

Centre international de
Recherche sur le Cancer
LES

1 9 6 5 - 2 0 1 5

50

PREMIERES ANNEES

Centre international de Recherche sur le Cancer



Rodolfo Saracci et
Christopher P. Wild

Publié par le Centre international de Recherche sur le Cancer,
150 cours Albert Thomas, 69372 Lyon Cedex 08, France

©Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC), 2016

Distribué par

Editions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 Avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse
(Tel : +41 22 791 3264 ; fax : +41 22 791 4857 ; email : bookorders@who.int).

Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé bénéficient de la protection prévue par les dispositions du protocole 2 de la Convention universelle pour la protection du droit d'auteur. Tous droits réservés.

Les appellations utilisées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part du Secrétariat de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, des territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les traits discontinus formés d'une succession de points ou de tirets sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes ou de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

Les opinions exprimées dans la présente publication n'engagent que leurs auteurs.

Le Centre international de Recherche sur le Cancer accueille favorablement les demandes d'autorisation visant à reproduire ou à traduire ses publications, en partie ou intégralement. Les demandes à cet effet – que ce soit pour la vente ou la distribution non commerciale – doivent être adressées au Service de Communication, Centre international de Recherche sur le Cancer, par courrier électronique adressé à publications@iarc.fr.

Images de couverture, de gauche à droite : vaccination d'un enfant en Afrique (Source : iStockphoto/Subman) ; tour du CIRC, située dans le huitième arrondissement de Lyon, France (Source : R. Dray/CIRC) ; technicienne de laboratoire observant au microscope confocal des protéines immunomarquées sur cellules fixées (Source : R. Dray/CIRC).

Cet ouvrage est également disponible en version électronique sur : <http://www.iarc.fr/fr/publications/books/iarc50>.

Catalogage à la source : Bibliothèque du CIRC

[International Agency for Research on Cancer: the first 50 years, 1965–2015. Français]
Centre international de Recherche sur le Cancer : les 50 premières années, 1965–2015 / Rodolfo Saracci et Christopher P. Wild

1. Organisations internationales – historique 2. Organisation mondiale de la Santé – historique 3. Commémorations et événements particuliers 4. Recherche biomédicale – historique 5. Tumeurs – prévention et lutte
I. Saracci, Rodolfo II. Wild, Christopher P.

Traduction de : International Agency for Research on Cancer: the first 50 years, 1965–2015

ISBN 978-92-832-0442-8

(Classification NLM : WA11)

Cet ouvrage est dédié à

Marika et Heather

qui partagent notre passion pour le Centre

SOMMAIRE

Préface	vi
A propos de cet ouvrage	vii
A propos des auteurs	viii
Remerciements	ix
Naissance du CIRC	10
1965 à 2015 : le CIRC, une institution unique pour un monde en mutation	44
Enseignement et formation à la recherche sur le cancer	70
Innovation dans les méthodes statistiques	88
Registres du cancer : une initiative mondiale	104
Profils, tendances et fardeau du cancer	120
Cancérogènes dans l'environnement humain	138
Nutrition, métabolisme et cancer	160
Du laboratoire à la population	180
Virus et vaccins	200
Dépistage et diagnostic précoce du cancer	222
CIRC : les 50 années à venir	236
Lectures complémentaires	248
Sources	249
Directeurs du CIRC et Présidents des Conseils	256
Ils sont la clé du succès de la recherche	258

PREFACE

Il y a 50 ans, sous la conduite du Président Charles de Gaulle, la France se fixait un objectif ambitieux en proposant la création d'un institut international du cancer sous l'égide de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS).

En l'espace d'un demi-siècle, le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) a transformé le visage de la recherche sur le cancer à travers l'implantation de registres du cancer dans le monde entier, mais aussi grâce à ses recherches épidémiologiques, ainsi qu'à son programme de formation et de soutien aux chercheurs. Il a également apporté des indications concrètes, indispensables aux activités de santé publique de l'OMS.

Cinquante ans après sa création, le CIRC est devenu une organisation de premier plan. Le nombre d'Etats participants à sa gouvernance est passé de cinq pays fondateurs à 24, et leur nombre ne cesse de croître.

Les activités du CIRC couvrent un vaste éventail de domaines de recherche qui éclairent les prises de décisions à l'échelle mondiale pour lutter contre le cancer.

Le CIRC occupe une position particulière au sein de l'OMS, car il est la seule agence OMS à conduire son propre programme de recherche et à assurer la diffusion de ses résultats dans le monde. Il jouit d'une reconnaissance internationale pour définir les priorités en matière de recherche sur le cancer et de prévention.

Je suis convaincue que le CIRC va poursuivre son développement et qu'il continuera d'aider l'OMS à intensifier ses efforts pour réduire le fardeau mondial du cancer.



Dr Margaret Chan

Directrice générale, Organisation mondiale de la Santé

A PROPOS DE CET OUVRAGE

Publié à l'occasion du cinquantième anniversaire de la création du Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) par l'Assemblée mondiale de la Santé en mai 1965, cet ouvrage présente au lecteur la naissance et le développement du CIRC, ses grands thèmes de recherche et ses principales contributions dans le domaine des sciences et de la santé publique, au cours de ses 50 premières années d'activité.

Les deux premiers chapitres décrivent les événements qui ont conduit à la création du CIRC, ainsi que le contexte général sociétal et médical dans lequel il fonctionnait à l'époque et continue encore de fonctionner aujourd'hui. Les trois chapitres suivants soulignent ses principales contributions au développement d'outils et d'infrastructures dédiés à la recherche sur le cancer. Viennent ensuite six chapitres présentant ses principales réalisations en matière d'identification des causes de cancer et de prévention de la maladie. Enfin, un dernier chapitre analyse de quelle façon les principes et la vision qui ont guidé la stratégie du Centre par le passé sont plus que jamais d'actualité, en dépit d'évolutions importantes dans le domaine du cancer ces cinq dernières décennies, tant au plan clinique que fondamental. Le texte est étayé de citations extraites d'entretiens avec des personnalités marquantes de l'histoire du CIRC.

Cet ouvrage n'a pas vocation à présenter une histoire détaillée du Centre, comme celle que pourraient rédiger des historiens professionnels. Il ne s'agit pas non plus d'un historique de tous les thèmes de recherche spécifiques et activités connexes conduites par ses chercheurs depuis 50 ans. Nous devons d'ailleurs des excuses à ces derniers, qu'ils soient chercheurs débutants ou confirmés, ainsi qu'à l'ensemble des personnels d'appui du CIRC et aux milliers de collaborateurs à travers le monde qui ont fait du Centre ce qu'il est aujourd'hui, car la nature de cet ouvrage – sélectif au niveau des thèmes, peu technique et (pour cette raison) ne citant que quelques publications individuelles – ne rend pas compte de l'étendue et de l'importance de leur travail, qui est l'essence même du CIRC. Ce livre vise davantage à illustrer, à l'aide d'exemples, quelques-uns des résultats du Centre obtenus grâce à ses collaborations dans le monde entier. Le choix des exemples, ainsi que des citations extraites d'entretiens, relève de la seule responsabilité des auteurs.

A PROPOS DES AUTEURS



[Rodolfo Saracci](#) est arrivé au CIRC en 1976. Il a travaillé en tant qu'épidémiologiste dans l'Unité d'Epidémiologie et de Biostatistiques, avant de prendre la direction de l'Unité d'Epidémiologie analytique (1983–1995). Depuis 2009, il participe aux activités du Centre en qualité de Chercheur invité senior.



[Christopher P. Wild](#) a reçu une bourse postdoctorale du CIRC en 1984. Après avoir travaillé comme chercheur dans l'Unité des mécanismes de la cancérogenèse, il a dirigé l'Unité de Cancérogenèse environnementale (1994–1996). En 2009, il est revenu au CIRC en qualité de Directeur.

REMERCIEMENTS

La publication de cet ouvrage n'aurait pas été possible sans la précieuse contribution de nombreuses personnes.

Nos remerciements vont d'abord à tous ceux qui ont évoqué sans réserve leurs souvenirs et leurs points de vue sur les activités du CIRC et dont nous avons sélectionné quelques extraits : Vladimir Anisimov, Bruce Armstrong, Helmut Bartsch, Norman Breslow, Walter Davis, Nick Day, Jacques Estève, Andrew Hall, Nan Higginson, Manolis Kogevinas, Gilbert Lenoir, Julian Little, Tony McMichael, Ruggero Montesano, Nubia Muñoz, Max Parkin, Richard Peto, Thierry Philip, Keiji Saita, Rengaswamy Sankaranarayanan, Ann Shannon, Benedetto Terracini, Christian Trépo, Hiroshi Yamasaki, et David Zaridze. Ces entretiens seront présentés ailleurs de façon plus détaillée.

Parallèlement aux personnes interrogées qui ont travaillé au CIRC ou qui ont collaboré à ses recherches, nous avons également bénéficié de l'aide précieuse et des témoignages de Christophe et Geoffroy d'Astier de La Vigerie, François Blancpain, Francis et Jacques Latarjet. Les auteurs tiennent à remercier tout particulièrement Francis Latarjet pour leur avoir accordé l'autorisation de publier des photos de son père, Raymond Latarjet.

Nous tenons aussi à remercier tout spécialement George Klein pour avoir accepté de partager ses souvenirs concernant les réunions préparatoires à la création du Centre, auxquelles il avait participé avant de devenir membre du premier Conseil scientifique du CIRC, en septembre 1965.

Bruce Armstrong a eu la gentillesse de relire l'intégralité du texte et d'assurer ainsi une vérification externe de son contenu.

Pour leur aide dans la préparation de cet ouvrage, nous remercions également Freddie Bray, François Deloche, Roland Dray, Jacques Ferlay, Susan Haver-Legros, Reetta Holmila, Isabelle Soerjomataram et Véronique Terrasse.

Nous sommes également reconnaissants aux membres de l'équipe de publication du CIRC pour leur soutien permanent et compétent, ainsi que pour leur collaboration amicale : Natacha Blavoyer (assistante de production), Jessica Cox (correctrice), Sarah Dunbar-Khelifi (assistante de publication), Nicolas Gaudin (directeur de la publication), Teresa Lee (gestionnaire des connaissances), Sylvia Lesage (assistante de publication), Karen Müller (rédactrice anglophone) et Sylvie Calmels-Rouffet (traductrice).

Enfin, la conception graphique et la mise en page ont été réalisées par l'entreprise Messaggio qui a assuré la présentation soignée de cet ouvrage.





NAISSANCE DU CIRC

NAISSANCE DU CIRC

Dans l'histoire des nations, on trouve rarement de bonnes raisons de rendre hommage à la générosité et à l'altruisme des gouvernements et des hommes au pouvoir : la naissance du CIRC offre l'une de ces rares occasions. – Lorenzo Tomatis

*Ce sont les petites choses mises bout à bout
qui permettent de réaliser de grandes choses.
– Vincent Van Gogh*

UNE IDEE – NOVEMBRE 1963

Il est souvent difficile de savoir exactement d'où viennent les idées, bonnes ou mauvaises. Mais on peut raisonnablement imaginer que l'idée de la création du CIRC, dédié à la lutte contre le cancer, est née de la perte d'un être cher emporté par cette maladie. C'est en effet la lettre émouvante d'un homme évoquant le décès de son épouse dans de terribles souffrances qui a bouleversé le rédacteur en chef du journal à qui elle était adressée et l'a convaincu d'agir. La compassion de ce dernier associée à sa détermination, à la puissance de ses relations et à l'optimisme des années 1960 ont participé à la dynamique du changement. Ces actes individuels, suscités par l'émotion et l'altruisme face à un fléau qui n'épargne aucun pays, ont trouvé un écho international auquel ont répondu les gouvernements.

L'auteur de la lettre est un journaliste niçois, Yves Poggioli, membre du Mouvement de la Paix, une organisation créée au lendemain de la Seconde Guerre mondiale. Bouleversé par la perte de son épouse, il remue ciel et terre à partir de fin février 1963 pour que soit créé un centre international de lutte contre le cancer dont le financement serait assuré par des fonds prélevés directement sur les budgets nationaux alloués à l'armement nucléaire. Il commence par contacter plusieurs organismes et un certain nombre de personnalités, notamment au sein du gouvernement français, mais sans grand succès. Il demande alors, début avril 1963, à son ami rédacteur en chef du journal *Libération*, de porter son idée devant le Conseil mondial de la Paix, autre organisation œuvrant en faveur du désarmement nucléaire.

Le rédacteur en chef de *Libération* est un homme exceptionnel à bien des égards (voir « Emmanuel d'Astier de La Vigerie – se libérer du fardeau du cancer »). Né à Paris le 6 janvier 1900, Emmanuel d'Astier de La Vigerie est issu de l'aristocratie française. Entré à l'Ecole navale, il démissionne au milieu des années vingt pour se consacrer au journalisme, à la poésie et à l'opium. Intellectuel dilettante, il dérive progressivement vers des idées politiques de gauche, abandonnant ses tendances monarchistes. Dès les premiers mois de la Seconde Guerre mondiale, il s'enrôle dans la Marine. Après la défaite de la France en juin 1940, mu par sa volonté de résister à l'occupation, il constitue l'un des trois principaux groupes de résistance en zone sud non occupée. Initialement basé à Cannes, ce groupe, baptisé la Dernière Colonne, se repliera plus tard à Clermont-Ferrand et prendra le nom de Libération-Sud.



Emmanuel d'Astier de La Vigerie a joué un rôle central en gagnant le soutien du Général de Gaulle pour la création d'un nouveau centre international de recherche sur le cancer.

EMMANUEL D'ASTIER DE LA VIGERIE – SE LIBERER DU FARDEAU DU CANCER

Il n'est pas exagéré de dire qu'Emmanuel d'Astier de La Vigerie fut une personnalité française marquante de la deuxième moitié du vingtième siècle. Curieusement cependant, il semble que son rôle essentiel dans la création du CIRC soit méconnu. Aucun des nombreux ouvrages écrits par ou sur Emmanuel d'Astier ne mentionne cet épisode. Peut-être parce qu'après son engagement du début, d'autres ont pris le relais, notamment Antoine Lacassagne et Eugène Aujaleu, qui ont adhéré à l'idée et l'ont portée jusqu'à sa concrétisation. Il faut toutefois espérer que cet ouvrage mettra en lumière l'héritage remarquable de l'initiative d'Emmanuel d'Astier, développée sous l'impulsion initiale d'Yves Poggioli.

Emmanuel d'Astier est un homme qui a tout simplement foi en l'humanité, un homme qui croit en l'être humain. C'était aussi un homme d'action. Selon lui, il ne suffit pas d'avoir des idées, encore faut-il agir. Ce que confirmera sa réponse pleine d'empathie à la lettre d'Yves Poggioli et son approche directe du chef de l'Etat pour tenter de trouver une solution.

Né le 6 janvier 1900, Emmanuel d'Astier est le plus jeune d'une fratrie de huit enfants. Il semble qu'il ait

trouvé sa vocation pendant l'occupation nazie de la France, en 1940. Convaincu qu'il faut à tout prix restaurer la dignité de la France, il crée le mouvement de résistance Libération-Sud avec, entre autres, Édouard Corniglion-Molinier (La Dernière Colonne), Jean Cavaillès, Lucie et Raymond Aubrac. Bernard (son nom de clandestinité) dira plus tard qu'il n'a pas connu d'amitiés plus fortes que celles nouées durant ces années-là.

La résistance va être une période charnière de sa vie, mais il lui faut d'abord se libérer de son addiction à l'opium. Là encore, il fait preuve d'une remarquable force de caractère en s'enfermant à clé, seul dans une chambre d'hôtel, pendant plusieurs jours, jusqu'à ce que les symptômes du manque disparaissent. Par la suite, il racontera qu'après avoir survécu à cette souffrance, il pensait avoir le courage nécessaire pour ne divulguer aucune information, même sous la torture, s'il était capturé.

Il rencontre une première fois le Général de Gaulle à Londres, mi-mai 1942. Et c'est lors d'une dernière visite dans la capitale britannique, en 1943, qu'il écrit les paroles de la célèbre chanson emblématique « La complainte du partisan ». Après la guerre, il poursuit la publication de *Libération* sous forme d'un quotidien et obtient le soutien du Parti communiste français avec lequel il va nouer des liens. En 1944, il décline le poste d'ambassadeur de France à Washington que lui propose le Général de Gaulle, ce qui en dit long une fois de plus sur sa force de caractère et son esprit d'indépendance. Il choisit de se consacrer à l'écriture, au

journalisme et à son mandat de député progressiste d'Ille-et-Vilaine qu'il occupera pendant plus de dix ans. En 1950, il est l'un des signataires de l'appel de Stockholm pour l'interdiction absolue des armes nucléaires.

Lors d'entretiens, Emmanuel d'Astier reconnaissait volontiers l'impact qu'avait eu sur lui la fermeture de son journal *Libération*, fin 1964, se décrivant lui-même à la « croisée des chemins » et parlant d'un « vide immense ». Sa proposition d'un centre international est peut-être l'une de ces idées suscitées par sa quête de sens et de nouvelles causes à défendre. Car si *Libération* a cessé de paraître un an après la lettre ouverte au Président de Gaulle, les problèmes du journal avaient commencé bien avant. On sait aussi que le 23 octobre 1963 – deux semaines seulement avant la lettre ouverte du 7 novembre – il avait reçu un courrier personnel et amical du Général de Gaulle commentant son dernier livre (*Sur Staline*). Dans les années 1960, de façon inattendue, il avait aussi appelé à soutenir le Général lors des élections. Par conséquent, les deux hommes entretenaient de bonnes relations à cette époque.

Après la fermeture de *Libération*, Emmanuel d'Astier n'est pas à court de projets. Il lance un nouveau journal, *L'Événement*, avec la participation notamment d'un jeune médecin, Bernard Kouchner, qui créera plus tard Médecins Sans Frontières et deviendra ministre de la Santé. Mais c'est en présentant une émission télévisée d'un quart d'heure, chaque semaine, sur des questions d'actualité, qu'Emmanuel d'Astier va toucher sa plus large audience au milieu des années 1960. Il décède d'un infarctus en 1969, conséquence du tabagisme. Les photos de cet homme le montrent en effet très souvent la cigarette aux lèvres, un des principaux facteurs de risque de cancer auquel le CIRC consacre des recherches depuis sa création.

Emmanuel d'Astier fut fait Compagnon de la Libération, tout comme ses deux frères, Henri et François, bien qu'ayant chacun suivi des voies différentes. Quoi qu'il en soit, au fil de son parcours, quelque part en chemin, dans ce qui n'a peut-être été qu'un épisode mineur pour cet homme exceptionnel, Emmanuel d'Astier de la Vigerie a allumé la flamme que fait rayonner le CIRC depuis 50 ans.

Emmanuel d'Astier exploite son expérience journalistique pour organiser l'action de Libération-Sud, en distribuant des tracts appelant la population à résister aux forces d'occupation et au gouvernement de Vichy. Dans le cadre de ses activités extrêmement risquées, il lance, en juillet 1941, le journal clandestin *Libération*, dont la publication se poursuivra bien après la guerre, jusqu'en novembre 1964. C'est à ce journal que le mari en deuil s'adresse dans une lettre où il évoque la paix et les causes politiques défendues par *Libération* sous la plume d'Emmanuel d'Astier, pour conclure : « Que faites-vous contre le cancer ? ». Plus tard, d'Astier écrira à quel point cette lettre avait « pesé » sur sa conscience. Son esprit de résistance avait désormais un nouvel ennemi à combattre.

Cette correspondance est certes l'élément déclencheur qui conduit d'Astier à proposer la création d'un centre international contre le cancer, mais les relations qu'il a établies pendant la guerre vont être déterminantes. Lors du processus d'unification de la résistance – Libération-Sud fait partie des Mouvements unis de Résistance coordonnés par la suite par le Conseil national de la Résistance – d'Astier rencontre l'émissaire du Général de Gaulle, Jean Moulin (capturé plus tard par la Gestapo, emprisonné et torturé à Lyon), avec lequel, on le sait, il aura quelques désaccords. Il participe au comité directeur des mouvements résistants qui fusionnent

autour du Général de Gaulle qu'il rencontre à Londres et à Alger. Ses activités de résistant vont lui ouvrir de nombreuses portes et lui permettre d'approcher des dirigeants politiques, notamment Winston Churchill, auprès duquel il plaide pour l'approvisionnement en armes de la Résistance française par le Royaume-Uni. En 1944, il occupe brièvement les fonctions de Ministre de l'intérieur du Gouvernement provisoire de la France.

Appel au Président

Etant donné les relations directes qu'il avait eues avec lui pendant la guerre, il n'est guère surprenant qu'Emmanuel d'Astier soit allé demander au Général de Gaulle, alors Président de la République (nous sommes en 1963), de défendre l'idée d'un élan international pour lutter contre le cancer. Cette fois encore, ce sont ses anciennes relations qui lui ont ouvert des portes qui sans cela seraient sans doute restées fermées. Il entreprend deux démarches auprès du Général – la première, seul ; la seconde sous forme d'une lettre ouverte, cosignée par 12 personnalités françaises (voir « Cosignataires de la lettre ouverte »).

Sa première visite, en juillet 1963, ne semble pas susciter beaucoup d'intérêt chez de Gaulle. D'Astier racontera plus tard : « De Gaulle écoutait. Je ne sais pas s'il m'entendait ». Toutefois, quand il évoque l'idée proposée par Poggioli – un appel aux grandes puissances nucléaires à verser un pourcentage minime de leurs budgets de la défense pour financer un nouveau centre international – de Gaulle hausse un sourcil et pose quelques questions, mais ne dit ni oui ni non. D'Astier repart sans trop d'espoir, avec l'impression d'avoir été bien naïf.

La seconde approche consiste en une lettre ouverte, remise au Palais de l'Élysée le 7 novembre 1963, avec copie aux ambassades des États-Unis, du Royaume-Uni et de l'Union soviétique. La lettre est signée par Emmanuel d'Astier et 12 cosignataires de différents horizons (deux anonymes refusèrent d'ajouter leur nom à la liste). De Gaulle reçoit certains d'entre eux à l'Élysée, notamment Antoine Lacassagne, célèbre médecin cancérologue, ancien directeur de l'Institut du radium à Paris, président de la Ligue contre le Cancer (voir « Nos amis français – Antoine Lacassagne »). En fait, c'est après de longues discussions avec Antoine Lacassagne et le biologiste Marcel Bessis qu'Emmanuel d'Astier a rédigé la lettre. Pour l'anecdote, il disait que le projet avait commencé à prendre forme à la fin d'un « été pourri ». Il est vrai que cet été-là, en France, fut particulièrement froid et pluvieux et la météo n'incitait guère à sortir, ce qui a peut-être favorisé l'élaboration du projet.

Cette lettre ouverte appelait les États-Unis, la France, l'Union soviétique et le Royaume-Uni à consentir à un prélèvement « dérisoire » de 0,5% de leurs budgets militaires pour financer un organisme international de recherche sur le

COSIGNATAIRES DE LA LETTRE OUVERTE

Ces 12 personnalités françaises de différents horizons ont cosigné la lettre ouverte d'Emmanuel d'Astier de La Vigerie adressée au Général de Gaulle :

Louis Armand (Ingénierie)

Pierre Auger (Physique)

François Bloch-Lainé (Finance)

Ambroise-Marie Carré (Clergé)

Jean Hyppolite (Philosophie)

Antoine Lacassagne (Oncologie)

Charles Le Corbusier (Architecture)

Pierre Massé (Génie civil)

François Mauriac (Journalisme)

Francis Perrin (Physique)

François Perroux (Économie politique)

Jean Rostand (Biologie)

ACTUALITÉS MÉDICALES

**Pour développer la lutte contre le cancer
des personnalités françaises lancent un appel
en faveur d'une institution internationale
de recherche pour la vie**

Des savants, des écrivains, des sociologues, ont lancé un appel pour que les Etats-Unis, l'U.R.S.S., la Grande-Bretagne et la France assurent le financement d'une institution internationale de recherche pour la vie. En voici le texte, qui, en France, revêt la forme d'une requête au président de la République :

« Les soussignés demandent aux gouvernements des grandes puissances, qui actuellement reconnaissent la nécessité de la coopération internationale pour résoudre certains problèmes humains, de faire un geste immédiat et raisonnable au profit d'une stratégie universelle pour la vie. Il s'agit de mettre tout en œuvre pour parvenir à une mobilisation contre un des plus grands fléaux qui pèsent sur l'humanité : le cancer.

« Malgré certains succès thérapeutiques déjà importants, il n'y aura pas de victoire décisive sur le cancer tant que ne seront pas déterminés la nature du mal et le mécanisme de sa production. La victoire sur le cancer sera une grande victoire de l'homme.

« Un prélèvement dérisoire sur le budget des grandes puissances permettrait de mettre sur pied une institution internationale de lutte pour la vie, sous le contrôle effectif des organismes qualifiés de l'O.N.U. et des savants cancérologues les plus incontestés.

« Les soussignés soulignent qu'une réduction d'un demi pour cent sur les budgets militaires des Etats-Unis, de l'U.R.S.S., de la Grande-Bretagne et de la France (réduction qui ne saurait modifier l'équilibre des puissances et qui pourrait être éventuellement con-

sentie par d'autres puissances militaires) permettrait de multiplier par milliers le nombre des laboratoires, des chercheurs et des expériences. Ainsi seraient dégagés les moyens d'une stratégie universelle de la recherche sur la vie. Il ne suffit pas de congrès, de communications, de rencontres de discipline à discipline ; il faut un centre où puisse s'élaborer cette stratégie universelle qui s'impose.

« A l'institution serait confiée par ailleurs la tâche d'informer dans un langage simple, mais très exact, des progrès accomplis dans la recherche. L'opinion mondiale serait ainsi conduite à participer à une recherche et à un combat qui la concernent.

« Si les quatre chefs d'Etat des puissances désignées consentaient ce prélèvement dérisoire, le terme d'une victoire sur le cancer pourrait être avancé de nombreuses années.

« Nous nous adressons à la plus haute autorité de notre pays pour qu'elle donne en cette matière l'initiative à la France. »

Cet appel a été signé par MM. Louis Armand, Emmanuel d'Astier, Pierre Auger, François Bloch-Lainé, R.P. Carré, Jean Hyppolite, Antoine Laussagne, Charles Le Gorbussier, François Mauriac, Pierre Massé, Francis Perrin, François Perroux, Jean Rostand

cancer qui serait placé sous la tutelle des Nations Unies et engagé dans une « lutte pour la vie ». Le prélèvement n'affecterait pas l'équilibre des puissances militaires, était-il souligné. Cette lettre précisait également qu'il ne serait pas possible de vaincre le cancer juste avec des congrès, des communiqués ou des rencontres interdisciplinaires, et qu'il fallait un centre où puisse s'élaborer une stratégie de lutte à l'échelle mondiale. Cette proposition d'une initiative commune des grandes puissances pour lutter contre le cancer – « un des grands fléaux de l'humanité » indiquait la lettre – va bénéficier d'une large couverture médiatique. Nul doute qu'Emmanuel d'Astier a su faire jouer ses contacts dans le monde de la presse. Ainsi, l'édition du *New York Times* du vendredi 8 novembre 1963 titrait : « *Use of Arms Funds on Cancer Is Urged* » (Le cancer doit bénéficier de fonds autrement destinés à l'armement).

Nous sommes dans la période d'après-guerre et dans cette lettre ouverte au Général de Gaulle, Emmanuel d'Astier ne se prive pas d'utiliser des termes militaires, indiquant notamment que si les quatre chefs d'Etat des puissances désignées approuvaient cette proposition, alors « la victoire sur le cancer pourrait être anticipée de plusieurs années ». De toute évidence, le pacifiste d'Astier cherche à susciter l'intérêt du Général par des analogies avec la guerre, en évoquant l'époque où ils avaient probablement sauvé de nombreuses vies par leur action commune. Un article de presse d'octobre 1964 va dans le même sens, avec une déclaration de Raymond

Copie de la lettre ouverte au Général de Gaulle, publiée le 8 novembre 1963.

Marcellin, Ministre de la Santé publique et de la Population, mentionnant qu'une coopération pacifique entre les principales puissances mondiales pourrait créer un climat propice au désarmement nucléaire de toutes les nations. Dans cette lettre, il est certes question de lutte contre le cancer, mais aussi de désarmement et de paix.

Cette proposition de centre international de lutte contre le cancer se situe en effet dans le contexte général animé par un mouvement antinucléaire. Poggioli a contacté d'Astier à cause de ses liens avec le Conseil



Antoine Lacassagne devint une sommité de la communauté française des cancérologues du 20^{ème} siècle, après avoir suivi sa formation médicale à Lyon.

NOS AMIS FRANÇAIS – ANTOINE LACASSAGNE

Né dans la Loire, en 1884, Antoine Lacassagne est certainement l'un des 12 cosignataires les plus influents de la lettre ouverte adressée par Emmanuel d'Astier de La Vigerie au Général de Gaulle, en novembre 1963. C'est en effet le seul cancérologue. Dans un article paru par la suite, d'Astier mentionnera avoir rédigé la fameuse lettre après avoir discuté avec le très respecté Pr Lacassagne dont l'expertise technique et l'expérience ont certainement été déterminantes pour parfaire son idée naissante.

Lacassagne va rester très impliqué dans le projet pendant toute la période où celui-ci prend forme. Il est présent lors de la première réunion des gouvernements, en décembre 1963, quand est proposée la création d'une nouvelle organisation de recherche sur le cancer. En 1964, alors qu'il célèbre son 80^{ème} anniversaire, il assure le lien entre le gouvernement français et la conférence académique de Stockholm, organisée par l'UICC. Il semble qu'il ait réalisé à cette occasion un remarquable numéro d'équilibriste entre le monde de la science et celui de la politique.

Même si l'on ne dispose d'aucune preuve permettant d'affirmer que son attachement à la ville de Lyon a joué un rôle dans le choix de celle-ci pour accueillir le siège du CIRC, on peut raisonnablement supposer qu'il a soutenu sa candidature. Son père était professeur de médecine légale à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon. Antoine est à son tour docteur en médecine et interne des hôpitaux de Lyon. Il reste à Lyon jusqu'à ce que son mentor, Claudius Regaud, parte travailler à l'Institut du Radium à Paris, aux côtés de Marie Curie, et lui demande de venir le rejoindre. Après avoir servi dans le corps médical pendant la Première Guerre mondiale, il poursuit le reste de sa carrière dans

ce célèbre institut, s'appuyant sur sa formation en pathologie pour jouer un rôle pionnier de premier plan en radiobiologie et dans le traitement du cancer par les rayons X. En 1937, il prend la tête de l'institut du radium à laquelle lui succèdera Raymond Latarjet, en 1954. A la retraite, Antoine Lacassagne assumera la présidence de la Ligue contre le Cancer, et ceci jusqu'à son décès en 1971.

Il convient de souligner qu'en 1957, Antoine Lacassagne fut l'un des invités de la première conférence du Mouvement Pugwash, militant pour la paix et contre les armes de destruction massive. La proposition de reverser une partie des fonds militaires à la recherche sur le cancer a donc très certainement trouvé un écho favorable chez lui, tout comme chez les autres acteurs clés du projet, notamment Yves Poggioli, Emmanuel d'Astier de La Vigerie et Alexander Haddow.

mondial de la Paix, une organisation lancée par l'Union soviétique en faveur de la paix dans le monde et que présidera dès 1949, Frédéric Joliot-Curie, physicien connu pour ses travaux sur la fission nucléaire, époux d'Irène Curie, la fille de Marie Curie. Au sein de cette organisation pacifiste, d'Astier et Joliot-Curie vont œuvrer ensemble, ce qui leur vaudra à tous deux le Prix Staline pour la Paix (plus tard rebaptisé Prix Lénine pour la Paix), l'équivalent soviétique du Prix Nobel de la Paix. Décédé en 1958, Joliot-Curie cultivait des liens étroits avec le physicien nucléaire, Pierre Auger, qui sera 5 ans plus tard l'un des cosignataires de la lettre ouverte au Général de Gaulle.

REPONSE DU GENERAL DE GAULLE

Le Général de Gaulle répondit dans les 48 heures à la lettre ouverte d'Emmanuel d'Astier de La Vigerie et de ses cosignataires.

Mon cher Maître,

L'idée de promouvoir la recherche sur le cancer au sein d'une institution internationale procède d'une inspiration généreuse et je considère comme souhaitable que la France s'y intéresse.

Il me paraît, en effet, conforme à ses traditions qu'elle s'engage dans une œuvre où se retrouve une triple vocation : la coopération entre les peuples, le progrès de la condition humaine et l'avancement des sciences.

Aussi ai-je confié au ministre de la santé publique le soin de prendre toutes les initiatives nécessaires à cet égard.

Je vous demande de le faire savoir à toutes les personnalités signataires avec vous du message qui m'a été adressé et vous prie de croire, mon cher Maître, à mes sentiments fidèlement dévoués.

Ch. de Gaulle

My dear Sir,

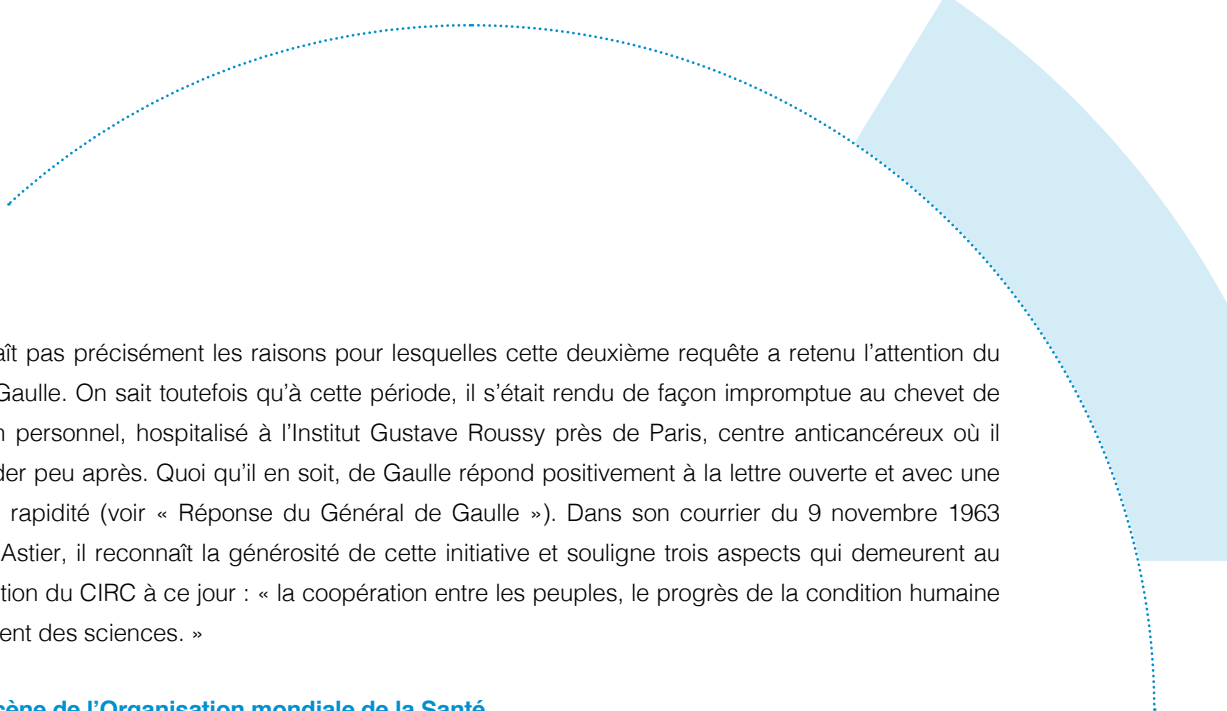
The idea of promoting cancer research in an international institution draws on a generous inspiration, and I consider it desirable that France participate in it.

It seems, in fact, consistent with its traditions that France should engage in a work where three aspirations can be found: cooperation between peoples, the improvement of the human condition, and the advancement of science.

I have therefore asked the Minister of Public Health to take all necessary initiatives in this regard.

May I ask you to make this known to all the public figures who co-signed with you the message that was sent to me, and I beg you to accept, my dear Sir, the assurances of my deepest respect.

Ch. de Gaulle



On ne connaît pas précisément les raisons pour lesquelles cette deuxième requête a retenu l'attention du Général de Gaulle. On sait toutefois qu'à cette période, il s'était rendu de façon impromptue au chevet de son médecin personnel, hospitalisé à l'Institut Gustave Roussy près de Paris, centre anticancéreux où il devait décéder peu après. Quoi qu'il en soit, de Gaulle répond positivement à la lettre ouverte et avec une remarquable rapidité (voir « Réponse du Général de Gaulle »). Dans son courrier du 9 novembre 1963 adressé à d'Astier, il reconnaît la générosité de cette initiative et souligne trois aspects qui demeurent au cœur de l'action du CIRC à ce jour : « la coopération entre les peuples, le progrès de la condition humaine et l'avancement des sciences. »

Entrée en scène de l'Organisation mondiale de la Santé

Dès le 11 novembre 1963, soit quatre jours après la publication de la lettre ouverte, Raymond Marcellin, le Ministre de la Santé, téléphone au Directeur général de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), Marcolino Gomes Candau, pour l'inviter à venir à Paris dans les 48 heures assister à une réunion qui aura lieu le 13 novembre. De nos jours, on ne peut que s'émerveiller devant tant de rapidité et un tel esprit de décision. D'après certains témoignages, Marcellin avait proposé à Candau de le rencontrer n'importe où, à n'importe quel moment, pour discuter d'un projet d'institut du cancer financé à hauteur d'environ 1 million de dollars US par jour. Dans le même temps, Marcellin informe les gouvernements de la République fédérale d'Allemagne et de l'Italie du désir exprimé par de Gaulle de les voir se joindre à cette initiative. On mesure la conviction idéaliste qui sous-tend ce projet coopératif, orienté vers la santé, rassemblant les Etats-Unis, la France, l'Italie, la République fédérale d'Allemagne, le Royaume-Uni et l'Union soviétique, moins de 20 ans seulement après la fin de la Seconde Guerre mondiale.

Raymond Marcellin délègue le suivi du projet au Directeur général de la Santé, Eugène Aujaleu, qui a assisté à la première réunion avec Candau et finira par jouer un rôle important dans la création du CIRC (voir « Nos amis français – Eugène Aujaleu »). Présent à Alger lors de l'arrivée des troupes alliées en 1942, Aujaleu avait été nommé inspecteur général de la santé publique par le gouvernement provisoire de la France. Après la libération, il est nommé Directeur de l'hygiène sociale au ministère de la Santé ; il sera le représentant de la France à l'OMS de la fin des années 1950 au début des années 1980. Cette expérience l'a très certainement aidé à piloter le projet du nouveau centre de recherche sur le cancer à travers la complexité des rouages administratifs de l'OMS. C'est d'ailleurs lui qui présidera les réunions préparatoires à l'examen du projet par l'Assemblée mondiale de la Santé.

Avec le recul, on ne peut qu'être frappé par l'intensité des efforts et le formidable élan autour de ce projet, peut-être parce que c'était le fruit de la conjonction de deux idéaux : la lutte pour la paix et la lutte contre le cancer. Au fond, ce projet apparaissait comme la réponse humanitaire à l'un des fléaux de la condition humaine. Il paraissait juste de réduire les financements consacrés à l'armement nucléaire, considéré comme un fléau, pour les attribuer à la lutte contre le cancer, un autre fléau. Toutefois, cet idéalisme allait bientôt se trouver confronté au double obstacle de la bureaucratie et de l'intérêt personnel, avec le risque de voir le projet abandonné ou dilué au point de passer inaperçu.

NOS AMIS FRANÇAIS – EUGENE AUJALEU

Eugène Aujaleu est né en 1903, dans le Tarn et Garonne. Après avoir étudié la médecine à Toulouse, il s'intéresse surtout aux pathologies infectieuses et obtient une chaire d'épidémiologie à l'hôpital du Val-de-Grâce, en 1936. Dès le début de la guerre, il dirige les services d'hygiène et d'épidémiologie des Forces armées françaises. Présent à Alger lors du débarquement des Alliés, il jouera un rôle important dans l'installation des services de santé dans les régions libérées, et sera nommé chef des Services de l'Assistance sociale et de la Santé publique, en 1943, dans le gouvernement provisoire français, sous les ordres du Général de Gaulle, aux côtés d'Emmanuel d'Astier.

Eugène Aujaleu apparaît à plusieurs reprises dans l'histoire du CIRC quand il s'agit de concrétiser les idées et les idéaux. Il a été « l'homme du Ministère » qui a su utiliser à bon escient les rouages de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour aboutir à la résolution WHA18.44 de mai 1965. Nommé Directeur de l'Hygiène sociale, en 1944, puis premier Directeur général pour la Santé, en 1956, au sein du Ministère de la Santé publique et de la Population, il a été le principal contact pour tout ce qui concernait le projet du nouveau centre. Enfin, en sa qualité de Directeur général de la Santé, il sera l'artisan d'importantes réformes des études médicales et de la création des centres hospitalo-universitaires.

Eugène Aujaleu connaît aussi très bien l'OMS, en tant que représentant de la France de 1948 à 1982, ce qui lui vaudra la Médaille de la Fondation Léon-Bernard. C'est lui qui présente les arguments en faveur du nouveau centre de recherche sur le cancer devant l'Assemblée mondiale de la Santé. Suite à ce succès, il n'y a rien d'étonnant à ce qu'il ait été nommé Président du premier Conseil de Direction du CIRC, en septembre 1965. Il réapparaît au milieu des années 1970, cette fois pour clarifier les rôles respectifs du CIRC et de l'OMS en matière de recherche et de lutte contre le cancer, dans un important rapport sur le sujet qu'il rédige en 1977. Il sera le premier Directeur général de l'Institut national de la Santé et de la Recherche médicale (INSERM), de 1964 à 1969, période pendant laquelle le CIRC devient une réalité et s'installe sur le sol français.



Eugène Aujaleu a joué un rôle essentiel en guidant le projet de création du nouveau centre de recherche sur le cancer à travers les barrières administratives des gouvernements et de l'OMS. Ici, Eugène Aujaleu (à droite) avec Hiroshi Nakajima, ancien Directeur général de l'OMS.

DE LA CONCEPTION A LA NAISSANCE – NOVEMBRE 1963 A MAI 1965

Entre l'envoi de la lettre au Général de Gaulle en novembre 1963 et l'adoption de la résolution créant le CIRC lors de l'Assemblée mondiale de la Santé en mai 1965, il s'est écoulé 18 mois marqués par la rencontre de l'idéalisme et du pragmatisme. En France et au-delà, plusieurs personnalités scientifiques s'inquiètent de l'impact que pourrait avoir sur leurs activités un nouvel organisme international disposant d'importantes ressources. De leur côté, les gouvernements réfléchissent au niveau de financement qu'ils vont devoir apporter. Ils font des suggestions et proposent notamment la création d'un institut qui coordonnerait la recherche mondiale sur le cancer en répartissant les activités au plan international, ou bien d'un centre dont la fonction se limiterait uniquement à collecter des fonds pour les distribuer aux instituts de recherche existants.

