme il bout à - 13°, il est extrêmement volatil et on peut estimer que les gens qui vont aux vestiaires en sont totalement dépourvus.

Quelqu'un a parlé tout à l'heure du nettoyage des autoclaves. Est-ce qu'on les ventile et comment ? Où envoie-t-on ce qui sort ?

Dr PIERRE : Les autoclaves, avant d'être ouverts, sont mis sous dépression pour que soient balayées, aussi entièrement que possible, les traces de chlorure de vinyle résiduel. D'autre part, depuis que nous connaissons la cancé-

rogenicité du chlorure de vinyle, les gens, par précaution supplémentaire, pénètrent beaucoup moins longtemps, puisque le nettoyage a été automatisé et ils ne pénètrent plus qu'avec un masque autonome.

Question : M. Pierre, vous avez, en une phrase, glissé sur le problème des habitudes tabagiques. Etant donné la dose de produit cancérigène absorbé annuellement par celui qui fume en inhalant un paquet par jour, je vous pose la question : est-ce que, dans vos statistiques, vous faites une distinction entre les fumeurs et les non-fumeurs ?

Dr PIERRE : Nous ne l'avons pas fait lors de nos premières statistiques, mais c'est vraiment nécessaire maintenant, étant donné les précautions prises pour les faibles doses face aux doses énormes qui sont consécutives à la fumée de cigarette. Je pense qu'il faudrait tenir compte des habitudes alcooliques et des différents stress du travail industriel.

Dr LAZARD : En ce qui concerne la France, tous les cas d'angiosarcomes hépatiques sont colligés au fur et à mesure au niveau du Comité Français. Ils sont ensuite signalés par l'intermédiaire de M. J.C. THOMAS à l'APME et au niveau européen dans leur détail en ce qui concerne les durées d'exposition, l'âge et la nature, les causes et les circonstances du diagnostic. L'APME, c'est l'Association des Producteurs de Matières Plastiques en Europe, qui est affiliée à la Fédération des Industries Chimiques Européennes dont nous avons parlé. Le Dr STAFFORD, ici présent, tient un registre très précis de tous les cas d'angiosarcomes mondiaux. Il est en contact avec des correspondants dans toutes les parties du monde.

Enquête nationale française - protocole

Professeur Robert FLAMANT

En tant qu'épidémiologiste de longue date, je me suis réjoui d'entendre l'épidémiologie citée comme devant apporter la solution à toute une série de problèmes, mais en même temps, je redoute de nombreuses difficultés. Notre participation à ce domaine de recherche, à Mme TIRMARCHE et moi-même, est assez récente : elle remonte à un peu plus d'un an. C'est vous dire que notre contribution actuelle est extrêmement modeste, se limitant aux résultats d'une investigation historique, mais elle est faite de projets et d'espoirs en ce qui concerne le futur.

Je voudrais d'abord rappeler quelques principes des études épidémiologiques.

Quelle que soit la technique d'étude, le résultat peut toujours se résumer d'après le tableau suivant :

	Exposés	Non exposés	
Malades	a	b	a + b
Non malades	c	d	c + d
	a + c	b + d	N = a + b + c + d

Il est composé de quatre cases avec quatre groupes d'individus :

1. des gens qui ont été exposés au risque (ici le chlorure de vinyle),
2. des gens non exposés,
3. des gens appelés malades,
4. des gens appelés non malades, qui n'ont pas la pathologie étudiée.

C'est sur des tableaux de ce genre que, finalement, portera l'analyse statistique, quelle qu'ait été la tactique utilisée pour recueillir les informations. Ces informations vont s'efforcer de mesurer l'exposition au risque avec toutes les difficultés déjà soulevées et communes à toutes les enquêtes (quand on fait des enquêtes sur le tabac, il est difficile de savoir combien les gens fument, mais il est encore plus difficile de savoir combien les gens boivent). Une certaine imprécision est tolérable à condition qu'il n'y ait pas de relation entre cette approximation et la pathologie qu'on va mesurer. Si on mesure l'exposition au risque par le fait que les gens sont malades ou non, ou si on dit qu'ils sont malades parce qu'ils ont été exposés, on va avoir le résultat avant même de commencer l'étude. Donc, c'est là qu'intervient cette grande notion de biais ; le biais n'est rien d'autre qu'une erreur systématique qui associe a priori l'exposition au risque et la pathologie que l'on mesure, ce qui fausse évidemment les résultats.