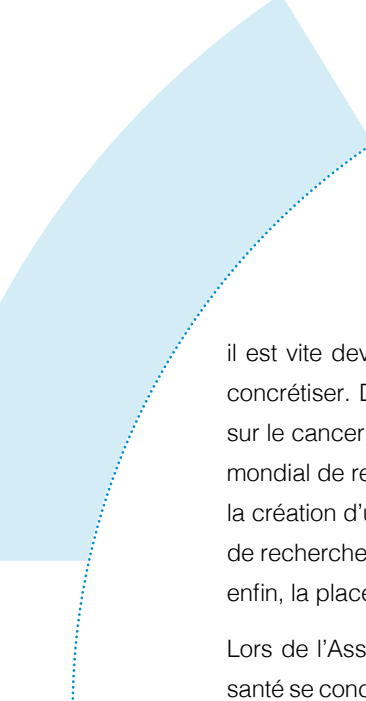
Il est évident qu'une bonne partie des préoccupations de la communauté de la recherche sur le cancer, en France comme dans d'autres pays, tenait au manque chronique de financement des instituts existants. Ainsi, beaucoup s'inquiétaient d'une réduction du budget du *National Institute of Health* (NIH) qui, en 1963, avait distribué 13,5 millions de dollars à des instituts de recherche dans plus de 50 pays. Un peu partout, on voyait poindre des conflits avec d'une part la volonté de profiter des bénéfices potentiels d'un afflux (relativement) important de fonds, crucial pour la recherche sur le cancer, et d'autre part le souci d'éviter la création d'un nouvel organisme qui serait l'unique ou le principal bénéficiaire de ces fonds. A cela s'ajoutait la crainte que ce centre qui disposerait d'importantes ressources ne détourne les plus brillants chercheurs de leurs instituts nationaux.

L'Organisation mondiale de la Santé

Prise au dépourvu par l'ampleur de la proposition française, l'OMS s'interroge sur la façon dont la création d'un nouveau centre dédié au cancer pourrait affecter ses propres activités de recherche. Nul doute que le contact du tout début entre le Président français et le Directeur général de l'OMS ait été essentiel au soutien sans équivoque manifesté assez tôt dans le processus par cette grande institution. De plus, l'histoire révèle d'étroites relations de travail et une estime mutuelle entre Marcellin et Candau.

A cette époque, l'OMS s'était engagée dans une « réévaluation radicale » de son programme de recherche. En effet, deux réunions décisives d'experts scientifiques avaient déjà été programmées à Genève pour la dernière quinzaine de novembre 1963, juste après la lettre ouverte : l'une pour réfléchir plus précisément au rôle de l'OMS dans l'effort général de lutte contre le cancer (une unité sur le cancer avait été créée en 1959) ; l'autre pour préparer la création d'un Centre mondial de Recherche sur la Santé, projet plus ambitieux et plus général, comportant trois divisions – épidémiologie, recherche biomédicale, technologies et sciences de la communication – disposant d'un personnel d'environ 1300 personnes. Ce n'est sans doute pas un hasard si l'éminent épidémiologiste britannique, Sir Richard Doll, était présent aux deux réunions.

Le projet de Centre mondial de Recherche sur la Santé sera finalement présenté en 1964 à la dix-septième Assemblée mondiale de la Santé. Plusieurs réunions ont lieu l'année suivante, avant que le projet soit à nouveau débattu lors de la dix-huitième Assemblée mondiale, en 1965. Compte tenu de l'ampleur du projet,



il est vite devenu évident que le Directeur général de l'OMS « sera frustré dans son désir » de le voir se concrétiser. De plus, à ce stade, « l'initiative du Général de Gaulle » pour un centre dédié à la recherche sur le cancer est fortement mise en avant. Précisons que bon nombre des fonctions prévues pour le Centre mondial de recherche sur la Santé seront reprises plus tard pour définir les activités du CIRC : par exemple, la création d'une unité d'épidémiologie pour étudier les profils du cancer dans différents pays et d'une unité de recherche biomédicale pour étudier les mécanismes de cancérogenèse et autres questions biologiques ; enfin, la place prépondérante réservée aux activités de formation.

Lors de l'Assemblée mondiale de la Santé de 1965, l'idée d'un grand centre mondial de recherche sur la santé se concrétise finalement à une échelle plus modeste par la création du CIRC, permettant ainsi de garder certains aspects du projet avorté du Directeur de l'OMS, tout en intégrant les opportunités de recherche sur le cancer identifiées par l'OMS. Cette dernière participe déjà à plusieurs études internationales, notamment à des études comparatives sur le cancer du poumon en Norvège et en Finlande, le cancer du sein et l'influence de l'allaitement et de la grossesse dans sept régions du monde, et les cancers de la bouche en Inde et dans les républiques soviétiques d'Asie centrale. En collaboration avec des centres de référence en pathologie du monde entier, l'OMS participe également à d'importants travaux pour la classification internationale des tumeurs humaines.

C'est certainement l'appui sans réserve apporté par Candau qui a permis au projet d'avancer aussi vite, non seulement au niveau des instances administratives de l'OMS, mais aussi lors des débats et des résolutions officielles des dix-septième et dix-huitième Assemblées mondiales de la Santé. Bien sûr, Raymond Marcellin et Eugène Aujaleu soutenaient eux aussi fermement le projet, et les considérations stratégiques autour de la création du nouvel institut vont finir par cadrer avec la vision du champ d'activité de cette structure. Au final, ce ne sont pas les grandes lignes d'un nouveau centre qui sont présentées aux décideurs, mais un tableau de tout ce qu'il pourrait accomplir s'il était créé.

Une autre organisation internationale de lutte contre le cancer

Il existait déjà depuis 1933 une organisation internationale de lutte contre le cancer : l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC). Il était donc tout à fait normal que cette dernière s'interroge également sur l'impact éventuel de l'initiative française.

L'éminent professeur Alexander Haddow, directeur du *Chester Beatty Research Institute* à Londres et président de l'UICC de 1962 à 1966, est le premier à intervenir. Il adresse des lettres aux chefs d'Etat des cinq pays intéressés par la proposition du Général de Gaulle, affirmant son soutien à l'initiative, tout en soulignant qu'il était nécessaire d'étudier ce projet à la lumière des activités en cours ou prévues par les organisations déjà existantes. Il transmet à de Gaulle une copie de la lettre envoyée au président des Etats-Unis, Lyndon B. Johnson. La réponse du Général de Gaulle à Haddow est particulièrement intéressante car, tout en reconnaissant les efforts et la qualité des recherches de l'UICC, il insiste sur la nécessité pour les chercheurs d'œuvrer ensemble pour vaincre le cancer, en faisant référence à « une union des chercheurs par-delà les frontières ». Il est clair qu'il attend d'un nouveau centre bien plus qu'un simple échange

d'informations entre scientifiques, position pour le moins clairvoyante et décisive, puisque le projet va donner naissance au CIRC.

L'UICC continue à discuter, à la fois en interne et à l'extérieur, avec plus ou moins d'enthousiasme, des différentes formes que pourrait prendre cette nouvelle organisation. Fin 1963, Haddow exprime ses inquiétudes à Candau et Marcellin sur la façon dont les choses se déroulent. Il perçoit, semble-t-il, deux problèmes majeurs, en dehors des répercussions directes que le projet pourrait avoir sur les activités de l'UICC. Le premier tient au fait que l'OMS ne semble pas la structure la plus appropriée pour administrer un centre de recherche, du fait de sa lourdeur bureaucratique et de son orientation en santé publique (au départ, l'UICC considère que le nouveau centre doit se consacrer à la recherche fondamentale). Le second problème vient de la réduction du montant

des investissements prévus par rapport à la proposition initiale de prélèvement sur les budgets de la défense, nettement plus audacieuse. Avec un financement revu à la baisse, l'UICC préférerait renforcer les programmes de recherche existants plutôt que de créer un nouveau centre dont les moyens limités ne lui permettraient pas d'être efficace.

Pour étudier le projet d'un point de vue purement scientifique, l'UICC organise à Stockholm, du 7 au 9 septembre 1964, une conférence internationale à laquelle sont invités les experts en cancérologie du monde entier. Cette initiative suscite quelques tensions avec l'OMS, laissant supposer que ces deux organisations pourraient être en compétition pour le contrôle du nouveau centre. Dans son discours d'introduction commentant la vision originale de l'initiative française, Haddow déclare : « En tant qu'écossais, l'idée de tirer d'énormes bénéfices sans dépenser plus que ce qui avait déjà été convenu me plaît énormément. Mais

LE GÉNÉRAL DE GAULLE

Monsieur le Président,

Je vous remercie d'avoir bien voulu m'exprimer les espoirs que vous mettez dans les récentes initiatives que j'ai cru devoir prendre au nom de la France.

La lutte contre le cancer me semble être l'une des missions les plus hautes qui puisse s'imposer aux chercheurs de notre temps. Je n'ignore pas les généreux efforts de l'Union Internationale dont vous assurez la présidence. Je n'ignore pas les brillantes recherches dont vous avez honoré la Grande-Bretagne. Il me semble, cependant, que la victoire sur le cancer ne pourra être assurée que par une union des chercheurs par de-là les frontières. Dans cet effort commun, je vous remercie de l'aide que vous nous apportez.

Veillez croire, Monsieur le Président, à mes sentiments les plus distingués et les meilleurs.



Monsieur Alexander HADDOW,
Président International Union
Against Cancer,

Lettre du Général de Gaulle au président de l'UICC, insistant sur la plus-value que pourrait apporter la nouvelle initiative par rapport aux organisations existantes.



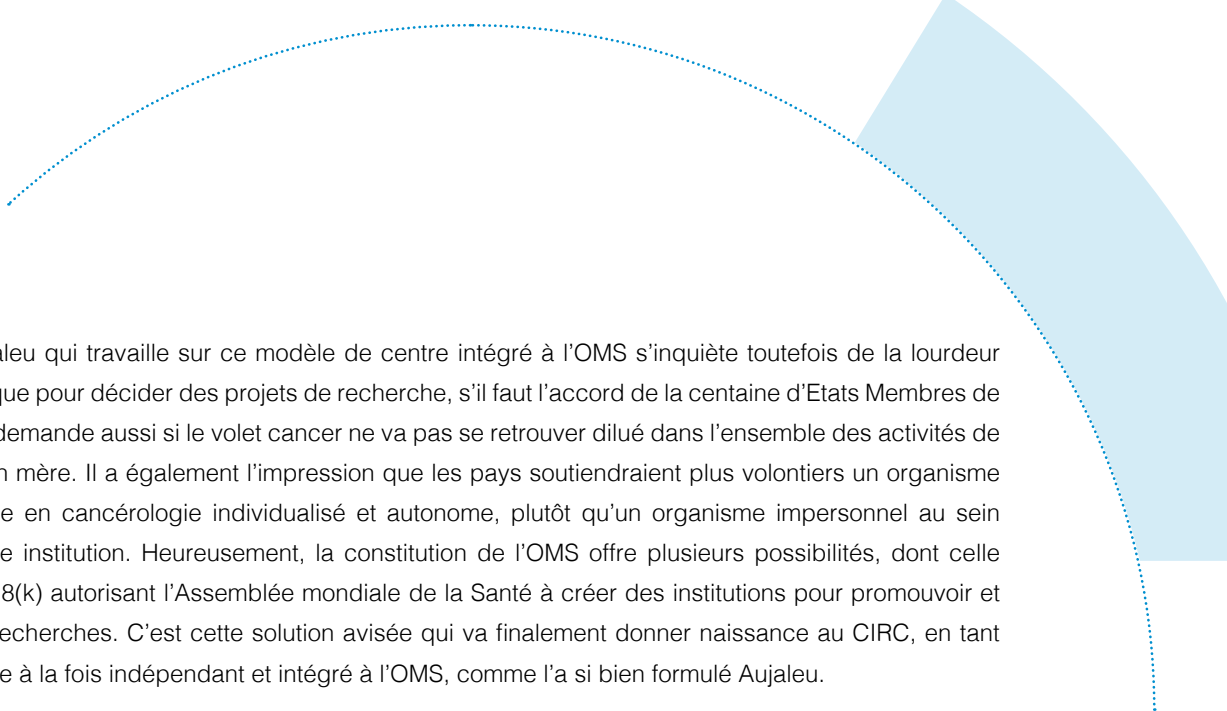
Les principaux chercheurs en cancérologie discutent de « l'Initiative française » lors de la conférence de l'UICC à Stockholm, du 7 au 9 septembre 1964.

d'un point de vue pratique, ce projet, voire même cet idéal, semble voué à l'échec. En tant qu'homme, je le regrette d'autant plus que je milite en Angleterre pour la paix et le désarmement. »

Haddow, qui participe en effet à de nombreuses actions en faveur du désarmement, est terriblement déçu par l'abandon de l'idée initiale d'attribuer un demi-pourcent des budgets militaires à la recherche sur le cancer. Jean-Francois Delafresnaye, ancien secrétaire général de l'UICC, se souvient qu'Haddow a fermement désapprouvé la proposition de revoir le financement à la baisse qui avait été faite lors de la deuxième réunion des gouvernements participants, sept mois plus tôt à Paris. Compte tenu de ses positions, l'UICC ne sera pas conviée aux réunions suivantes de planification par les gouvernements participants.

Des degrés de liberté variés

Rétrospectivement, on s'aperçoit qu'il existait à cette époque deux visions différentes pour la nouvelle organisation. La première, à laquelle adhère la communauté de la recherche sur le cancer, met l'accent sur les travaux qui pourraient y être réalisés et penche pour la création d'un centre intergouvernemental ou non gouvernemental, totalement indépendant de l'OMS. La seconde vision, celle des cinq gouvernements participants et de l'OMS, s'attache surtout à la structure de cette nouvelle organisation et penche pour un centre intergouvernemental qui pourrait être intégré à l'OMS, soit directement comme nouvelle unité, soit par une convention lui permettant de profiter de ses infrastructures administratives et d'éviter ainsi un développement séparé. Le fait que l'initiative soit soutenue en France au plus haut niveau par le premier ministre et qu'elle bénéficie de l'appui personnel du Directeur général de l'OMS va s'avérer décisif. En effet, le nouveau centre sera intégré à l'OMS et à la grande famille des Nations Unies. Au final, la contribution exceptionnelle du CIRC tient à cette position qui lui confère une totale indépendance pour mener et diriger des recherches collaboratives internationales, tout en bénéficiant du statut de centre OMS qui donne davantage de poids à ses découvertes et à ses déclarations.



Eugène Aujaleu qui travaille sur ce modèle de centre intégré à l'OMS s'inquiète toutefois de la lourdeur bureaucratique pour décider des projets de recherche, s'il faut l'accord de la centaine d'États Membres de l'OMS. Il se demande aussi si le volet cancer ne va pas se retrouver dilué dans l'ensemble des activités de l'organisation mère. Il a également l'impression que les pays soutiendraient plus volontiers un organisme de recherche en cancérologie individualisé et autonome, plutôt qu'un organisme impersonnel au sein d'une grande institution. Heureusement, la constitution de l'OMS offre plusieurs possibilités, dont celle de l'Article 18(k) autorisant l'Assemblée mondiale de la Santé à créer des institutions pour promouvoir et mener des recherches. C'est cette solution avisée qui va finalement donner naissance au CIRC, en tant qu'organisme à la fois indépendant et intégré à l'OMS, comme l'a si bien formulé Aujaleu.

Ces débuts chaotiques, parfois orageux, ont suscité une réflexion approfondie sur ce que le nouveau centre pourrait offrir de différent, en évitant les doublons avec les travaux menés aux plans national et international. En retour, l'UICC allait devenir l'un des très estimés et fidèles collaborateurs du CIRC dans plusieurs domaines, notamment en matière de renforcement des capacités.

Vers une résolution

Deux réunions techniques importantes ont lieu à Paris, avant l'Assemblée mondiale de la Santé de juin 1964, pour préparer les plans du nouveau centre. La première réunit, les 17 et 18 décembre 1963, les représentants des États-Unis, de la France, de la République fédérale d'Allemagne et du Royaume-Uni (l'Union soviétique sollicitée ne s'est pas fait représenter), ainsi que le Directeur général de l'OMS et le président de l'UICC. Le Pr Lacassagne fait partie de la délégation française, assurant ainsi le lien avec les premiers cosignataires de la lettre ouverte à de Gaulle. Organisée rapidement, à peine un mois après l'envoi du courrier, la réunion va permettre d'identifier des domaines d'activité qui pourraient convenir au nouveau centre, notamment l'information sur le cancer, la classification des tumeurs, l'épidémiologie, la formation et l'aide aux chercheurs par l'établissement de normes et l'attribution de ressources pour les projets. Cette réunion préparatoire est positive à tous points de vue.

Lors de la deuxième réunion, les 27 et 28 février 1964, les mêmes participants ainsi que des observateurs de l'Organisation des Nations Unies pour l'Éducation, la Science et la Culture (UNESCO) étudient différents modèles de gouvernance et établissent des plans plus détaillés, qui seront résumés dans un document à l'intention de l'Assemblée mondiale de la Santé. Entre-temps, les gouvernements ont eu le temps de préciser leur position et certains ne manifestent plus un soutien aussi inconditionnel à l'initiative. Fait intéressant, c'est à l'occasion de cette réunion qu'émergent le nom de « Centre mondial de Recherche sur le Cancer » et l'idée d'un Conseil scientifique et d'un Conseil de Direction avec un Secrétariat, constitués d'experts scientifiques, fonctionnant en étroite relation avec l'OMS. Les plans proposés définissent déjà parfaitement la structure finale de la gouvernance du CIRC, le Conseil de Direction constituant « l'autorité suprême du Centre ».

C'est aussi lors de cette réunion que la question cruciale du budget est examinée de près pour la première fois. Malheureusement pour la recherche sur le cancer, les dirigeants militaires vont pouvoir dormir tranquilles, même si la guerre du Vietnam fait rage. En effet, le calcul de la somme représentée par 0,5% du budget militaire des six pays (Etats-Unis, France, Italie, République fédérale d'Allemagne, Royaume-Uni et Union soviétique) atteint le chiffre faramineux de 396 millions de dollars (sans doute à l'origine du budget de « 1 million de dollars par jour » présenté par Marcellin à Candau). Sur cette somme, 265 millions proviennent des Etats-Unis et un dixième environ du Royaume-Uni, ce qui explique sans doute la contreproposition des Etats-Unis présentée par le chef de la délégation, l'*Assistant Surgeon General* James Watt. Ce dernier propose un budget fixé sur une base forfaitaire de 100 000 dollars par pays, ce qui implique un budget annuel bien en dessous du million de dollars et, par conséquent, en dessous des 0,5% des budgets militaires de la vision initiale. Haddow va alors vivement protester, arguant que la proposition américaine ne correspond en rien à l'idée défendue par le Président de Gaulle. A la surprise de certains,

1963 Defense Budgets		rate	1/2 % in US \$
1/2 %			
USA	\$ 53,000,000,000	—	265,000,000
USSR	Roubles 13,888,808,000	R. 69,244,040	77,160,044
U.K.	£ 2,100,968,350	£ 10,564,842	29,413,558
Germany	DM. 3,902,284,900	DM 19,511,425	4,877,856
Italy	L. 886,328,326,000	L 4,431,641,630	7,136,299
FRANCE	F. 11,811,346,577	F 59,056,733	12,052,395
			<u>3,056,640,152</u>
			<u>395,640,152</u>

Analyse a posteriori du modèle financier dans lequel 0,5% des budgets de la défense seraient reversés à la recherche sur le cancer (analyse préparée par A.G.B. Sutherland, chef de l'Administration et des Finances du CIRC, fin des années 1960, début des années 1970).

la délégation française accepte néanmoins de poursuivre les discussions à partir du document de travail américain proposant ce budget.

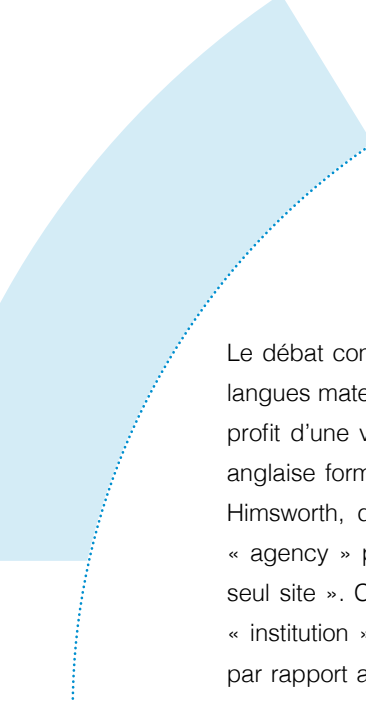
Ces deux réunions à Paris aboutissent à une proposition présentée à l'Assemblée mondiale de la Santé par Eugène Aujaleu au nom des gouvernements des Etats-Unis, de la France, de l'Italie, de la République fédérale d'Allemagne et du Royaume-Uni. Le 19 juin 1964, l'Assemblée mondiale de la Santé vote une résolution autorisant le Directeur général de l'OMS à « entreprendre des discussions avec les pays intéressés en vue de la création et du fonctionnement d'un Centre mondial de Recherche sur le Cancer ». L'accord n'est pas encore conclu, mais les jeux sont faits.

Lieux d'implantation, noms et dollars

Aussitôt après l'Assemblée mondiale de la Santé, une réunion a lieu au ministère des Affaires étrangères à Paris, le 27 juillet 1964. En dépit du changement de mode de financement, la France reste déterminée à voir le projet aboutir. Lors de cette réunion sont mentionnés pour la première fois des lieux éventuels d'implantation du nouveau centre. Parmi les villes françaises ayant présenté leur candidature, deux sont retenues : Vaucresson, en banlieue parisienne à proximité de l'hôpital Raymond Poincaré de Garches, et Lyon, « en raison de sa proximité avec Genève, siège de l'OMS. » La municipalité de Lyon est prête à mettre à disposition du nouveau centre un immeuble entier dans le quartier des Brotteaux, comme solution temporaire, et propose même un vaste bureau dans l'une des ailes de l'Hôtel de Ville disponible « sous 48 heures ». Les réunions préparatoires du 29 septembre au 2 octobre 1964 se déroulent à Paris, mais l'année suivante, elles ont lieu à Lyon, signe peut-être que l'ancienne capitale des Gaules (Lugdunum) va devenir le siège de la nouvelle organisation.

Lors de la réunion intergouvernementale qui se déroule à Lyon du 16 au 18 février 1965, la question du budget donne lieu à un long débat. Le groupe des participants, présidé par Eugène Aujaleu, tente de parvenir à un équilibre entre les cinq pays, avec une contribution annuelle maximum de 150 000 dollars chacun, tout en reconnaissant que la somme totale de 750 000 dollars serait un début bien modeste. En fait, ils craignent que les experts scientifiques chargés de définir plus tard les fonctions du futur centre ne jugent cette somme trop dérisoire pour prendre la peine de discuter d'un programme d'activités !

Harold Himsworth, délégué du Royaume-Uni, va alors faire une proposition pour sortir de l'impasse : inviter 10 pays supplémentaires à rejoindre la nouvelle organisation, en faisant valoir qu'avec 15 pays, le budget annuel total avoisinerait les 2 millions de dollars. Candau propose d'adopter cette somme comme budget de départ pour permettre l'élaboration du programme scientifique. Cette solution étant retenue, se pose alors la question de savoir s'il faut rechercher la participation de pays supplémentaires avant la prochaine Assemblée mondiale de la Santé, en mai. Sans vouloir paraître exclusifs, les participants soulignent qu'il est difficile pour un pays de prendre une telle décision dans un si court délai. Il est intéressant de noter que les Pays-Bas, présents à la réunion, vont délibérer sur leur participation pendant cinq mois et finiront par rejoindre les Etats participants du CIRC deux ans plus tard.



Le débat concernant le nom de la nouvelle organisation se poursuit également avec des intervenants de langues maternelles différentes. L'appellation « Centre mondial de Recherche sur le Cancer » disparaît au profit d'une version française comportant désormais les termes de « centre international », la traduction anglaise formulée par le Directeur général de l'OMS d'origine brésilienne étant : « international centre ». Himsworth, délégué du Royaume-Uni, propose « international agency » dans la mesure où le terme « agency » possède un sens plus large, tandis que le terme « centre » implique des « activités en un seul site ». Ce concept va dans le sens des remarques d'Antoine Lacassagne qui préférait parler d'une « institution » internationale plutôt que d'un « institut » international, terme français lui aussi trop limitatif par rapport au souhait d'une collaboration élargie. Au final, les termes choisis, « agency » (en anglais) et « centre » (en français), introduisent tous deux la notion de travaux réalisés non pas sur un seul site, mais en plusieurs endroits. Cette nuance ne signifie pas pour autant que la nouvelle organisation n'a pas besoin d'un siège et d'un personnel permanent ; elle vise uniquement à insister sur le niveau attendu de participation des chercheurs de toutes nationalités aux travaux du CIRC. Ainsi, les Etats participants ne devront pas seulement apporter une contribution financière, ils devront aussi participer aux recherches scientifiques grâce aux collaborations de leurs chercheurs avec le Centre. Dès le 19 février 1965, Eugène Aujaleu envoie des invitations pour la première réunion du Conseil scientifique, dans lesquelles il désigne le CIRC sous son appellation définitive, à la fois en français et en anglais.

Il convient de noter que le nom du président des Etats-Unis, John F. Kennedy, qui venait d'être assassiné, ne sera finalement pas associé à celui du CIRC, comme l'avaient proposé Pierre Massé, cosignataire de la lettre d'Emmanuel d'Astier au Général de Gaulle, et Haddow dans sa lettre au Président Johnson, fin 1963. Il semble que cette proposition n'ait pas été examinée plus avant.

Domaines d'activité

L'étape suivante consiste à définir les activités permanentes du nouveau centre. Les discussions qui ont lieu à Lyon du 30 mars au 6 avril 1965 s'appuient sur toute une série de documents de travail issus de précédentes réunions à Genève concernant : un centre d'information en matière de recherche sur le cancer (réunion du groupe de travail du 3 au 5 février 1965), les moyens d'études épidémiologiques (14 au 16 décembre 1964), les moyens d'études anatomopathologiques (14 au 18 décembre 1964) et la formation des chercheurs (cette dernière réunion n'ayant pas eu lieu, elle est remplacée par un document partiellement rédigé par Albert Tuyns, qui deviendra plus tard l'un des premiers chercheurs du CIRC).

Le comité scientifique consultatif constitué de 12 experts en cancérologie de différentes nationalités se réunit du 30 mars au 2 avril 1965, pour préciser ce que pourrait apporter le CIRC en matière de collaboration internationale et insister sur l'importance de la formation. L'épidémiologie est identifiée comme la principale sphère d'activité du CIRC, notamment les études relatives à l'incidence des cancers et à leurs profils. Notons ici la participation au sous-groupe sur l'épidémiologie de Sir Richard Doll, John Higginson et Daniel Schwartz, directeur de la première unité française d'épidémiologie à l'Institut Gustave Roussy.

Ce comité consultatif va souligner la nécessité pour les épidémiologistes de ne pas travailler en vase clos et insister sur l'importance de la pathologie dans le cadre des études épidémiologiques. Il va également examiner des domaines qui ne font pas partie aujourd'hui du champ d'activités du CIRC, en particulier l'oncologie comparative entre animaux sauvages, domestiques et de rente, le CIRC ayant un rôle à jouer dans le choix d'animaux de laboratoire bien caractérisés et d'autres outils destinés aux études expérimentales. Le budget de 2 millions de dollars donné à titre indicatif est considéré comme un minimum pour permettre au nouveau centre d'avoir un impact à l'échelle mondiale. Du fait des contraintes budgétaires, le comité scientifique consultatif décide de renoncer à certains domaines, en écartant notamment la possibilité d'un centre mondial d'information sur la recherche en cancérologie.

Cette réunion scientifique est immédiatement suivie d'une réunion des représentants des gouvernements, qui se tient du 3 au 6 avril 1965. Sont également présents le président du comité consultatif scientifique, Otto Mühlbock des Pays-Bas et le rapporteur du comité, Richard Doll. Les participants approuvent la priorité accordée à l'épidémiologie et aux activités de formation. En revanche, la quasi absence de ressources consacrées à l'information sur la recherche en cancérologie ne fait pas l'unanimité. Les participants rappellent que les recherches menées par le nouveau centre ne doivent pas faire double emploi avec celles réalisées dans les instituts nationaux. En revanche, le CIRC pourrait apporter une aide financière aux projets menés par les instituts nationaux, ce qui se traduit aujourd'hui par les Accords de Recherche collaborative qu'il établit avec des centres collaborateurs du monde entier.

Résolution WHA18.44 de l'Assemblée mondiale de la Santé du 20 mai 1965, officialisant la création du Centre international de Recherche sur le Cancer.

WHA18.44 Establishment of an International Agency for Research on Cancer

The Eighteenth World Health Assembly,

Cognizant of Article 18 of the Constitution which provides, *inter alia*, that one of the functions of the Health Assembly shall be to establish such other institutions as it may consider desirable, with a view to promoting and carrying on research;

Considering that the Governments of the Federal Republic of Germany, France, Italy, the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, and the United States of America have agreed to sponsor the creation and to participate in the functioning of an International Agency for Research on Cancer¹ in accordance with the provisions of its Statute;

Considering that many governments have expressed their interest in the creation of such an Agency; and
Considering resolution WHA17.49 of the Seventeenth World Health Assembly,

DECIDES to establish an International Agency for Research on Cancer which shall carry on its functions in accordance with the provisions of its Statute (annexed).

Handb. Res., 7th ed., 1.7.6; 1.11

Twelfth plenary meeting, 20 May 1965 (Committee on Programme and Budget, sixth report)

En ce qui concerne le budget, la France continue de plaider pour une augmentation des contributions, en s'appuyant sur les vues du comité scientifique consultatif. Elle propose d'abord 400 000 dollars par pays, puis 200 000 dollars dans l'espoir d'obtenir un consensus. Au final, c'est un montant de 150 000 dollars pour chacun des cinq pays présents qui sera retenu, avec l'espoir que d'autres pays viendront les rejoindre. Un premier budget sur 5 ans est ainsi établi. Par la suite, le Centre adoptera un budget biennal. Eugène Aujaleu déclarera « faire confiance au Centre pour obtenir des fonds plus importants que ceux votés lors de cette réunion, de sorte que les espoirs soulevés par sa création ne virent pas au désenchantement. » Il est en effet prévu que ce budget « de base » soit complété par d'autres ressources allouées à des projets spécifiques.

Eugène Aujaleu fait aussi valoir le fait que le versement de contributions financières à part égale par les Etats participants évite le risque de voir la politique du Centre dictée par les pays qui donnent le plus. Ce modèle ayant été retenu, le barème des contributions des Etats participants appliqué depuis 50 ans comporte en effet des écarts relativement minimes. Il convient de préciser que la France, fidèle à l'idée originale, a été le seul pays à prélever sa contribution initiale sur son budget de la défense.

La création du Centre international de Recherche sur le cancer par l'Assemblée mondiale de la Santé, en mai 1965, constitue le point d'orgue de cette extraordinaire épopée partie d'une simple lettre.

Membres du premier Conseil de Direction du CIRC réunis à Lyon, les 23 et 24 septembre 1965.





L'Union soviétique ne faisait pas partie des fondateurs du CIRC, mais elle fut parmi les premiers à les rejoindre. Higginson nous confia ses souvenirs sur la façon dont Nikolai Blokhin persuada Nikita Khrouchtchev d'appuyer l'adhésion de l'Union soviétique au Centre. – David Zaridze, ancien chercheur du CIRC

NAISSANCE DU CIRC – MAI 1965

Le 20 mai 1965, l'Assemblée mondiale de la Santé adopte la résolution WHA18.44 autorisant la création d'un centre pour la coopération internationale dans le domaine de la santé sous l'Article 18(k) de la Constitution de l'OMS. On peut considérer cette date comme la date anniversaire du CIRC, mais ce n'est que le 20 septembre 1965 que l'OMS annonce que le

Centre a officiellement débuté ses activités le 15 septembre 1965, après confirmation par les cinq Etats participants (Etats-Unis, France, Italie, République fédérale d'Allemagne et Royaume-Uni) de leur engagement à observer et à appliquer les dispositions du statut du Centre attaché à la Résolution de l'Assemblée mondiale de la Santé. Le CIRC commence à prendre forme.

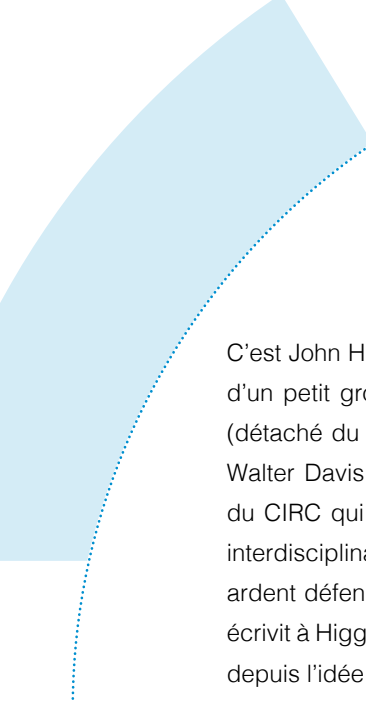
La première réunion du Conseil de Direction a lieu les 23 et 24 septembre 1965, sous la présidence d'Eugène Aujaleu, avec l'Italien Giovanni Canaperia à la vice-présidence. L'union soviétique est représentée car, comme les Pays-Bas, elle a suivi de très près la phase préparatoire. Lors de cette réunion, elle devient l'un des Etats participants avec l'Australie. Désormais, sept pays sont engagés dans le développement du CIRC. En 1966, Israël entre dans le cercle des Etats participants, peut-être sous l'impulsion d'Isaac Berenblum de l'Institut Weizmann qui participe aux réunions de planification scientifique. Peu de temps après, en avril 1967, c'est au tour des Pays-Bas. Ce groupe d'Etats participants va gouverner le CIRC jusqu'à la fin des années 1960. Lorsque le Centre s'installe dans ses propres locaux, en 1972, le nombre d'Etats participants est passé à 10 avec deux nouveaux membres, la Belgique et le Japon, tandis qu'Israël s'est retiré en 1971. Le budget annuel atteint alors 2,4 millions de dollars, un petit peu plus que le minimum prévu sept ans auparavant.

Le Conseil scientifique se réunit pour la première fois le 25 septembre 1965. Cette réunion rassemble un nombre impressionnant de sommités mondiales dans le domaine du cancer, avec notamment Richard Doll, Abraham Lilienfeld, Nikolai Blokhin et George Klein, ainsi qu'Isaac Berenblum, preuve de l'importance accordée à cette nouvelle organisation internationale (voir « Le premier Conseil scientifique du CIRC »). La question du choix du Directeur est abordée. Richard Doll pressenti à ce poste décline la proposition.

LE PREMIER CONSEIL SCIENTIFIQUE DU CIRC

Membres du premier Conseil scientifique du CIRC, le 25 septembre 1965 :

- I. Berenblum (Israël)
- N.N. Blokhin (Union soviétique)
- P. Bucalossi (Italie)
- W.R.S. Doll (Royaume-Uni)
- H. Hamperl (République fédérale d'Allemagne)
- B. Kellner (Hongrie)
- G. Klein (Suède)
- A.M. Lilienfeld (Etats-Unis)
- G. Mathé (France)
- D. Metcalf (Australie)
- O. Mühlbock (Pays-Bas)
- P.N. Wahi (Inde)



C'est John Higginson qui prend les fonctions de Directeur, le 1er juillet 1966. Il commence par s'entourer d'un petit groupe de scientifiques, parmi lesquels figurent Calum Muir, Albert Tuyns, Gregory O'Connor (détaché du *National Cancer Institute* des Etats-Unis), Guy de Thé, Lorenzo Tomatis, Pavel Bogovski et Walter Davis (du *Chester Beatty Research Institute*). Higginson va fixer un grand nombre des priorités du CIRC qui restent encore d'actualité aujourd'hui, avec notamment la mise en œuvre d'une approche interdisciplinaire pour étudier les causes et la prévention du cancer. Richard Doll restera pour sa part un ardent défenseur du CIRC. Ne pouvant assister à l'inauguration du nouveau bâtiment à Lyon, en 1972, il écrit à Higginson : « Je le regrette beaucoup, compte tenu des liens étroits que j'entretiens avec le Centre depuis l'idée même de sa conception. »

Le Statut du CIRC, qui accompagne la Résolution WHA18.44, commence ainsi : « Le but du Centre international de Recherche sur le Cancer est de promouvoir la collaboration internationale en matière de recherche sur le cancer. » Le Statut définit également la structure de gouvernance, avec un Conseil de Direction et un Conseil scientifique. Le Conseil de Direction, composé d'un représentant de chacun des Etats participants ainsi que du Directeur général de l'OMS, établit les programmes et le budget du Centre. Il choisit également le Directeur du CIRC, la plus haute autorité exécutive, responsable devant le Conseil de Direction, mais pas devant le Directeur général de l'OMS. Enfin, il décide des Etats Membres de l'OMS qui peuvent être admis en qualité d'Etats participants du CIRC. En effet, le CIRC est un centre autonome au sein de l'OMS, ouvert à tout Etat Membre de l'OMS désireux d'apporter sa contribution à la fois financière et scientifique ; raison pour laquelle on parle d'Etats participants du CIRC et non d'Etats Membres.

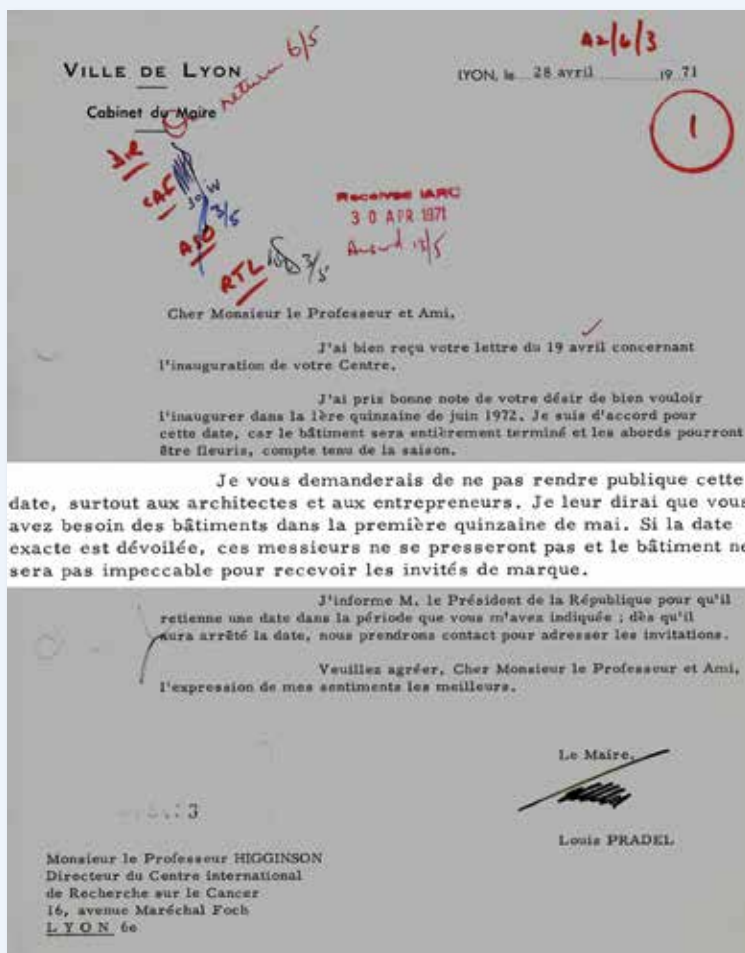
Ceux qui ont établi la structure du CIRC ont fait preuve d'une grande habileté en réussissant à obtenir le juste équilibre entre une complète intégration au sein de l'OMS et une totale indépendance. Ils ont été inspirés en retenant ce qu'il y avait de mieux dans chacune des deux formules. Ainsi, tout en étant autonome, le CIRC fait partie de l'OMS et par conséquent de la grande famille des Nations Unies. Cette position lui permet de bénéficier d'une individualité marquée et de se forger sa propre réputation en qualité de leader mondial de la recherche sur le cancer, tout en renforçant le prestige de l'OMS.

Son indépendance a permis au CIRC de lancer des études sur des sujets difficiles, parfois politiquement dérangeants, et de présenter des faits scientifiques qui ont servi de base à l'élaboration de politiques en matière de santé. L'absence d'ingérence dans ses travaux témoigne de l'adhésion des Etats participants aux principes sur lesquels fut fondé le Centre, il y a 50 ans – principes que les membres du Secrétariat et des organes directeurs ont la responsabilité de faire respecter.

UN PORT D'ATTACHE

Où le CIRC allait-il s'installer ? La France était tout naturellement le pays hôte de cette nouvelle organisation internationale et à ce jour, le CIRC demeure – avec l'UNESCO – l'une des deux seules organisations des Nations Unies à avoir son siège en France. Lyon fut officiellement confirmée ville d'accueil du CIRC au journal officiel de l'Assemblée nationale, lors du premier Conseil de Direction de septembre 1965. Dans son

Lettre du maire de Lyon, le 28 avril 1971, au Directeur du CIRC, lui conseillant de ne pas révéler la date exacte de l'ouverture du nouveau bâtiment, afin de s'assurer que les entreprises de construction livreront les locaux à temps.



discours d'inauguration du nouveau bâtiment, en 1972, le Président Georges Pompidou fera référence à la forte tradition médicale de Lyon et à la proximité de Genève et du siège de l'OMS pour justifier ce choix. Eugène Aujaleu notera également que la séparation géographique avec le siège de l'OMS constitue l'un des éléments assurant l'autonomie du CIRC.

Le maire de Lyon de l'époque, Louis Pradel, a lui aussi fortement milité en faveur de l'implantation du CIRC dans sa ville. Ce Lyonnais dans l'âme était passionnément investi dans cette ville qu'il a administrée de 1957 jusqu'à son décès d'un cancer en 1976. Un hôpital lyonnais porte son nom, tandis que le principal hôpital public porte celui de son prédécesseur, Edouard Herriot, témoignage supplémentaire de l'importance qu'attache Lyon depuis toujours à la recherche de l'excellence dans les domaines de la médecine et des sciences. Louis Pradel était aussi un homme pragmatique qui comprenait la nature humaine. Sa lettre au Directeur du CIRC, anticipant l'inauguration du nouveau bâtiment du CIRC, en est un parfait exemple.

George Klein, membre du premier Conseil scientifique de 1965, a participé aux réunions préparatoires de la création du CIRC. Il se souvient : « Le maire de Lyon a passé beaucoup de temps avec nous. De toute évidence, il tenait à ce que le nouveau centre s'installe dans sa ville. Impressionnés par Lyon, nous avons appuyé sa candidature. Par la suite, au vue des efforts considérables déployés par la ville pour accueillir le Centre – surtout, l'édification du nouveau bâtiment – nous avons eu le sentiment d'avoir fait le bon choix. »



Locaux du 16 avenue Maréchal Foch mis à disposition du CIRC par la ville de Lyon à partir de 1967.

Jusqu'en mai 1967, le CIRC est hébergé dans les locaux de l'OMS à Genève. Le 14 mars 1967, date de la signature de l'accord de siège conclu entre l'OMS et la France, est une date clé dans l'histoire du Centre qui installe enfin son siège à Lyon. Le maire met temporairement à sa disposition des locaux au 16 avenue Maréchal Foch, avec des bureaux supplémentaires pour l'unité de biostatistiques en centre-ville. « L'inauguration » officielle du CIRC est fixée au 22 mai 1967. Comme promis, le Centre a également accès à certaines des plus belles salles de l'hôtel de ville, bâtiment magnifique datant du milieu du 17^{ème} siècle.

A ce stade, des pourparlers sont déjà en cours pour la construction de locaux dédiés au CIRC. La maquette du nouveau bâtiment est présentée au Président Pompidou, lors de sa visite à Lyon, le 24 mars 1968. Entre-temps, la communauté médicale et scientifique locale se montre d'un grand soutien : l'INSERM (Institut national de la Santé et de la Recherche médicale) et l'Institut Mérieux mettent des laboratoires à disposition ; le CIRC loue des locaux au Centre Léon Bérard avec l'aide de Roger Sohier et de Marcel Dargent, directeur de ce centre régional anticancéreux réputé. Des préfabriqués sont également érigés sur le site du futur bâtiment afin d'abriter des laboratoires, quelques bureaux et une animalerie. Ces bâtiments « temporaires » de deux étages vont finalement subsister plus de 20 ans. A la fin des années 1980, ils hébergeaient encore une petite colonie de lapins pour la production d'anticorps, et accueillait les cours d'anglais et de français – dispensés très souvent en même temps !

Au début des années 1970, la nouvelle tour du CIRC ne passe pas inaperçue avec ses quatorze étages dominant les bâtiments alentour. Elle a été conçue par les architectes Pierre Bourdeix et Paul Guillot désignés par la ville de Lyon, tandis que Roland Mendelssohn, architecte en chef de l'Inserm à Paris, fait office de conseiller auprès du CIRC. Aujourd'hui, en dépit du vieillissement de sa structure, le bâtiment reste toujours aussi impressionnant : par temps clair, dans un ciel bleu sans nuage, ses piliers en béton et ses façades bleues attirent l'œil vers son sommet, tandis que son allure massive et carrée donne une impression de solidité et de fiabilité. Dans le hall d'entrée se dresse une sculpture en acajou massif de Pierre Mathieu, représentant le « triomphe de la vie sur les éléments destructeurs de l'environnement » – œuvre symbolisant les travaux du CIRC et de ses nombreux partenaires dans le monde. Compte tenu des origines du Centre, on notera pour l'anecdote qu'il siège au 150 cours Albert Thomas, ce dernier ayant été ministre français des Munitions pendant la Première Guerre mondiale, avant de devenir plus tard le premier directeur du Bureau international du Travail.



Le 23 mars 1969, le premier ministre français, Maurice Couve de Murville, pose la première pierre du bâtiment du CIRC.

Le 23 mars 1969, le premier ministre français, Maurice Couve de Murville, pose la première pierre de la tour du CIRC, qui sera inaugurée trois ans plus tard, le 9 mai 1972, par le Président Pompidou accompagné de son épouse et pas moins de cinq ministres. Lors de l'inauguration, John Gray, le président du Conseil de Direction, déclare que le travail du Centre « doit être planifié sans se soucier des frontières politiques et nationales ».

Pompidou parle de la nécessité d'éradiquer les peurs et les mythes gravitant autour de l'image du cancer, et

conclut son discours par : « Messieurs, puisse la solidarité humaine trouver dans votre travail un vaste champ d'application et de succès. » A cette occasion, le CIRC reçoit également des messages de soutien de la part de chefs d'Etat, notamment du Président américain Richard Nixon qui a signé le *National Cancer Act* l'année précédant la fameuse déclaration de « guerre contre le cancer », ainsi que du premier ministre britannique, Edward Heath, europhile convaincu qui vient de faire entrer son pays dans le Marché commun européen.



Discours du Président Pompidou lors de l'inauguration du nouveau bâtiment du CIRC, en mai 1972. Derrière lui, le maire de Lyon, Louis Pradel.



10 Downing Street
Whitehall

I PLEDGE THE STRONG AND CONTINUING SUPPORT OF MY COUNTRY TO ITS
IMPORTANT WORK AND WE ARE GRATEFUL TO THE GOVERNMENT OF FRANCE FOR
MAKING IT POSSIBLE FOR THE STAFF TO HAVE EXCELLENT PHYSICAL
FACILITIES IN WHICH TO CONDUCT THEIR URGENTLY NEEDED STUDIES PARA
SINCERELY PARA RICHARD NIXON PARA ROGERS

COL NIXON ROGERS

De nombreuses personnalités adressèrent des lettres de félicitations au CIRC à l'occasion de l'inauguration de son siège à Lyon. Pour exemple, les lettres du Président des Etats-Unis, Richard Nixon, et du premier ministre britannique, Edward Heath.

I congratulate the International Agency for Research on Cancer on the occasion of the inauguration of the new Headquarters Building so generously provided by the French Government and the City of Lyon. Her Majesty's Government, in common with the governments of the other participating states, places the greatest importance on the fight against cancer and is eager to explore all opportunities for increasing international co-operation in this field. I am confident that the new facilities inaugurated today by President Pompidou will enable the Agency to continue and expand to the best advantage its contribution to cancer research.

8 June 1972

LE CANCER : UNE PREOCCUPATION CROISSANTE

Au fil des ans, avec le développement des activités du CIRC, certains étages de la tour initialement vacants sont investis. Le Centre s'étend également avec des bâtiments et des installations supplémentaires. Ainsi, en 1988, le riche homme d'affaires japonais et philanthrope, Ryoichi Sasakawa, fait une importante donation qui permet la construction de salles de conférences, dont la principale est baptisée du nom de son Altesse impériale la Princesse Kikuko Takamatsu, célèbre et respectée pour ses activités philanthropiques dans le domaine de la recherche sur le cancer.

En 1994, un bâtiment est érigé spécialement pour héberger les activités de l'importante étude de cohorte sur la nutrition et le cancer (cohorte EPIC pour *European Prospective Investigation into Cancer* ; voir le chapitre « Nutrition, métabolisme et cancer »). Il est aménagé pour accueillir des conteneurs d'azote liquide dans lesquels seront stockées plusieurs millions de paillettes contenant des échantillons biologiques. En 2000, un autre édifice important vient s'ajouter à l'ensemble immobilier du CIRC, le bâtiment Latarjet, en hommage à Raymond Latarjet (voir « Nos amis français – Raymond Latarjet »). Sa façade, conçue par Christian Drevet pendant le mandat de Directeur de Paul Kleihues, rappelle les gels de séquençage d'ADN, symbole d'une époque où cette technologie était à la pointe de la recherche sur le cancer.

La structure intrinsèque de la tour construite au début des années 1970 commence à poser problème au début des années 1990, lors de la détection de taux inacceptables d'amiante, une substance cancérigène. Le bâtiment sera fermé pendant plusieurs mois, le temps d'une coûteuse opération de désamiantage par des équipes spécialisées, tandis que le personnel du CIRC est dispersé dans des bureaux et des laboratoires en plusieurs endroits de la ville, ce qui n'est pas sans rappeler l'esprit de la fin des années 1960. En effet, cette « crise » a été une fois de plus l'occasion pour la communauté locale de Lyon de prouver sa solidarité à l'égard du Centre et de sa mission.

Comme l'indiquent les premières phrases du statut du CIRC, la collaboration est au cœur de sa vision. Raison pour laquelle, dès le tout début de son activité, il crée plusieurs Centres régionaux. Conçus sur le modèle des bureaux régionaux de l'OMS, ces centres symbolisent la vision selon laquelle le CIRC ne doit pas se limiter à un seul emplacement (voir « La diaspora du CIRC »). Il établit ainsi des bureaux à Nairobi (Kenya), à Singapour, à Kingston (Jamaïque), et à Téhéran (Iran). Allen Linsell, responsable du bureau du Kenya, coordonne les premiers travaux sur le cancer du foie (voir le chapitre « Cancérigènes dans l'environnement humain »). Quant au bureau iranien, il a été créé en raison de l'intérêt porté aux taux élevés

“

Dans les années 1990, il nous fallut évacuer le bâtiment à cause de la présence d'amiante, qui avait été reconnue cancérigène. Nous avons déménagé dans différents bâtiments dispersés à travers toute la ville. Ce fut une opération importante dont je me souviens fort bien. – Keiji Saita, ancien Directeur de l'Administration et des Finances au CIRC



Ryoichi Sasakawa (au centre) lors de l'inauguration du Princess Takamatsu Hall en 1988, avec le Directeur du CIRC, Lorenzo Tomatis (à droite).

NOS AMIS FRANÇAIS – RAYMOND LATARJET

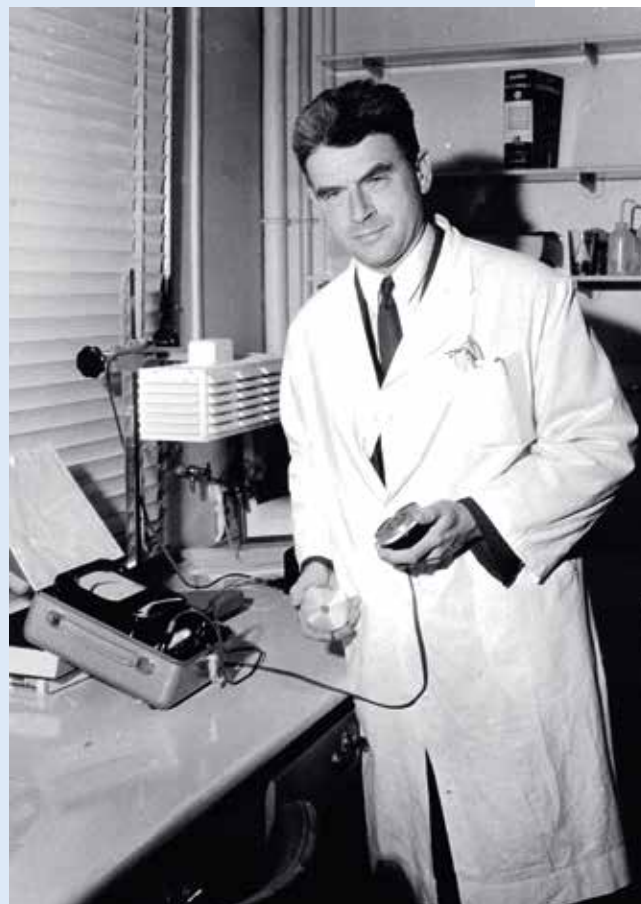
Né à Lyon en 1911, Raymond Latarjet était extrêmement fier d'être lyonnais et fut une figure majeure de la recherche sur le cancer en France, pendant toute la seconde moitié du 20^{ème} siècle. Il était issu d'une famille de chirurgiens et son père était professeur de médecine. Curieusement, ses premières recherches, en 1935, portent sur les fluctuations de la couche d'ozone dans l'atmosphère et l'effet des rayons ultra-violetes sur les organismes vivants. Il poursuit son doctorat sur les effets des rayonnements ultra-violetes et c'est sans doute ce qui lui vaut d'être invité par Antoine Lacassagne à venir travailler avec lui à l'Institut du Radium à Paris, en 1941, où il commence à s'intéresser au cancer.

À la fin de la Seconde Guerre mondiale, il part quelque temps aux États-Unis, travailler à Cold Spring Harbor avec Salvador Luria sur les mutations radio-induites chez les virus. Ils développent les célèbres courbes dites « Luria-Latarjet ». En 1954, il est nommé directeur de la Section Biologie de l'Institut du Radium-Fondation Curie, prenant ainsi le relais de son mentor, Antoine Lacassagne.

En 1959, Latarjet va exercer une grande influence sur l'avenir de la biologie moléculaire en France, en participant à un groupe consultatif sur la science qui rend compte directement au président français. Son fils, Francis, se souvient l'avoir entendu raconter le déroulement d'une rencontre à Paris avec le Général de Gaulle. Les 12 experts de différents domaines scientifiques disposaient de 5 minutes chacun pour exposer leur argumentaire. Après avoir écouté chaque présentation, le Général de Gaulle expliqua l'attrait que certaines de ces grandes idées qu'il saisissait parfaitement – explorer l'espace ou les profondeurs des océans – pouvaient exercer sur un homme politique dans sa position. Puis il déclara qu'en dépit de tout ce qu'il venait d'entendre, au fond de lui : « Je me demande si cette mystérieuse biologie moléculaire, à laquelle je ne comprends rien et que je ne comprendrai jamais, ... ne pourrait pas devenir le fondement d'une nouvelle médecine dont nous n'avons pas idée aujourd'hui, mais qui sera la médecine du 21^{ème} siècle. » La biologie moléculaire fut choisie comme priorité numéro un par le groupe consultatif.

Raymond Latarjet n'était pas seulement un chercheur et un clinicien exceptionnel, c'était aussi un homme aux passions multiples. Alpiniste respecté, il prit part à l'exploration de l'arctique. Il fut également champion universitaire de ski. Il était très cultivé en littérature comme en musique ; son épouse enseignait la musique au conservatoire de Paris. C'était aussi un écrivain, apprécié en cette qualité.

Latarjet a été président du Conseil scientifique du CIRC en 1972, l'année même où il a été élu membre de l'Académie française des sciences dans la Section Biologie cellulaire et moléculaire. Le bâtiment Latarjet, conçu par l'architecte Christian Drevet, rappelle ses racines lyonnaises et son soutien sans réserve au CIRC dès sa création.



Raymond Latarjet dans son laboratoire à l'Institut du Radium à Paris.



Façade du bâtiment Latarjet.

de cancer de l'œsophage dans la région du littoral caspien (voir le chapitre « Nutrition, métabolisme et cancer »). Enfin, chaque centre participe à l'implantation de registres du cancer chargés de recueillir les données permettant de décrire les profils locaux de la maladie.

En mai, 1980, le Conseil de Direction décide la fermeture de ces centres éloignés, difficiles à entretenir. Toutefois, le CIRC garde un bureau en Gambie, hébergé par le *United Kingdom Medical Research Council* depuis le milieu des années 1980, dans le cadre de l'Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie (voir le chapitre « Virus et vaccins »). Récemment rénové, ce bureau a conduit, parallèlement au projet principal, des études qui ont permis la mise en place d'un des rares registres du cancer en Afrique sub-saharienne. Enfin, le concept de centres régionaux a été repensé avec l'implantation récente de Pôles régionaux du CIRC pour l'enregistrement du cancer, dans le cadre de l'Initiative mondiale pour le développement des registres du cancer (GICR pour *Global Initiative for Cancer Registry Development*) (voir le chapitre « Registres du cancer : une initiative mondiale »).

Ramou Njie, chef du projet de l'Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie (Gambia Hepatitis Intervention Study : GHIS), Tumani Corrah, directeur du Medical Research Council (MRC) en Gambie, et Christopher Wild, Directeur du CIRC, lors de l'inauguration des bureaux réaménagés sur le campus du MRC à Fajara, Gambie, en 2012.





A mon arrivée au CIRC, la première chose qui me frappa, ce fut l'enthousiasme et l'esprit pionnier qui y régnaient. Ces gens aux profils « d'explorateurs » allaient sur le terrain et voyageaient dans le monde entier, en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud. Il y avait ce côté pionnier, mais aussi un côté multiculturel, avec des Russes, des Italiens, des Japonais, etc., possédant chacun une formation différente.

– Gilbert Lenoir, ancien chercheur du CIRC

FAIRE LA DIFFERENCE

Il est exceptionnel qu'en moins d'une décennie, le CIRC soit devenu un centre internationalement reconnu pour ses recherches. En 1976, il a déjà réalisé, entre autres, des études sur le lymphome de Burkitt, le cancer de l'œsophage et le cancer du foie ; il est soutenu par 10 Etats participants et dispose d'un budget de 4,2 millions de dollars. Attirés par cette nouvelle entreprise, des chercheurs expérimentés viennent gonfler ses équipes, avec 150 personnes originaires de pays du monde entier, travaillant ensemble à Lyon. Le CIRC

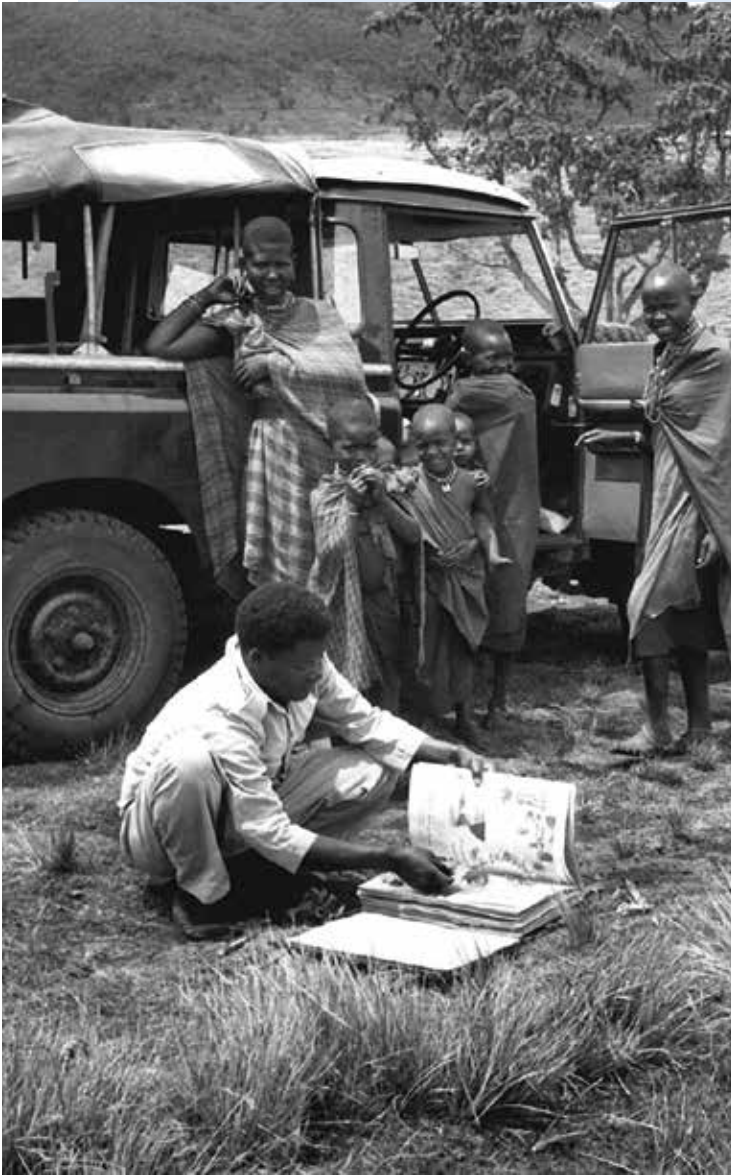
dispose alors d'une bonne visibilité internationale grâce à ses Centres régionaux. Enfin, il a installé des laboratoires à Lyon pour étudier les mécanismes de la cancérogenèse et il a créé son célèbre Programme des Monographies pour évaluer les données concernant des agents présumés cancérogènes chez l'homme. Au cours de cette première décennie, son Programme des Bourses a attribué plus de 150 Bourses d'Etudes à de jeunes chercheurs et 200 Bourses de Voyage à des chercheurs confirmés.

Un tel développement est certainement dû au dynamisme de tous ceux qui sont venus à Lyon pour que cette vision du CIRC devienne réalité. Il tient aussi à l'origine même de cette vision : la conviction qu'en agissant ensemble, par-delà les frontières, et en se consacrant à améliorer la condition humaine, les chercheurs peuvent accomplir de grandes choses.

LA DIASPORA DU CIRC

La collaboration, catalyseur des efforts de recherche internationaux, est depuis toujours au cœur de la stratégie du CIRC. Dès le début, il a implanté des Centres régionaux là où les profils de cancer présentaient un intérêt particulier et où il était possible de recueillir des données sur l'incidence et les éventuels facteurs de risque de la maladie. Cette approche visait à développer des programmes à long terme dans des zones exigeant une forte implication des chercheurs locaux tant au plan scientifique que pour la mise en place d'infrastructures. Ces Centres régionaux étaient également considérés comme des sites où les boursiers postdoctoraux du CIRC pouvaient réaliser certaines de leurs recherches. Le montant de l'aide financière accordée par le CIRC à chaque bureau était modeste, de l'ordre de 5000 dollars par an, et la direction était locale.

Le Centre régional de Nairobi, au Kenya, fut l'un des premiers à être opérationnel, dès 1967. Son choix était en partie motivé par l'observation de taux élevés de cancer du foie en Afrique sub-saharienne, juste après



Une des premières études du CIRC, organisée depuis son Centre régional de Nairobi, portait sur les aflatoxines et le cancer du foie au Kenya.

le centre pendant plusieurs années, avant de venir s'installer à Lyon. En 1975, Ambrose Wasunna le remplace à la tête du centre qui continue encore aujourd'hui à bénéficier de l'aide financière du CIRC pour le maintien du bureau et des activités de recherche.

la découverte, au début des années 1960, des aflatoxines considérées comme les plus puissants hépatocancérogènes naturellement présents dans l'environnement. Le Centre régional de Nairobi a réalisé une grande partie des dosages d'aflatoxines dans l'alimentation, au Kenya et dans d'autres pays comme la Côte d'Ivoire, l'Afrique du Sud, le Swaziland et même en-dehors d'Afrique. Il a également conduit des études sur le virus d'Epstein-Barr et le lymphome de Burkitt, en collaboration avec Guy de Thé, qui avait rejoint l'équipe scientifique du CIRC à Lyon. Enfin, il a apporté son appui à plusieurs registres du cancer dans toute la région.

Le Centre régional de Nairobi était représenté en la personne d'Allen Linsell, qui travaillera sans relâche à le développer au plan stratégique, mais aussi dans ses moindres détails. Pour l'anecdote, il promit à John Higginson que le montant de la facture pour l'aménagement des locaux « ne dépasserait 400 £ ». Linsell a en effet supervisé la construction des bâtiments de cet avant-poste du CIRC, inauguré en 1969 par Higginson, avant même que le siège du CIRC n'ait été édifié à Lyon.

Frank Peers et Gregory O'Connor viennent travailler avec Linsell sur le rôle des aflatoxines dans le cancer du foie dont l'étude débute tout juste, avec notamment des enquêtes épidémiologiques conduites au Swaziland qui concernent également l'infection par le virus de l'hépatite B. Le Centre régional de Nairobi va aussi participer aux premières expériences sur le modèle animal du babouin. Linsell dirigera le



Nouveau bâtiment du Centre régional du CIRC à Nairobi, inauguré en juin 1969.



Ambrose Wasunna prit la direction du Centre régional du CIRC à Nairobi en 1975, après le départ d'Allen Linsell pour Lyon.

Le CIRC avait également choisi d'installer un Centre régional à Singapour – le premier en théorie, puisqu'il fut approuvé fin 1966 et officialisé par l'Université de Singapour pour être inauguré en janvier 1967. Comme Linsell à Nairobi, Calum Muir fut un personnage clé de son développement. Pathologiste à l'Université de Singapour, il voulait mettre en place un registre du cancer. Le pays ne disposait pas d'un tel registre, mais le potentiel était évident, du fait de sa diversité ethnique, avec d'importantes populations de Malais, de Chinois et d'Indiens présentant différents taux d'incidence de cancer. Plus tard, Muir viendra lui aussi à Lyon gonfler les rangs des chercheurs qui ont façonné le CIRC.

Si le Centre régional de Singapour a pu voir le jour, c'est aussi grâce à l'engagement de Kanagaratnam Shanmugaratnam du département de pathologie, qui dirigera le centre pendant de nombreuses années. Les travaux se concentrent sur les cancers du rhinopharynx et du foie (notamment le cholangiosarcome) et la mise en place d'un registre du cancer opérationnel au 1^{er} janvier 1968. Les possibilités offertes par le réseau des centres régionaux du CIRC deviennent évidentes quand Linsell s'associe au Centre régional de Singapour pour ses travaux sur le cancer du foie.

Le Centre régional du CIRC à Kingston, en Jamaïque, est le troisième à être installé, fin 1967, grâce à un accord avec l'Université des Antilles, sous la direction de Gerrit Bras, professeur de pathologie. Ce centre va jouer un rôle important dans la mise en place des registres du cancer à Porto Rico, à Aruba, aux Bermudes et en Guyane, ainsi qu'à Curaçao, où l'incidence du cancer de l'œsophage est aussi élevée chez les femmes que chez les hommes.

Le Centre régional du CIRC à Téhéran sera établi un peu plus tard, en 1970, avec un premier accord officiel signé pour son ouverture en 1971. Là, le principal intérêt tient à l'incidence extrêmement élevée, en particulier chez les femmes, du cancer de l'œsophage dans la région du littoral caspien. Les études concernent la consommation d'opium, entre autres facteurs de risque.

L'accord officiel signé avec l'Institut de recherche en santé publique de l'Université de Téhéran comportait des collaborations avec la *Babol Research Station*. Cet accord sera maintenu après la révolution islamique au milieu des années 1970, mais les conditions de travail deviennent difficiles. E. Mahboubi va diriger le Centre régional de Téhéran jusqu'au terme de l'accord officiel, en 1980. Ces dernières années, le CIRC a repris des études dans la région, sans être encore parvenu à des conclusions claires concernant les raisons des taux d'incidence particulièrement élevés de cancer de l'œsophage observés dans ce pays (voir le chapitre « Nutrition, métabolisme et cancer »).

En 1980, après examen de leur fonctionnement, les organes directeurs du CIRC décident de fermer les Centres régionaux. Higginson les en informe et les remercie pour leur travail et leur collaboration pendant toutes ces années. Dès lors, les collaborations s'orientent vers des projets plutôt que des programmes, dans le cadre d'accords de recherche collaborative. La collaboration avec Singapour s'est poursuivie sur ce principe.





1965 A 2015 :
LE CIRC,
UNE INSTITUTION
UNIQUE POUR UN
MONDE EN MUTATION

1965 A 2015 : LE CIRC, UNE INSTITUTION UNIQUE POUR UN MONDE EN MUTATION

Il faut faire le pari que les avancées du bien se cumulent mais que les interruptions du mal ne font pas système. – Paul Ricoeur

UN MONDE EN MUTATION

Le monde dans lequel le CIRC voit le jour, en 1965, présente sans doute un contexte favorable à son développement : un cadre politique et social réceptif, une vision optimiste des capacités de la médecine à lutter efficacement contre la maladie, et l'idée que le cancer n'est pas inéluctablement associé au vieillissement et qu'il peut être vaincu. Un flash-back dans les années 1960 permettra d'illustrer chacun de ces trois aspects.

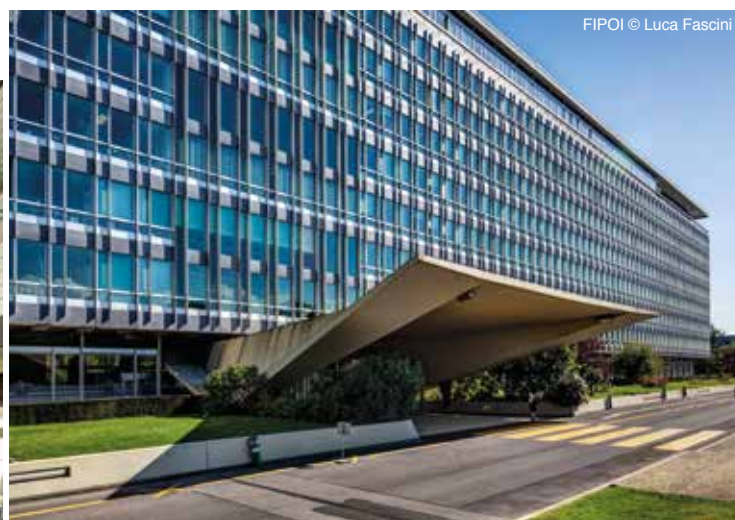
Le monde des années 1960

Au 20^{ème} siècle, l'Europe a été l'origine et le théâtre de deux guerres, des « guerres mondiales » qui, pour la première fois dans l'histoire, se sont rapidement étendues à d'autres pays et d'autres continents. Des contacts et des échanges entre les populations – paisibles ou violents – avaient déjà eu lieu à l'échelle mondiale, dès le début du 16^{ème} siècle, et s'étaient intensifiés avec l'expansion des colonies européennes sur les autres continents. A ces échanges séculaires, les deux guerres mondiales ont ajouté une expérience commune et tragique, d'où éclot une situation radicalement nouvelle à la fin de la Seconde Guerre mondiale, en 1945. Tout d'abord émerge la conscience d'une imbrication mondiale de tous les destins individuels. Puis, de cette communauté d'expériences, naît un mouvement en faveur de la reconnaissance des droits universels, les mêmes pour tous, qui entraînera la fin de l'ère coloniale ; progressivement, les colonies, encore nombreuses dans les années 1940, vont faire place à de nouveaux pays autonomes. Enfin, les grands travaux de reconstruction stimulent la croissance économique, et le produit intérieur brut augmente de près de 5% par an dans les pays développés.

Cette période de l'après-Seconde Guerre mondiale a duré une trentaine d'années (les Trente Glorieuses) jusqu'au milieu des années 1970, et restera comme l'âge d'or de la croissance, de l'ouverture de nouvelles opportunités, et de l'amélioration du niveau de vie de tous. La croissance économique n'aurait pas pu, à elle seule, donner de tels résultats si elle n'avait pas été accompagnée – voire même guidée – par une vision et un esprit de solidarité largement partagés, forgés par l'expérience et les leçons douloureuses de la guerre. Cette vision a joué un rôle moteur au niveau national et, sur le plan international, elle a permis à plusieurs reprises de surmonter les différences politiques et idéologiques, souvent profondes. L'Organisation des Nations Unies a été créée en 1945, immédiatement après la guerre, et son agence spécialisée pour la santé, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), a vu le jour en 1948.

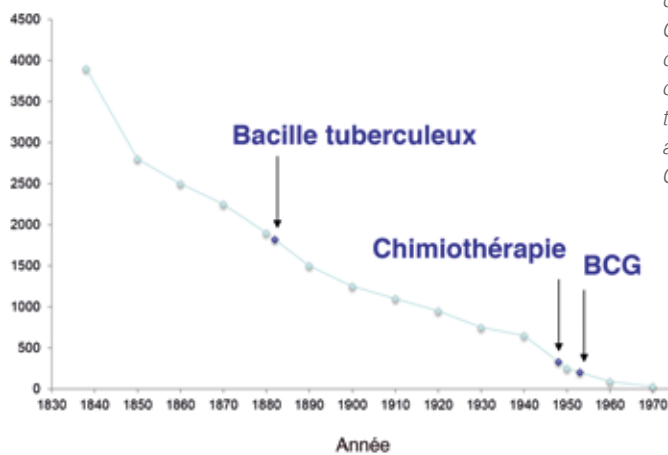
L'Europe s'est engagée sur la voie d'un nouveau mode de coopération, avec pour principal objectif d'éviter de nouveaux conflits armés. Cette approche, qui a débuté en 1951 par un traité entre six pays, impliquait le transfert des pouvoirs à une entité supranationale et a conduit en plusieurs étapes à l'Union européenne telle qu'elle existe aujourd'hui avec ses 28 Etats Membres. Fondées sur la croissance et solidarité, les réglementations nationales ont non seulement favorisé l'expansion de la recherche scientifique, mais aussi stimulé son développement au plan international. Le CERN (Centre européen pour la Recherche nucléaire) a été établi en 1954, à Genève. C'est aujourd'hui l'établissement de référence au niveau mondial pour les essais et la recherche sur les particules élémentaires. Aux 12 Etats fondateurs du CERN se sont joints neuf Etats supplémentaires et plusieurs Etats associés, ainsi que des Etats observateurs dont les Etats-Unis et le Japon. Créée en 1964, EMBO (*European Molecular Biology Organization*) rassemble des chercheurs en sciences de la vie. Depuis 1969, son programme et ses activités reçoivent le soutien des gouvernements de ses 27 Etats Membres (essentiellement des pays de l'Union européenne plus quelques pays voisins), par l'intermédiaire de la Conférence européenne de biologie moléculaire (EMBC pour *European Molecular Biology Conference*). Le laboratoire européen de biologie moléculaire (EMBL, pour *European Molecular Biology Laboratory*) a été fondé en 1974 dans le même esprit ; laboratoire indépendant, il est à ce jour financé par 21 Etats Membres et fonctionne sur cinq sites, dont le laboratoire central d'Heidelberg.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a été créée le 7 avril 1948. Son siège a été accueilli au Palais des Nations de Genève jusqu'en 1966, date de l'inauguration du nouveau bâtiment de l'OMS conçu par l'architecte suisse Jean Tschumi. En 2014, un concours international a été lancé pour construire un nouveau bâtiment et agrandir celui existant.

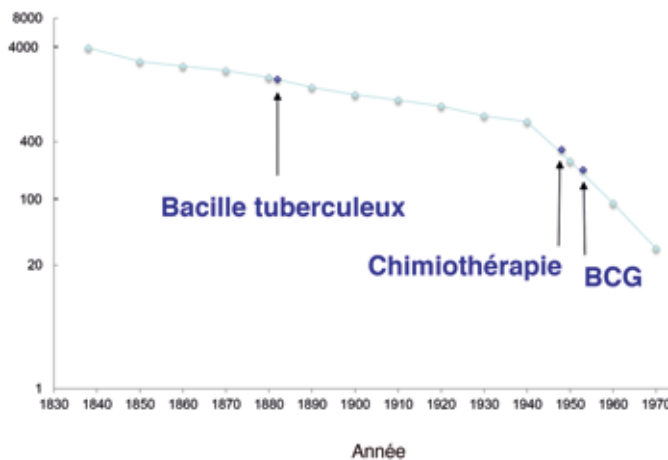


La santé et la médecine dans les années 1960

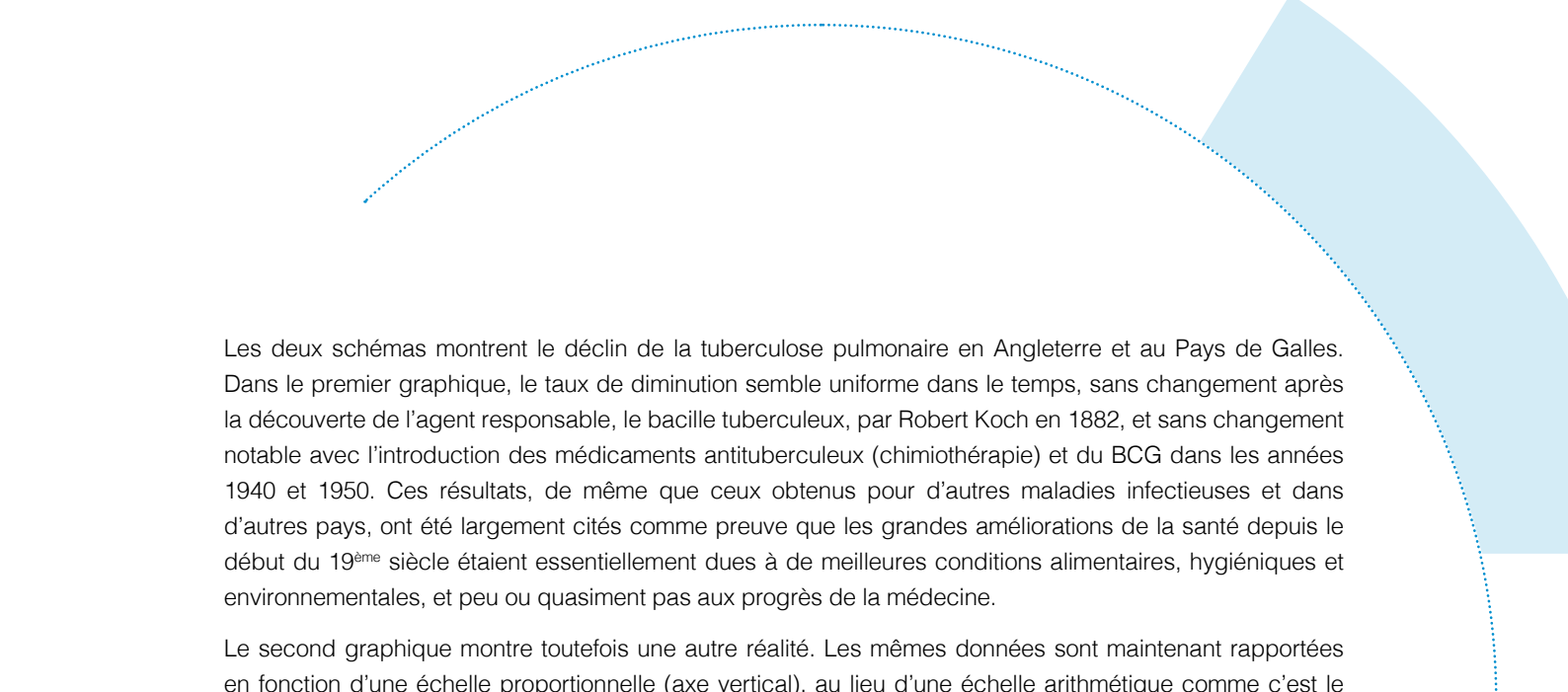
Les conditions sanitaires se sont remarquablement améliorées entre le début du 20^{ème} siècle et les années 1960. Par exemple, en 1910, l'espérance moyenne de vie à la naissance était encore basse, même dans les pays les plus développés économiquement : seulement 47,3 ans aux Etats-Unis et 47,5 ans en France. En 1965, ces chiffres étaient passés respectivement à 70,3 et 71,0 ans. Cette augmentation de plus de 20 ans est d'autant plus remarquable qu'elle s'est produite durant une période marquée par le décès massif de jeunes gens durant les deux guerres mondiales. L'amélioration de la santé n'était pas uniquement due à de meilleures conditions d'alimentation, d'hygiène et de travail, mais aussi au fait que la médecine « décollait » et que pour la première fois, elle commençait à être efficace à grande échelle.



Diminution des taux de tuberculose pulmonaire (estimés d'après le nombre de décès par million d'habitants et par an) en Angleterre et au Pays de Galles, avec les mêmes données rapportées de deux façons différentes. Les dates essentielles correspondent à la découverte du bacille de la tuberculose et à l'introduction des médicaments antituberculeux (chimiothérapie) et du vaccin Calmette-Guérin (BCG).



Graphique du haut : ©The Nuffield Trust. Reproduction autorisée.



Les deux schémas montrent le déclin de la tuberculose pulmonaire en Angleterre et au Pays de Galles. Dans le premier graphique, le taux de diminution semble uniforme dans le temps, sans changement après la découverte de l'agent responsable, le bacille tuberculeux, par Robert Koch en 1882, et sans changement notable avec l'introduction des médicaments antituberculeux (chimiothérapie) et du BCG dans les années 1940 et 1950. Ces résultats, de même que ceux obtenus pour d'autres maladies infectieuses et dans d'autres pays, ont été largement cités comme preuve que les grandes améliorations de la santé depuis le début du 19^{ème} siècle étaient essentiellement dues à de meilleures conditions alimentaires, hygiéniques et environnementales, et peu ou quasiment pas aux progrès de la médecine.

Le second graphique montre toutefois une autre réalité. Les mêmes données sont maintenant rapportées en fonction d'une échelle proportionnelle (axe vertical), au lieu d'une échelle arithmétique comme c'est le cas dans le premier graphique. Cette représentation donne une meilleure vision des changements parce qu'en réalité, les variations sont le plus souvent proportionnelles à la quantité présente à un moment donné, et non d'un montant constant. On constate ainsi que la découverte de la bactérie de la tuberculose n'a pas affecté le déclin de la mortalité, mais que l'introduction de la chimiothérapie a produit une cassure. En effet, la mortalité a décliné beaucoup plus rapidement après 1945. Cela montre clairement que si, avant la Seconde Guerre mondiale, l'amélioration de la santé était probablement liée à de meilleures conditions alimentaires, hygiéniques et environnementales, les avancées de la médecine ont ensuite joué un rôle majeur.

Les médecins qui pratiquaient dans les années 1960 et avaient fait leurs études dans les années 1930 ont vécu une véritable révolution médicale. En 1930, ils ne disposaient que de quelques médicaments efficaces et raisonnablement sûrs : quelques vaccins, l'aspirine et la digitaline. Les chirurgiens avaient plus de moyens, mais à l'exception de quelques opérations, notamment pour réduire les fractures, les résultats à court et à long terme restaient incertains. Dans les années 1960, de nouvelles classes de médicaments ont été découvertes et mises à la disposition des cliniciens. C'est le cas des sulfamides, première classe de médicaments antibactériens, introduits au milieu des années 1930 ; les antibiotiques ont suivi au cours de la Seconde Guerre mondiale. La cortisone et ses dérivés sont utilisés depuis 1948, et l'on dispose de diurétiques et de psychotropes sûrs et efficaces depuis le début des années 1950. Les méthodes diagnostiques ont elles aussi connu une expansion remarquable, notamment grâce au développement de la biochimie clinique, de l'histochimie pour l'examen microscopique des échantillons de tissus, et des tests de physiologie fonctionnelle adaptés à la clinique. Ces progrès ont fondamentalement modifié la perception générale de ce que la médecine pouvait réellement apporter. En particulier, le point de vue des universitaires a totalement changé : alors qu'initialement poser un diagnostic correct représentait le summum de la compétence et de la performance professionnelles (tandis qu'on laissait la maladie suivre son cours naturel), désormais, c'est la guérison ou la maîtrise de la maladie qui permettent d'évaluer le succès professionnel.


Les progrès survenus dans la compréhension des structures et des fonctions biologiques sont encore plus impressionnants et fondamentaux. Dans les années 1930, des isotopes produits artificiellement permettent de marquer les molécules biologiques et de suivre leur comportement à l'intérieur de l'organisme. Le titre du livre de Rudolf Schoenheimer publié en 1942, *L'état dynamique des constituants du corps*, décrit très précisément le concept issu des études ayant recours à des molécules marquées, selon lequel les organismes vivants sont des systèmes ouverts et stables, mais qui se renouvellent sans cesse et échangent constamment des composants avec l'environnement immédiat. Les marqueurs radioactifs ont révolutionné



L'ADN accueille les visiteurs dans le hall d'entrée de la tour du CIRC. Cette sculpture représentant l'ADN, de l'artiste français Pierre Mathieu, est un don de la Fondation Mérieux. Selon l'inscription qui figure au pied de la sculpture, elle « exprime la poésie fondamentale de la structure naturelle de l'ADN ».

l'étude du métabolisme et autres fonctions physiologiques, en permettant l'étude de processus normaux ou pathologiques dans des conditions *in vivo* non perturbées.