Il y a plusieurs façons de classer les enquêtes :

- La première concerne l'aspect chronologique : l'enquête est rétrospective si elle se place à un moment où la pathologie est apparue (c'est le cas des gens qui ont une pathologie hépatique que l'on compare à des témoins) ; elle

est prospective si elle se place avant l'apparition de la maladie (on prend alors des gens dont on ne sait pas s'ils seront malades ou non, on mesure leur exposition au risque et, dans la suite, ils se sépareront d'eux-mêmes entre malades et non malades).

- L'autre façon de caractériser les enquêtes prend en compte les modalités de constitution des groupes que l'on va étudier.

Il y a d'abord l'échantillon représentatif d'une population. Par exemple, dans les enquêtes sur le tabac, on a pris l'ensemble du corps médical anglais, en admettant que, si l'on trouve une relation entre tabac et cancer chez les médecins, cette liaison reste valable pour le reste de la population. Dans une enquête américaine, on a pris un million de personnes qu'on a distingué en fumeurs et non fumeurs, et qu'on a suivi pendant plusieurs années pour savoir s'ils étaient malades ou non. Dans le cas particulier d'une enquête sur le chlorure de vinyle, l'ennui est qu'il y aura probablement très peu d'exposés au risque.

Il y a une autre façon d'aborder le problème, c'est de prendre des gens exposés, à la condition de pouvoir définir ce qu'on appelle «exposé», «non exposé» et soit de regarder rétrospectivement, soit de recueillir prospectivement la pathologie.

Le dernier type bien connu est le type d'enquête cas-témoin où on prend des gens qui, ont par exemple, une pathologie hépatique, qu'ils soient hospitalisés ou non, et on cherche des témoins avec toutes les difficultés que cela comporte.

Mme TIRMARCHE va parler dans un instant des investigations sur documents de type historique. Ce ne sont pas des enquêtes à proprement parler. Les sujets étant déjà morts, on ne peut qu'essayer de reconstituer tant bien que mal leur histoire. Mais on ne sait jamais pourquoi telle ou telle personne a été perdue de vue. Il est très difficile de faire des recherches sur des événements passés et de plus, une information notée dans le dossier peut n'avoir jamais été tout-à-fait indépendante de l'événement que nous étudions. Il peut y avoir eu association entre l'exposition au risque et la pathologie. Ce sont donc des travaux piégés au départ qui peuvent donner des indications, mais qu'il faut examiner avec beaucoup de circonspection. Nous allons donc commencer par là et Mme TIRMARCHE va nous donner quelques indications sur l'analyse des dossiers qu'elle a pu faire.

Mme TIRMARCHE : Nous nous sommes trouvés en présence des causes de décès, recueillies par les médecins du travail des différentes usines. Ces personnes décédées avaient toutes été, dans le passé, exposées au vinyle. Nous avions leur durée et leur degré d'exposition, mais il était impossible de pondérer l'exposition en fonction du nombre d'années : en effet, il arrive souvent qu'une personne ait occupé un poste à forte exposition pendant une durée très faible, elle est donc codée 3+ (exposition maximum), alors que, pendant le reste du temps, elle a été exposée plus faiblement.

R&S 109270

J'ai essayé de faire deux études séparées tenant compte, soit du degré d'exposition, soit de la durée d'exposition. Nous nous trouvons donc en présence de deux groupes : décédées de cancer et décédées d'autres causes. J'ai classé les 2 groupes par tranche d'âge, et j'ai tiré au sort à l'intérieur du groupe décédé de causes non cancéreuses une personne de même tranche d'âge (+ ou - 5 ans) que la personne présentant un cancer de localisation connue.

ÉTUDE DE LA LIAISON DÉCÈS PAR CANCER ET EXPOSITION AU CVM-PVC

Chaque sujet décédé de cancer est apparié selon l'âge avec un sujet décédé d'une autre cause.

- Cancers du foie :	différence significative $p < 0,05$
- Angiosarcomes du foie :	différence significative $p < 0,05$
- Cancers du poumon :	différence significative $p < 0,05$
- Cancers digestifs (estomac, intestin, rectum) :	différence non significative
- Cancers des voies aéro-digestives supérieures (larynx, œsophage) :	différence non significative

(test de Wilcoxon sur séries appariées)

Sur les 6 cancers du foie, j'ai pu observer une différence significative dans la durée d'exposition ; les cancers du foie étaient significativement plus longtemps exposés que le groupe qui leur servait de témoin. Les mêmes résultats ont été obtenus pour les angiosarcomes du foie (11 à l'époque) et, chose assez étonnante, nous avons observé également une différence significative pour les cancers du poumon. Par contre, pour les cancers digestifs regroupant cancers de l'estomac, de l'intestin et du rectum, je n'ai pu mettre en évidence de différence significative avec les témoins, tout comme pour les cancers du larynx et œsophage réunis. Les autres localisations cancéreuses n'ont pas pu être étudiées en raison d'un nombre trop faible de cas. Ces résultats n'ont, bien sûr, qu'une valeur indicative qui doit être discutée parce que nous ne connaissons rien sur les autres facteurs étiologiques de ces cancers. Nous ignorons si la répartition des fumeurs était la même entre les témoins et les cancers, quelle était la quantité de cigarettes fumées, la consommation d'alcool, ... De plus, toutes ces personnes étant d'un milieu industriel, elles étaient certainement exposées à d'autres produits qui ont peut-être également une action cancérogène que l'on ignore. Je voudrais préciser qu'il s'agit ici d'un type d'investigation rétrospective «ultime», étant donné que l'on essaie de retrouver rétrospectivement la durée et le degré d'exposition. Pour ce qui est du degré d'exposition, je n'ai observé aucune différence significative entre les cancers et les témoins, quelle que soit la localisation.

Je répète que cette étude ne peut avoir qu'une valeur indicative et nous donner des voies de recherche pour une enquête ultérieure. Les biais d'une investigation rétrospective peuvent être très importants : face à un décès par angiosarcome du foie, on est forcément motivé pour rechercher à fond la durée et le degré d'exposition de cette personne. Est-ce qu'il en est de même pour la personne décédée d'un accident de la route ou d'une autre cause ? Je pense que ce genre d'étude ne répondra jamais exactement aux questions qu'on peut se poser et qu'il conviendrait de lancer maintenant une enquête prospective, dont Monsieur FLAMANT va vous parler.

Professeur FLAMANT : Notre projet est d'entreprendre une enquête dont le protocole, en cours de rédaction, doit faire l'objet de discussions à la fin de ce mois, le but étant de commencer l'étude au début de l'année 1980. Cette étude se déroulera en principe dans une dizaine d'usines qui manipulent actuellement le chlorure de vinyle, sous forme monomère ou polymère, en collaboration très étroite

avec tous les médecins du travail de ces usines. Le premier gros problème discuté a été le choix de la population sur laquelle faire porter l'étude. Il fallait trouver une population qui est ou avait été exposée d'une façon relativement importante (alors que maintenant, on réduit les doses d'exposition à des taux très faibles), pour ne pas avoir à attendre les résultats de très nombreuses années. Il fallait essayer de profiter de cette circonstance malheureuse qui fait que des gens ont été exposés de façon relativement importante, donc prendre une tranche d'âge un peu avancée, ce qui avait pour avantage de se rapprocher des tranches d'âges pour lesquelles l'incidence du cancer est plus importante. Pour l'instant, nous avons choisi de travailler sur une population d'hommes âgés de 40 à 55 ans, pas trop près de la retraite pour éviter les difficultés de suivi des gens qui auront quitté l'usine ou qui quitteront la région. Parmi les 3 méthodes d'enquête, nous nous sommes orientés vers une étude du type «exposé-non exposé». Ce que l'on voudrait, c'est trouver comme témoins des personnes saines de même tranche d'âge qui seraient interrogées et examinées dans les mêmes conditions, par le même médecin. Il faudrait aussi que ces personnes travaillent dans la même usine que les personnes exposées. Nous pensons que ces témoins seraient meilleurs que des personnes prises au hasard dans la population générale. Il y a toute une série de gros facteurs qui, en dehors de ceux que l'on étudie, différencient a priori une population d'usine, souvent très localisée dans une région déterminée, de l'ensemble de la population générale.