Au début des années 1950, nos connaissances sur la composition chimique des acides nucléiques, en particulier de l'ADN, se sont considérablement améliorées. Grâce aux découvertes fondamentales d'Oswald Avery, Colin MacLeod, et Maclyn McCarty dans les bactéries, on sait que l'ADN contient l'information héréditaire, spécifique à chaque espèce vivante, transmise des parents à la descendance. Corroborant cette hypothèse, Erwin Chargaff et ses collaborateurs de l'Université Columbia découvrent que la proportion des molécules composant l'ADN, bases puriques azotées (adénine et guanine) et bases pyrimidiques (thymine



et cytosine), varie entre les différents organismes. Plus important encore, ils montrent qu'indépendamment de la composition en bases spécifique à l'espèce, il y a toujours un rapport 1-sur-1 pour l'adénine sur la thymine et pour la guanine sur la cytosine, ce qui indique l'appariement régulier d'une base purique à une base pyrimidique.

Toujours dans les années 1950, la physicienne Rosalind Franklin de l'Université de Cambridge avait examiné les molécules d'ADN aux rayons X pour étudier leur configuration spatiale. Des images obtenues (profils de diffraction), elle déduit que « les résultats suggèrent une structure en hélice (qui doit être enroulée de façon très compacte) contenant probablement 2, 3 ou 4 chaînes d'acides nucléiques coaxiales par unité hélicoïdale ». Au printemps 1953, James D. Watson et Francis Crick comprennent que, pour satisfaire la régularité de l'appariement des bases, il doit s'agir d'une longue structure hélicoïdale, composée non pas d'un seul brin, mais de deux brins appariés. Ils publient un article de deux pages dans la revue *Nature* de l'époque, dans lequel ils proposent pour l'ADN une structure correspondant rigoureusement à ses caractéristiques physiques et chimiques : le modèle de la double hélice qui va rapidement devenir célèbre et qui a résisté à l'épreuve du temps. C'est une révolution pour la biologie, et plus particulièrement pour la génétique. Il est maintenant possible d'étudier la façon dont l'information héréditaire, transmise des parents à la descendance, est codée sous forme d'unités génétiques distinctes (gènes) au sein de la structure maintenant bien identifiée de l'ADN, composant essentiel des chromosomes humains. Le déchiffrement du code et sa traduction en instructions qui contrôlent la physiologie humaine représentent désormais un vaste domaine de recherche qui va se développer dans les années 1960.

Parallèlement, les connaissances sur la structure de l'ADN ont ouvert de nouvelles voies permettant de comprendre la façon dont l'environnement peut affecter les gènes, en produisant non seulement des altérations transitoires, réparables, mais aussi, et surtout, des mutations stables et héréditaires. Les expériences d'Hermann Muller sur les caractères héréditaires, comme la couleur des yeux chez la mouche du vinaigre, avaient déjà montré dans les années 1920 la capacité des rayons X à produire des mutations génétiques. L'effet mutagène de plusieurs produits chimiques, comme le gaz moutarde, a été démontré dans les années 1940 et les années 1950, en particulier grâce aux travaux de Charlotte Auerbach, John Michael Robson et Eric Boyland. Dans ce contexte et grâce à l'élucidation de la structure de l'ADN, Philip Lawley peut caractériser, vers la fin des années 1950 début des années 1960, la liaison entre des bases particulières de l'ADN et des molécules d'agents cancérigènes connus, comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques, produits de combustion incomplète, détectés par exemple dans la fumée de tabac. On commence à comprendre les liens entre les agents présents dans l'environnement et le cancer : en se fixant aux bases de l'ADN, les agents cancérigènes produisent dans les gènes des mutations capables d'induire ou de permettre la prolifération cellulaire illimitée qui caractérise le cancer.

Associé aux résultats pratiques de la médecine, ce foisonnement de découvertes dans le domaine de la biologie a alimenté un optimisme largement partagé sur les promesses des sciences biomédicales.

Un nouveau regard sur le cancer

La recherche sur le cancer est rapidement venue justifier ces espoirs (voir « Le cancer : des centaines de maladies différentes »). Même si la recherche et les interventions thérapeutiques – essentiellement la chirurgie et la radiothérapie – avaient progressé durant la première moitié du 20^{ème} siècle, la première phrase

LE CANCER : DES CENTAINES DE MALADIES DIFFÉRENTES

Le terme « cancer » décrit un groupe de plusieurs centaines de maladies, touchant différents types de cellules et d'organes, tant chez l'homme que chez les espèces animales. Chaque maladie présente ses propres manifestations cliniques et évolue de façon particulière. Mais toutes présentent un trait commun fondamental : la prolifération non contrôlée de certaines cellules à l'origine du cancer (« cellules souches du cancer »). En l'absence de traitement, cette multiplication incontrôlée, associée à l'invasion d'organes voisins ou éloignés, entraîne la mort à plus ou moins longue échéance, certains cancers se développant rapidement, d'autres lentement.

La prolifération illimitée des cellules implique l'héritabilité d'une commande de la réplication qui se transmet de génération en génération. En réalité, on sait depuis longtemps que des altérations génétiques hérissables sont au cœur des mécanismes de cancérogenèse, et de récentes études ont montré qu'un cancer spécifique contient plusieurs gènes portant des mutations anormales conférant aux cellules tumorales un avantage sélectif de croissance. Ce peut être le résultat de mécanismes contrôlés par des gènes « *drivers* », comme ceux qui contrôlent l'inhibition de la sénescence, la mort cellulaire programmée ou la destruction des cellules par le système immunitaire, et qui devraient normalement les empêcher de se reproduire. Ce dérèglement peut également provenir d'une instabilité génomique, qui favorise l'émergence de cellules capables de survivre et de se répliquer dans différents compartiments (microenvironnements) de l'organisme. C'est la raison pour laquelle le cancer tue : la grande majorité des patients qui décèdent présentent de multiples colonies de cellules cancéreuses (métastases) dans des organes distants du site d'origine, par exemple des cellules cancéreuses de la prostate dans le cerveau, les poumons, ou les os. Sauf si elles sont très localisées, ces colonies sont généralement difficiles ou impossibles à atteindre et à éliminer par chirurgie ou radiothérapie, et leur variabilité génétique augmente la probabilité de résistance de certaines d'entre elles à la chimiothérapie. Ainsi, le processus de développement est très semblable pour tous les cancers, mais les caractéristiques biologiques, les manifestations cliniques, l'évolution, et les possibilités de traitement sont très différentes d'un cancer à l'autre.

Par ailleurs, le cancer a toujours existé chez l'homme (et les animaux) ; la première mention remonte à environ 3000 ans avant JC, dans un papyrus égyptien décrivant des cancers du sein. Deux facteurs ont énormément contribué à l'augmentation des taux d'incidence de cancer dans les populations contemporaines : l'amélioration des capacités diagnostiques permettant de les reconnaître et de les différencier des autres maladies, et le vieillissement progressif de la population.

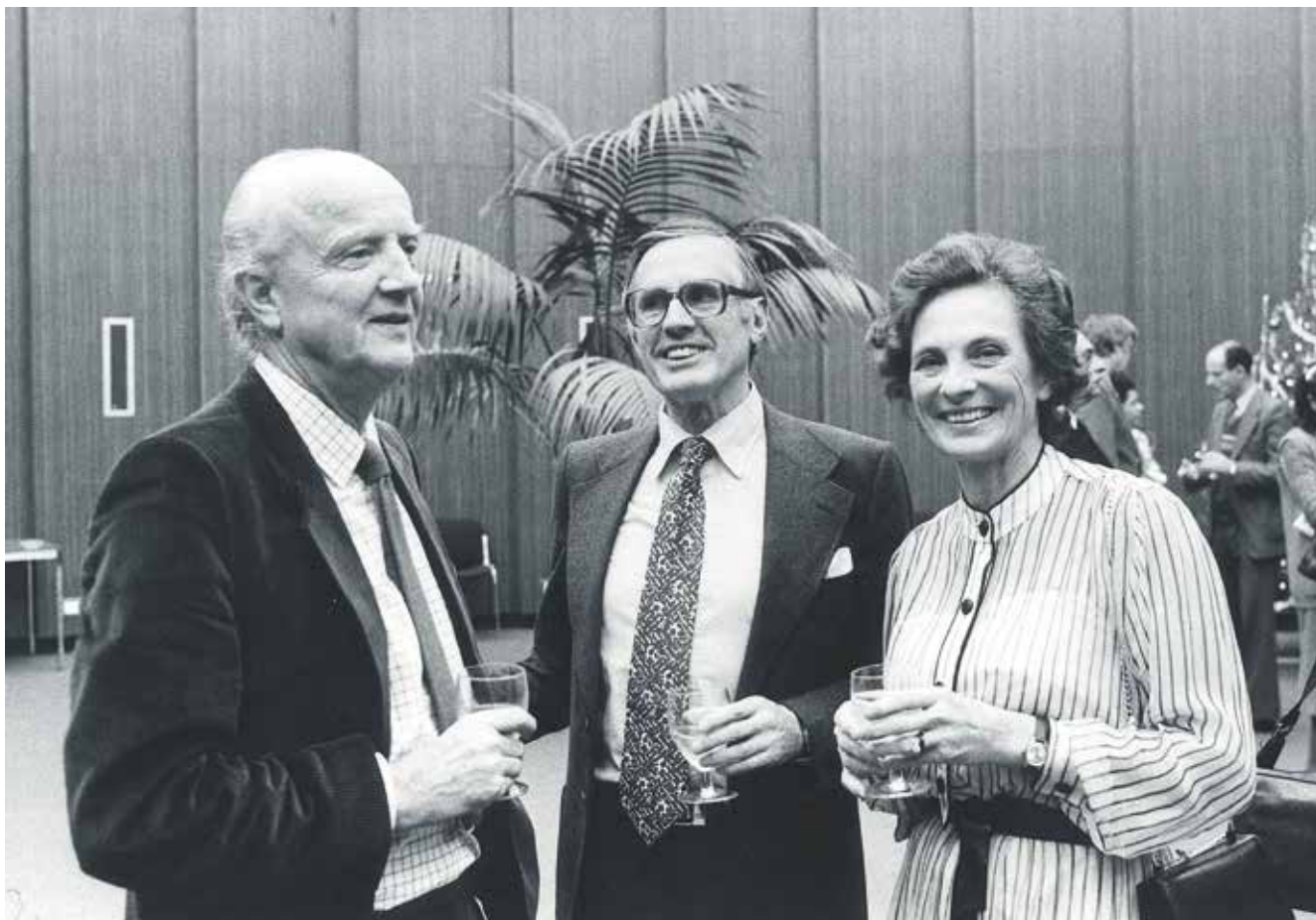
Les tumeurs des tissus épithéliaux, comme celles du poumon, du côlon ou du sein, représentent plus des quatre cinquièmes de tous les cancers et leur fréquence augmente rapidement avec l'âge. Du fait de son ubiquité, le cancer représentait déjà un problème majeur de santé publique à l'échelle nationale et internationale au début des années 1960, quand la proposition d'un centre international dédié à catalyser la recherche sur le cancer fut formulée.

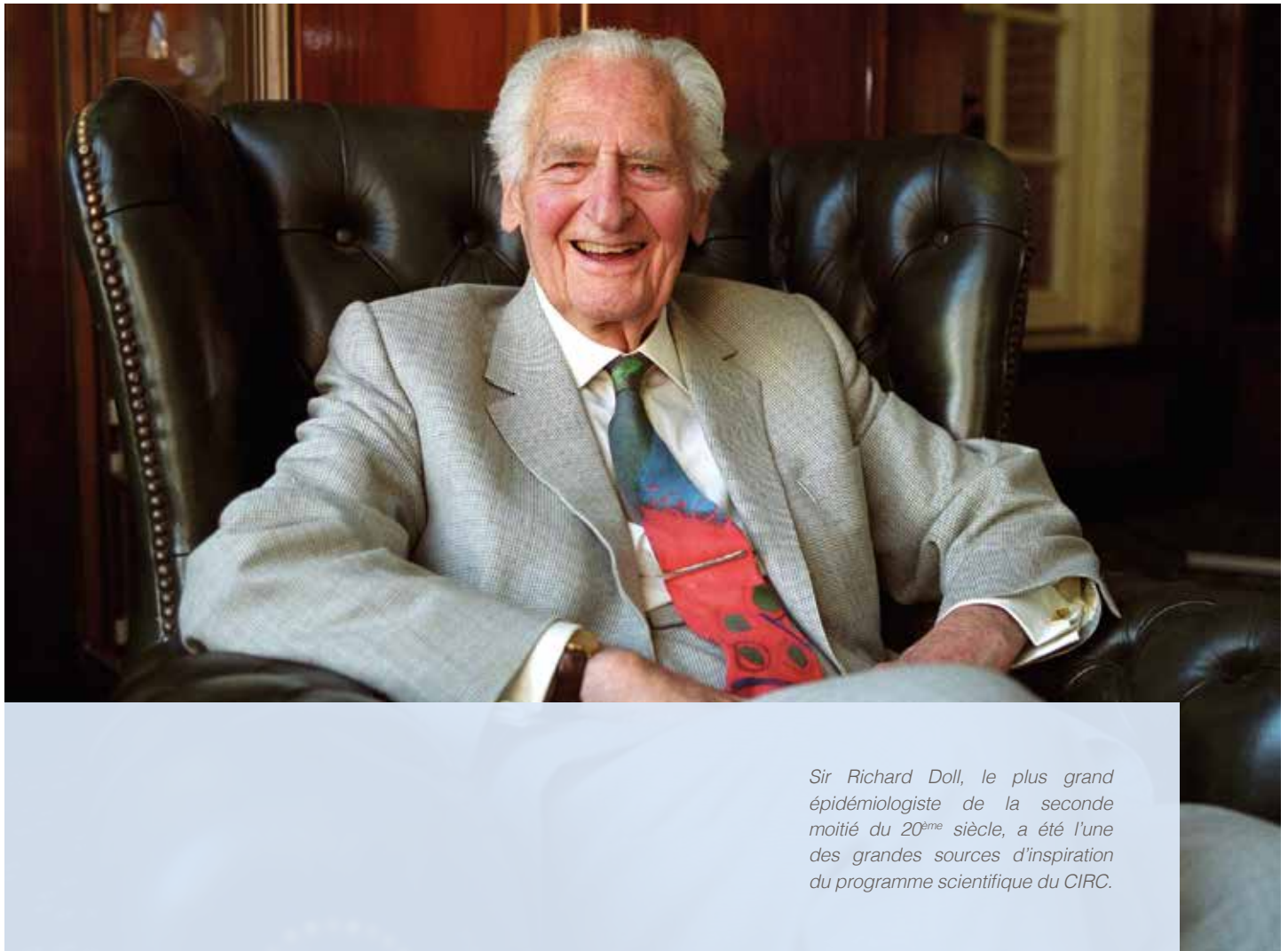
d'un papier publié en 1956 soulignait la dure réalité du cancer : « La manifestation la plus évidente du cancer, c'est qu'il tue. » Des essais thérapeutiques avec des médicaments synthétisés dans les années 1940 avaient déjà permis de contrôler la prolifération des cellules cancéreuses dans des cas de lymphome et de leucémie de l'enfant. Ces rémissions transitoires de la maladie vont motiver le développement d'études rigoureuses d'efficacité chez les humains. Des essais cliniques randomisés se mettent en place pour tester de nouvelles molécules et différents protocoles combinant plusieurs médicaments, à l'initiative de différentes institutions comme le *National Cancer Institute* [Institut national du Cancer] des Etats-Unis en 1954–1955 et le *Medical Research Council* [Conseil de la Recherche médicale] du Royaume-Uni en 1957. L'idée bien établie qu'il

n'est pas possible de traiter le cancer avec des médicaments s'estompe, et dix ans plus tard, le concept selon lequel il n'est pas possible de prévenir les cancers disparaît à son tour. Le livre de Sir Richard Doll publié en 1967, *Prevention of Cancer: Pointers from Epidemiology* exprime très bien ce changement de vue, et l'étaye par des arguments scientifiques irréfutables (voir « Prévenir le cancer »).

L'un des éléments les plus frappants et qui ouvre de nouvelles perspectives, tient aux variations géographiques des taux d'incidence de différents cancers, mises en évidence par les statistiques de la mortalité par cancer ou plus directement, par le nombre de nouveaux cas de cancer enregistrés.

John Higginson, premier Directeur du CIRC (de 1966 à 1981), est photographié ici lors d'une réception du Jour de l'An avec son épouse Nan et avec Anton Geser (à gauche). Anton Geser est l'épidémiologiste qui a mené, avec Guy de Thé, les études du CIRC sur le lymphome de Burkitt en Ouganda et en Tanzanie (voir le chapitre « Virus et vaccins »).





Sir Richard Doll, le plus grand épidémiologiste de la seconde moitié du 20^{ème} siècle, a été l'une des grandes sources d'inspiration du programme scientifique du CIRC.

PREVENIR LE CANCER

Le texte suivant est extrait de l'introduction du livre de Sir Richard Doll : *Prevention of Cancer: Pointers from Epidemiology* [Prévention du Cancer : Orientations fournies par l'Epidémiologie].

« Lorsque, il y a une quinzaine d'années [autour de 1950], un professeur de chirurgie m'avait dit que ce n'était pas seulement une perte de temps, mais que c'était presque immoral d'essayer de prévenir le cancer, il pensait que le cancer faisait partie du processus normal de vieillissement. Tenter d'interférer avec ce processus était, au mieux, voué à l'échec. Au pire, c'était une sorte de crime de lèse-majesté comme celui dont Prométhée s'était rendu coupable, et qui pourrait conduire au même châtime. Ce point de vue n'était pas partagé – tout au moins je l'espère ; mais il représentait, poussée à l'extrême, une attitude fataliste. On savait si peu de choses sur la nature des cellules malignes et sur les mécanismes qui régulent normalement la croissance tissulaire que la prévention du cancer, considérée comme possible en théorie, ne semblait pas un objectif réaliste. Les études médicales et les espérances du public étaient, de ce fait, axées sur les moyens d'améliorer le traitement et le diagnostic à un stade précoce, quand le traitement a plus de chances d'être efficace ».

« Depuis, la situation a radicalement changé. De nouveaux cancérogènes chimiques ont été découverts, dont certains, naturellement présents dans l'environnement humain, peuvent causer expérimentalement des cancers dans des organes qui semblaient jusqu'ici résistants au cancer. On sait maintenant, par exemple, que les nitrosamines, administrées oralement, peuvent entraîner l'apparition de cancers de l'œsophage, de

l'estomac ou du gros intestin. Dans les aliments stockés à la chaleur et à l'humidité, des levures comme *Aspergillus flavus* produisent des métabolites capables d'induire eux aussi, à doses infimes, des cancers du foie et de l'estomac ... Et par-dessus tout, avec la découverte du potentiel cancérigène de certains virus dans un grand nombre d'espèces animales, il est difficile de nier qu'ils peuvent également être à l'origine de certains types de cancer chez l'homme ».

« Parallèlement, les études épidémiologiques ont montré que l'incidence du cancer chez l'homme dépend beaucoup plus de ses conditions de vie qu'on ne l'imaginait. De nouveaux exemples viennent régulièrement confirmer les exemples classiques de cancers professionnels liés à l'exposition massive à un facteur de risque particulier, ou associés à des habitudes bizarres comme celle de fumer le cigare par le bout incandescent. Dans certains cas, on a même pu montrer qu'il était possible de réduire l'incidence du cancer en changeant de méthode de travail ou en changeant d'habitude. On sait maintenant que les variations d'incidence sont la règle plutôt que l'exception. Aucun cancer, même d'incidence modérée, ne survient de façon universelle et jamais dans les mêmes proportions. Il n'est pas rare d'observer des variations d'un facteur multiplicatif de 10 à 20, voire plus pour certains types de cancer. On a même pu parfois détecter des épidémies de cancer de même ampleur que les épidémies de maladies infectieuses, si ce n'est que la période d'incubation peut durer une trentaine d'années ».

« Ces observations ont entraîné un changement d'attitude, et on commence à considérer la prévention du cancer comme une alternative possible au traitement. Ceci dit, on ignore encore presque tout des mécanismes cellulaires du cancer et tant qu'on ne les aura pas élucidés, les moyens de prévention risquent d'être rébarbatifs et inefficaces. Du fait de considérations éthiques et de l'échelle de temps de la maladie, il est impossible d'obtenir des preuves expérimentales chez l'homme ; il faut donc s'appuyer sur l'observation des faits dans la Nature et sur la transposition à l'homme des études expérimentales chez l'animal, pour décider des mesures de prévention à mettre en place ».

Introduction du livre de Richard Doll, *Prevention of Cancer: Pointers from Epidemiology*.
© 1967 publié par The Nuffield Provincial Hospitals Trust, London ; reproduction autorisée.

Comme leur amplitude est souvent très importante, ces variations pourraient être liées à la variabilité elle-même de conditions spécifiques à chaque région. En effet, selon certains rapports de l'époque, le cancer du poumon est 40 fois plus fréquent dans certaines régions du Royaume-Uni qu'en Ouganda, le cancer de l'œsophage 100 fois plus fréquent dans certains districts de la République islamique d'Iran qu'aux Pays-Bas, et le cancer du foie 1000 fois plus fréquent au Mozambique qu'en Suède.

Un pays hypothétique dans lequel on observerait les plus faibles taux d'incidence pour chacun des cancers aurait environ 90% de cancers en moins qu'un pays hypothétique présentant les plus forts taux d'incidence. C'est ainsi qu'a été avancée l'hypothèse tout à fait vraisemblable, selon laquelle la grande majorité des cancers – peut-être même 90% de la totalité – pourrait être due à des conditions extérieures ou à « l'environnement », tel que le définissait John Higginson, premier Directeur du CIRC : « L'environnement, c'est ce qui nous entoure et qui interagit avec nous. L'air que l'on respire, la culture dans laquelle on vit, les pratiques agricoles, les habitudes socio-culturelles, les pressions sociales, les agents physiques et les produits chimiques avec lesquels on est en contact, l'alimentation, etc ... ».

Cette hypothèse est étayée par ce que l'on sait déjà sur plusieurs facteurs étiologiques du cancer, qui tous appartiennent à l'environnement au sens large. Le tableau ci-joint résume les données décrites dans le livre de Richard Doll. Johannes Clemmesen, qui a créé le premier registre national du cancer, au Danemark

Liste des facteurs cancérigènes établie en 1967

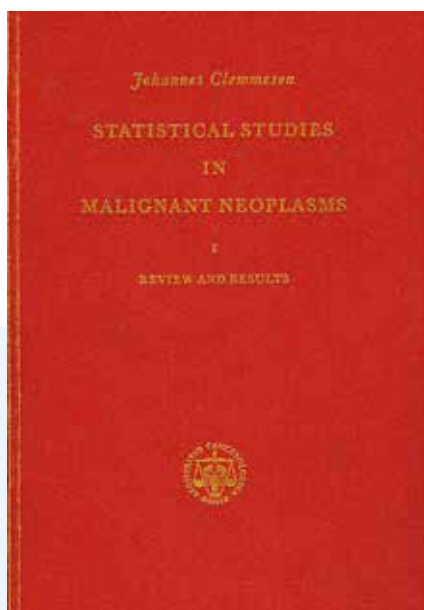
Type	Facteur
Environnement général	Rayonnements ionisants
	Rayonnements ultraviolets
Environnements local et professionnel	Amiante
	Raffinage du nickel
	Fabrication de chromates
	Composés inorganiques de l'arsenic
	Fabrication du gaz moutarde
	Emanations des gaz de houille
	Isopropylène
	Naphtylamines alpha et bêta
	Benzidine
	Xénylamine
	Benzène
	Goudrons et autres produits de combustion du charbon
	Onguents contenant du goudron
Mode de vie personnel	Mastication de tabac, de bétel et de chaux
	Tabagisme
	Consommation d'alcool
Médicaments	Chlornaphazine
Infections	<i>Clonorchis sinensis</i> (douve de Chine)
	Virus induisant le lymphome de Burkitt
Etats prédisposants	Ulcères cutanés tropicaux
	Colite ulcéreuse

en 1942, a analysé et présenté de façon détaillée toutes les études pertinentes disponibles en 1965 à ce sujet, dans un ouvrage magistral, intitulé « *Statistical Studies in the Aetiology of Malignant Neoplasms* ». La recherche épidémiologique seule et combinée aux études expérimentales chez l'animal de laboratoire, permet d'identifier des facteurs étiologiques de cancer dans divers environnements, tandis que l'observation des variations d'incidence de la maladie entre différentes populations fournit des indications précieuses sur l'endroit où il faut rechercher ces facteurs. L'étude de l'environnement et des populations à l'échelle mondiale est apparue comme la meilleure façon d'explorer ces pistes de recherche. Le terrain était favorable à la proposition de la France, de créer une nouvelle agence de recherche sur le cancer (voir le chapitre « Naissance du CIRC »). Cette proposition bénéficiait en effet du climat de confiance accordé à la recherche biomédicale et à la médecine clinique, ainsi que de la volonté des individus et des gouvernements de promouvoir la collaboration scientifique au niveau international en établissant de nouvelles institutions, comme cela s'était déjà produit pour le CERN et l'EMBO.

Arrondir les angles

Les nouveau-nés prennent souvent beaucoup de place, et le CIRC n'a pas fait exception à la règle. Créé en 1965, suite à la proposition de personnalités françaises, il a d'abord dû identifier des domaines de recherche qui lui soient propres et qui répondent à des besoins médicaux non satisfaits, tout en évitant les doublons et les frictions avec les autres organisations, et en misant sur les collaborations et les synergies. En bref, il fut décidé que le CIRC se consacrerait à la recherche sur l'étiologie du cancer, en particulier l'étude des mécanismes, et sur la prévention du cancer. Après avoir été hébergé par l'OMS à Genève, le CIRC s'installe à Lyon, ville où il va résider de façon définitive, d'abord dans des locaux provisoires puis dans la tour de 14 étages construite spécialement pour lui par les autorités françaises. A l'intérieur de cette tour carrée, les couloirs se coupaient à angle droit, ce qui posait un problème pour le passage des chariots de laboratoire. Cet obstacle a été levé – comme s'en souvient l'épouse de John Higginson – en arrondissant les angles (voir « John Higginson, premier Directeur du CIRC »).

Il restait d'autres angles à arrondir en matière de stratégie de recherche. Deux décisions s'avéraient cruciales pour l'avenir du CIRC. Au cours des discussions qui ont abouti à sa création, les avis des représentants des pays impliqués divergeaient sur la pertinence d'y installer des laboratoires. Pour certains, les activités du CIRC devaient se focaliser uniquement sur l'épidémiologie. C'est Higginson qui, « en arrondissant les angles », a fait admettre l'idée que les laboratoires soient partie intégrante des activités du CIRC. Cette approche présentait deux avantages. Tout d'abord, elle permettait d'intégrer les tests de laboratoire aux études épidémiologiques, un domaine en plein essor avec le développement des biomarqueurs d'exposition et de prédisposition et des méthodes d'identification des lésions précoces chez les humains. Enfin, en réunissant sous un même toit épidémiologistes et chercheurs de laboratoire (combinant ainsi les études *in vivo* et *in vitro*), cette approche permettait à un institut de taille relativement modeste comme le CIRC de se positionner à la pointe de la recherche sur le cancer.



JOHN HIGGINSON, PREMIER DIRECTEUR DU CIRC

Nan Higginson dresse un portrait vivant de son mari John, au moment où il fut choisi pour être le premier Directeur du CIRC. « John considérait l'invitation à devenir le premier directeur d'un centre international de recherche sur le cancer dont l'idée venait de germer, comme une occasion unique d'élargir le champ de la recherche environnementale sur le cancer, dans le cadre d'une initiative mondiale intégrée ».

« Même s'il était pleinement satisfait de son travail dans le Kansas, aux Etats-Unis, il comprit alors qu'il était destiné à une fonction internationale. Après son diplôme de médecine du *Trinity College* à Dublin, en Irlande, il avait travaillé dans le département de pathologie de la *Western Infirmary* de Glasgow en Ecosse, puis pendant huit ans au *South African Institute for Medical Research* de Johannesburg. En Afrique du Sud, il travaillait également comme pathologiste au *Baragwanath Hospital*, qui possédait 200 lits. L'expérience acquise dans cet hôpital ainsi que ses visites aux dispensaires des missions voisines l'ont conduit à s'intéresser tout particulièrement à la recherche sur le cancer ».

« Sous sa direction, le CIRC a établi des bureaux dans plus de 70 pays à travers le monde. Ce n'était pas seulement le résultat de la détermination de John à promouvoir la recherche sur le cancer au niveau international, c'était également le reflet de son profond respect pour les activités scientifiques des chercheurs du monde entier, de sa curiosité et de son enthousiasme sans bornes pour les différentes cultures ».

« Quand John a commencé au CIRC, il a dû porter plusieurs casquettes ! Il s'est découvert un vif intérêt pour tous les aspects de la gestion du centre, de l'aménagement des laboratoires à la construction du nouveau bâtiment. Ainsi, les nombreux architectes en charge de la construction du bâtiment se sont trouvés coincés quand on leur a fait remarquer que leurs plans ne convenaient pas pour les étages de laboratoire, parce que les chariots ne pouvaient pas tourner à angle droit dans les couloirs. Comme ils ne trouvaient pas de solution, c'est John qui leur a suggéré d'arrondir les angles des couloirs, ce qu'ils ont fait ! ».



La tour du CIRC dans le huitième arrondissement de Lyon, avec les drapeaux de l'Organisation mondiale de la Santé et des 24 Etats participants au CIRC.

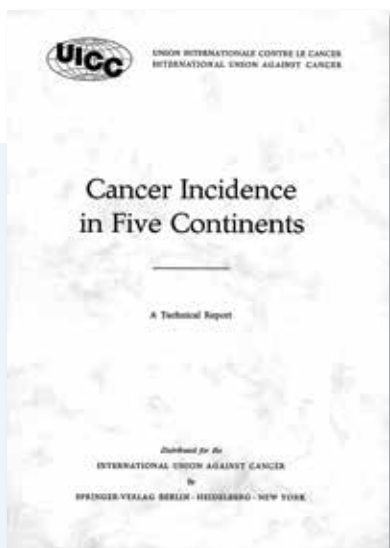
Il fallut encore arrondir d'autres angles notamment à propos de l'épidémiologie descriptive, une des principales raisons d'être du CIRC. Initialement, l'enregistrement des cas de cancer s'effectuait lors d'études couvrant des populations bien définies, sur un temps limité. Dans les années 1940 et 1950, on est passé à un système permanent d'enregistrement des cas avec les « registres du cancer » comme celui de l'Etat du Connecticut aux Etats-Unis ou le registre national du Danemark. Les registres sont devenus les outils indispensables pour mesurer l'incidence du cancer dans des populations définies. (L'incidence est l'expression de l'ensemble des facteurs cancérigènes actifs dans une population, tandis que la mortalité donne une image moins claire puisqu'elle dépend aussi du traitement). Pour pouvoir comparer les statistiques de différentes populations, il faut que les méthodes d'enregistrement et d'analyse des données soient uniformes. L'Union internationale contre le Cancer (UICC, maintenant Union pour la Lutte internationale contre le Cancer), qui regroupe les organisations scientifiques nationales de différents pays, a joué un rôle essentiel dans la promotion de l'enregistrement du cancer et commissionné une équipe de chercheurs pour produire un premier rapport rassemblant les données de plusieurs registres, publié en 1966 sous le titre de *Cancer Incidence in Five Continents*.

Le développement des compétences techniques au CIRC dans ce domaine s'est traduit par l'instauration d'une étroite collaboration avec l'UICC pour la préparation du deuxième volume de *Cancer Incidence in Five Continents*, publié en 1970. L'augmentation rapide du nombre de registres du cancer à travers le monde a donné lieu à la publication d'un troisième volume dès 1976 et fait de ce programme une activité régulière majeure du CIRC, avec la collaboration de l'Association internationale des Registres du Cancer, organisation non gouvernementale établie en 1966.

“

Sir Richard Doll fut un des premiers directeurs de la publication Cancer Incidence in Five Continents ; cette publication a montré que les variations des taux de cancer d'un pays à l'autre étaient réelles, ce qui veut dire que, là où le cancer était fréquent, il aurait pu ne pas l'être.

– Richard Peto, collaborateur de longue date du CIRC



L'UICC a encouragé la collecte des données sur l'incidence du cancer dans le monde entier. La première compilation exhaustive de données pouvant être utilisées pour des comparaisons, a été publiée en 1966 dans un ouvrage préparé sous la direction de Richard Doll, Peter Payne et John Waterhouse (en photo).

2015 : LE CINQUANTIEME ANNIVERSAIRE DU CIRC

Aujourd'hui, le CIRC mène des programmes dans un monde qui a davantage changé au cours de ces dernières 50 années que durant la première moitié du siècle dernier. Les chercheurs postdoctoraux actuellement au CIRC ont généralement moins de quarante ans et utilisent sans cesse au quotidien le courriel et les multiples applications de leurs smartphones, tant dans leur vie professionnelle que privée. Ils participent à des vidéoconférences lors de la mise en place de nouveaux projets et passent une grande partie de leur temps devant un écran d'ordinateur. Au laboratoire, de nombreuses opérations – allant de la manipulation d'échantillons sanguins, de cellules ou de tissus, à la réalisation de procédures biologiques, physiques ou chimiques – utilisent désormais des équipements automatisés et programmables. Ces outils n'existaient pas en 1965. A l'époque, on utilisait des machines à calculer mécaniques pour analyser les données – travail quotidien de base en recherche, quel que soit le domaine. C'était un opérateur humain qui effectuait la saisie des résultats, procédait ensuite aux calculs, puis répétait la totalité du processus pour s'assurer de la validité des résultats. Calculer la dépendance d'une variable comme le poids d'un individu par exemple, en fonction d'autres variables comme l'apport calorique, l'activité physique et le type d'alimentation, occupait un opérateur pendant des heures, voire des jours, selon le nombre de variables étudiées. A ce jour, ce genre de calcul ne prend que quelques secondes ou quelques minutes sur un ordinateur effectuant 10 milliards d'opérations à la seconde.

Entre 1965 et 2015, la biologie va en effet vivre une révolution aussi profonde que l'informatique et les technologies de l'information, avec le déchiffrement des bases du code génétique inscrit dans l'ADN jusqu'au séquençage des 3 milliards de paires de bases constituant le génome humain, lequel s'est achevé en 2004. Il est aujourd'hui possible de déterminer le génome d'un individu et toutes ses variations de séquences pour environ 1000 dollars US – et les prix continuent à baisser. Les grandes découvertes scientifiques peuvent conduire – ou non – à des applications pratiques, mais elles soulèvent systématiquement de nouvelles

questions qui débouchent sur de nouvelles recherches. C'est le cas actuellement dans le domaine en plein essor des technologies dites « omiques » comme la transcriptomique, la protéomique, la métabolomique et l'épigénomique, que les chercheurs du CIRC ont adoptées à leur tour. Ces approches permettent d'explorer de quelle façon les variants génétiques individuels dictent les messages physiologiques et comment ces derniers interagissent avec les messages non génétiques provenant de l'environnement – à commencer par l'influence de l'environnement maternel sur le fœtus – pour guider le développement de l'organisme et réguler (ou parfois déréguler) ses fonctions.

La médecine a, elle aussi, beaucoup évolué depuis 1965. Outre les améliorations survenues dans tous les domaines,

“
L'arrivée de
l'informatique fut une
véritable révolution. Ce qui est
important, c'est qu'au fil des années,
cette révolution ait été une telle réussite :
les performances en termes de gestion
des données se sont considérablement
améliorées, en particulier grâce à l'équipe
d'informaticiens qui avait été constituée
à l'époque.

– Jacques Estève, ancien
chercheur du CIRC

plusieurs branches entièrement nouvelles se sont développées et des techniques innovantes sont sans cesse mises au point. Ainsi, l'imagerie, qui se limitait alors aux rayons X, inclut maintenant toute une variété de techniques faisant appel aux ultrasons, à la tomodensitométrie, à l'imagerie par résonance magnétique ou à la tomographie par émission de positrons (PET scans). Les soins intensifs, encore à leurs débuts dans les années 1960, ont transformé le traitement de nombreuses pathologies aiguës. De la même façon, les transplantations d'organes se limitaient à l'époque aux greffes de cornée, tandis que débutaient les toutes premières tentatives de greffes d'autres organes qui s'effectuent aujourd'hui en routine. Les méthodes non invasives et la robotique ont changé la pratique chirurgicale. La cancérologie a participé – et largement contribué – à ces transformations tant sur le plan du diagnostic que du traitement. Un seul élément suffit à définir l'impact des progrès de la cancérologie sur la population : le taux de survie des patients cancéreux, quel que soit leur traitement. Les chiffres figurant dans le tableau proviennent des Etats-Unis, mais les tendances temporelles (qui ne reflètent pas forcément les pourcentages réels de survie) sont similaires dans de nombreux pays développés ; l'amélioration est remarquable pour la plupart des sites de cancer, à quelques exceptions près.

Ainsi s'est déroulé un demi-siècle de progrès scientifiques et techniques extraordinaires qui ont diffusé à travers le monde. Jamais des changements aussi radicaux, venant bouleverser tous les aspects de la vie, ne s'étaient produits auparavant, tout au moins sous cette forme ou à une telle échelle.

Progrès dans le traitement du cancer : pourcentage de survie des patients (par rapport à l'espérance de vie normale), 5 ans après le diagnostic initial, pour les principaux types/sites de cancer

Site de cancer	Période		
	1947–1951	1975–1977	2003–2009
Œsophage	4	5	19
Estomac	7	15	29
Côlon	36	51	65
Rectum	32	48	68
Pancréas	2	2	6
Larynx	47	66	63
Poumon	5	12	18
Sein (femmes)	54	75	90
Col de l'utérus	62	69	69
Ovaire	28	36	44
Prostate	28	68	100
Vessie	38	72	80

Des défis mondiaux à l'aube du nouveau siècle

Les activités présentes et futures du CIRC visent à répondre à trois grands défis mondiaux : le vieillissement de la population, les changements environnementaux, et l'évolution des inégalités entre les pays et au sein des pays.

Le vieillissement de la population mondiale

Le cancer est avant tout une maladie liée au vieillissement. Et comme l'espérance de vie a fortement progressé et qu'elle continue de progresser notamment dans les pays en développement, l'incidence mondiale du cancer va inéluctablement augmenter (voir le chapitre : « CIRC : les 50 années à venir »). Comme le montre le tableau, l'espérance moyenne de vie à la naissance est passée de 51,2 ans en 1960–1965 à 67,9 ans en 2005–2010, soit un gain de 4 mois par an au niveau mondial, et de 6 mois par an pour l'Asie. Cette augmentation associée au déclin rapide de la fertilité, qui est passée de 4,9 naissances par femme dans les années 1960–1965 à 2,5 en 2005–2010, a complètement bouleversé la structure démographique de l'espèce humaine. Tandis que la proportion de jeunes (moins de 15 ans) diminue partout dans le monde, la proportion de personnes âgées (plus de 65 ans) augmente rapidement, la progression la plus rapide étant enregistrée pour le groupe des plus de 80 ans. Selon les Nations Unies, en 2050 – alors que la population mondiale dépassera probablement les 9 milliards – le nombre de sujets de plus de 60 ans devrait, pour la première fois de toute l'histoire, dépasser le nombre de jeunes de moins de 15 ans ; on a déjà atteint ce stade dans plusieurs pays économiquement développés. Le vieillissement de la population a des conséquences et des implications profondes dans tous les domaines (de la vie). Pour une personne de plus de 65 ans, il y avait ainsi 15 personnes en âge de travailler (15–64 ans) en 1950, et seulement 9 en 2000. En 2050, il n'y en aura plus que 4. Naturellement, ce déclin rapide du nombre de personnes en activité par rapport au nombre de personnes âgées est d'autant plus important si une fraction seulement de la population en âge de travailler est active. La santé est de toute évidence un aspect important du vieillissement de la population ; 80% des personnes âgées souffrent d'au moins une maladie chronique et 50% en présentent au moins deux. Les personnes âgées sont en outre beaucoup plus sujettes aux maladies aiguës et aux

Espérance de vie à la naissance (en années)		
Région	Période	
	1960–1965	2005–2010
Monde	51,2	67,9
Afrique	42,4	55,2
Asie	46,4	69,0
Europe	69,6	75,4
Amérique latine	56,8	73,4
Amérique du Nord	70,2	78,2
Océanie	64,1	76,6

blessures. Le vieillissement de la population nécessite déjà des changements majeurs dans l'organisation et le fonctionnement des services sociaux et de santé. C'est un véritable défi pour toutes les stratégies de lutte contre le cancer.

Changements environnementaux à l'échelle mondiale

Les effets sur la santé, chroniques et aigus, des conditions environnementales locales, domestiques ou professionnelles, sont connus depuis longtemps et font toujours l'objet d'études et de descriptions. On peut citer, parmi les nombreux exemples, les cancers du poumon causés par les polluants atmosphériques, comme les gaz d'échappement des moteurs diesel ou les fibres d'amiante, et les cancers de la peau provoqués par les rayonnements ultraviolets. Ces dernières années, une nouvelle menace potentielle – d'envergure mondiale – a émergé. D'après le document issu du travail remarquable du Groupe d'experts intergouvernemental sur le Changement climatique, publié en 2014 dans son cinquième Rapport d'évaluation périodique, les émissions de gaz à effet de serre, principalement le dioxyde de carbone, résultant des activités humaines, ont continué d'augmenter entre 1970 et 2010, et surtout depuis 2000. Cette augmentation des émissions, qui reste supérieure à la réduction obtenue par ailleurs grâce à un meilleur rendement énergétique, tient à deux facteurs : l'accroissement de la population et l'expansion de ses activités. Si l'on n'arrive pas à le contrôler, l'effet de serre pourrait entraîner d'ici la fin du siècle une augmentation de 3,7 °C à 4,8 °C de la température moyenne à la surface du globe, avec des effets majeurs sur le niveau des océans et la configuration des côtes, la fertilité des sols et la production agricole, et sur les espèces animales (survie, localisation, profils migratoires et interactions entre espèces). Enfin, la santé humaine sera affectée – directement, par les maladies liées à l'environnement, et indirectement, par les bouleversements de l'agriculture ou les conséquences de l'émigration en masse des régions devenues inhospitalières. Il existe actuellement un certain nombre de données montrant, dans certaines régions, une augmentation de la mortalité liée à la chaleur et un déclin de la mortalité due au froid, suite au réchauffement climatique. Les vagues de chaleur s'accompagnent d'un effet catalyseur sur la mortalité des sujets vulnérables du fait de maladies préexistantes, notamment de cancers, spécialement quand elles s'ajoutent à un niveau socio-économique faible. A ce jour, la proportion des problèmes de santé (dont le cancer) associés au réchauffement mondial est faible et mal quantifiée. Cela dit, pour être efficaces, les actions visant à arrêter ou à ralentir le réchauffement et ses conséquences néfastes sur la santé humaine doivent être mises en place sans délai ; il faut prendre des mesures dès maintenant.