Il y aura le problème des expositions à d'autres substances chimiques que le chlorure de vinyle, qu'il vaut mieux essayer d'éviter dans la mesure où l'on veut trouver une population témoin non exposée, mais il ne faut pas trop se faire d'illusions ; je crois que le plus simple sera de noter soigneusement cette exposition si elle existe, et d'en tenir compte dans l'analyse statistique.

Voici dans ses grandes lignes, le problème du choix de la population d'étude. En ce qui concerne le recueil de la pathologie, il y aura bien sûr les éventuels décès et leurs causes, mais l'enquête voudrait s'attacher à préciser un certain nombre de données de morbidité grâce à la coopération et à l'activité des médecins du travail. Les examens seront faits, comme c'est déjà le cas, par les médecins du travail avec une attitude tout à fait identique et parallèle, qu'il s'agisse de gens exposés ou de gens non exposés. Un questionnaire sera rempli à chaque examen avec :

1. des renseignements généraux du type : âge, état civil, lieu de résidence,
2. la mesure de l'exposition aux risques, c'est-à-dire les différentes étapes de la vie professionnelle, en s'efforçant de tenir compte de la chronologie, de la durée et de l'importance de ce type d'exposition et en espérant qu'on pourra, avec quand même un maximum de précision pour des expositions passées, arriver à codifier d'une façon valable cette exposition au chlorure de vinyle ;
3. un questionnaire standard sur l'usage du tabac et la consommation d'alcool ; là encore, nous attendons de voir comment les choses pourront se passer, ce n'est pas toujours facile ;
4. les différents événements pathologiques susceptibles de subvenir chez chacun de ces individus.

Au total, il faudra continuer malgré les difficultés que cela risque de soulever à suivre les gens même s'ils quittent l'usine et pour quelque raison que ce soit. Seule une période d'essai pourra nous dire si, finalement, on peut répondre à ces objectifs ou non.

Il me semble, pour conclure, que des travaux déjà faits sur ce sujet, seuls des résultats de type indicatif peuvent être pris. En dehors du cas particulier de l'angiosarcome, rien n'est encore réglé, ni dans un sens ni dans l'autre. Si

Si on veut apporter maintenant une contribution importante, qui marque une étape décisive, il faudra forcément passer par ce type d'enquête très difficile à réaliser, et c'est probablement pour cela qu'il n'y en a pas eu beaucoup de faites selon ce type.

DISCUSSION

Question : Je crois pouvoir dire que la grosse difficulté des enquêtes épidémiologiques, c'est de saisir tous les facteurs qui peuvent intervenir, ne fut-ce que pour la question de l'exposition. Vous allez peut-être avoir des renseignements sur la teneur éventuelle de l'air respiré, mais je crois que cela ne suffit pas, et ce matin, on a fort bien attiré l'attention sur la différence entre dose et concentration. Nous en étions arrivés à la notion de dose-effet et il aurait été intéressant de calculer, à partir de l'inhalation, quelle

était la dose sans effet correspondante par semaine. En tenant compte de l'air consommé par les animaux, on aurait peut-être calculé cela. Dans le cas de l'homme, on sait qu'il consomme à peu près 15 à 20 m³ d'air par jour, mais lorsque l'homme est au travail, et pour un travail intensif, il dépasse très largement cette quantité, d'où une consommation beaucoup plus grande dont il faut tenir compte.

Pr Lатарjet : Lorsque j'ai présenté, devant le Conseil Supérieur d'Hygiène, des propositions pour limiter les doses d'éthylène, j'ai distingué une fourchette allant de l'individu travaillant dans un bureau à celui qui effectue un travail physique et dont la ventilation pulmonaire est augmentée. C'est ainsi que les doses proposées ont admis un intervalle de 2 fois 1/2 pour couvrir d'une manière raisonnable les conditions dans lesquelles on se trouve. C'est un facteur à prendre en considération.

R&S 109272

Discussion générale et conclusions

sous la direction du Professeur Raymond LATARJET

R&S 109273

Pr LATARJET : Je crois qu'il appartient au Président d'ouvrir cette discussion : si vous me le permettez, et pour amorcer les questions, je veux évoquer une phrase que Monsieur MALTONI a prononcée ce matin, et que je considère comme très importante. Il a dit que, dans ces problèmes de cancérogénèse chimique, l'aspect qualitatif devient de moins en moins important et que c'est l'aspect quantitatif qui doit nous retenir. Il est certain que l'aspect qualitatif conserve un certain intérêt, par exemple lorsqu'on produit de nouvelles substances et qu'on doit savoir si elles sont ou non cancérogènes. Vous connaissez la foisonnement des méthodes fondées sur des tests microbiologiques simples qui sont destinées à donner rapidement une présomption sur le pouvoir cancérogène éventuel, mais il est bien évident que ce qui importe n'est pas tellement de savoir si une pollution est cancérogène, c'est de savoir la quantité qui se trouve déjà présente et, surtout, quelles sont les quantités additionnelles qu'on peut admettre lorsqu'il s'agit d'une pollution indispensable, c'est-à-dire d'une pollution dont les bénéfices semblent l'emporter sur les risques. Une des raisons pour lesquelles cet aspect quantitatif l'emporte de plus en plus, réside dans la précision de plus en plus grande des moyens de détection des cancérogènes. Ces moyens deviennent tellement sensibles que presque tout devient cancérogène. Nous savons aujourd'hui détecter la présence de benzopyrène dans une bouffée de cigarette. Je ne pense pas que, si toute la population était astreinte à tirer une seule bouffée de cigarette au cours de sa vie, on aurait des cancers du poumon. De même, on trouve le benzopyrène dans le pain ; on ne va pas supprimer le pain. Cette accentuation de l'importance du quantitatif a été donnée ce soir encore par Monsieur BONNEFOY, qui a insisté sur l'intérêt et même la nécessité qu'il y a de comparer un risque considéré à d'autres risques. Une comparaison quantitative devient indispensable de manière, d'une part à obtenir le maximum de protection pour un effort donné et, d'autre part, être à même d'étudier les risques totaux consécutifs à des expositions conjuguées à plusieurs substances géno-toxiques, c'est-à-dire les expositions mixtes. A cet égard, je voudrais apporter, très rapidement, à la discussion, une donnée qui résulte d'une voie d'approche différente et qui soulève, elle aussi, des problèmes d'extrapolation.

Vous savez que, dans certains laboratoires, et notamment chez nous (Dr AVERBECK), on essaie de déterminer, sur la base des lésions produites, des équivalences entre une dose de radiation ionisante exprimée en rads et une dose d'un composé chimique géno-toxique. En ce qui concerne le chlorure de vinyle monomère, des études importantes ont été faites. Il est évident que l'équivalence que l'on trouve est fondée sur des tests différents qui sont toujours des tests génétiques, notamment sur l'induction de mutations chez des bactéries, des levures et des cellules humaines in vitro. L'équivalence trouvée dépend beaucoup du système considéré, mais en comparant les valeurs trouvées sur ces différents systèmes, on arrive à une valeur moyenne, à une sorte de centre de gravité.

Si l'on adopte comme ordre de grandeur cette équivalence, on arrive à cette conclusion qu'un travailleur exposé 8 heures par jour pendant 40 heures par semaine et pendant 40 semaines par an à une atmosphère limitée à 5 ppm

(ce qui est une règle admise actuellement), soit 5 ppm pendant 1.600 heures, reçoit l'équivalent de 40 rads.

Je vous rappelle que la législation admet 30 rads/an, pour des travailleurs exposés partiellement, et 5 rads lorsqu'ils sont exposés en totalité. Vous voyez que la dose annuelle admise de 40 rads-équivalents pour le CVM est proche de celle qui est actuellement admise pour les radiations. Donc, on peut dire que la limite de 5 ppm admise pour les travailleurs apparaît pratiquement raisonnable, peu critiquable. Si on descendait à 1 ppm, soit 8 rads-équivalents par an, on pourrait se considérer en parfaite sécurité sur la base de ce qui est admis pour les radiations. Rappelons que les doses admises pour les radiations ont fait l'objet de discussions approfondies depuis 25 ans, et qu'elles répondent actuellement à une philosophie que l'on peut appeler conservatrice, à savoir que chaque fois qu'il y a un doute, on se place du côté de la sécurité. Les limites actuellement admises pour les radiations sont très sûres ; pour un composé chimique, prendre des doses équivalentes est une philosophie de sûreté. Je fais une réserve toutefois, c'est que toutes ces philosophies ont été admises avec l'idée d'une exposition aux radiations seules. Mais il est bien évident que, lorsqu'on a affaire à des expositions mixtes, il faut considérer les additions ou les potentialisations, quelquefois les antagonismes car il y en a, mais cela est un tout autre problème. Messieurs, la discussion vous est ouverte...