Des inégalités mondiales

Deux forces distinctes et souvent divergentes, ayant chacune un impact sur la santé des populations, sont à l'œuvre depuis le début de ce siècle. La première, une conscience accrue du rôle crucial des déterminants sociaux de la santé et de la maladie, a déclenché une série de programmes et d'actions visant à améliorer ces déterminants. La seconde, souvent discordante, l'application croissante du libre-échange à tous les domaines de la vie, publique et privée, a tendance à considérer la santé comme une marchandise dont la valeur serait déterminée par le prix du marché.

DETERMINANTS SOCIAUX DE LA SANTE ET DE LA MALADIE

La Commission des Déterminants Sociaux de la Santé a fait la déclaration suivante dans son rapport final :

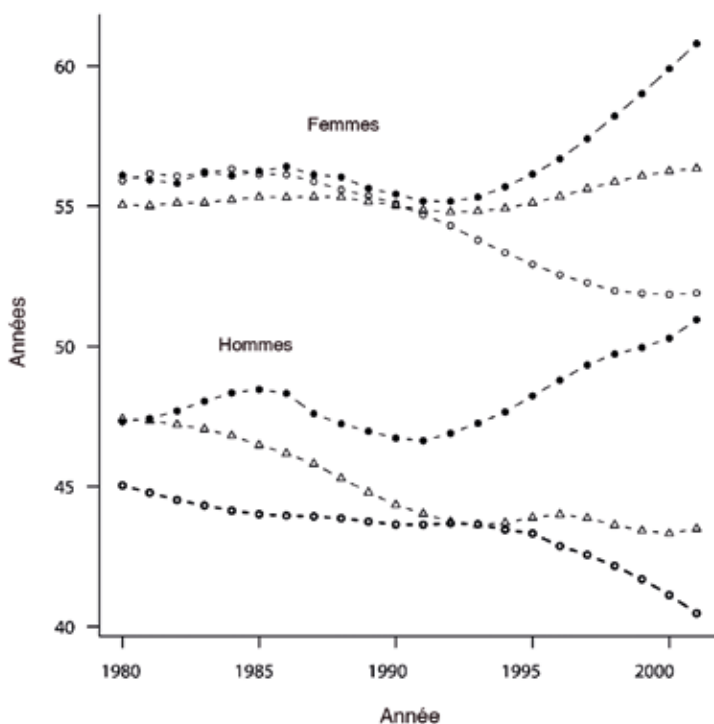
« Le mauvais état de santé des pauvres, le gradient social de la santé dans les pays et les profondes inégalités sanitaires entre pays sont dus à une répartition inégale du pouvoir, des revenus, des biens et des services aux niveaux mondial et national, aux injustices qui en découlent dans les conditions de vie concrètes des individus (accès aux soins, scolarisation et éducation, conditions de travail, loisirs, habitat, communauté, ville) et leurs chances de s'épanouir. La répartition inégale des facteurs qui nuisent à la santé n'est en aucun cas un phénomène naturel : elle résulte des effets conjugués de politiques et de programmes sociaux insuffisants, de modalités économiques injustes et de mauvaises stratégies politiques (qui privilégient les intérêts de certains au détriment de ceux des autres). Ensemble, les déterminants structurels et les conditions de vie au quotidien constituent les déterminants sociaux de la santé, qui sont à l'origine d'une grande part des inégalités en santé observées entre pays et dans les pays. »

Comblent le fossé en une génération : Instaurer l'équité en santé en agissant sur les déterminants sociaux de la santé. Rapport final de la Commission des Déterminants Sociaux de la Santé. © Organisation mondiale de la Santé 2008. Reproduction autorisée.

Espérance de vie à la naissance (en années) chez les hommes dans certains pays et dans deux régions, l'une au Royaume-Uni (Ecosse) et l'autre aux Etats-Unis d'Amérique

Lieu	Espérance de vie à la naissance
Royaume-Uni, Ecosse, Glasgow (district de Calton)	54
Inde	62
Etats-Unis, Washington, DC (résidents noirs)	63
Philippines	64
Lituanie	65
Pologne	71
Mexique	72
Etats-Unis d'Amérique	75
Cuba	75
Royaume-Uni	77
Japon	79
Islande	79
Etats-Unis, comté de Montgomery (résidents blancs)	80
Royaume-Uni, Ecosse, Glasgow (Lenzie North)	82

Un rapport fondamental de la Commission des Déterminants sociaux de la Santé a décrit le rôle crucial des déterminants sociaux de la santé (voir « Déterminants sociaux de la santé et de la maladie »). Les exemples présentés dans le tableau illustrent des faits d'importance générale : si l'on prend comme critère l'espérance de vie à la naissance, la santé est moins bonne dans les pays pauvres que dans les pays riches et, au sein de ces derniers, elle est moins bonne dans les populations les plus démunies. D'autres exemples frappants confirment le rôle des facteurs sociaux, comme la détérioration de la santé à la suite d'une dégradation rapide des conditions socioéconomiques. Ainsi, dans les années 1990, la Fédération de Russie a connu une forte diminution de l'espérance de vie (à l'âge de 20 ans), surtout chez les hommes avec un faible niveau d'instruction. Ce recul de l'espérance de vie résulte de l'augmentation de la mortalité adulte, conséquence des problèmes de pauvreté et des difficultés économiques résultant des bouleversements politiques, sociaux et économiques consécutifs à la dissolution de l'Union soviétique en 1991. Plus récemment, les mesures d'austérité économique imposées à la Grèce, du fait de la crise de la dette, ont entraîné une augmentation des taux de suicides et de désordres mentaux, et inversé la baisse sur le long-terme de la mortalité infantile.



Evolution de l'espérance de vie (en années) à l'âge de 20 ans dans la Fédération de Russie chez les hommes et les femmes, en fonction du niveau d'éducation (cercles ouverts, niveau élémentaire ; triangles, niveau intermédiaire ; cercles pleins, niveau universitaire).

Suite au constat de l'impact majeur des déterminants sociaux sur la santé, la Commission a formulé trois recommandations fondamentales pour combler les inégalités en une génération : améliorer les conditions de vie quotidiennes ; combattre les inégalités dans la répartition du pouvoir, des richesses et des ressources ; et prendre la mesure du problème, l'analyser et évaluer l'efficacité de l'action. Il est à craindre que l'évolution actuelle de l'économie mondiale et la répartition des revenus résultant des politiques de mondialisation, guidées essentiellement par les priorités du libre marché, n'entravent l'accomplissement de cet objectif au lieu d'aider à l'atteindre.

EVOLUTION DES NIVEAUX DE REVENUS

Ce n'est que tout récemment que la Banque mondiale a pu collecter suffisamment de données pour pouvoir comparer les populations des différents pays à travers le monde en fonction de leur revenu (produit intérieur brut par habitant). Les revenus sont exprimés en dollars internationaux ; un dollar international permet d'acheter, dans le pays considéré, le même montant de biens et de services qu'un dollar US aux Etats-Unis (disons en 2005). Une fois estimés sur cette base, les revenus peuvent être classés du plus bas au plus élevé et divisés en plusieurs groupes. Sur le graphique, l'axe horizontal indique la position par rapport à la répartition mondiale des revenus. La répartition du revenu mondial par centiles de population se fait de 5 en 5, de 5 à 95 ; par exemple 5 indique les 5% les plus bas des revenus mondiaux, et ainsi de suite jusqu'à 95. Les 5% supérieurs sont ensuite divisés en deux groupes : la population entre le 95^{ème} et le 99^{ème} centiles, et ceux qui se situent dans le 1% de revenus les plus élevés. L'axe vertical indique le pourcentage de variation (augmentation ou diminution) dans les revenus réels de chacun des groupes.

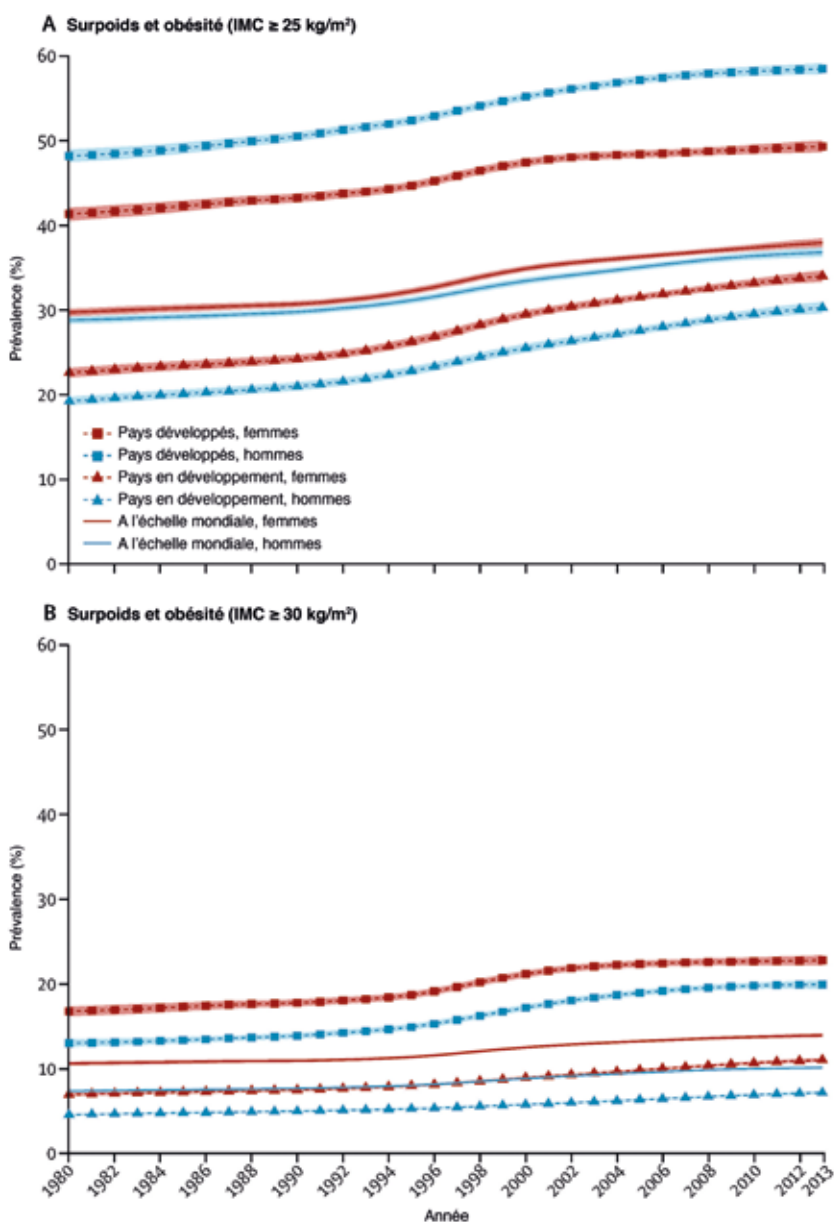


Variation (en pourcentages) du revenu réel entre 1988 et 2008 pour différents centiles de la répartition mondiale du revenu (calculée en dollars internationaux de 2005).


qu'une légère amélioration (moins de 10%), voire une diminution ; ils appartiennent essentiellement à la classe moyenne des pays développés. Enfin, une forte augmentation s'est produite pour ceux qui faisaient déjà partie des mieux nantis en 1988, en particulier le 1% le plus riche (augmentation de 60%). A ce propos, les échelles du graphique étant relatives, il convient de noter qu'un même pourcentage d'augmentation correspond à des augmentations très différentes de revenus : pour un revenu annuel faible de 2000 dollars internationaux, se situant à l'extrémité gauche du graphique, une augmentation de 50% représente un gain de 1000 dollars internationaux entre 1988 et 2008, tandis que pour ceux qui se trouvent à l'extrémité droite du graphique avec un revenu annuel d'au moins 100 000 dollars internationaux, la même augmentation de 50% représente un gain d'au moins 50 000 dollars internationaux.

L'évolution des revenus sur 20 ans montre un profil particulièrement frappant. Les populations situées à l'extrême gauche, c'est-à-dire tout en bas de l'échelle (les 5% les plus pauvres), n'ont connu aucune amélioration. En revanche, ceux qui, en 1988, se situaient entre le 10^{ème} et le 70^{ème} centile de la répartition du revenu mondial ont connu une amélioration considérable (jusqu'à 80% d'augmentation). Cette amélioration concerne le grand nombre de personnes qui constituent la classe moyenne émergente au niveau mondial : plus de 200 millions de Chinois, 90 millions d'Indiens et 30 millions d'habitants de chacun des pays suivants : Brésil, Egypte et Indonésie. Ceux qui, en 1988, se trouvaient entre le 75^{ème} et le 90^{ème} centile de la répartition des revenus, n'ont connu

Les politiques dominantes des dernières décennies constituent certes un mécanisme susceptible d'augmenter les revenus de larges segments de populations, mais au prix de nouvelles inégalités (voir « Evolution des niveaux de revenus »). Ainsi, la persistance de l'extrême pauvreté et l'élargissement du fossé entre une petite minorité de personnes aux revenus (et aux richesses) très élevés et le reste de la population – schéma mondial qui se retrouve à l'intérieur des pays – peut conduire à la rupture du lien social, fondement même de la solidarité considérée à juste titre par la Commission comme essentielle pour supprimer les inégalités en matière de santé. Or, la solidarité sociale, résultant non seulement d'initiatives



L'obésité augmente dans les pays développés ainsi que dans de nombreux pays en développement, et la prévalence de l'obésité au niveau mondial a pratiquement doublé depuis 1980. En 2008, un tiers au moins des adultes âgés de 20 ans (plus de 1,4 milliard d'adultes) étaient en surpoids, et plus de 10% souffraient d'obésité. En 2012, plus de 40 millions d'enfants de moins de 5 ans étaient déjà en surpoids ou obèses.



privées de philanthropes mais surtout d'actions gouvernementales éclairées, est aussi l'une des bases sur laquelle le CIRC s'est construit.

Le CIRC, une institution scientifique phare

En 2015, le cancer est un problème mondial. Le nombre annuel de nouveaux cas de cancer devrait passer de 14,1 millions en 2012 à 21,6 millions en 2030. On estime qu'en 2030, le fardeau mondial des maladies non transmissibles (cancers, maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires chroniques et maladies métaboliques comme le diabète) aura dépassé celui des maladies transmissibles. La principale raison tient à l'augmentation des maladies non transmissibles, et des cancers en particulier, dans les pays en développement, du fait de la croissance et du vieillissement de leur population et de la propagation des principaux facteurs étiologiques de la maladie comme le tabac, l'alcool et l'obésité qui résultent de régimes alimentaires malsains associés à la sédentarité au cours des activités professionnelles et domestiques et des transports. En conséquence, de nombreux pays en développement sont désormais confrontés au double fardeau des maladies transmissibles, toujours prévalentes et des maladies non transmissibles, cancers inclus, dont l'incidence est en augmentation. Dans le passé, on s'est intéressé au cancer dans les pays en développement pour des raisons d'ordre purement scientifique ; mais face à cette nouvelle situation épidémiologique, il convient de s'y intéresser pour les aider à combattre ce qui est en train de devenir un problème majeur de santé publique. De nos jours, pour de nombreux cancers, la survie est sensiblement inférieure dans les pays en développement par rapport aux pays développés, comme le montre le tableau de survie à 5 ans chez les enfants de quatre endroits différents à travers le monde. L'amélioration des services de diagnostic et de traitement du cancer est une priorité évidente, mais lourde au plan économique. Et dans une perspective à moyen et à long terme, elle ne permettra pas de résoudre le problème du cancer, dans aucun pays que ce soit. En réalité, si les pays développés sont déjà confrontés au problème du vieillissement de leurs populations, ils pourraient être rattrapés dans ce domaine par les pays en développement, ce qui va forcément accroître l'incidence des cancers dans le monde, en particulier chez les personnes âgées, groupe pour lequel les gains en années de vie grâce aux traitements coûtent très cher.

Cette perspective justifie incontestablement la prévention, qui vise essentiellement à diminuer le nombre de cancers en évitant leur survenue. A la création du CIRC en 1965, la prévention constituait le principal moyen de lutte contre le cancer, les traitements ayant une portée certaine mais limitée. Aujourd'hui et très probablement encore demain, l'augmentation du coût des traitements anticancéreux dans les populations vieillissantes – qu'ils soient efficaces ou simplement prometteurs – fait toujours de la prévention la pierre angulaire de la lutte contre le cancer. Malgré sa taille relativement modeste (environ 300 personnes), le CIRC est devenu une référence internationale dans le domaine de la recherche sur le cancer car, depuis le tout début, son programme scientifique a été conçu pour produire « des connaissances à des fins de prévention ». Comme détaillé tout au long de ce livre, son programme s'articule autour de deux niveaux. Le premier consiste à développer des outils et des infrastructures pour la recherche sur le cancer au plan international, allant de l'éducation et de la formation du personnel dans différents domaines de la recherche sur le cancer à la


Pourcentage de survie à 5 ans après le diagnostic initial chez les enfants (0–14 ans)
de quatre endroits différents du monde

Type de cancer	Lieu (période)			
	Australie (1997–2006)	Shanghai, Chine (2002–2005)	Chennai, Inde (1990–2001)	Thaïlande (2003–2004)
Tous cancers confondus	79,6	55,7	40,0	54,9
Leucémies	80,6	52,2	36,3	57,4
Lymphomes	89,9	58,8	55,3	59,5
Tumeurs du système nerveux central	71,0	41,2	26,8	41,7
Neuroblastome	67,8	—	36,9	33,6
Rétinoblastome	98,4	75,0	48,1	73,1
Cancers du rein	88,6	86,7	58,0	70,4
Cancers du foie	76,0	33,3	10,5	44,5
Tumeurs malignes des os	68,9	52,6	30,6	33,7
Sarcomes des tissus mous	72,1	54,1	36,3	50,1
Tumeurs des cellules germinales	89,4	78,4	38,0	70,6
Carcinomes et mélanomes	93,3	88,9	35,1	—
Autres	72,2	—	—	—

mise en place de ressources dans différents lieux, par exemple des bibliothèques d'échantillons biologiques (biobanques). Le second niveau couvre plusieurs axes de recherche, allant de l'analyse des données d'incidence du cancer (pour recueillir des indices sur les agents étiologiques potentiels encore non identifiés à ce jour) jusqu'aux essais d'efficacité des interventions de prévention. Le besoin urgent d'améliorer le diagnostic et le traitement des cancers dans les pays en développement a favorisé l'intégration de plusieurs projets de dépistage et de diagnostic précoce, même si la prévention primaire visant à éliminer les causes du cancer reste le principal objectif des activités de recherche du CIRC.

Le CIRC est né en 1965 de l'initiative de quelques pays économiquement développés où le cancer représentait un problème majeur de santé publique. Mais dès le début, le programme du CIRC a comporté des recherches dans les pays en développement, notamment en épidémiologie avec le support des recherches en laboratoire, une initiative remarquable qui a immédiatement donné lieu à plusieurs projets dont certains ont produit les plus grands succès du CIRC, notamment l'identification des virus du papillome humain comme agent étiologique du cancer du col utérin et l'essai de vaccination pour prévenir l'hépatite chronique et le cancer du foie. Aujourd'hui, alors que le cancer est en train de devenir un problème de santé publique universel, le CIRC est à l'avant-garde de la recherche dans ces régions du monde et constitue un parfait exemple de la solidarité entre pays développés et pays en développement.





ENSEIGNEMENT ET FORMATION A LA RECHERCHE SUR LE CANCER

ENSEIGNEMENT ET FORMATION A LA RECHERCHE SUR LE CANCER

La formation des chercheurs dans le domaine du cancer est une nécessité absolue et constitue un volet essentiel du mandat du CIRC, depuis les toutes premières présentations de son programme en 1965. A l'époque, seul un petit nombre d'instituts de recherche des pays économiquement développés offraient des possibilités de formation. En épidémiologie, les cours théoriques et les formations sur le terrain étaient encore plus rares, essentiellement limités aux Etats-Unis et au Royaume-Uni. La dimension internationale du CIRC a favorisé la mise en place de quatre grands types d'initiatives : bourses internationales de formation, allocations pour chercheur extérieur confirmé, cours internationaux et développement de matériels d'apprentissage. Ces activités devenues permanentes visent à offrir les connaissances et les compétences professionnelles nécessaires pour « l'avenir » dans le domaine de la recherche sur le cancer.

John Higginson accueille les membres d'un des premiers Comités de sélection des Bourses du CIRC, dans la salle de réunion mise à disposition par la Ville de Lyon.



BOURSES INTERNATIONALES DE FORMATION

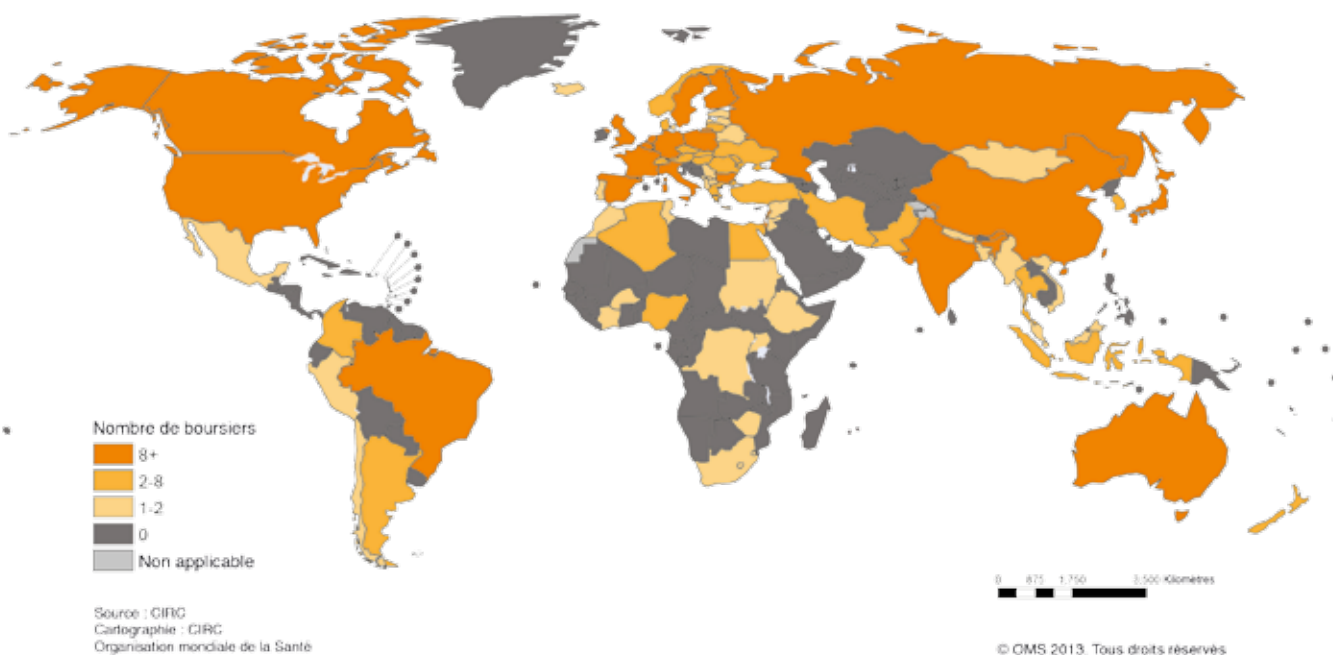
Lancé en 1966, le Programme des Bourses a été l'une des toutes premières activités du CIRC. Poursuivi sans interruption jusqu'à ce jour, il offre des bourses de formation d'un an à de jeunes chercheurs sans expérience postdoctorale préalable. Les candidatures sont examinées par un Comité de sélection des Bourses du CIRC composé d'experts scientifiques dont la plupart viennent d'instituts autres que le CIRC.

Le montant des bourses indexé sur le coût de la vie est comparable à celui offert par les autres organismes. Ce Programme financé par le budget régulier du CIRC a également bénéficié par le passé des aides de l'Association italienne pour la Recherche sur le Cancer. Ces dernières années, il a obtenu des subventions du Programme « Actions Marie Sklodowska-Curie (*Marie Curie Actions-People-COFUND*) » dans le cadre du 7^{ème} Programme-Cadre de Recherche et Développement (PCRD) de l'Union européenne (Bourses postdoctorales du CIRC), du *Cancer Council Australia* (Bourses postdoctorales CIRC-Australie) et de l'*Irish Cancer Society* (Bourses postdoctorales CIRC-Irlande).

Jusqu'en 2004, les bourses étaient attribuées indépendamment du pays d'origine des candidats et de l'institut d'accueil. Environ 98% des boursiers étaient accueillis dans des laboratoires américains et européens. Les Etats-Unis arrivaient en tête (environ 50%), le Royaume-Uni en deuxième position (environ 20%) suivi par la France, la Suède, l'Allemagne et le Canada. Mais depuis 2004, soucieux d'offrir une formation unique et compte tenu du problème de santé publique croissant que représente le cancer dans les pays à revenu faible et intermédiaire, le CIRC a restructuré son Programme. Naturellement, la sélection des candidats repose toujours sur l'excellence scientifique, mais à mérite égal, la priorité est donnée aux candidats des pays à revenu faible et intermédiaire ou à ceux dont les projets de recherche concernent ces pays. Par ailleurs, l'attribution des Bourses est limitée aux candidats accueillis uniquement dans l'une des Sections de recherche du CIRC, avec possibilité d'extension pour une deuxième année, après examen des résultats obtenus par le Comité de sélection des Bourses. Ce modèle de formation permet aux boursiers de participer aux projets de recherche du Centre et débouche ainsi très souvent sur des collaborations à long-terme, allant bien au-delà de la durée de la bourse.

“
Bon nombre de mes étudiants italiens sont devenus d'excellents épidémiologistes grâce au Programme des Bourses du CIRC qui leur a permis de passer quelques années à l'étranger.
– Benedetto Terracini,
collaborateur de longue date du CIRC

Le nombre de candidatures varie selon les années, avec une moyenne de 50 par an et des pics à plus de 100. De 1966 à 2014, le CIRC a attribué 602 bourses, soit une moyenne de 10 à 15 par an. Les premières années (1966–1976), les femmes représentaient seulement 10% des boursiers, pourcentage qui a considérablement augmenté pour atteindre 60% entre 2003 et 2014. La grande majorité des boursiers (80–85%) retournent ensuite dans leur pays d'origine. La plupart poursuivent des recherches sur le cancer et ce n'est pas un hasard si les trois derniers directeurs du CIRC – Paul Kleihues (1994–2003), Peter Boyle (2004–2008) et Christopher Wild (2009 à ce jour) – ont été eux aussi boursiers du CIRC au tout début de leur carrière, en 1970, 1981 et 1984, respectivement, avant d'obtenir des postes importants en dehors du Centre.



Pays d'origine des boursiers du CIRC (1966–2013). Au fil des ans, le Programme des Bourses du CIRC a attiré des chercheurs postdoctoraux, originaires d'un éventail de pays de plus en plus large.

La répartition des bourses en fonction du domaine de recherche reflète parfaitement l'évolution des disciplines dans le domaine de la recherche sur le cancer. Au total, depuis leur création, les deux tiers des bourses ont été attribuées à l'épidémiologie et aux biostatistiques (24%), à la biologie cellulaire (18%), à la cancérogenèse chimique (12%) et à la cancérogenèse virale (11%), le pourcentage attribué à la cancérogenèse chimique ayant fortement diminué au fil des ans. Le dernier tiers a été attribué à la biochimie et aux secteurs en pleine expansion de la génétique, de la biologie moléculaire et de la pathologie moléculaire.

Parallèlement au Programme des Bourses, le CIRC offre également d'autres possibilités de formation à travers le recrutement de chercheurs postdoctoraux sur des fonds extrabudgétaires, provenant pour la plupart de

subventions compétitives, attribuées à des projets de recherche spécifiques. Le choix des chercheurs postdoctoraux (environ 30 par an, à ce jour) est approuvé par le Comité de sélection des Bourses du CIRC, afin de respecter les mêmes critères. En 2011, le Centre a introduit la Charte des Boursiers et Postdoctorants, un accord qui définit ce qui est attendu du CIRC, du superviseur et du boursier, notamment la participation de ce dernier aux formations sur des compétences essentielles, que ce soit pour la rédaction des demandes de subvention et la préparation d'exposés, ou en matière de bioéthique et de biostatistiques. Enfin, une Association des jeunes Chercheurs rassemble l'ensemble des étudiants, boursiers et autres chercheurs postdoctoraux pour promouvoir les activités sociales, faciliter le dialogue avec la direction du Centre et améliorer les possibilités de développement professionnel.

“

Le Programme des Bourses est ma plus belle réussite car il apporte le savoir.
– Walter Davis, ancien membre du personnel du CIRC

Les boursiers postdoctoraux ne passent pas tout leur temps à travailler. Ces membres de l'Association des jeunes Chercheurs profitent des joies d'un pique-nique, à l'été 2014.



Les boursiers qui viennent au CIRC bénéficient d'un environnement exceptionnel où 50 nationalités différentes travaillent ensemble à la réalisation d'objectifs communs, dans le cadre de projets de recherche menés à l'échelle internationale. En raison de l'aspect collaboratif de son travail, le CIRC offre des possibilités d'échanges avec des chercheurs du monde entier et accueille chaque année plusieurs centaines de chercheurs venus assister à des conférences, à des ateliers de travail et à des réunions scientifiques. Ce réseau donne aux boursiers la possibilité de côtoyer les leaders mondiaux de la recherche sur le cancer, et de bénéficier ainsi d'une expérience enrichissante, source d'inspiration pour démarrer leur future carrière. Comme l'a récemment formulé un boursier originaire du Mexique, lors de son départ du CIRC pour rentrer chez lui et prendre la tête d'un nouveau groupe de recherche sur les mécanismes moléculaires de la cancérogenèse, « ce fut une expérience très positive. Les installations de laboratoire sont modernes et parfaitement adaptées aux besoins. Mais le plus important, c'est l'ambiance qui règne au CIRC. Elle favorise les relations et des échanges fructueux entre le personnel, les boursiers et les chercheurs extérieurs, ouvrant ainsi la voie à de futures collaborations. »

ALLOCATION POUR CHERCHEUR EXTERIEUR SENIOR

Les premières années du CIRC ont été marquées par l'attribution de Bourses de voyage à des chercheurs confirmés en cancérologie. Ces bourses permettaient des échanges scientifiques internationaux sur des périodes de séjour assez courtes. A partir de 1983, le CIRC a créé l'Allocation pour chercheur extérieur qui offre à un chercheur confirmé la possibilité de venir passer 6 à 12 mois dans ses locaux pour mettre en place un projet collaboratif. Les candidatures sont examinées par le même comité qui sélectionne les boursiers postdoctoraux. A cette date, 44 allocations ont été attribuées à des chercheurs de 18 nationalités, dont plus de la moitié travaillent dans les domaines de l'épidémiologie et des biostatistiques. La présence et les contributions de ces chercheurs hautement qualifiés sont extrêmement précieuses pour renforcer les approches méthodologiques et élargir les perspectives thématiques des équipes de recherche du CIRC. Ces allocations favorisent également les collaborations avec les instituts d'origine des chercheurs.



Trois bénéficiaires de l'Allocation pour chercheur extérieur (de gauche à droite) : Neil Pearce originaire de Nouvelle-Zélande, actuellement professeur à la London School of Hygiene & Tropical Medicine, a reçu l'une des premières allocations, en 1982 ; Jack Siemiatycki, aujourd'hui professeur d'épidémiologie à l'Université de Montréal, au Canada, a reçu cette allocation en 1996 ; Leticia Fernández Garrote, professeur à la National School of Public Health, La Havane, Cuba, l'a reçue en 2013.

Par ailleurs, le CIRC a institué une Bourse de transfert de compétences, en 2006, pour permettre à un chercheur confirmé de passer de 6 à 12 mois au sein d'un institut d'accueil situé dans un pays à revenu faible ou intermédiaire, afin de le faire bénéficier de ses connaissances et de son savoir-faire dans un des domaines qui présente un intérêt particulier pour le pays d'accueil, en lien avec les activités du CIRC. A ce jour, ces bourses ont été attribuées à des chercheurs américains, français, hollandais et suédois pour aller en Colombie, en Inde, en Uruguay et en Ouganda, former des étudiants à l'épidémiologie du cancer, soutenir des projets d'enregistrement du cancer et étudier les relations entre virus et cancer.

COURS INTERNATIONAUX

Une annexe au tout premier rapport annuel du CIRC (couvrant les activités de l'année 1966) déclarait : « Dans le court laps de temps qui s'est écoulé depuis la création du Centre, ses responsables ont pris la mesure du manque de compétences en épidémiologie et en biostatistiques dans le domaine de la recherche sur le cancer. Par conséquent, il serait utile que le premier cours international soit consacré au thème « Concepts et méthodes en épidémiologie du cancer », en espérant qu'il puisse être organisé d'ici juillet 1968. » Ce cours s'est déroulé à Lyon, du 24 juin au 5 juillet 1968, devant 30 participants, dont 23 ont bénéficié d'une prise en charge intégrale de leurs frais par le CIRC. Parmi les professeurs invités figuraient Sir Richard Doll

Participants au premier cours d'épidémiologie du cancer, à Lyon, en 1968. Au centre, au premier rang, Louis Pradel, alors maire de Lyon. A sa droite, Walter Davis, l'organisateur du cours. Dernier rang, troisième en partant de la droite, avec des lunettes noires, Albert Tuyns, responsable scientifique du cours. A l'extrême gauche sur la photo, Calum Muir, alors chef de l'Unité d'épidémiologie au CIRC.





Ce que je trouve intéressant aujourd'hui, en qualité de professeur émérite, c'est d'être invité par les dirigeants des unités de recherche sur le cancer, par exemple à Barcelone ou à Rotterdam, et de les entendre dire combien les cours du CIRC ont été importants pour leur carrière ; c'était leur premier contact avec l'épidémiologie.

– Norman Breslow, ancien chercheur du CIRC

an, s'est développé et propose maintenant deux à cinq cours annuels, dont au moins un se déroule en dehors du CIRC, généralement dans un pays en développement (voir « Cours du CIRC dans les pays en développement »). Jusqu'en 2004, soit sur une période d'environ 40 ans, le CIRC a organisé 134 cours, dont 77 en dehors de Lyon. Le nombre de participants variait de 20 à 80, avec une moyenne entre 30 et 50 étudiants, dont la plupart de niveau postdoctoral. Ces cours concernaient surtout l'épidémiologie et les biostatistiques, l'accent étant mis sur la méthodologie. Les thèmes cancérogénèse chimique, virus et cancer, et mutagenèse ont également fait l'objet de cours. Dans les années 80 et 90, toute une série de cours sur la détection des risques environnementaux, ont ainsi été organisés avec succès dans différents pays, notamment en Chine, en Thaïlande et au Zimbabwe.

et Donald Reid, professeur d'épidémiologie à la *London School of Hygiene & Tropical Medicine*.

Ce premier cours donna le ton de ce qui allait devenir l'une des activités d'enseignement les plus populaires du Centre. Les cours sont organisés par les professionnels de l'éducation et de la formation du CIRC, accompagnés d'un corps professoral constitué essentiellement de chercheurs extérieurs. Les participants sont sélectionnés d'après leurs qualifications et leur participation à des travaux de recherche, en prenant soin d'assurer une juste répartition entre les instituts et les pays. Ces cours sont gratuits. Quand c'est possible, le CIRC prend en charge une partie ou l'intégralité des frais de voyage et d'hébergement.

Ces caractéristiques n'ont quasiment pas changé au fil des ans. Le programme, qui a débuté avec un seul cours par

John Cairns, biologiste moléculaire de renom, qui a contribué de façon majeure à la microbiologie et à la biologie du cancer, s'intéressait beaucoup à l'impact du cancer d'un point de vue sociétal et de santé publique. Le plus remarquable, lors de ses conférences et de ses conversations, c'était sa façon d'amener systématiquement ses auditeurs à se poser des questions.

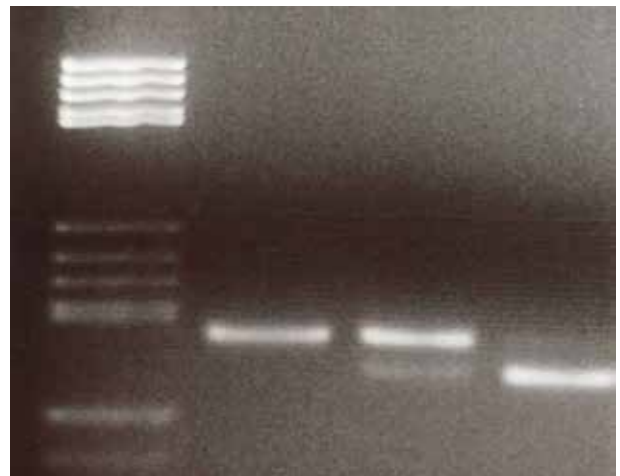


En 50 ans d'activité, le CIRC a été témoin et acteur de la révolution biologique issue des progrès de la génétique moléculaire. Jusqu'au début des années 80, on ne pouvait déduire la présence des gènes qu'indirectement, à travers leur influence sur des caractères physiques tels que la couleur des yeux, le groupe sanguin ou certaines maladies héréditaires. Mais à partir des années 80, les gènes deviennent directement « mesurables ». C'est une avancée formidable. Pour la première fois, les épidémiologistes peuvent étudier non seulement les effets de l'exposition aux agents environnementaux (fumée de tabac, par exemple) ou de certaines caractéristiques physiologiques (poids ou taux de cholestérol, par exemple), mais aussi l'impact de certains gènes. Pour familiariser les épidémiologistes avec ces nouveaux concepts et les techniques de biologie moléculaire, le CIRC organise à Lyon, en juillet 1986, un cours de deux semaines intitulé « Biologie moléculaire pour les épidémiologistes ». Cinquante épidémiologistes assistent à ce cours animé par John Cairns, avec un corps professoral composé de spécialistes en biologie moléculaire et cellulaire, de généticiens et de virologistes. Les conférences s'accompagnent de démonstrations des techniques de biologie moléculaire. Ce cours sera à nouveau dispensé deux ans plus tard, à l'Institut d'Oslo pour la Recherche sur le Cancer, et introduit par la suite dans des formations courtes en épidémiologie moléculaire.

En 2005, le CIRC lance sa première Université d'été à Lyon (voir « Université d'été du CIRC en Epidémiologie du Cancer »). Parallèlement, il remanie ses cours internationaux, dont la plupart se spécialisent (en particulier sur l'enregistrement et le dépistage des cas de cancer), tandis que d'autres s'adressent à un niveau plus élevé (par exemple en statistiques). Entre 2008 et 2014, le CIRC a organisé plus de 70 cours, dont les deux tiers dans des pays à revenu faible et intermédiaire, avec un total de plus de 2500 participants.

«
Dès le début,
j'ai beaucoup apprécié
de travailler au CIRC et de
rencontrer des gens
du monde entier.
– Ann Shannon, ancien
membre du personnel
du CIRC

Polymorphisme de longueur de fragments de restriction (RFLP). Profil extrait d'un cahier de laboratoire du CIRC de 2001. La RFLP fut la première technique largement utilisée pour identifier des variations (polymorphismes) dans les séquences d'ADN entre différents individus. Ces variations apparaissent sous forme de différents profils de bandes, après fragmentation (digestion) d'un échantillon d'ADN par des enzymes de restriction et séparation des fragments obtenus selon leur taille.



COURS DU CIRC DANS LES PAYS EN DEVELOPPEMENT

Responsable de la formation et de la communication au CIRC pendant de nombreuses années, Walter Davis se souvient de la « grande époque » des cours du CIRC.

« Dans les années 1970, John Higginson se rendait dans tous les pays où le Centre était susceptible d'établir des collaborations. De retour d'un voyage en Chine, il me dit : « tu dois aller là-bas et leur expliquer à quel point l'épidémiologie est utile ». Je me rendis donc en Chine et me retrouvais dans une pièce avec une cinquantaine de personnes auxquelles j'expliquais ce que pourrait apporter un cours en épidémiologie du cancer à la recherche chinoise. L'idée fut acceptée ; elle devait être approuvée à la fois au plan politique et par l'Académie des Sciences, ce qui fut fait. C'est ainsi qu'en 1979, nous avons organisé un cours à Pékin. Censée durer quatre semaines, cette session prit davantage de temps du fait de la traduction des présentations de l'anglais en mandarin. Les chercheurs chinois qui y assistaient étaient très intéressés par l'épidémiologie et travaillaient énormément. Je garde un excellent souvenir des formations organisées en Chine car les étudiants étaient tous très attentifs et impliqués, même lorsqu'en 1979, le cours eut lieu dans un hôtel privé de chauffage. Il faisait si froid que Nubia Muñoz gardait son manteau de fourrure pendant ses présentations. Lors de ces cours, seuls un ou deux enseignants venaient du CIRC, tous les autres venaient d'instituts du monde entier ».



Participants au cours du CIRC organisé à Pékin sur les méthodes épidémiologiques, en 1979.



Walter Davis fut l'organisateur enthousiaste d'une longue série de cours dans le monde entier. On le voit ici (à droite), lors de la session du Conseil de Direction de 1987, en discussion avec Nikolai Blokhin, alors président de l'Académie de Médecine d'URSS et directeur de l'Institut d'Oncologie clinique et expérimentale, qui présida le Conseil scientifique du CIRC en 1970.

« Organiser des cours dans les pays en développement n'était pas simple. Nous devions envoyer à l'avance tout le matériel d'enseignement depuis Lyon. Compte tenu du contexte technologique local, plusieurs fois, il nous fallut envoyer des jeux de cartes perforées et d'aiguilles de tri pour les calculs statistiques. Lors d'un cours à Yaoundé, au Cameroun, ces matériels disparurent à deux reprises, ce qui était assez stressant. L'organisation des cours était également compliquée sur le plan logistique, car le but consistait à faire venir des étudiants originaires de toute la région OMS, pas seulement du pays d'accueil. En Afrique, c'était quasiment tout le continent africain qui était concerné. Nous avions l'habitude de régler les frais de voyage et d'hébergement avec des traveller's chèques. Je me souviens d'une certaine fois où la valise contenant 40 000 dollars de traveller's chèques avait été égarée – et finalement retrouvée, à notre grand soulagement ».