Pr LATARJET : Et bien, si personne n'attaque, moi je vais continuer sur un autre secteur.

J'ai été très intéressé par les courbes que M. TASSIGNON a présentées ce matin, notamment une courbe présentant un seuil manifeste, ce qui est très important, puis aux très fortes doses, une baisse. Cette baisse est un phénomène que les généticiens connaissent et qui a beaucoup surpris au début. C'est en 1945 qu'on a trouvé une courbe en cloche, pour la première fois, lorsqu'on a fait des courbes d'induction de mutations par les rayons ultra-violetes sur *Neurospora*. Je me souviens avoir obtenu également une courbe en cloche pour la première mutation de virus effectuée en 1949, avec les rayons ultra-violetes.

Depuis, ces courbes sont bien connues. Deux phénomènes peuvent intervenir : le mutant peut être plus sensible à l'agent que le type d'origine et donc être éliminé à partir du moment où il est formé. D'autre part, il peut y avoir des phénomènes enzymatiques inductibles, soit que le produit chimique induise des enzymes de métabolisation qui le transforment en une forme active, soit que la lésion produite sur l'acide nucléique induise la synthèse d'enzymes de réparation qui commettent des erreurs à l'origine de la mutation.

Les courbes en cloche trouvées avec le chlorure de vinyle indiquent sans doute que ce composé intervient au niveau d'un système enzymatique inductible.

Il apparaît aujourd'hui que l'on approche d'une législation qui semble donner des garanties d'innocuité, peut-être pas totale, mais satisfaisante en regard des bénéfices que l'on attend de cette industrie. Il ne faut pas chercher des risques nuls, il faut chercher la sécurité. La sécurité n'est

jamais qu'un risque accepté. J'ai vu des courbes se stabiliser, sinon diminuer à partir de 1976. Pensez-vous que ces réductions qui, maintenant, aboutissent à des concentrations de l'ordre de quelques ppm devraient être considérées comme satisfaisantes ou au contraire plus convaincantes ?

Pr TRUHAUT : C'est ce que l'on appelle des risques socialement acceptables qui ne sont pas des risques majeurs dans le contexte du concept général bénéfice-risque les bénéfices sont, bien entendu, les bénéfices pour la collectivité et non pour une partie de cette collectivité.

Dr TASSIGNON : Nous avons l'expérience épidémiologique d'une autre industrie, c'est l'industrie de la transformation du polymère dans des applications très pratiques (cables électriques isolés en polymère PVC, objets en polymère, etc...), cette industrie emploie des dizaines de milliers de personnes dans le monde. Ainsi, des centaines de milliers de personnes ont été, en fait, exposées au chlorure de vinyle parce que, dans le passé, le chlorure de vinyle achevé contenait une concentration beaucoup plus élevée que maintenant de chlorure de vinyle monomère résiduel. Ce chlorure de vinyle contaminait les ateliers de transformation, les endroits où l'on entrepose le polymère en vrac ou déjà préparé pour le façonnage, ce qui fait qu'il y avait des concentrations faibles de l'ordre de 10 ppm dans de tels ateliers, malgré tout, actuellement, aucun angiosarcome n'est apparu chez le personnel exposé de cette façon. Est-ce déjà une preuve ? On sait que le temps de latence est plus court quand les expositions sont fortes, mais, malgré tout, il y a ce fait positif que nous n'avons pas encore vu d'angiosarcome chez des transformateurs.

Pr TRUHAUT : Ce matin, si nous avions eu le temps, j'aurais posé des questions à M. TASSIGNON et à M. MALTONI et j'aurais mis l'accent sur les aspects biochimiques. Je crois, M. TASSIGNON, que vous avez souligné l'importance qui s'attachait au phénomène de toxification et vous aviez dans l'esprit, bien sûr, la formation de l'époxyde. Mais, à côté de cette formation, qui correspond donc à un phénomène de toxification du chlorure de vinyle, il y a des phénomènes de dé-toxification puisque les époxydes eux-mêmes sont, vous le savez, ensuite détruits. A ce propos, M. MALTONI doit certainement se souvenir qu'il y a eu, aux USA, des travaux qui ont été effectués qui tendaient à montrer que le chlorure de vinyle ne commençait éventuellement à agir sur les récepteurs qu'à partir du moment où les «scavangers» agissant en quelque sorte comme les nettoyeurs du chlorure de vinyle, avaient épuisé leurs moyens d'action et que le chlorure de vinyle pouvait agir de nouveau.

Un point important a été soulevé ce matin : celui du choix d'espèces adéquates pour soumettre un composé chimique déterminé à des expériences en vue d'une extrapolation à l'homme, surtout pour les substances qui ont un effet à long terme. On est limité pour les observations sur l'homme par le fait qu'il faut un certain temps d'observation, ce qui veut dire que, parmi les paramètres que l'on prend en considération, les paramètres biochimiques sont d'une importance primordiale. Ils sont primordiaux en ce qui concerne le sort métabolique et ils sont primordiaux aussi en ce qui concerne les mécanismes d'action car il est des cas où des espèces animales métabolisent un composé

exactement comme le fait l'homme et cependant ne sont pas sensibles à l'action du toxique ; c'est le cas, par exemple, du tri-orthocrésine phosphate qui, chez le rat, est métabolisé comme chez l'homme et cependant le rat n'est pas sensible à son action paralysante, et il faut faire appel, vous le savez bien, à la poule qui était l'espèce adéquate. Nous n'avons pas fini d'être surpris par les découvertes des espèces adéquates, mais un jour, il faut bien l'espérer, on aura les paramètres pour choisir l'espèce adéquate et, au lieu de faire des expériences sur 6 ou 7 espèces, on commencera dès le début par choisir sur la base de paramètres biochimiques l'espèce la plus adéquate pour extrapoler à l'homme dans des conditions qui ne seront plus des conditions d'incertitude aussi grandes que maintenant.

Pr MALTONI : Comme il a été déjà dit, il est indispensable pour la planification des études expérimentales de cancérogénèse, de prendre en considération le paramètre métabolique, mais il est nécessaire également d'évaluer la susceptibilité de l'animal in toto, exprimée d'une façon générale par le tumorigramme de base.

Pr TRUHAUT : Rien n'interdit de penser, cher ami, que le tumorigramme de base est lui-même conditionné par des facteurs biochimiques.

Pr FLAMANT : J'ai été frappé ce matin par l'insistance avec laquelle le Pr MALTONI a parlé de lésions non cancéreuses qu'il a recherchées systématiquement, disant qu'elles pouvaient être des lésions pré-cancéreuses. Y a-t-il une correspondance avec la pathologie humaine ? Est-ce que, sur un plan épidémiologique, on pourrait rechercher des signes «infra cliniques», si j'ose dire, en tout cas bien avant l'apparition d'un cancer ?

Pr MALTONI : Je crois que la recherche systématique des précurseurs dans les tests de cancérogénicité est une donnée importante, qui devrait être toujours déterminée et évaluée.

Ce type de recherche dépend de notre connaissance des précurseurs des néoplasies (lésions précancéreuses). Beaucoup de ces précurseurs sont connus soit chez l'animal, soit chez l'homme. A mon avis, la recherche fondamentale doit s'engager prochainement dans ce secteur.

Dans le cas de l'angiosarcome par le chlorure de vinyle, on a identifié des précurseurs qui sont, d'une façon surprenante, similaires pour l'animal et pour l'homme, et du même type que celles que l'on peut observer dans le foie humain après l'exposition à d'autres agents (pesticides arsenicaux et thorotrast) susceptibles de provoquer des angiosarcomes hépatiques.

Pr LATARJET : Nous avons été exposés, pendant plus de 6 heures, à une très forte concentration de VCM, je ne sais pas combien de ppm il y a eu dans cette salle, mais certainement une très forte concentration. Je ne pense pas que le risque que nous avons encouru soit très élevé, mais je suis certain que le rapport bénéfice-risque est largement positif.

Je remercie tous ceux qui ont contribué par leurs exposés et par leurs interventions dans les discussions, et je remercie les organisateurs de nous avoir fourni l'occasion de participer à cette très intéressante réunion.