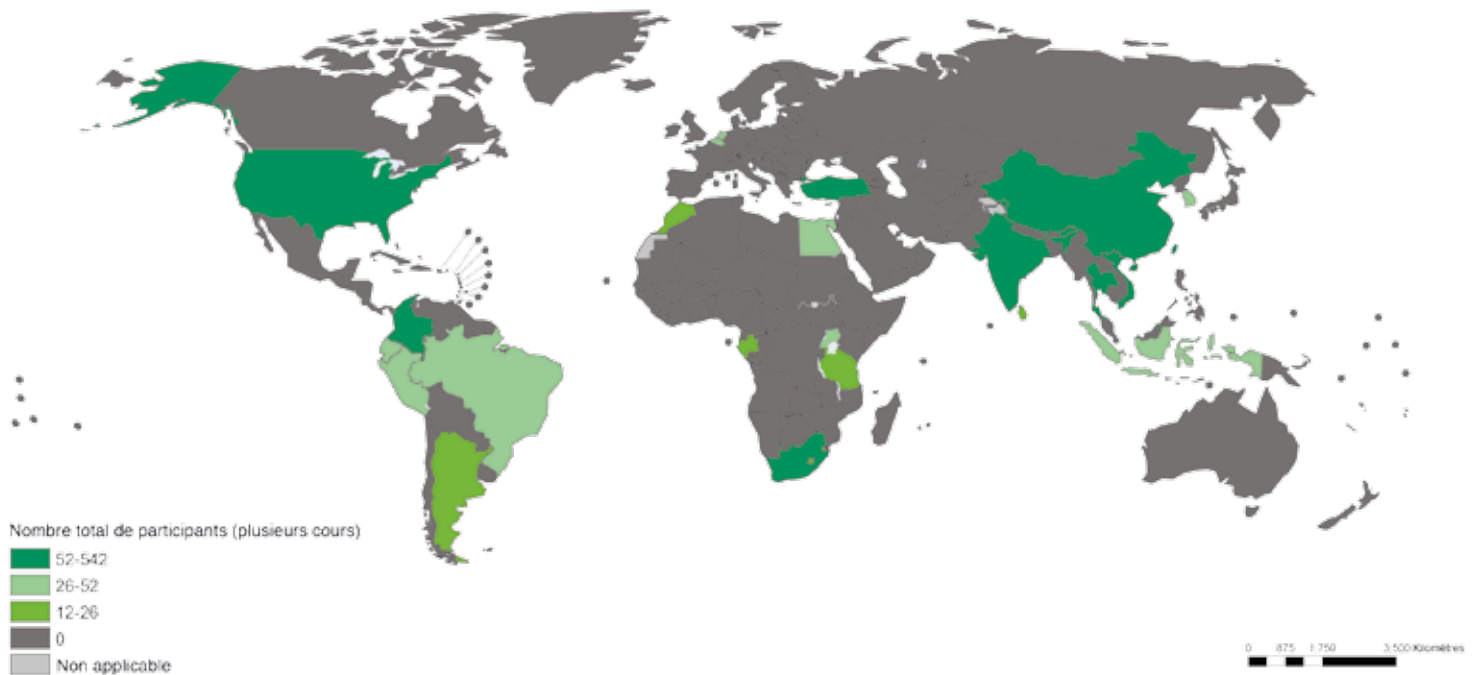
« L'esprit du CIRC visait à créer un réseau international de contacts et de collaborations entre les pays développés et les pays en développement. Or, dans ces derniers, très souvent, l'épidémiologie du cancer n'existait pas. Ces cours nous permettaient de l'y introduire ».

Cet « esprit du CIRC » que Walter Davis a apporté aux cours dans les pays en développement est allé – et continue d'aller – bien au-delà des aspects purement techniques, comme l'a si bien formulé un participant russe, lors d'un cours sur l'enregistrement du cancer organisé au Kazakhstan en septembre 2014 : « Merci de nous avoir donné la possibilité de participer à ce cours pour acquérir des compétences qui nous permettront de travailler pas seulement avec des chiffres – mais avec ce qu'ils représentent vraiment, des gens, leurs vies, nos vies. »

Cette répartition géographique très étendue des cours permet au CIRC d'offrir des formations locales dans un très grand nombre de pays et d'apporter ainsi une assistance technique précieuse à la recherche, notamment en épidémiologie. Ces cours véhiculent également son image d'institution phare pour les études collaboratives internationales dans le domaine du cancer. Comme pour la formation postdoctorale, le nombre de nouveaux projets, de collaborations et de liens établis témoigne du « bénéfice inestimable » résultant d'un environnement commun d'apprentissage avec des collègues motivés, originaires de pays aussi éloignés que la Chine et le Chili, ou la Suède et l'Afrique du Sud. Ces cours suscitent en effet une émulation et une dynamique incomparables.

“
Notre recherche sur le cancer était isolée. Mais le CIRC a brisé cet isolement. Beaucoup de jeunes chercheurs russes sont devenus des experts de haut niveau, après avoir travaillé au CIRC. Son caractère international offre à tous les mêmes chances.
 – Vladimir Anisimov, collaborateur de longue date du CIRC

Sites des cours internationaux du CIRC (2008–2013). Depuis la première Université d'été à Lyon, le CIRC a réorienté et recentré ses cours plus particulièrement sur l'Asie orientale et l'Amérique latine.



Source : CIRC
 Cartographie : CIRC
 Organisation mondiale de la Santé

© OMS 2013. Tous droits réservés

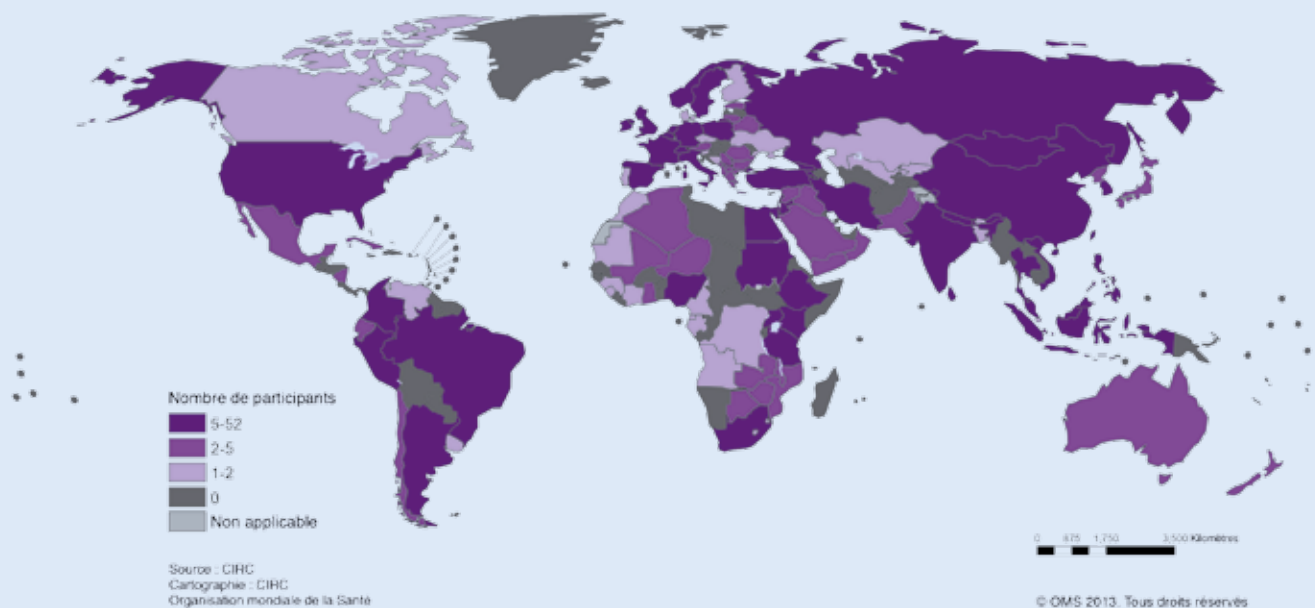
UNIVERSITE D'ETE DU CIRC EN EPIDEMIOLOGIE DU CANCER

L'Université d'été a débuté en 2005, à l'initiative du Directeur du CIRC de l'époque, Peter Boyle, avec un double enjeu : former les chercheurs des pays en développement et leur offrir la possibilité de participer activement à des études collaboratives internationales. Depuis bientôt dix ans, l'Université d'été comporte deux modules : enregistrement du cancer (première semaine) et épidémiologie du cancer (deux semaines suivantes).



Peter Boyle, que l'on voit ici donner un cours d'épidémiologie lors de l'Université d'été, a dirigé le CIRC de 2004 à 2008. Durant son mandat, quatre pays (Autriche, Inde, Irlande et République de Corée) ont rejoint les Etats participants du CIRC, renforçant ainsi la plateforme d'assistance et les possibilités de collaboration scientifique.

Une moyenne de 65 étudiants participent chaque année à l'Université d'été, dont 40 pour le premier module, 40 pour le second et une vingtaine qui suivent les deux modules. Plus de 600 étudiants de toutes nationalités sont ainsi venus à Lyon assister aux Universités d'été. Les cours sont gratuits pour tous ceux originaires des pays à revenu faible et intermédiaire (plus de 90% des participants). Selon les fonds disponibles, l'intégralité ou une partie seulement des frais de voyage et d'hébergement peuvent être prises en charge. Au cours de ses dix premières années, l'Université d'été a bénéficié du soutien financier du *National Cancer Institute* des Etats-Unis, de la *Nordic Cancer Union*, de l'Union internationale contre le Cancer (UICC) et de la Fondation Bullukian.



Pays d'origine des participants aux Universités d'été du CIIRC (2005–2013). Les étudiants viennent du monde entier.

L'Université d'été connaît un grand succès ainsi qu'en témoignent ceux qui y ont assisté. D'après les résultats d'une enquête réalisée auprès des participants des premières années, 90% d'entre eux ont pu appliquer à leur activité ce qu'ils avaient appris. La plupart considèrent que l'Université d'été a été utile (73%) ou décisive (23%) pour leur carrière, analyse confirmée par les commentaires recueillis auprès de participants de ces deux dernières années.

Ce fut un cours riche d'enseignements, extrêmement utile pour moi en qualité de clinicien, car j'essaie de renforcer les capacités de notre nouvelle unité de cancérologie et de favoriser la collaboration avec d'autres chercheurs, ainsi qu'avec le registre du cancer local. – Leo Masamba, médecin oncologue, Ministère de la Santé, *Queen Elizabeth Hospital*, Malawi (2014)

Je vais appliquer et partager ce que j'ai appris en épidémiologie et en enregistrement du cancer pour développer un programme national de prévention et de lutte contre le cancer. – Badamsuren Tseveen, Chef de la Recherche, de l'Éducation et de l'Enregistrement du cancer, *National Cancer Center*, Mongolie (2014)

La première chose que je veux faire, c'est partager ce que j'ai appris avec mes collègues de travail (Children's Cancer Hospital Egypt) et mes collègues du National Cancer Institute (NCI Caire). J'espère qu'ensemble nous pourrions mettre en place un réseau national dédié aux cancers pédiatriques (enregistrement des cas, collecte et stockage d'échantillons biologiques, standardisation des protocoles thérapeutiques, recherche clinique) et organiser une université d'été en Egypte pour les étudiants en médecine et les jeunes diplômés. – Mohamed Sabry Bakry, Chef du Département Biostatistiques et Recherche informatique, *Children's Cancer Hospital*, Le Caire, Egypte (2013)

LES « BLUE BOOKS »

La série Classification OMS des tumeurs, baptisée « *Blue Books* » d'après le coloris bleu de leur couverture, occupe une place prépondérante au sein des publications du CIRC. Cette classification histologique et moléculaire des tumeurs présente un intérêt considérable non seulement pour l'enseignement, mais aussi pour la recherche et la pathologie clinique. Il est en effet indispensable de disposer de critères diagnostiques histologiques et cliniques clairement définis pour mener des études épidémiologiques et des essais cliniques sur le cancer, raison pour laquelle l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a lancé un programme entre 1956 et 1957, visant à établir un système international de classification et de stadification des tumeurs qui serait accepté et utilisé partout dans le monde. En fait, cette classification faisait partie des activités envisagées pour le nouveau centre sur le cancer qui allait être créé lors de l'Assemblée mondiale de la Santé en 1965 (voir le chapitre « Naissance du CIRC »). Il était aussi nécessaire de standardiser la classification histologique des tumeurs chez les animaux de laboratoire, notamment pour les essais de cancérogénicité à long-terme (voir le chapitre « Cancérogènes dans l'environnement humain »). En 1973, le CIRC a publié le premier d'une série d'ouvrages de référence, *Pathology of Tumours in Laboratory Animals*, coordonnés par Vladimir Turusov. Les volumes successifs traitaient des tumeurs chez le rat, la souris et le hamster. Suite à la forte demande, ils ont été réimprimés et fait l'objet d'une deuxième édition dans les années 1990.

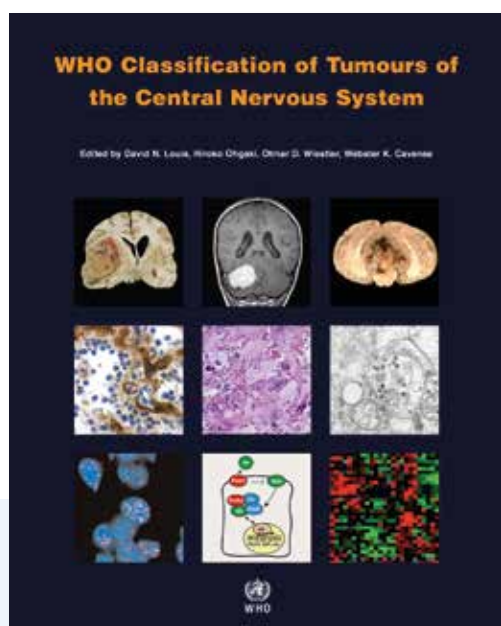


Paul Kleihues (à gauche) en compagnie de Jean-François Mattei, alors Ministre de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées, en visite au CIRC. P. Kleihues a dirigé le CIRC de 1994 à 2003. Pendant son mandat, la recherche sur le cancer a connu des changements révolutionnaires, marqués par le Projet du Génome humain. P. Kleihues a adapté les activités de laboratoire du CIRC à ce nouvel environnement, en encourageant les connections avec les principaux projets d'épidémiologie du Centre. Neuropathologiste de renom, il a poursuivi ses travaux personnels sur la génétique moléculaire des tumeurs cérébrales.

La classification OMS des tumeurs humaines a débuté avec une première édition (1967–1981) essentiellement basée sur les types histologiques. L'OMS a également supervisé la deuxième édition (1982–2002) jusqu'à ce que Paul Kleihues insufflé un nouvel élan au projet dans les années 1990. Le CIRC s'est alors chargé de la troisième édition (2000–2005) en collaboration avec Leslie Sobin, Rédacteur en chef des deux premières éditions. C'est à l'initiative de P. Kleihues que seront introduites les nouvelles informations issues de la caractérisation moléculaire des tumeurs humaines. Chaque volume de la série est préparé par un groupe de travail comptant généralement plus d'une centaine d'experts scientifiques de renom, réunis par le CIRC. Les « *Blue Books* » présentent les profils histologiques, immunohistochimiques et génétiques des tumeurs, ainsi que les critères de diagnostic et de stadification des tumeurs. Ils contiennent également des paragraphes concis concernant l'épidémiologie, les symptômes et signes cliniques, la visualisation, le pronostic et les facteurs prédictifs, faisant de chaque volume un ouvrage de référence compact et détaillé de 250 à 500 pages, magnifiquement illustré (voir « Classification OMS des tumeurs du système nerveux central »).

La série complète de la Classification OMS des Tumeurs, dont le CIRC produit maintenant la quatrième édition, contient à ce jour 11 volumes couvrant les tumeurs du système nerveux central ; de la peau ; des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes ; du système endocrinien ; des tissus mous et des os ; de la tête et du cou ; de l'appareil digestif ; du poumon, de la plèvre, du thymus et du cœur ; du sein ; de l'appareil génital féminin ; de l'appareil urinaire et génital masculin (voir whobluebooks.iarc.fr). Rares sont les services de pathologie dans le monde qui ne possèdent pas un ou plusieurs volumes des « *Blue Books* ». Le nombre de copies diffusées – environ 15 000 par an – témoigne de leur intérêt largement reconnu. Au cœur des activités

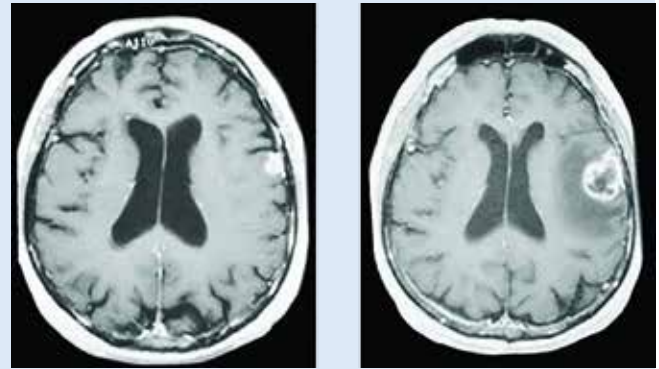
de publication du CIRC, d'autres ouvrages viennent également étayer des domaines de recherche comme l'enregistrement du cancer (voir le chapitre « Registres du cancer : une initiative mondiale »), les biostatistiques (voir le chapitre « Innovation dans les méthodes statistiques ») et l'épidémiologie (avec le volume complet *Molecular Epidemiology: Principles and Practices*, publié en 2011 par le CIRC, sous la direction de Paolo Boffetta et Pierre Hainaut, et la préparation d'une nouvelle édition du manuel *Cancer Epidemiology: Principles and Methods* par Isabel dos Santos Silva, publié initialement en 1999). Le site internet du Programme Education et Formation (training.iarc.fr) propose des présentations enregistrées, des ouvrages de référence et des manuels pratiques produits par le CIRC.



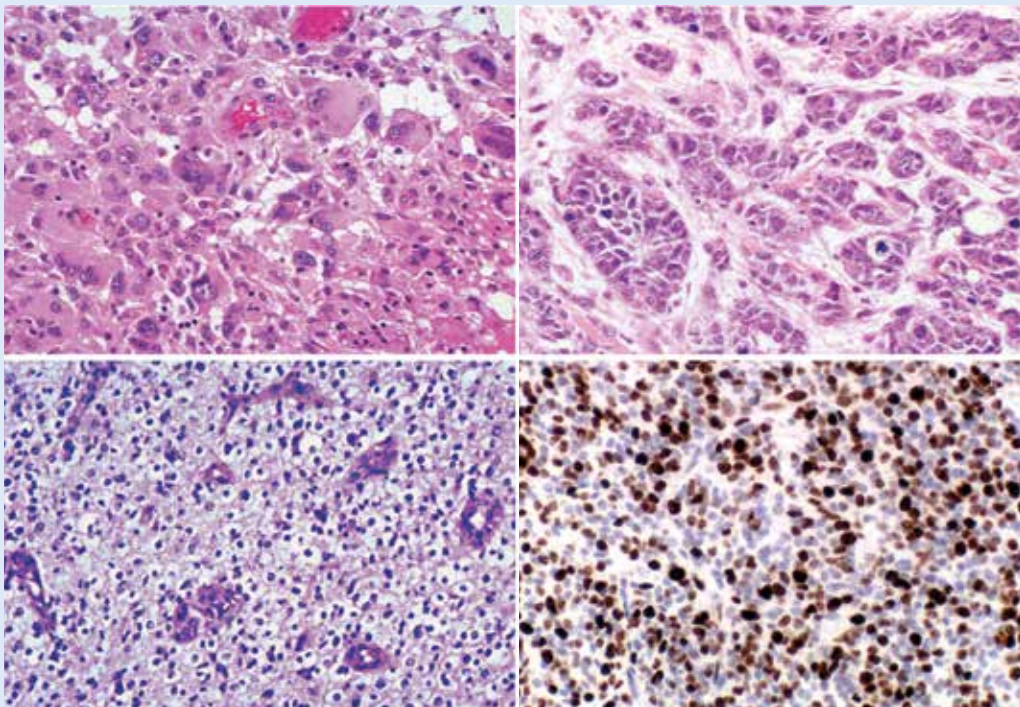
CLASSIFICATION OMS DES TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Les tumeurs du système nerveux central font l'objet du premier volume de la quatrième édition des « *Blue Books* ». Dans cet ouvrage, comme dans tous ceux de la série, le texte s'accompagne de nombreuses illustrations. Le glioblastome est l'une des tumeurs cérébrales les plus fréquentes. Aujourd'hui, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet de visualiser sa présence, mais seul l'examen microscopique permet d'en définir les caractéristiques histologiques spécifiques et de poser le diagnostic.

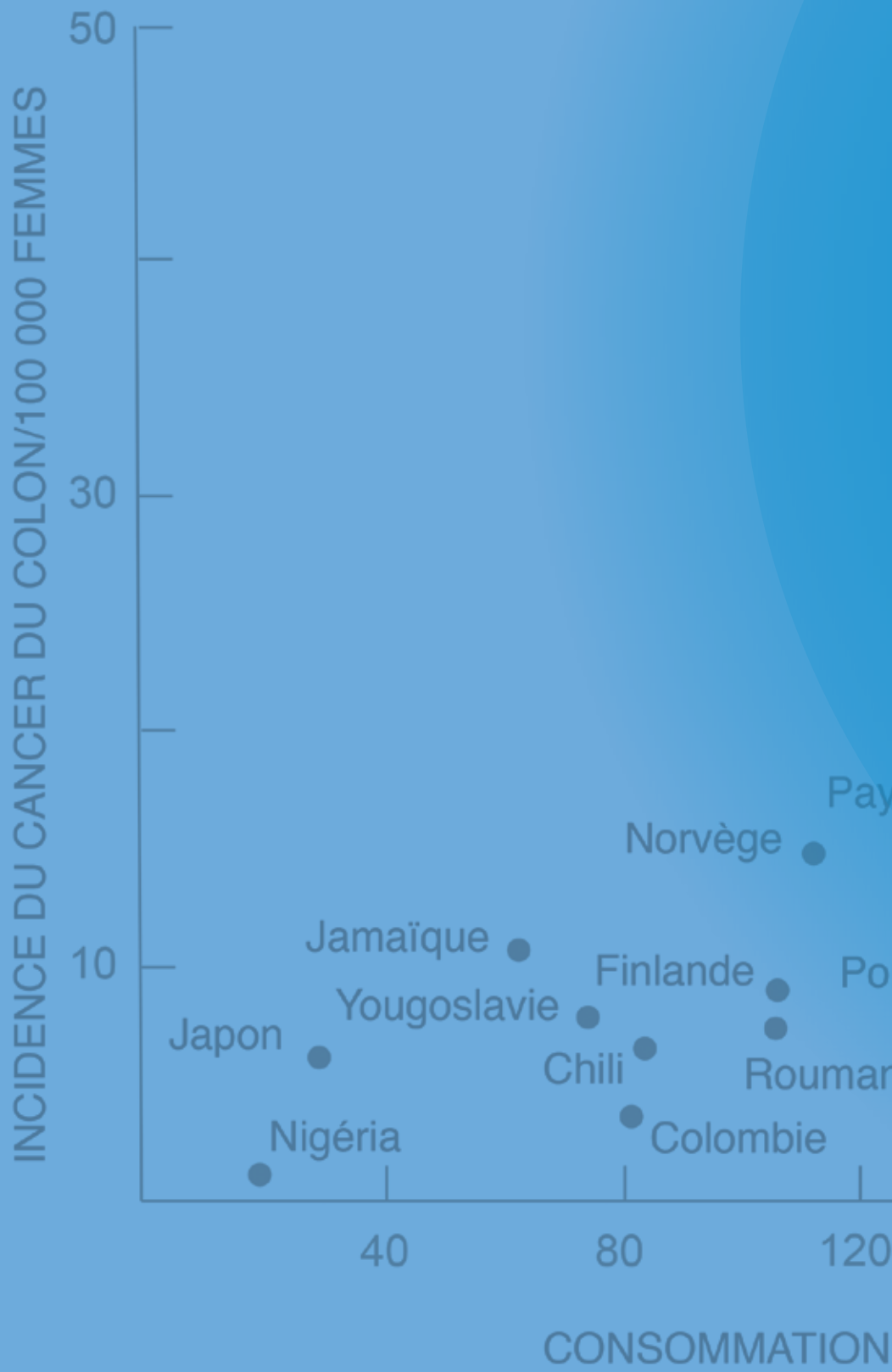
Le glioblastome n'est qu'une variété histologique parmi les 130 environ que compte la liste des tumeurs bénignes et malignes du système nerveux dans la classification OMS. Pour les tumeurs du cerveau, comme pour tout autre organe, une caractérisation détaillée des différents types de tumeurs d'après des critères histologiques et génétiques bien définis, facilite la détection des types ayant des causes différentes et des réponses différentes à des traitements spécifiques. La Classification internationale des Maladies pour l'Oncologie (CIM-O) utilise au maximum l'information et la nomenclature présentées dans les « *Blue Books* » (voir le chapitre « Registres du cancer : une initiative mondiale »).



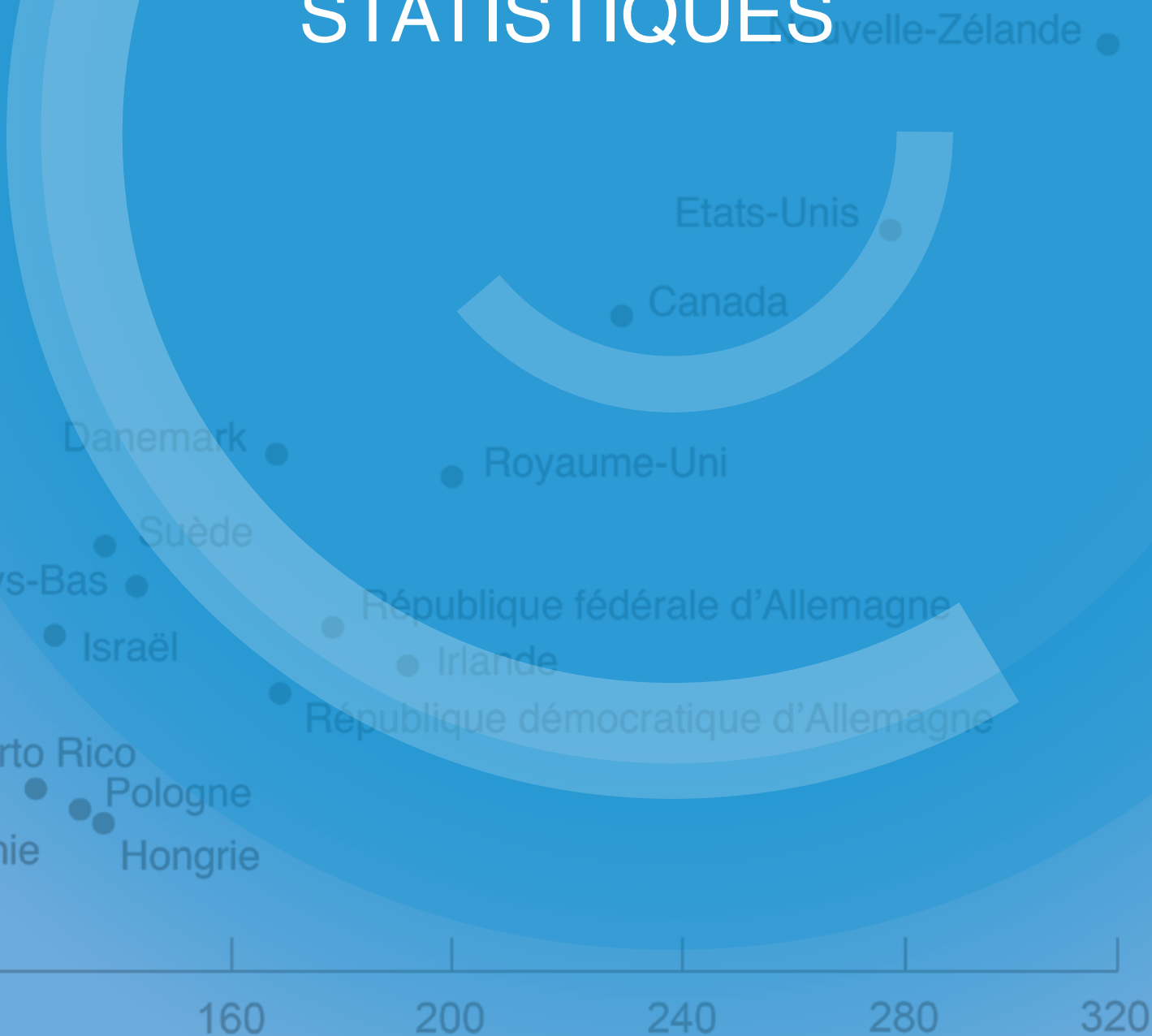
Evolution rapide d'un glioblastome primaire. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) montre (à gauche) une lésion corticale de petite taille (point blanc) qui a dégénéré 68 jours plus tard en un important glioblastome (à droite).



Ces vues microscopiques de biopsies tumorales montrent différentes morphologies de glioblastomes.



INNOVATION DANS LES METHODES STATISTIQUES



DE VIANDE/PERSONNE/JOUR – GRAMMES

INNOVATION DANS LES METHODES STATISTIQUES

A l'époque de la création du CIRC, en 1965, on manquait de compétences en conception et en analyse statistique pour conduire des études expérimentales, cliniques et épidémiologiques sur le cancer, de même que sur les maladies en général. Il était toutefois difficile de répondre à ce besoin en raison du manque de personnes qualifiées, pénurie d'autant plus grave qu'il fallait aussi développer des méthodes appropriées à l'étude des maladies non transmissibles et maîtriser le potentiel informatique récemment introduit et encore peu exploité.

A cette fin, le CIRC a très tôt initié des études de méthodologie statistique dans le cadre de ses différents domaines de recherche. Comme dans d'autres instituts, la situation au CIRC en matière d'informatique reflétait celle de la fin des années 1960. Jacques Estève, alors chef du service des technologies de l'information du Centre, se souvient : « j'ai introduit le premier système de gestion des données. Les premières années ont été assez difficiles. Les épidémiologistes n'étaient pas satisfaits car ils avaient du mal à récupérer leurs données une fois qu'ils les avaient entrées dans l'ordinateur : y accéder relevait d'une sorte de mystère. Quant à l'installation informatique elle-même, elle occupait une grande salle, pour une puissance de calcul bien inférieure à celle du plus petit PC portable d'aujourd'hui. Mais en quelques années, la performance du système s'est améliorée. » Ce n'était que la première d'une longue série de transformations qui allaient permettre au système informatique du CIRC de rester à la pointe d'une technologique en constante évolution.

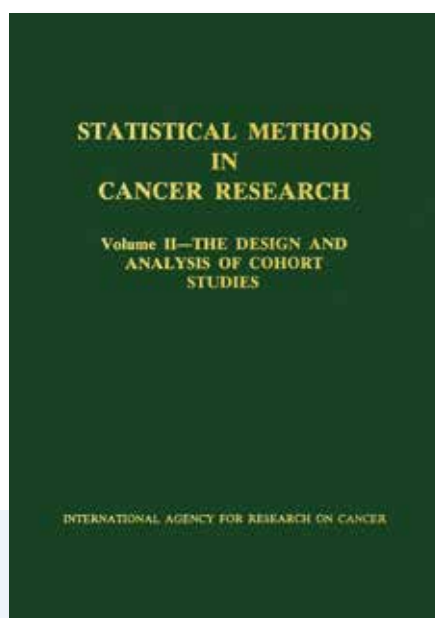
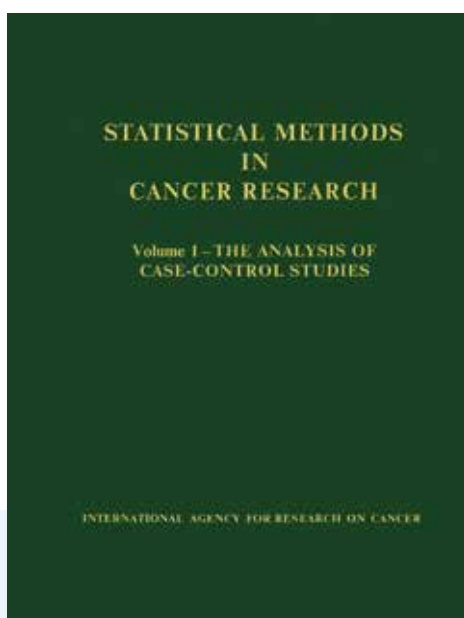


Etudiants travaillant sur des machines à calculer mécaniques, utilisées à la fin des années 1960 pour l'analyse statistique des séries de données épidémiologiques. Outre les quatre opérations arithmétiques, ces machines pouvaient calculer la somme d'une séquence de nombres, ainsi que la somme des produits de deux séquences de nombres.

UN CADRE UNIFORMISE POUR LES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES SUR L'ETIOLOGIE DU CANCER

Les recherches épidémiologiques sur l'étiologie du cancer ont été – et restent – au cœur des activités du CIRC, avec notamment le développement de méthodes statistiques qui ont débouché sur d'importantes publications, dont certaines servent encore de référence aujourd'hui. Il s'agit notamment de l'ouvrage *Statistical Methods in Cancer Research*, par Norman Breslow et Nick Day, publiés en deux tomes : *The Analysis of Case–Control Studies* (1980) et *The Design and Analysis of Cohort Studies* (1987). Disponible sur le site internet du CIRC, cet ouvrage est, à juste titre, reconnu comme un classique dans ce domaine (voir « Recherche pionnière en statistiques : Norman Breslow et Nick Day »).

Ce livre a connu un véritable succès pour plusieurs raisons. Tout d'abord, il est paru au bon moment et si son titre fait référence à la recherche sur le cancer en général, il traite essentiellement des méthodes statistiques appliquées à l'épidémiologie du cancer (même si certaines d'entre elles, telle que l'analyse de la survie, peuvent également être appliquées aux essais chez l'animal de laboratoire). Depuis les années 1950, le domaine de l'épidémiologie du cancer avait certes bénéficié de nombreuses innovations méthodologiques permettant de résoudre des problèmes spécifiques d'analyse des données, mais il n'était pas facile de faire le lien entre les différentes méthodes. De plus, leurs avantages et limites respectives en termes d'applicabilité étaient mal définies. Norman Breslow et Nick Day vont alors réaliser un examen critique de ces méthodes, décrites de façon disséminée dans des revues de statistique et d'épidémiologie, et les rassembler dans un cadre cohérent. Une autre raison du succès de cet ouvrage tient à l'exploitation par les auteurs des résultats originaux de leur propre recherche méthodologique. Par ailleurs, tout en étant d'une





Simone Veil, alors ministre de la Santé, en visite au CIRC, le 3 novembre 1975, pour l'inauguration d'un symposium sur la pollution environnementale et les risques cancérigènes. Nick Day lui présente un affichage informatique d'analyse de données épidémiologiques. Entre 1970 et 1986, Nick Day et son équipe ont fait du CIRC un centre mondial de premier plan en biostatistiques. Nick Day est ensuite parti à Cambridge, au Royaume-Uni, où il a terminé sa carrière en qualité de professeur d'épidémiologie et de santé publique.

RECHERCHE PIONNIERE EN STATISTIQUES : NORMAN BRESLOW ET NICK DAY

Nick Day, aujourd'hui retraité, vit à Guernesey. Il se souvient de ses travaux en statistiques : « Les deux monographies sur la méthodologie statistique ont été essentielles pour moi, surtout la première concernant les études cas-témoins qui constituaient à l'époque le fondement de l'épidémiologie du cancer. Leur principe, leur conception et leur analyse avaient fait l'objet de nombreux articles, et même d'ouvrages, mais c'était confus, sans grande cohérence. Avec Norman Breslow, nous nous sommes aperçus que l'évolution des statistiques fondamentales dans les années 1970 pouvait apporter une assise cohérente aux études cas-témoins, une base théorique si vous préférez, qui débouchait directement sur des méthodes susceptibles d'être appliquées de façon générale. Nous nous sommes alors lancés dans la rédaction du premier volume qui a très vite reçu l'approbation générale et a été traduit dans plusieurs langues en partie ou intégralement. Il y a quelques années, l'*American Journal of Epidemiology* a identifié les publications les plus citées dans ses articles au cours des 25 années précédentes. Notre livre se trouvait tout en haut de la liste. »

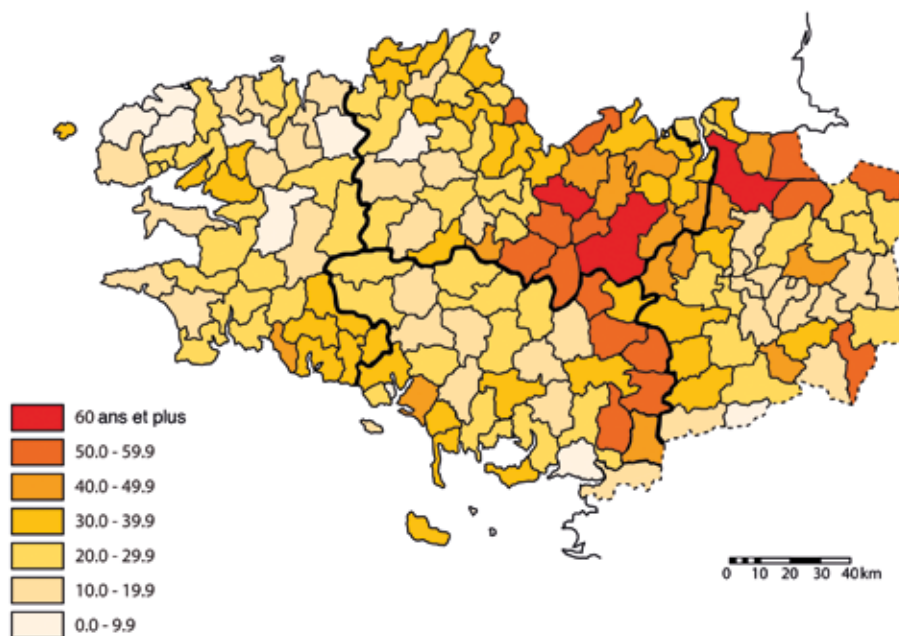
Norman Breslow, qui partage désormais son temps entre Seattle et la Provence (France), ajoute : « Le volume traitant des études cas-témoins a été un franc succès, bien au-delà de nos rêves les plus fous, dans la mesure où c'est devenu un manuel de référence au sein de la communauté des épidémiologistes et des biostatisticiens. Ce n'était pourtant pas notre intention première, car il s'agissait initialement d'une monographie destinée à recenser les dernières évolutions en biostatistiques liées à l'épidémiologie, tout en s'appuyant sur les recherches auxquelles Nick Day et moi-même participions à Lyon. Si cet ouvrage a eu un tel succès, je crois que c'est parce qu'il ne s'agissait pas d'une présentation théorique des statistiques et de l'épidémiologie, insistant sur tel ou tel aspect particulier de ce type d'étude, comme la préparation de questionnaires ou l'organisation de la collecte d'échantillons. Le contenu s'adressait aussi bien à des statisticiens qu'à des épidémiologistes possédant une formation en mathématiques. Je me suis d'ailleurs servi de cette monographie comme manuel pour un cours que j'ai démarré en 1980, à Seattle, destiné à la fois aux étudiants en master de biostatistiques et aux étudiants de deuxième année d'épidémiologie. Ce cours a eu beaucoup de succès et j'imagine que de nombreuses universités en donnent de semblables. Les épidémiologistes apprécient eux aussi cet ouvrage, parce qu'il s'appuie sur des données réelles, sur de véritables exemples – il ne s'attarde pas sur les aspects mathématiques, mais il met l'accent sur ce qui est utile pour répondre aux questions qui intéressent les épidémiologistes. »



Norman Breslow aime bien revenir au CIRC. Il y a travaillé dans les années 1970, pendant 4 ans, en étroite collaboration avec Nick Day, notamment à la rédaction de leur ouvrage sur les méthodes statistiques pour la recherche sur le cancer (on le voit ici assister à une conférence qui s'est récemment tenue au CIRC). Au sein de l'Ecole de santé publique de l'Université de Washington, à Seattle, Breslow a lancé et développé une unité de biostatistiques dont il est aujourd'hui professeur émérite.

“ En 1972, le siège de l'OMS avait fait l'acquisition d'un IBM 360, qui était à l'époque un ordinateur extrêmement puissant. Nous avons écrit des programmes en FORTRAN et préparé une série de cartes Hollerith donnant les instructions nécessaires à l'ordinateur pour analyser 600 à 1000 cartes de données. Je me levais à 5h00 du matin, je marchais jusqu'à la Gare des Brotteaux à Lyon, sautais dans le train de nuit allant de Barcelone à Copenhague, pour m'arrêter à Genève. Là, je prenais un petit déjeuner dans la Gare de Cornavin, puis je prenais un bus jusqu'au siège de l'OMS. Je travaillais toute la journée à entrer mes cartes dans la machine et, le soir, je reprenais le train pour Lyon. – Norman Breslow, ancien chercheur du CIRC

grande rigueur théorique et technique, son contenu est accessible aux lecteurs ne possédant pas une formation approfondie en mathématiques. Enfin, et c'est sans doute le point le plus important, les auteurs ont su illustrer les analyses statistiques, étape par étape, en les appliquant à de véritables données tirées d'études épidémiologiques, approche peu courante dans les manuels méthodologiques publiés à l'époque et même par la suite. Chaque méthode statistique est ainsi présentée en lien direct avec l'objet d'une étude épidémiologique, telle que l'étude des relations entre la consommation d'alcool et le cancer de l'œsophage, entre les hormones et le cancer de l'endomètre, ou entre les rayonnements ionisants et le cancer du poumon.



Taux de mortalité par cancer de l'œsophage en Bretagne, par canton (décès pour 100 000 personnes/an, entre 1958 et 1966). Ces taux sont nettement plus élevés que les taux moyens relevés dans le reste de la France. Au sein même de la région, on distingue de fortes variations entre les cantons. Des études épidémiologiques ont été entreprises pour vérifier l'hypothèse d'une relation avec les différents niveaux de consommation d'alcool.

ANALYSE DES ESSAIS DE CANCEROGENICITE CHEZ L'ANIMAL

Les tests de cancérogénicité chez l'animal consistent habituellement à exposer des groupes d'animaux (des rats, par exemple) à une substance (par exemple, un produit chimique dont la structure moléculaire en fait un cancérogène présumé), à les suivre et à enregistrer le nombre de tumeurs détectées dans différents organes. Si la substance est cancérogène, on observera davantage de tumeurs chez les animaux exposés que chez les non exposés (témoins).

Toutefois, les tumeurs peuvent être détectées de différentes façons : soit parce qu'elles sont directement visibles sur la peau ou les muqueuses, soit parce qu'elles affectent un organe interne et provoquent la mort de l'animal, soit parce qu'elles sont découvertes à l'autopsie lors du sacrifice à temps fixe d'animaux en apparente bonne santé. Un procédé simpliste, assez fréquent dans la littérature, consiste à recenser toutes les tumeurs indépendamment de la façon dont elles ont été détectées. Mais ce procédé peut aboutir à des conclusions inexactes pour ce qui est des comparaisons entre animaux exposés et non exposés. Implicitement, on sait qu'une tumeur découverte à l'autopsie, après sacrifice d'un animal en apparente bonne santé, n'a pas la même importance qu'une tumeur responsable du décès de l'animal. Les tumeurs doivent donc être enregistrées et comparées séparément, en fonction de la façon dont elles ont été détectées. Il faut pour cela réaliser une analyse statistique complexe, capable de combiner les résultats de comparaisons distinctes entre animaux exposés et non exposés.

Il existe une relation intéressante entre ces méthodes et ce qu'on peut ou non observer dans les populations humaines. Lorsqu'on se concentre sur une seule cause de décès (par exemple, par cancer du poumon), ce que nous observons, ce sont les décès associés au cancer du poumon qui n'ont pas été exclus par des décès provoqués un peu plus tôt par toutes les autres causes de mortalité. Naturellement, lors des décès provoqués par d'autres causes, on peut aussi détecter quelques cancers du poumon à l'autopsie. Lors des essais de cancérogénicité en laboratoire, on sacrifie les animaux à temps fixes pour simuler la mortalité liée à toutes les autres causes de décès. Ces temps fixés pour le sacrifice constituent le principal déterminant de l'âge moyen de décès des animaux. De la même façon, c'est essentiellement l'ensemble de toutes les autres causes de décès – plutôt que la seule cause qui nous intéresse (cancer du poumon) – qui détermine l'âge moyen de décès par cancer du poumon dans la population humaine. C'est contraire à ce que l'on pourrait penser de prime abord.

D'après les conclusions d'une enquête de 2014 sur le taux de citation dans la littérature biomédicale des ouvrages consacrés aux méthodes statistiques et épidémiologiques, celui de Breslow et Day est cité 100 à 200 fois par an, dans le cadre de travaux de recherche ou à des fins d'enseignement (voir « Etudes cas-témoins »). Le test Breslow-Day, présenté pour la première fois dans cet ouvrage, est très souvent cité dans des publications scientifiques en qualité de test statistique permettant de déterminer si le risque (par exemple, l'incidence du cancer du poumon chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs) est similaire dans différents sous-groupes de population (par exemple, chez les hommes et chez les femmes).

L'ouvrage de Breslow et Day traite des méthodes d'analyse de l'incidence des cancers au sein de cohortes d'individus spécialement constituées pour étudier les causes de la maladie. Toutefois, on peut aussi examiner l'incidence ou la mortalité associée au cancer dans des populations de régions géographiques bien définies, ou bien analyser les décès ou les récidives associés au cancer dans un groupe de patients. Les méthodes statistiques appliquées à ces deux dernières situations ont fait l'objet d'une publication du CIRC en 1994, dont Jacques Estève est co-rédacteur, *Statistical Methods in Cancer Research: Descriptive Epidemiology*. Ce manuel détaille les méthodes d'analyse des données collectées par les registres du

cancer, pour étudier notamment l'évolution chronologique et les variations géographiques des taux d'incidence, ainsi que leurs corrélations avec différents facteurs tels que le revenu, la pollution de l'air, la consommation d'alcool et l'alimentation. Ce manuel traite aussi d'un sujet essentiel pour évaluer l'efficacité des traitements anticancéreux : l'analyse de la survie des patients.

L'analyse de la survie est également un aspect fondamental des essais chez l'animal de laboratoire visant à déterminer le potentiel cancérigène d'une substance. A cet égard, le supplément 2 des Monographies du CIRC sur l'Evaluation des risques cancérigènes pour l'homme, publié en 1980, comporte une annexe d'une centaine de pages consacrée aux méthodes statistiques. Rédigée conjointement par des statisticiens du CIRC et des collègues extérieurs, cette annexe présente très clairement la façon dont les résultats des essais de cancérigénicité chez l'animal de laboratoire doivent être analysés (voir « Analyse des essais de cancérigénicité chez l'animal »). Un complément important consacré aux modèles statistiques théoriques d'analyse a été apporté en 1987 avec la publication du CIRC *Statistical Methods in Cancer Research: The Design and Analysis of Long-Term Animal Experiments*, dont Jürgen Wahrendorf a été co-auteur. Les points développés dans ces ouvrages illustrent une fois de plus l'importance des contributions apportées par le CIRC à l'analyse des données du cancer et de façon plus générale aux essais de toxicité à long terme.

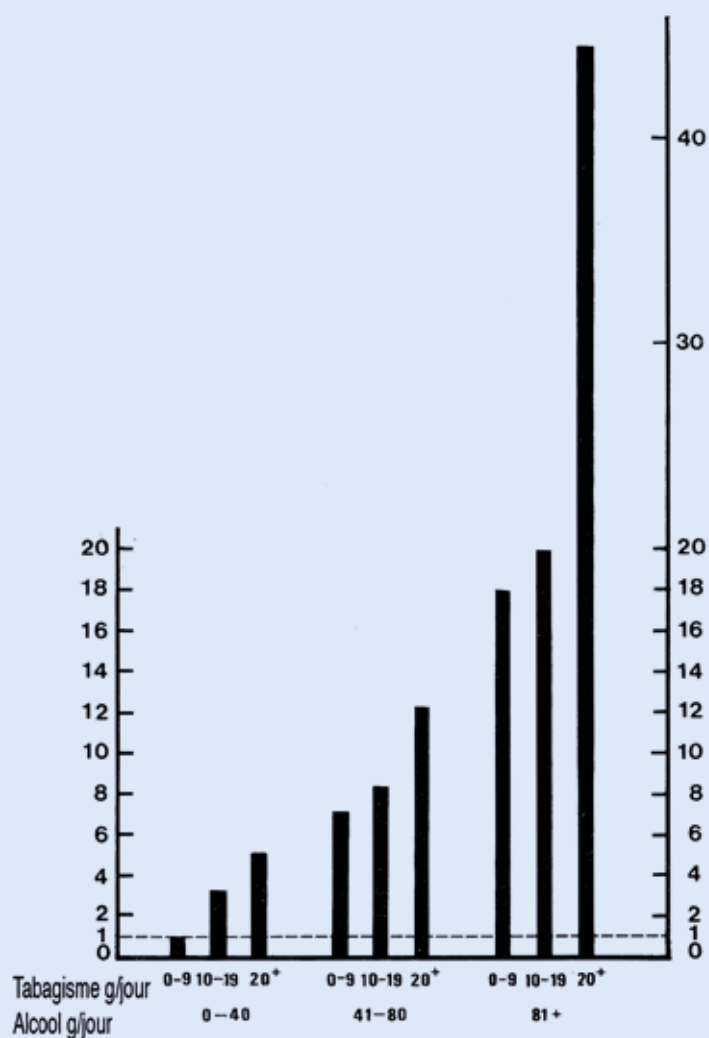
ETUDES CAS-TEMOINS

L'observation d'une incidence élevée de cancer de l'œsophage dans les régions françaises de Bretagne et de Normandie souleva la question suivante : était-il possible que cette incidence accrue soit due à la consommation notoirement importante de boissons alcoolisées (certaines typiques de ces régions) ou au tabagisme (comme le suggéraient de précédentes études conduites dans d'autres régions du monde), ou bien aux deux ? Pour obtenir une première réponse assez rapide à cette question, il fallait savoir si les personnes atteintes d'un cancer de l'œsophage consommaient plus d'alcool ou fumaient davantage que les personnes en bonne santé du même âge et de même sexe.

Pour répondre à cette question, une étude fut organisée dans les hôpitaux du département breton d'Ille-et-Vilaine, entre 1972 et 1975. Cette étude comptait 200 patients ayant un cancer de l'œsophage (« cas ») et 778 personnes non touchées par ce cancer (« témoins »), tous originaires des communes de la région. Dans cette étude cas-témoins typique, les participants ont été interrogés à l'aide d'un questionnaire standard sur les quantités de vin, de bière et de spiritueux habituellement consommées. Ces quantités ont ensuite été converties en grammes d'alcool par jour. Les résultats étaient clairs : la majorité des patients souffrant d'un cancer de l'œsophage (85,5%) consommaient un minimum de 40 grammes d'alcool par jour, alors que la moitié seulement des témoins (50,2%) en consommaient autant.

Au vu de ces résultats, on peut raisonnablement penser qu'une personne qui boit plus d'alcool qu'une autre a davantage de risque de développer un cancer de l'œsophage. Mais comment obtenir la mesure réellement intéressante, c'est-à-dire le risque de développer un cancer en fonction des différents niveaux de consommation d'alcool, quand on dispose uniquement de données sur des cas déjà survenus (et des témoins) ? Faut-il mener une étude de cohorte dans laquelle on évaluera la consommation d'alcool d'un grand nombre d'individus suivis pendant 20 à 30 ans pour dénombrer les cas de cancer qui surviennent dans les différentes catégories de consommation ? Il s'agit là d'une mesure directe du risque, indispensable pour conclure que l'alcool provoque le cancer de l'œsophage. Mais il n'est pas nécessaire d'attendre aussi longtemps. Globalement, on peut obtenir cette mesure pour une population donnée, aussi bien à partir d'une étude cas-témoins que d'une étude de cohorte. Une justification officielle de cette solution apparemment magique avait déjà été avancée dans les années 1950. L'ouvrage *Statistical Methods in Cancer Research* s'est chargé de l'intégrer dans un cadre logique et probabiliste cohérent, en montrant qu'en théorie, les études cas-témoins (traitées dans le Volume 1) sont équivalentes aux études de cohorte (traitées dans le Volume 2). En pratique, cette équivalence se vérifie sous certaines conditions, notamment selon le mode de sélection des cas et des témoins.

Cette avancée essentielle en matière de méthodologie, exposée dans l'ouvrage de Breslow et Day, a permis de standardiser les différents types d'études et d'utiliser des méthodes identiques d'analyse des données pour traiter les problèmes issus de ces études. Ainsi, pour réaliser une étude comparative en fonction de différents niveaux de consommation d'alcool, il faut tenir compte de facteurs externes (par exemple, tabagisme) susceptibles de fausser l'effet réel de l'alcool ou d'en modifier l'impact. Comme l'illustre le graphe ci-contre, les gros consommateurs d'alcool (au moins 81 g d'alcool par jour) qui fument au moins 20 cigarettes par jour – colonne à l'extrême droite du graphe – ont un risque de cancer de l'œsophage 40 fois plus important que celui des personnes qui consomment 0 à 40 g d'alcool par jour et fument moins de 9 cigarettes par jour (colonne à l'extrême gauche du graphe).



Risque relatif de cancer de l'œsophage dans le département breton d'Ille-et-Vilaine en fonction de la consommation quotidienne de tabac et d'alcool.

UNE NOUVELLE CONCEPTION DES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES

L'analyse fiable des données ne dépend pas seulement de la méthode statistique utilisée, elle dépend aussi du mode de recueil des données. Par conséquent, le protocole d'étude est tout aussi important que l'approche analytique. L'Étude d'intervention contre l'hépatite en Gambie, un des grands projets du CIRC, en est un parfait exemple. En effet, cette étude qui vise à déterminer l'étiologie du cancer du foie et à tester l'efficacité préventive du vaccin contre l'hépatite B (voir le chapitre « Virus et vaccins »), n'est pas seulement importante du point de vue méthodologique, elle l'est aussi de par son protocole novateur.

Ce projet a débuté au milieu des années 1980, dans des circonstances un peu particulières. Un vaccin reconnu efficace contre le virus de l'hépatite B (VHB) venait d'être commercialisé et il s'agissait de savoir si la prévention de l'infection par ce virus (c'est-à-dire la vaccination des nouveau-nés pour éviter qu'ils deviennent porteurs du VHB) pourrait prévenir la survenue ultérieure d'un hépatocarcinome primaire. Il semblait initialement que la seule façon de répondre à cette question d'une façon acceptable au plan éthique, consistait à vacciner tous les nouveau-nés d'une année donnée et à comparer (plusieurs décennies après) l'incidence de cancer du foie entre les individus vaccinés et ceux non vaccinés, nés avant le démarrage du programme de vaccination. On parle alors de comparaison « pré-post ». Une telle approche peut cependant être biaisée, car beaucoup d'autres facteurs variables dans le temps et n'ayant rien à voir avec le vaccin peuvent modifier l'incidence de la maladie et la détection des cas.

Sur le plan éthique, ce protocole d'étude ne posait aucun problème, comme le confirma le Comité d'éthique du CIRC qui venait tout juste d'être constitué (voir « Comité d'éthique du CIRC »). Mais il était scientifiquement discutable, ce qui représente un sérieux handicap compte tenu de l'énorme investissement de ressources qu'exigeait un tel projet prévu sur 40 ans. Mais des problèmes logistiques liés à la distribution du vaccin allaient finalement imposer un autre protocole d'étude, plus solide. En effet, il était impossible de vacciner en une seule année tous les nouveau-nés de Gambie – plus de 60 000, disséminés dans des zones rurales. L'unique procédure envisageable consistait donc à introduire le vaccin progressivement sur plusieurs années.

La principale innovation méthodologique tient à la sélection aléatoire – plutôt que par



Ce qui m'a énormément impressionné, c'est le programme de l'hépatite B en Gambie et l'attachement du Directeur de l'époque à garantir que le Centre poursuivrait la campagne de vaccination, même après avoir atteint un nombre suffisant de groupes vaccinés pour l'étude. La plupart des chercheurs auraient dit : « Notre programme de recherche continue, mais, désolé, vous allez devoir chercher l'argent ailleurs pour poursuivre les vaccinations. » Ce n'était pas l'approche du CIRC. Et j'ai trouvé que c'était une excellente chose.

– Bruce Armstrong, ancien Directeur adjoint du CIRC

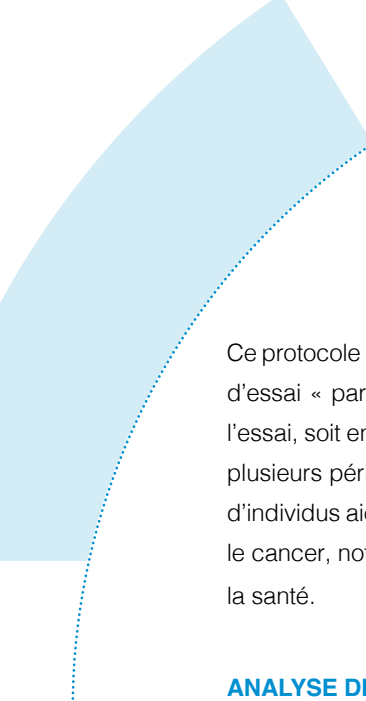
COMITE D'ETHIQUE DU CIRC

Créé en 1982, le Comité d'éthique du CIRC assure deux tâches spécifiques : premièrement, vérifier que les projets de recherche auxquels participe le CIRC et qui comportent des sujets humains ont bien reçu l'autorisation des comités d'éthique adéquats au niveau national ; deuxièmement, s'assurer qu'il est approprié au plan éthique que le Centre participe à de tels projets au vu de sa mission de recherche et de son rôle en santé publique au sein de l'Organisation mondiale de la Santé. Les projets doivent recevoir l'aval du Comité d'éthique avant de débiter. Toute modification ultérieure de protocole doit être soumise à son approbation. Le Comité d'éthique est constitué de chercheurs et de membres de la société civile. La majorité de ses membres, notamment le président et le vice-président, sont extérieurs au Centre.



Membres du Comité d'éthique du CIRC lors d'une récente réunion.

commodité ou de façon systématique – des nouveau-nés à vacciner chaque année. On a ainsi sélectionné aléatoirement des groupes de nouveau-nés (en fonction des équipes locales de vaccination) plutôt que des nouveau-nés individuels. La première année du programme (1986), on a vacciné environ 25% de tous les nouveau-nés dans les régions couvertes par quatre équipes de vaccination choisies au hasard parmi les 17 que comptait le pays (ces 25% seraient à comparer avec les 75% n'ayant pas été vaccinés). La deuxième année, 50% des nouveau-nés ont été vaccinés. La troisième année, ce pourcentage s'élevait à 75% pour atteindre les 100%, la quatrième année. Ce protocole permet une comparaison non biaisée entre les groupes d'individus choisis aléatoirement pour être ou non vaccinés dans chacune des trois premières années du programme. Ce choix aléatoire était acceptable d'un point de vue éthique, dans la mesure où il était impartial et non discriminatoire.



Ce protocole scientifiquement fondé et conforme à l'éthique fait désormais partie des méthodes standardisées d'essai « par étapes ». Le principe consiste à assigner aléatoirement à une intervention les participants à l'essai, soit en tant qu'individus, soit en tant que groupes d'individus, et ce, séquentiellement, c'est-à-dire sur plusieurs périodes, de sorte qu'à la fin de cette assignation aléatoire, tous les individus ou tous les groupes d'individus aient reçu l'intervention. Ce type de protocole d'étude est utilisé dans le cadre de la recherche sur le cancer, notamment pour évaluer l'impact des programmes de vaccination, de dépistage et d'éducation à la santé.

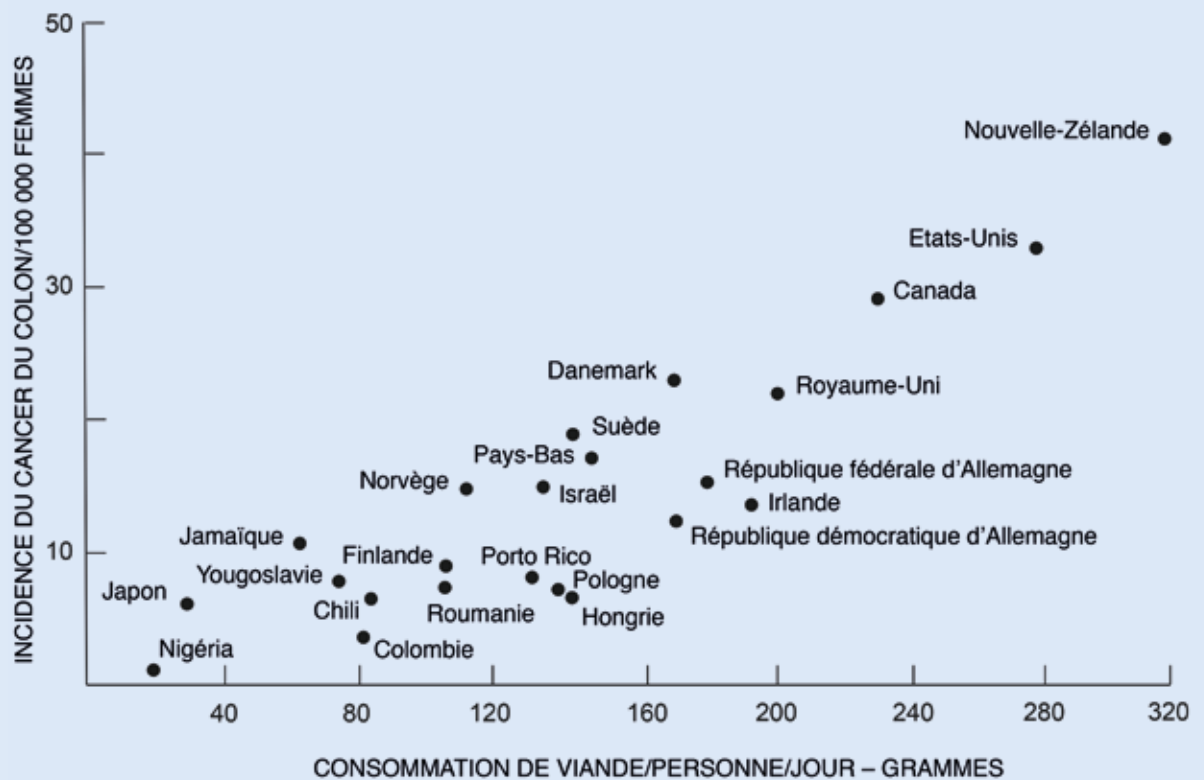
ANALYSE DES DONNEES D'ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES MULTICENTRIQUES – UNE ACTIVITE CLE DU CIRC

Le travail de synthèse de Day et Breslow a consolidé un socle méthodologique de référence pour toute une variété de développements scientifiques particuliers. Les activités du CIRC en méthodologie statistique se sont spécialisées au cours des décennies et sont aujourd'hui intégrées à différents types d'études épidémiologiques. Toutefois, certaines conservent une perspective plus générale, illustrée par la récente publication du CIRC intitulée « *Penalized loss functions for Bayesian model comparison* ». En dépit d'un titre qui peut paraître ésotérique, ce travail aborde en réalité la question fondamentale du choix du meilleur modèle pour l'analyse de séries de données (par exemple, comment formuler au mieux la relation mathématique entre la consommation de divers aliments et l'incidence du cancer du côlon).

L'analyse des données des études épidémiologiques multicentriques constitue un autre thème important. Ce type de recherches portant sur plusieurs populations est en effet l'une des raisons scientifiques qui ont justifié la création du Centre en 1965, car les études multicentriques sur le cancer étaient rares à l'époque. Elles peuvent concerner plusieurs populations d'origine géographique différente, sélectionnées en raison de modes de vie particuliers. Il peut aussi s'agir de plusieurs populations d'ouvriers exposés au même risque potentiel de cancer (par exemple, substance chimique), recrutés dans différentes industries de façon à atteindre le nombre de participants suffisant pour obtenir une sensibilité suffisamment élevée pour pouvoir détecter un risque accru s'il existe. Les études multicentriques permettent également de vérifier la cohérence des résultats obtenus dans différentes populations. Par exemple, si l'on découvre la même relation inverse entre la consommation de fibres végétales et l'incidence du cancer du côlon dans différentes populations, c'est la preuve que les fibres végétales ont un rôle préventif. En science, la répliquabilité des résultats, tout au moins leur cohérence, constitue le critère le plus rigoureux pour juger d'une relation de cause à effet. Les méthodes permettant d'évaluer la cohérence sont simples en théorie, mais complexes en pratique (voir « Combiner les résultats épidémiologiques de différentes populations »). Leur optimisation fait l'objet de recherches biostatistiques constantes au CIRC.

COMBINER LES RESULTATS EPIDEMIOLOGIQUES DE DIFFERENTES POPULATIONS

De façon générale, il est possible de réaliser deux types de comparaison quand on étudie des facteurs susceptibles de provoquer un cancer. La première consiste à comparer les individus : on mesure pour chaque individu le niveau d'exposition au facteur qui nous intéresse (par exemple, la consommation quotidienne de viande). La seconde consiste à comparer des groupes d'individus, généralement des populations régionales ou nationales : on estime pour chaque population le niveau moyen d'exposition (par exemple, la consommation moyenne de viande). C'est ce second type de comparaison qui est le plus souvent utilisé pour étudier le rôle de l'alimentation dans le développement des cancers, car il permet d'exploiter les fortes variations de consommation d'aliments et de nutriments divers qui apparaissent spontanément entre des populations très différentes sur le plan des habitudes culturelles et alimentaires.



On observe une relation claire entre la consommation quotidienne moyenne de viande (en grammes/jour) et l'incidence du cancer du côlon chez les femmes de différentes nationalités (en 1975) : plus la consommation est importante, plus l'incidence est élevée.

Comme le montre le graphique, quand on représente la fréquence (taux d'incidence) du cancer du côlon en fonction de la consommation quotidienne moyenne de viande chez les femmes de différentes nationalités, on observe une relation très nette entre des taux d'incidence élevés et une consommation accrue de viande. Cela signifie-t-il que la consommation de viande est à l'origine du développement d'un cancer du côlon ? Certes, mais il existe de multiples différences, autres que la seule consommation de viande, entre les populations féminines

des différents pays. Par conséquent, on ne peut affirmer que la relation observée n'est pas induite par un autre facteur, connu ou non.

La relation observée sur le graphique, dite « écologique » parce qu'elle concerne des populations entières dans des environnements différents (pays), n'a qu'un caractère purement indicatif. Elle doit être confirmée par des études conduites au niveau de l'individu, dites « analytiques », qui permettent de mesurer la consommation de viande de chaque personne et d'exclure tout autre facteur. Les études multicentriques internationales – pour lesquelles, le CIRC a développé un savoir-faire unique – combinent les avantages des deux approches, écologique et analytique, permettant ainsi de vérifier la cohérence des résultats obtenus à l'échelle à la fois des populations et des individus.

Dans le cas présent, s'il y a cohérence, on obtiendra une image similaire à celle du graphique pour chaque pays (ou, plus généralement, pour chaque site d'étude). Les points représenteront non plus des pays, mais un groupe de femmes partageant les mêmes caractéristiques, sauf en ce qui concerne la consommation de viande mesurée individuellement. (Il faudra analyser les données chez l'homme de la même façon.) Toutefois, pour évaluer s'il existe une « forte similitude », il faut faire appel à des méthodes statistiques complexes, intégrant le traitement d'éventuelles – et en réalité, inévitables – erreurs de mesure d'exposition, en l'occurrence des erreurs de mesure de la consommation de viande. Si les résultats passent avec succès les tests de cohérence et mettent en évidence la même relation entre le taux d'incidence de cancer du côlon et la consommation de viande, à l'intérieur de chaque pays et pour l'ensemble des pays, alors, on pourra conclure au rôle étiologique de la consommation de viande dans le cancer du côlon. Les méthodes permettant de combiner en une seule analyse les résultats obtenus « intrasite » et « intersites » sont très importantes en épidémiologie, comme en témoigne la conclusion d'une publication du CIRC à ce sujet : « Les études multicentriques doivent envisager l'utilisation de modèles multi-niveaux, car ils constituent une approche très efficace pour estimer les niveaux de preuve individuels vs agrégés. »





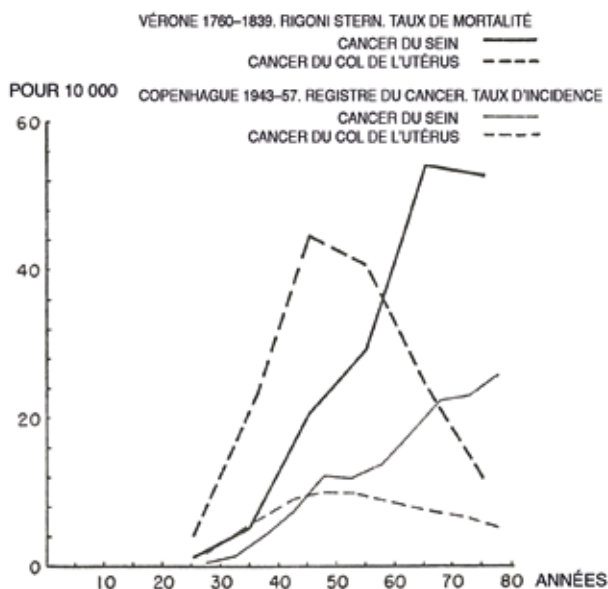
REGISTRES DU CANCER : UNE INITIATIVE MONDIALE

REGISTRES DU CANCER : UNE INITIATIVE MONDIALE

Pendant des siècles, les seules informations sur la survenue du cancer provenaient des dossiers médicaux et des rapports d'autopsie, et à l'échelle de la population, des données relatives aux causes de décès. Comme l'a souligné Johannes Clemmesen, fondateur du premier registre danois du cancer : « en raison de son accès facile et par conséquent de ses bonnes conditions de diagnostic, le cancer du sein a été un des premiers à faire l'objet d'une observation statistique correcte ». Clemmesen va lui-même comparer les taux d'incidence des cancers du sein et du col utérin, à Copenhague, au Danemark, entre 1943 et 1957, avec les taux de mortalité associés à ces deux cancers, rapportés par le médecin-chef de la ville de Vérone, entre 1760 et 1839, premier exemple connu d'une analyse statistique correcte des données du cancer. Si les taux de mortalité associés à ces cancers, à Vérone, sont bien plus élevés que les taux d'incidence observés au Danemark (différence peut-être en partie due à une sous-estimation de la population), en revanche les profils des deux séries de courbes sont similaires.

En général, on peut s'attendre à des taux d'incidence et de mortalité associés au cancer quasiment identiques si l'issue de la maladie est systématiquement fatale, comme c'était malheureusement le cas jusqu'au milieu du 20^{ème} siècle. Mais depuis l'introduction de traitements efficaces, les taux de mortalité ne reflètent plus les taux d'incidence. C'est pourquoi il est devenu impératif de consigner chaque nouveau cas de cancer afin d'obtenir un tableau clair du fardeau représenté par la maladie dans une population. Le développement des registres du cancer coïncide à peu près avec les premiers succès tangibles, bien qu'inégaux, des traitements anticancéreux – chirurgicaux, radiologiques et pharmacologiques.

Taux de mortalité (pour 10 000 femmes par an) associée aux cancers du sein et du col de l'utérus, à Vérone en Italie, de 1760 à 1839 (courbes supérieures), et taux d'incidence de ces mêmes cancers à Copenhague, au Danemark, de 1943 à 1957 (courbes inférieures), en fonction de l'âge.



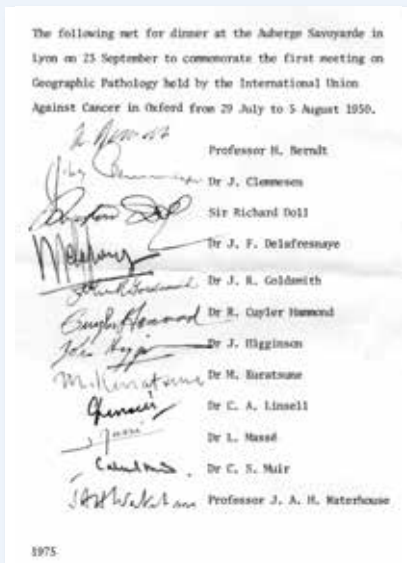


Participants au symposium d'Oxford sur la Pathologie géographique et la Démographie du Cancer, du 29 juillet au 5 août 1950. Johannes Clemmesen est au dernier rang, à l'extrême droite.

PREMIERES ETAPES DE L'ENREGISTREMENT DU CANCER A L'ECHELLE NATIONALE ET INTERNATIONALE

En Europe, le premier registre du cancer est établi à Hambourg, en Allemagne, dès 1927. Des initiatives similaires sont entreprises plus tard à l'échelle régionale, dans les années 1940 et 1950, au Royaume-Uni et dans d'autres pays. Le registre national danois du cancer est ainsi créé en 1942. Aux Etats-Unis, toute une série d'études sur l'incidence du cancer ont lieu à la fin des années 1930, et l'enregistrement des cas de cancer débute dès 1940 dans le Connecticut et l'Etat de New York.

Aussitôt après la Seconde Guerre mondiale, un groupe d'experts européens en statistiques du cancer, réunis à Copenhague, avaient recommandé la mise en place de systèmes d'enregistrement des cancers et la création d'une instance internationale pour standardiser leur terminologie et leur classification et favoriser ainsi la corrélation des données obtenues dans chaque pays. S'appuyant sur cette recommandation, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) constitue en 1950 une sous-commission sur l'enregistrement des



Signatures de certains des participants au symposium d'Oxford de 1950, qui se réunirent au CIRC en septembre 1975, et commémorèrent dans la convivialité ce premier symposium sur la pathologie géographique lors d'un dîner dans un restaurant voisin, l'Auberge Savoyarde.

cas de cancer et leur présentation statistique. De toute évidence, c'était le moment de prendre de telles initiatives. La même année, l'UICC organise un symposium d'une semaine à Oxford, sur la pathologie géographique et la démographie du cancer. Ce symposium est suivi par d'autres réunions sur le sujet et débouche sur la constitution d'un comité qui produit, en 1966, un rapport technique, le premier volume de la série *Cancer Incidence in Five Continents* (voir « *Cancer Incidence in Five Continents, Volume I* »).

CANCER INCIDENCE IN FIVE CONTINENTS, VOLUME I

Richard Doll, Peter Payne et John Waterhouse furent chargés de la première compilation des statistiques mondiales sur l'incidence du cancer, publiée en 1966 sous l'égide de l'UICC. Cet extrait tiré de la préface du Volume I de *Cancer Incidence in Five Continents* donne un aperçu des connaissances, des technologies existantes et du climat de collaboration de l'époque.

« A l'occasion d'une discussion entre les membres du Comité de Pathologie géographique de l'Union internationale de lutte contre le cancer, lors d'un symposium à Mexico en 1964, il fut suggéré de rassembler dans un seul ouvrage les taux d'incidence de cancer observés dans différentes parties du monde. [Note : autre sujet discuté lors de cette réunion : « la proposition française » pour la création d'une nouvelle organisation de recherche sur le cancer, détaillée dans le chapitre « Naissance du CIRC ».] La nécessité d'un tel ouvrage est vite devenue évidente ; lorsqu'on a demandé leur avis aux responsables des registres du cancer, presque tous ont accueilli la proposition avec enthousiasme et aussitôt accepté d'y participer. Des données ont ainsi été recueillies auprès de 32 registres du cancer dans 24 pays, et 39 chercheurs y ont contribué en précisant les caractéristiques de leur registre, en collectant et en communiquant les données selon un modèle standard ».

« La forme sous laquelle paraît cet ouvrage a été suggérée par un comité constitué de 15 membres qui se sont réunis à la Fondation Ciba, à Londres, en mai 1965. Les résultats de leurs discussions ont guidé les rédacteurs dans leur travail. Il n'a pas toujours été possible de suivre leurs recommandations pour des raisons financières, et par endroit, le texte peut présenter des divergences involontaires avec les points de vue du Comité. En conséquence, les rédacteurs assument pleinement la responsabilité des erreurs qui pourraient s'y trouver, tant en termes de style que de présentation scientifique ».

« Nous remercions l'Unité Cancer de l'Organisation mondiale de la Santé pour l'aide apportée au recueil d'information concernant chaque registre, et plus particulièrement le Dr A. Tuyns qui a participé à la réunion du Comité éditorial. »

REGISTRES DU CANCER, UN OUTIL ESSENTIEL POUR LA RECHERCHE ET LA SANTE PUBLIQUE

On peut définir le registre du cancer comme une organisation – dotée de locaux, de ressources et de personnel – chargée du recueil systématique, de l'archivage, de l'analyse, de l'interprétation et de la communication des données relatives aux cas de cancer.

Les registres hospitaliers du cancer enregistrent les informations sur les patients cancéreux venus consulter dans un hôpital donné. Ils contribuent essentiellement à la prise en charge de ces patients en procurant des renseignements facilement accessibles les concernant, les traitements reçus et avec quels résultats. Ces données servent surtout à des fins administratives et à l'évaluation de la performance clinique.

Les registres du cancer dans la population recueillent les données sur tous les nouveaux cas de cancer apparaissant dans une population bien définie, avec un double objectif : produire des statistiques sur l'incidence du cancer dans cette population (objectif épidémiologique) et fournir un cadre pour évaluer et surveiller l'impact du cancer sur cette population (objectif de santé publique). Ce type de registre remplit trois fonctions principales.

La première fonction consiste à décrire l'étendue et la nature du fardeau du cancer dans la population et à faciliter la planification des priorités en matière de santé publique : mise en place de mesures préventives visant à réduire l'incidence de la maladie ; prestation de services de santé généraux et spécialisés, capables de prendre en charge le nombre de cas attendus.

La deuxième fonction consiste à constituer une source de données pour les études épidémiologiques sur l'étiologie des cancers – étape indispensable à la prévention. Les cas de cancer enregistrés peuvent ainsi servir aux études cas-témoins (par exemple, comparaison des habitudes alimentaires des cas de cancer gastrique et des témoins). Le registre peut également permettre le suivi d'une cohorte d'individus (par exemple, enregistrement des cas de cancer pulmonaire chez des ouvriers exposés à un polluant atmosphérique).

La troisième fonction consiste à faciliter la surveillance et l'évaluation des activités de lutte contre le cancer, notamment en étudiant au plan local la survie des patients traités pour cette maladie. Contrairement aux statistiques hospitalières, fortement influencées par le type et le degré de gravité des cas de cancer pris en charge dans un hôpital, les statistiques de survie locale donnent une image non biaisée de la survie de tous les patients d'une population donnée, grâce à l'intervention de l'ensemble des services de santé localement disponibles.

LE CIRC ET LES REGISTRES DU CANCER DANS LE MONDE

On peut se demander si ce n'est pas l'observation de fortes variations géographiques d'incidence pour certains types de cancer qui a contribué à définir les premières priorités de recherche du CIRC. En tout cas, c'est certainement ce qui a justifié la création de ses Centres régionaux à la fin des années 1960, dans des zones géographiques présentant des profils de cancer particuliers, comme à Singapour (voir « Calum Muir » et le chapitre « Naissance du CIRC »). L'une des premières tâches de ces centres a consisté à implanter des registres du cancer fiables. Et ce n'est sans doute pas un hasard si John Higginson avait étudié la « pathologie géographique » en Afrique avant de prendre la direction du CIRC en 1966.



Calum Muir (au premier plan) discutant des études sur l'incidence du cancer dans le monde avec Hrafn Tulinius, pathologiste et épidémiologiste qui travailla au CIRC de 1969 à 1975, avant de retourner dans son pays natal pour diriger le Registre islandais du Cancer.

CALUM MUIR

Calum Muir a rejoint le CIRC en 1966, pour diriger l'Unité d'Epidémiologie. Alors âgé de 37 ans, il possédait une solide expérience en pathologie humaine, acquise après plus d'une dizaine d'années passées au Département de Pathologie de l'Université de Malaya (aujourd'hui, Université nationale de Singapour). Alors qu'il y était encore en poste, Calum Muir a joué un rôle décisif dans la création du Centre régional du CIRC à Singapour, qui débuta l'enregistrement des cancers dès 1968. Il avait en effet très vite décelé les possibilités offertes dans cette partie du monde pour documenter et étudier les variations d'incidence des maladies entre les différents groupes ethniques vivant à Singapour. Il avait ainsi publié plusieurs articles sur les maladies cardiaques et une série de cancers. Ces recherches l'avaient convaincu de l'importance primordiale d'un enregistrement précis des cas de cancers, une tâche qui allait devenir sa principale priorité au CIRC. Il a participé activement aux travaux qui ont donné lieu à la publication de la première édition de la Classification internationale des Maladies pour l'Oncologie (CIM-O), en 1976. Il a également été l'un des rédacteurs de la deuxième édition publiée en 1990.

En sa qualité de pathologiste, Calum Muir s'est employé à intégrer les nouveaux termes morphologiques aux dernières classifications des lymphomes, des leucémies et des tumeurs cérébrales. Il entretenait des liens étroits avec les registres du cancer dans le monde entier en leur rendant visite et en participant aux réunions. Il a joué un rôle essentiel dans la création de l'Association internationale des Registres du Cancer en 1966, où il a occupé la fonction de secrétaire adjoint de 1972 à 1990, puis de président à partir de 1992 jusqu'à son décès en 1995. (Le CIRC assure le secrétariat de cette organisation non gouvernementale, depuis 1974.) Dans de nombreux pays, le CIRC s'est fait connaître – et jouit d'une grande renommée – grâce aux efforts de Muir tout au long de sa carrière pour étendre le réseau des registres du cancer et encourager leur participation aux recherches épidémiologiques. Il a lui-même contribué à ces recherches, notamment avec des publications sur les profils du cancer dans différents groupes ethniques et de migrants, sur les tendances du cancer et le pourcentage de cancers imputables à différentes causes. Il laissera le souvenir d'un homme aimable et bienveillant, qui a mis ses compétences et son énergie au service des débuts de l'épidémiologie au CIRC, tout récemment créée au milieu des années 1960.

L'enregistrement du cancer était déjà une priorité du CIRC fermement établie, lors de la publication du deuxième volume de *Cancer Incidence in Five Continents* en 1970. A l'époque, le CIRC et l'UICC coordonnaient conjointement le projet. En s'engageant dans ce domaine, le CIRC poursuivait un double objectif : promouvoir une qualité standard élevée pour les registres existants et soutenir l'implantation de nouveaux registres dans les régions du monde qui n'en avaient pas. A cette fin, le CIRC concentre ses efforts sur la classification des cancers, les méthodes de collecte des données, les procédures de contrôle de la qualité, l'éducation et la formation des personnels, l'expansion mondiale de la couverture des registres et la publication des données internationales d'incidence du cancer. Il analyse également à l'échelle mondiale les données d'incidence communiquées par les registres (voir le chapitre « Profils, tendances et fardeau du cancer »).

Classification des cancers

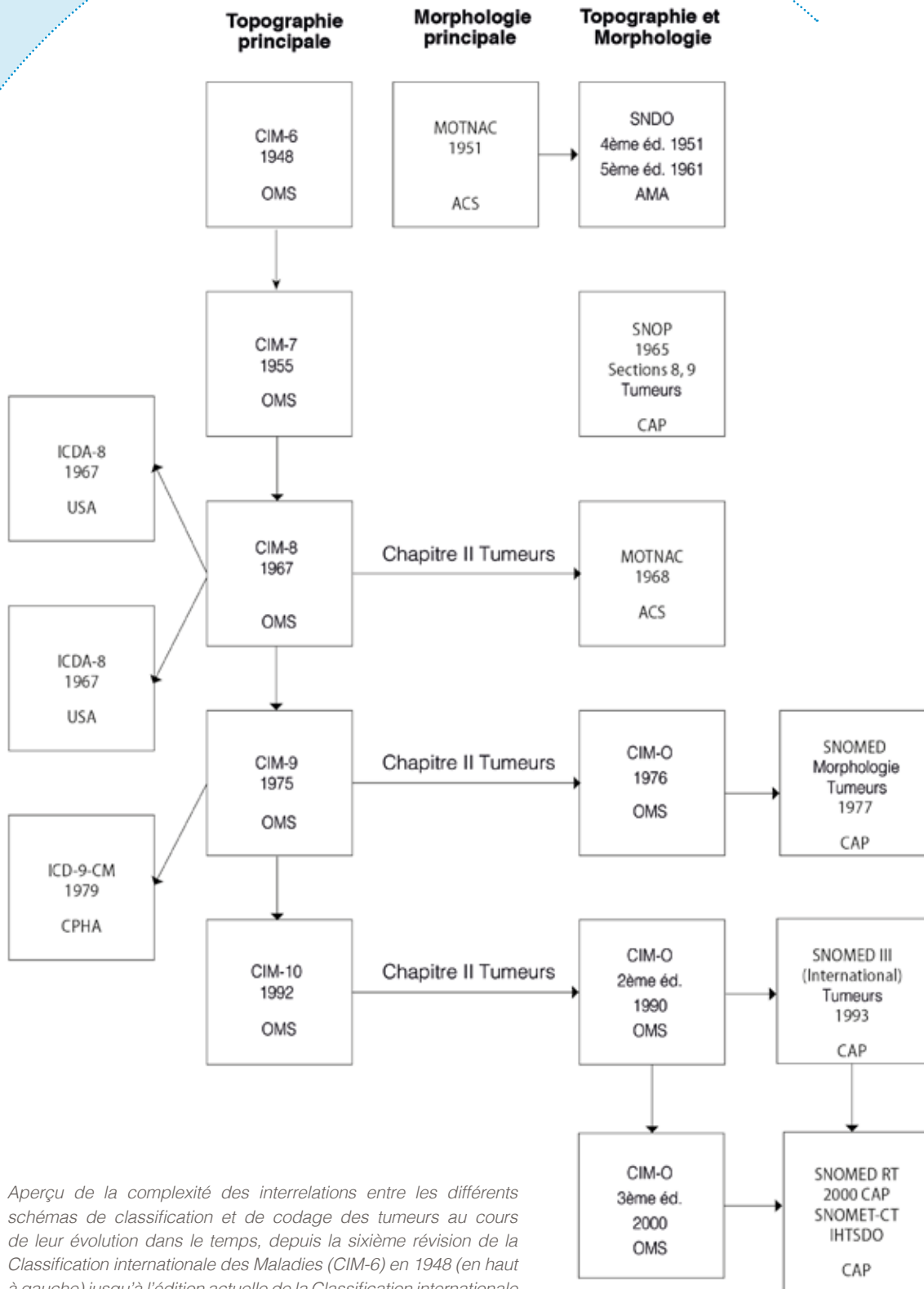
Dès 1968, l'OMS avait demandé l'avis du CIRC à propos du contenu et de la structure du chapitre sur les tumeurs pour la neuvième révision de la Classification internationale des Maladies, Traumatismes et Causes de Décès (CIM-9). Depuis, le CIRC est le principal responsable de la mise à jour permanente de la CIM. Ce rôle l'a conduit à publier, en 1976, la Classification internationale des Maladies pour l'Oncologie (CIM-O), une extension de la CIM à la classification des tumeurs. La CIM-O classe ainsi chaque tumeur en fonction de quatre critères : son site d'origine (par exemple, le poumon), son aspect microscopique (histologie), son degré de différenciation (par exemple, une tumeur pulmonaire peut se présenter sous forme d'un carcinome épidermoïde faiblement différencié), et le comportement biologique (tumeur biologiquement agressive et maligne ou, au contraire, bénigne).



La CIM-O est un projet très spécifique auquel participe le CIRC depuis le tout début avec la première édition. Cette classification standardisée des tumeurs, largement utilisée, représente un énorme atout dans le domaine du cancer.

– Max Parkin, ancien chercheur du CIRC

La troisième édition de la CIM-O (CIM-O-3, publiée en 2000 et dédiée à Calum Muir) utilise la nomenclature de la Classification OMS des Tumeurs (« *Blue Books* » ; voir le chapitre « Enseignement et formation à la recherche sur le cancer »). Elle fait l'objet de mises à jour régulières en fonction des évolutions de la classification et de l'introduction de nouveaux codes ou termes histologiques ou de leur modification ; la première révision est sortie en 2013. La CIM-O a été publiée dans plusieurs langues ; un logiciel de conversion permet de passer d'une version à la suivante, ou d'un système de classification à l'autre (par exemple de la CIM-O à la CIM).



Aperçu de la complexité des interrelations entre les différents schémas de classification et de codage des tumeurs au cours de leur évolution dans le temps, depuis la sixième révision de la Classification internationale des Maladies (CIM-6) en 1948 (en haut à gauche) jusqu'à l'édition actuelle de la Classification internationale des Maladies pour l'Oncologie (CIM-O) et de la Nomenclature systématique de médecine (SNOMED pour Systematized Nomenclature of Medicine) en 2000 (en bas, à droite).

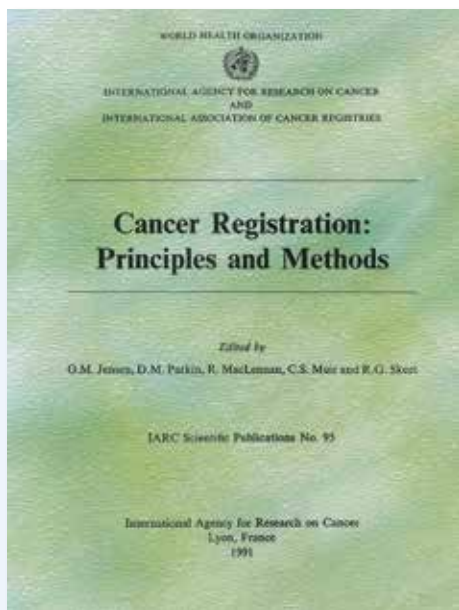
Procédures de collecte de données

Les registres du cancer collectent les informations provenant de trois sources principales : les hôpitaux, les services de laboratoire et les certificats de décès. Les systèmes informatisés hospitaliers ou les fiches écrites de sortie d'hospitalisation constituent les premières sources de données sur les patients et leurs diagnostics. Les cliniques et les hôpitaux privés de la région couverte par le registre doivent également être considérés comme des sources d'information, de même que les hospices et les services de soins palliatifs. Les laboratoires d'anatomopathologie qui donnent le diagnostic définitif d'une tumeur constituent la deuxième source essentielle d'information. Enfin, les certificats de décès constituent la troisième source importante de données, car ils permettent non seulement d'identifier des cas de cancer qui pourraient avoir échappé aux deux autres sources, mais aussi d'étudier la survie des patients.

Quelle information les registres du cancer doivent-ils tirer de ces sources ? Le CIRC a publié deux ouvrages sur le sujet : *Enregistrement des Cancers : Principes et Méthodes*, en 1991, et *Planning and Developing Population-Based Cancer Registration in Low- and Middle-Income Settings*, en 2014. Ces publications font référence à des outils pratiques pour l'enregistrement des cancers, notamment des progiciels dédiés au traitement et au stockage des données. Un registre doit consigner *l'ensemble minimum d'informations* comportant les données d'identification de la personne et les principales caractéristiques de la tumeur.

Procédures de contrôle de la qualité

Les registres du cancer sont des structures permanentes et l'enregistrement des cas dans la population est un processus continu. En conséquence, il est indispensable d'établir des procédures de contrôle de la qualité pour s'assurer de l'exhaustivité et de la qualité des données enregistrées au fil du temps. Les terminaux informatiques « intelligents » de saisie des données réalisent toute une série de vérifications automatiques





En tant que pôle international pour les registres du cancer, le CIRC joue un rôle essentiel en établissant notamment des standards qu'il s'efforce d'harmoniser partout dans le monde, de sorte que les données soient plus ou moins comparables d'un endroit à l'autre.
– Max Parkin, ancien chercheur du CIRC

assurant le rejet des données incohérentes (dans ce cas, le registre retourne à la source d'information pour éclaircir le problème et le corriger). Exemple d'incohérence : la date de diagnostic du cancer est antérieure à la date de naissance du patient.

Une fois les données acceptées, une seconde série de vérifications portant sur l'ensemble des informations permet d'en contrôler l'exhaustivité

et la précision. Par exemple, un pourcentage élevé de cas de cancer enregistrés uniquement d'après les certificats de décès est signe d'une mauvaise qualité d'enregistrement, tandis qu'un pourcentage élevé de cas dont le diagnostic s'appuie sur l'examen microscopique d'une biopsie est généralement signe de bonne qualité. Au fil des ans, le CIRC a fortement contribué à introduire et à populariser au sein des registres des indicateurs de qualité de l'information, dont certains sont devenus des critères d'inclusion des données dans la publication *Cancer Incidence in Five Continents*.

Education et formation du personnel

Depuis son premier cours en 1967 sur les méthodes en épidémiologie du cancer (voir le chapitre « Enseignement et formation à la recherche sur le cancer »), le CIRC participe activement à la formation du personnel des registres en organisant des cours, des ateliers de travail et des visites sur sites par ses propres chercheurs, en rédigeant des publications sur le sujet et en développant des logiciels. Ces activités ont souvent bénéficié d'une étroite collaboration avec l'Association internationale des Registres du Cancer.



Ecran d'accueil de CanReg5.

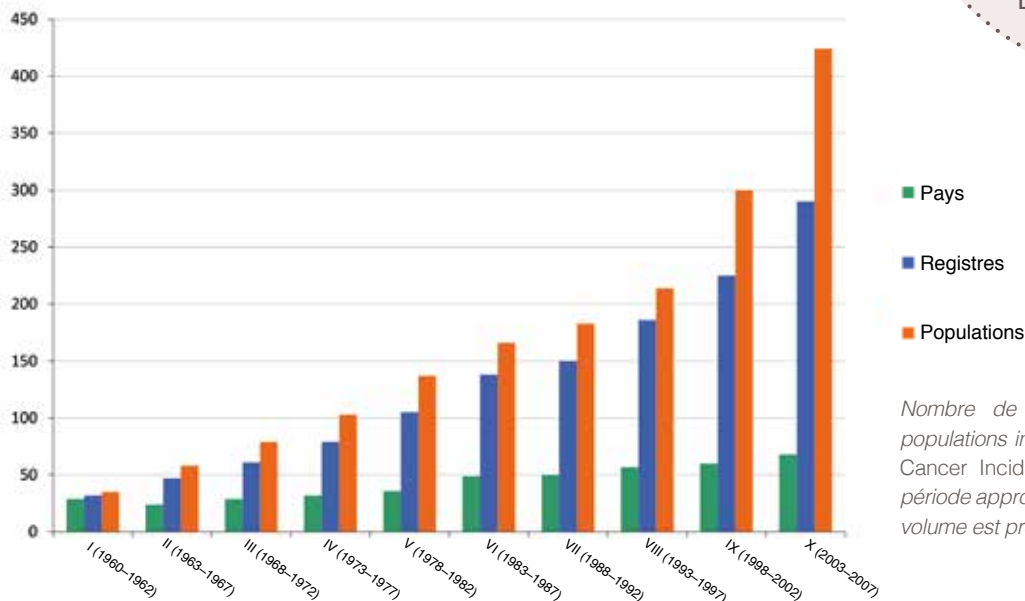
Même si tous ses cours d'épidémiologie du CIRC comportent une partie concernant l'enregistrement des cancers, il convient de noter qu'une cinquantaine, à ce jour, ont été exclusivement consacrés à ce sujet. C'est le cas du premier module de l'Université d'été en Epidémiologie du Cancer, organisé à Lyon chaque année, depuis 2005. L'enseignement de ce module particulier est désormais transféré aux Pôles régionaux du CIRC récemment créés pour l'enregistrement des cancers.

CanReg5 est l'un des logiciels développés par le CIRC à l'intention des registres du cancer. Il s'agit d'un logiciel libre permettant de saisir, stocker, vérifier et analyser les données recueillies. Il existe un programme de conversion pour les registres exploitant un autre logiciel. CanReg5 est disponible en anglais, en chinois, en espagnol, en français, en portugais et en russe, avec une assistance en ligne en anglais. Le CIRC organise régulièrement des sessions de formation à son utilisation en présentiel, ainsi qu'à distance, dans le cadre de ses cours sur l'enregistrement des cancers.

Extension de la couverture des registres dans le monde

Le développement du réseau des registres du cancer dans le monde constitue l'une des plus belles réussites du CIRC. Ces 50 dernières années, le nombre de registres et de populations couvertes par ceux-ci a été multiplié par 10. Ce succès illustre les bénéfices tirés du dévouement et de l'enthousiasme d'un très grand nombre de participants portés par un même objectif, tant au niveau de chaque registre (avec bien souvent un seul employé par registre) que de l'ensemble des registres à travers l'Association internationale des Registres du Cancer. Les activités régionales ont également

“ Le CIRC est unique dans la mesure où il dispose de l'ensemble des données épidémiologiques internationales relatives à l'incidence du cancer sur les cinq continents. – Bruce Armstrong, ancien Directeur adjoint du CIRC



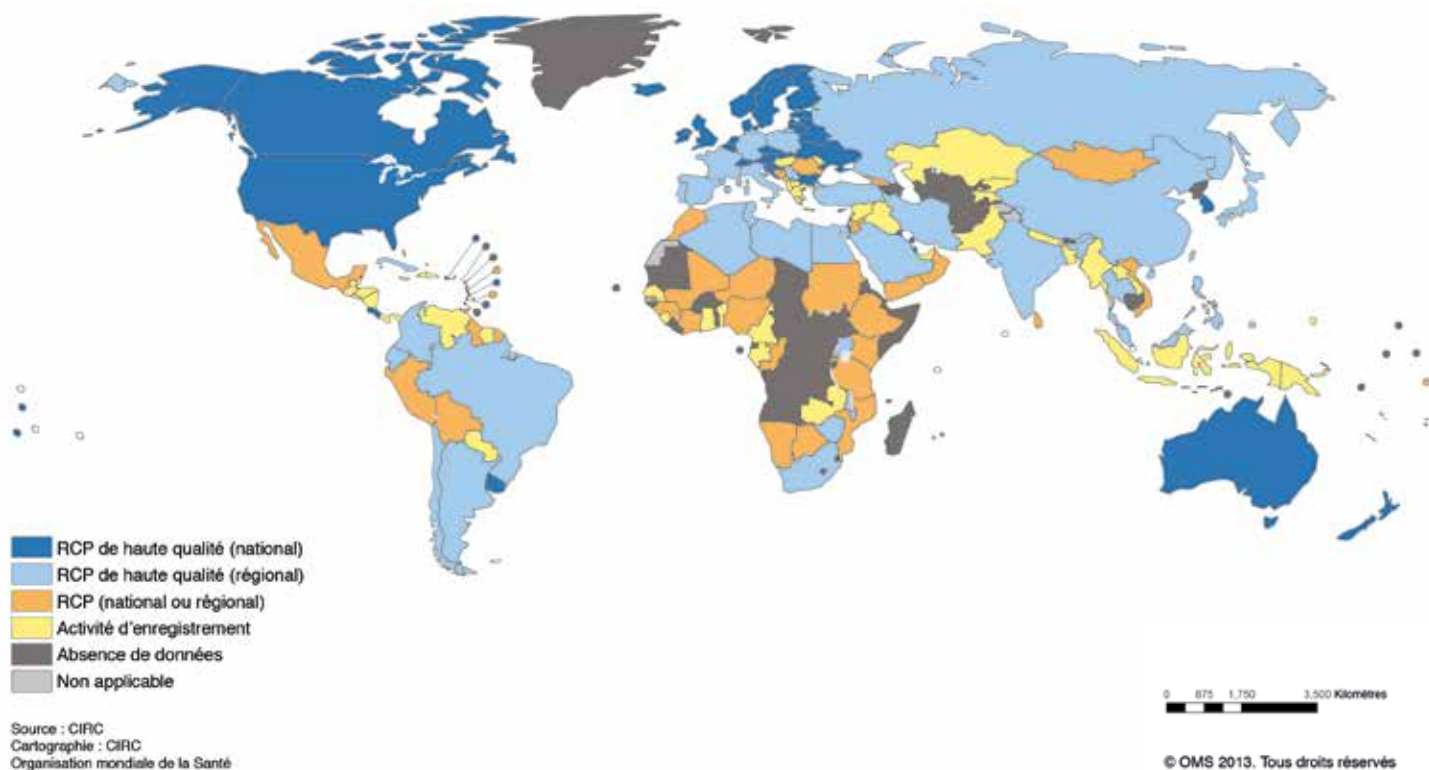
Nombre de pays, de registres et de populations inclus dans les 10 volumes de Cancer Incidence in Five Continents. La période approximative couverte par chaque volume est précisée.

contribué à étendre la couverture des registres : le Réseau GRELL (www.grell-network.org) créé en 1975 à l'initiative d'Albert Tuyns, épidémiologiste du CIRC, et de Luc Raymond du Registre genevois des cancers, en est un parfait exemple.

L'approche du CIRC en matière d'enregistrement du cancer se caractérise depuis le début par une collaboration directe avec les registres du monde entier, en leur apportant son assistance aussi bien pour de menus détails pratiques que pour des questions stratégiques plus importantes. C'est certainement ce qui incite les registres à partager avec lui leurs données, fruits d'un énorme travail, permettant ainsi l'émergence d'une vue d'ensemble du cancer dans le monde.

En dépit d'importants progrès, il reste encore beaucoup à faire : les registres du cancer couvrent 21% seulement de la population mondiale. La couverture est particulièrement faible en Asie (8% de la population totale) et en Afrique (11%). Et à l'intérieur même de ces régions, il existe des disparités, les zones rurales étant moins bien couvertes que les zones urbaines. Toutefois, si ces chiffres sont loin d'être satisfaisants,

Situation et couverture mondiales actuelles pour l'enregistrement des cancers dans la population (RCP : registre du cancer dans la population), selon l'étendue de la couverture (nationale ou régionale) et la qualité (haute qualité vs simple enregistrement ou juste certaines activités d'enregistrement).



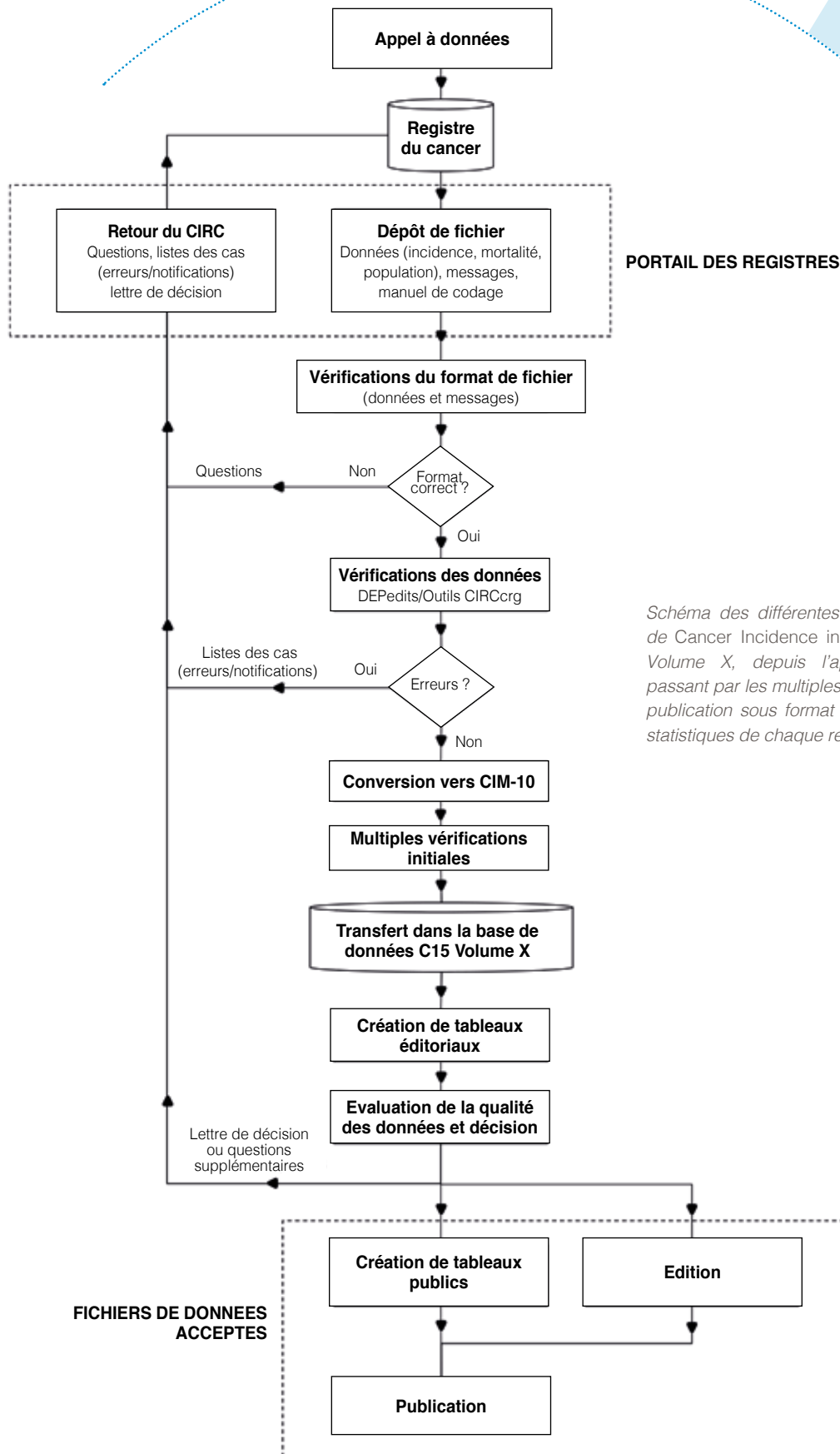


Schéma des différentes étapes de production de Cancer Incidence in Five Continents (C15), Volume X, depuis l'appel à données, en passant par les multiples vérifications, jusqu'à la publication sous format standard des données statistiques de chaque registre collaborateur.

il est bon de relativiser en rappelant que la certification des décès, procédure pourtant séculaire, couvre seulement un tiers de la population mondiale.

Pour renforcer l'enregistrement du cancer, le CIRC est entré dans une nouvelle ère en installant des Pôles régionaux en Afrique, en Asie, aux Caraïbes, en Amérique latine et dans les Iles pacifiques. Ces pôles développent des outils spécifiques pour aider les registres nationaux : évaluation de la qualité de l'enregistrement des cancers, publication et présentation des données, coordination des projets de recherche, analyses des données à l'échelle continentale et comptes rendus préparés à partir de l'ensemble des données issues des registres d'une région couverte par un Pôle. En déléguant les responsabilités pour développer l'enregistrement du cancer, cette approche fait appel à l'expertise locale. Les Pôles régionaux font partie de l'Initiative mondiale pour le Développement des Registres du Cancer (gicr.iarc.fr), lancée par le CIRC en 2011, pour « faire en sorte que les données du cancer soient prises en compte » dans l'élaboration des politiques nationales de lutte contre le cancer.

Publication des données internationales d'incidence du cancer

Le premier volume de *Cancer Incidence in Five Continents* (CI5 ; ci5.iarc.fr) a été suivi de neuf autres volumes. Le Volume X présente les données d'incidence sur la période de 2003 à 2007, communiquées par 290 registres dans 68 pays. Même à l'ère informatique, l'acquisition des données issues de chaque registre, leur traitement et la production de tableaux standardisés, subdivisés en fonction du sexe et de la tranche d'âge pour chaque type de cancer, est un travail complexe, nécessitant de nombreux échanges entre le CIRC et les responsables des registres pour vérifier l'exhaustivité et la précision des informations. En moyenne, il faut environ trois ans pour préparer un volume de *Cancer Incidence in Five Continents*.

Les cancers pédiatriques, c'est à dire ceux qui apparaissent avant l'âge de 15 ans, sont des entités distinctes des cancers de l'adulte, si bien que le CIRC a élaboré un projet spécial (*International Incidence of Childhood Cancer*, iicc.iarc.fr) dédié à l'acquisition et à la diffusion des données d'incidence des cancers chez l'enfant. Ces données ont déjà fait l'objet de deux volumes d'*International Incidence of Childhood Cancer*, parus en 1988 (Publication scientifique du CIRC No. 87) et en 1998 (Publication scientifique du CIRC No. 144). Un troisième volume est en préparation. Enfin, l'ouvrage *Epidemiology of Childhood Cancer*, par Julian Little, est paru en 1999 (Publication scientifique du CIRC No. 149).

“
Avec la
production tous les
cinq ans environ de *Cancer
Incidence in Five Continents*, le
CIRC a énormément contribué
à la cartographie des cancers
dans le monde.
– Norman Breslow, ancien
chercheur du CIRC

You are here: [Home](#) / [About](#) / [Rationale](#)**ABOUT**

- [Rationale](#)
- [IICC-3 Highlights](#)
- [Editorial Board](#)
- [Previous Volumes](#)
- [References](#)

**ABOUT IICC-3****Rationale**

Cancers occurring in children are marked by low incidence rates, typical histologies, favourable survival in resource-rich countries, long-term survivorship issues and a range of ethical, psychological and societal concerns. These characteristics, combined with data presentation requirements unique to these cancers, make a strong case for oncologists and epidemiologists to study childhood cancers separately from other cancers.

As a part of its mission of collection and dissemination of data on cancer, IARC recognises the need for a specific approach to collecting and disseminating childhood cancer data. Following the publication of the two volumes of International Incidence of Childhood Cancer in 1988 (IICC-1) [10] and 1998 (IICC-2) [8], IARC is launching, in collaboration with IACR, the third monograph of the series. The new publication will fill the gap in the availability of international data on childhood cancer incidence, after the two previous volumes covering roughly the 1970s and 1980s, respectively.

PROFILS, TENDANCES ET FARDEAU DU CANCER



Année calendaire

PROFILS, TENDANCES ET FARDEAU DU CANCER

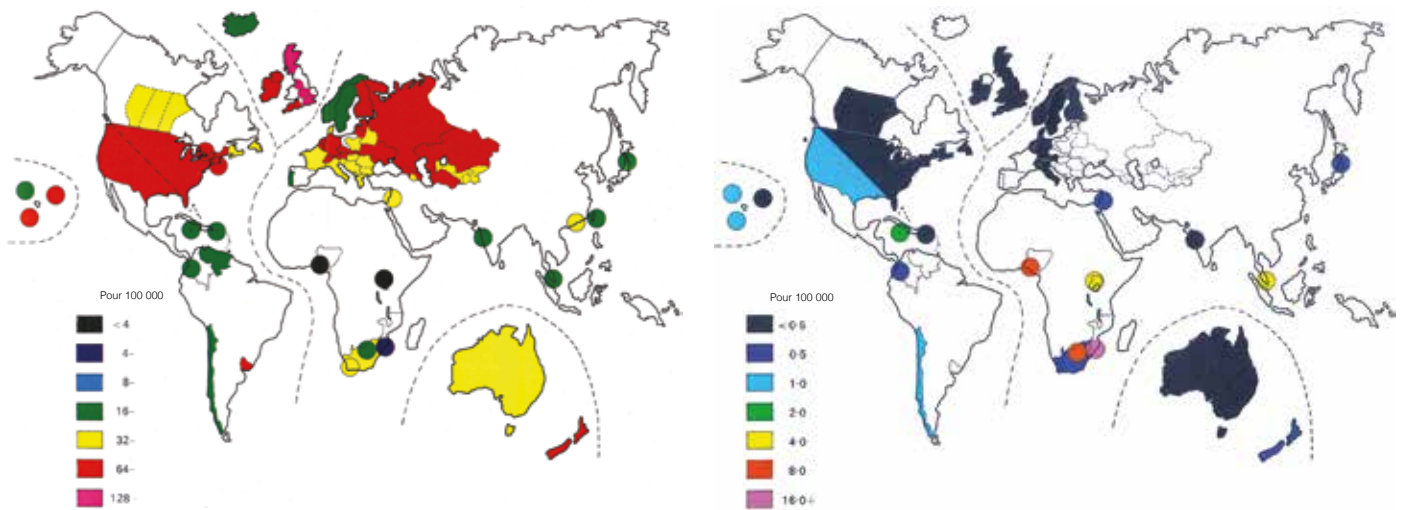
Une des tâches fondamentales de l'épidémiologie consiste à décrire l'incidence du cancer dans les populations et la mortalité associée. Ces études descriptives qui font partie des activités du CIRC depuis sa création visent trois principaux objectifs. Le premier consiste à donner des indications sur les facteurs étiologiques du cancer à travers l'observation des variations d'incidence de la maladie entre des populations de différentes régions, à différents moments ou de caractéristiques différentes (voir le chapitre « Registres du cancer : une initiative mondiale ») ; ces données servent souvent de point de départ aux études étiologiques. Le deuxième objectif consiste à évaluer l'efficacité des mesures de lutte contre le cancer, en s'appuyant notamment sur les données relatives à l'évolution chronologique de l'incidence de la maladie et de la survie des patients. En effet, une fois identifié le facteur étiologique, son retrait doit se traduire par une diminution de l'incidence. De la même façon, l'efficacité d'un traitement se traduira par une nette augmentation de la survie. Les données d'épidémiologie descriptive bouclent ainsi le cycle des recherches et des mesures de lutte. Enfin, le troisième objectif consiste à quantifier le fardeau du cancer dans une population, préalable indispensable à la planification rationnelle des services et des mesures de lutte contre la maladie.

PISTES ETIOLOGIQUES

Analyse systématique de l'incidence du cancer

Dès leur première parution, les volumes de *Cancer Incidence in Five Continents* ont donné une présentation normalisée des taux d'incidence du cancer en fonction de l'âge et du sexe pour chaque registre du cancer. Ils contiennent également des tableaux des taux d'incidence standardisés sur la structure d'âge d'une « population de référence mondiale » pour chaque registre et chaque type important de cancer. Ces tableaux constituent une forme d'analyse des données, simple mais utile, permettant de comparer l'incidence de la maladie entre différentes régions géographiques.

“ Il y avait quelque chose de totalement incompréhensible : les cancers des voies aérodigestives supérieures étaient extrêmement fréquents en Europe du Sud, mais rares en Europe du nord. En revanche, l'incidence du cancer du poumon était plus élevée dans le nord que dans le sud. Nous avons conduit une vaste étude qui a montré l'importance de la consommation d'alcool pour le cancer du larynx en Europe du sud. Cette étude a très certainement favorisé le développement de l'épidémiologie dans les pays d'Europe méridionale. – Jacques Estève, ancien chercheur du CIRC



Cartes des taux d'incidence du cancer du poumon (gauche) et du cancer primitif du foie (droite) vers 1965 (cas pour 100 000 personnes par an). Certaines grandes régions étaient bien couvertes par des registres qui communiquaient les données d'incidence ; dans d'autres, l'enregistrement était localisé à quelques endroits seulement (cercles) ; enfin, certaines régions ne disposaient d'aucune données.

Les informations contenues dans ces tableaux permettent de réaliser des cartes, telles que celles présentées ci-contre, extraites de l'ouvrage de Richard Doll, *Prevention of Cancer: Pointers from Epidemiology*, publié en 1967. La première carte montre les variations géographiques des taux d'incidence de cancer du poumon, vers 1965. Il existe des différences très nettes. Les taux élevés dans les pays industrialisés reflètent essentiellement le rôle du tabagisme et l'effet de la pollution atmosphérique urbaine. Cette carte vient confirmer la responsabilité déjà bien établie du tabagisme dans le cancer du poumon. En revanche, d'autres cartes peuvent soulever des interrogations. C'est le cas de la seconde carte présentée ici. Comment expliquer les variations d'incidence du cancer du foie, dont les taux étaient bien plus élevés en Asie et en Afrique que dans les pays industrialisés ? L'identification d'agents environnementaux comme principaux suspects est à l'origine des projets de recherche du CIRC sur les aflatoxines et les virus de l'hépatite (voir les chapitres « Cancérogènes dans l'environnement humain » et « Virus et vaccins »). Le Centre a adopté une approche similaire pour étudier les variations d'incidence des cancers du poumon et du larynx en Europe ; il a notamment contribué à établir le rôle étiologique de l'alcool dans le cancer du larynx.

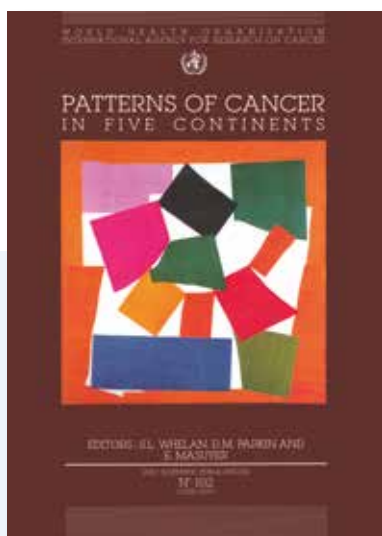
En collaboration avec l'Association internationale des Registres du Cancer, le CIRC soutient depuis des décennies l'implantation systématique de registres du cancer dans le monde entier (voir le chapitre « Registres du cancer : une initiative mondiale »). Cet effort a permis d'élargir la portée de l'analyse des données d'incidence dans trois directions : i) une meilleure couverture des pays, dont bon nombre ne disposaient d'aucune données dans les premiers temps de l'exercice ; ii) des estimations plus fiables des taux d'incidence basées sur un plus grand nombre de cas de cancer enregistrés, ce qui est particulièrement important pour les types de tumeurs peu fréquents ; et iii) la possibilité d'observer pour la première fois les tendances chronologiques de l'incidence du cancer à moyen et long termes, jusque sur plusieurs décennies.

Le CIRC n'a pas attendu pour soutenir et exploiter ces opportunités d'analyse de données à l'échelle mondiale offertes par les registres du cancer, ainsi qu'en témoignent deux ouvrages publiés dès 1990 et 1993. *Patterns of Cancer in Five Continents* (Publication scientifique du CIRC No. 102) résume sous forme de graphiques facilitant les comparaisons les données d'incidence rassemblées dans *Cancer Incidence in Five Continents*, Volume V (la plupart enregistrées entre 1978 et 1982). *Trends in Cancer Incidence and Mortality* (Publication scientifique du CIRC No. 121) présente la première analyse exhaustive sur 30 ans des variations d'incidence du cancer dans le monde et de la mortalité associée. Les données d'incidence couvraient 60 populations dans 29 pays.

Comme l'a fait remarquer Max Parkin, le CIRC recevait non seulement un flux de données de plus en plus fiables, communiquées par des registres du monde entier, mais il bénéficiait aussi des progrès de l'informatique permettant des analyses plus rapides, plus flexibles et plus complètes (voir « Surveillance mondiale du cancer : une mission pour le CIRC »). La base de données GLOBOCAN 2012 (globocan.iarc.fr) en est l'illustration la plus récente. Elle contient les estimations d'incidence, de mortalité et de prévalence pour 27 types de cancers spécifiques et tous types de cancer confondus, dans 184 pays du monde entier. S'appuyant sur ses précédentes versions de 2002 et de 2008, GLOBOCAN 2012 offre à ses utilisateurs accès à l'information sur les sources de données et leur fiabilité, ainsi qu'une synthèse des statistiques du cancer pour chaque pays. Une option « Analyse en ligne » permet d'obtenir des tableaux et des graphiques plus précis, ainsi que des prévisions du fardeau que représentera la maladie dans les deux prochaines décennies.

Interrogations actuelles et indices

Les données contenues dans les volumes successifs de *Cancer Incidence in Five Continents* permettent de réaliser des graphiques indiquant l'évolution des taux d'incidence et de mortalité par cancer sur plusieurs décennies. Ces données sont directement disponibles sur le système d'analyse en ligne du site internet *CI5plus* (ci5.iarc.fr/CI5plus). La comparaison simultanée des variations chronologiques d'incidence et de mortalité entre différentes populations soulève des questions, mais donne également des indices sur les facteurs à l'origine des profils observés.

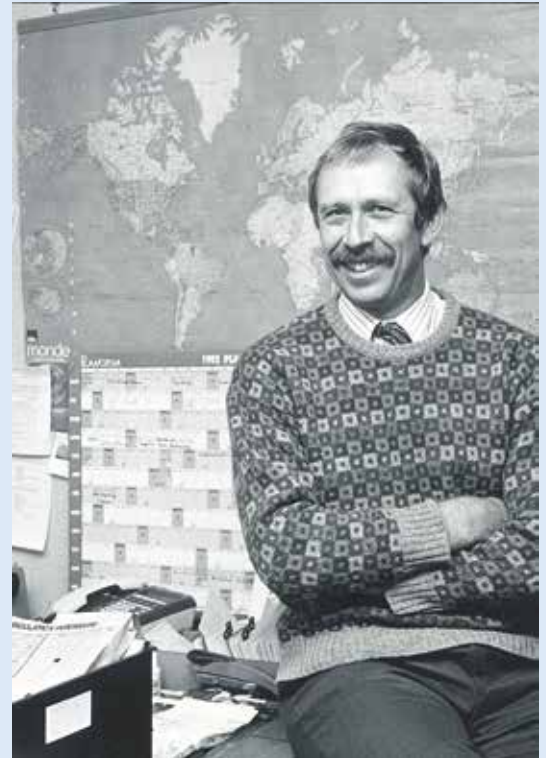


SURVEILLANCE MONDIALE DU CANCER : UNE MISSION POUR LE CIRC

Max Parkin a travaillé au CIRC de 1981 à 2004, où pendant près de 20 ans, il a dirigé l'unité d'épidémiologie descriptive. Dans le cadre de ce vaste domaine d'activités, il a notamment assuré la production régulière d'estimations fiables et actualisées de l'incidence du cancer dans le monde. Devenues des références internationales, ces estimations sont désormais disponibles en ligne sous l'interface conviviale de GLOBOCAN. Parkin se souvient de l'ambiance de travail qui régnait au CIRC dans les années 1980.

« Notre mission dans l'Unité d'Epidémiologie descriptive était exactement la même que celle de la Section Surveillance du cancer, aujourd'hui. Nous examinions l'incidence de la maladie dans le monde entier. Il est aujourd'hui difficile de se projeter en arrière : à mon arrivée au CIRC dans les années 1980, il n'y avait pas d'internet, ni de moyen de communication rapide. Nous avions bien sûr des ordinateurs, mais il s'agissait de grosses unités centrales. Le Centre disposait ainsi d'un ordinateur central avec des terminaux qui occupaient une salle entière. C'est ainsi que ça fonctionnait. Toutes les estimations étaient produites à partir des documents papier qui arrivaient. C'était un processus fastidieux et compliqué. »

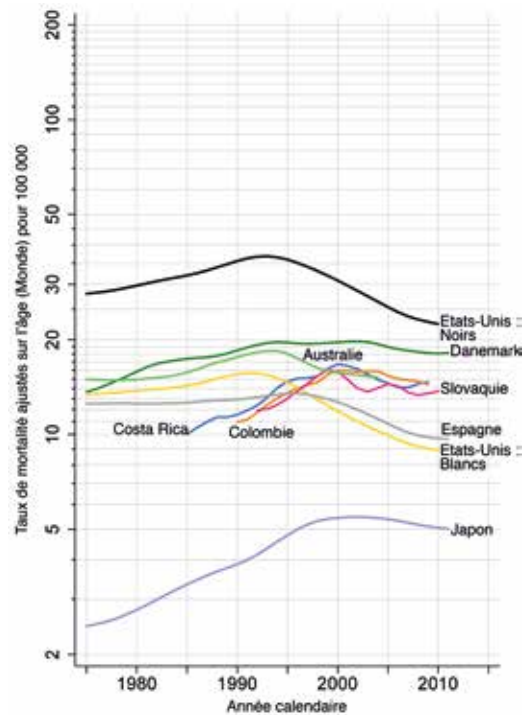
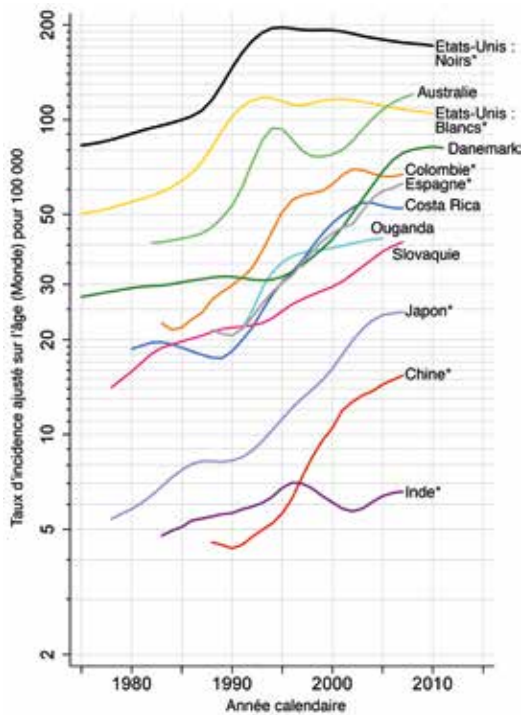
« Cependant, travailler au CIRC présentait un immense intérêt pour établir des collaborations internationales. Le CIRC était en effet considéré comme un partenaire de confiance, qui n'abusait pas de son rôle de coordinateur pour avoir accès aux données scientifiques de ses collaborateurs. C'était un énorme atout qu'il aurait été très difficile de concevoir dans tout autre institut. »



Max Parkin a dirigé les travaux d'épidémiologie descriptive au CIRC pendant de nombreuses années ; il a lancé les premières estimations mondiales du fardeau du cancer.

Affichage de l'option « Analyse en ligne » dans la base de données GLOBOCAN 2012.





Cancer de la prostate : taux d'incidence (à gauche : cas pour 100 000 hommes par an) et taux de mortalité (à droite : décès pour 100 000 hommes par an) dans des populations données, ajustés sur la structure d'âge d'une population mondiale de référence.

Prenons l'exemple du cancer de la prostate. Les graphiques réalisés à partir des données de *CI5plus* comparent les taux d'incidence et de mortalité associés à ce cancer, entre 12 populations sur 30 ans. A l'échelle mondiale, il s'agit du deuxième cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes. Mais entre les plus hautes valeurs d'incidence observées aux Etats-Unis et en Australie et la plus basse observée en Inde, la variation est supérieure à 25 fois. L'augmentation rapide des taux d'incidence à la fin des années 1980, en Amérique du Nord, coïncide avec l'introduction du test de dépistage par dosage de l'antigène prostatique spécifique (test PSA pour *Prostate Specific Antigen*). Dans les années 1990, le même profil est apparu dans bon nombre des pays aux revenus les plus élevés. En revanche, les taux de mortalité associée au cancer de la prostate ont peu varié, voire même ont affiché une légère tendance à la baisse.

Cette observation simultanée d'une nette augmentation de l'incidence et d'une stagnation, voire d'une diminution de la mortalité, témoigne-t-elle de spectaculaires progrès thérapeutiques ? Ou bien l'introduction du test PSA a-t-elle augmenté la détection de tous les cas de cancer de la prostate, même les indolents qui n'auraient jamais évolué et provoqué la mort du patient ? La réponse reste à éclaircir, mais les faits tendent à appuyer l'hypothèse d'une détection plus importante de cancers indolents grâce au test PSA. Les recherches se poursuivent pour identifier de meilleurs marqueurs qui permettraient d'améliorer la distinction entre les différentes formes de la maladie, notamment les plus agressives. La question demeure cependant de savoir si l'augmentation d'incidence pourrait être en partie due à des facteurs autres qu'une meilleure détection des cas – par exemple, les modes de vie aisés des pays les plus touchés.

Cancer chez les migrants

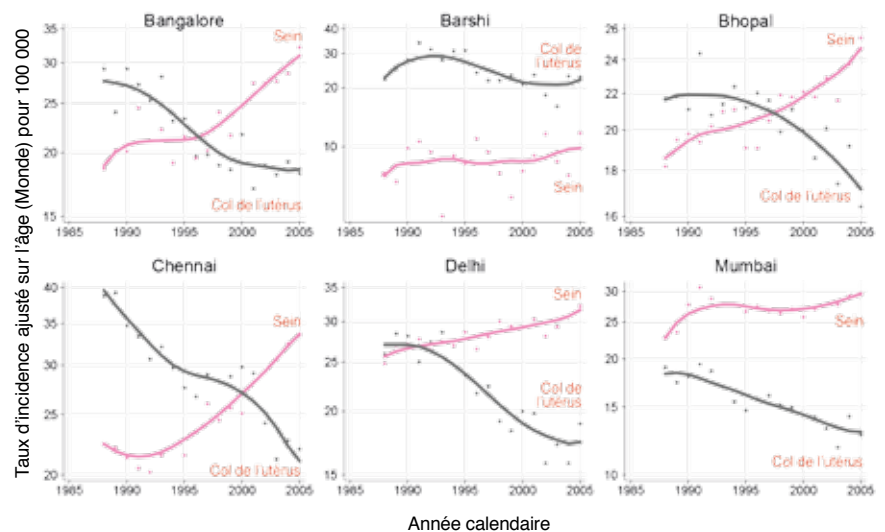
L'étude des populations de migrants est particulièrement intéressante, car elle permet de comparer les taux d'incidence du cancer dans des populations de mêmes caractéristiques génétiques, vivant dans des environnements différents. Les différences d'incidence entre la population migrante et la population d'origine témoignent de l'influence des facteurs environnementaux auxquels sont exposés les migrants dans le pays d'accueil.



L'analyse des variations chronologiques et géographiques des taux d'incidence du cancer entre différentes populations constitue l'une des plus grandes réussites du Centre. Cette représentation géographique du cancer a en effet bouleversé notre façon de réfléchir aux possibilités d'éviter le cancer. Pendant toutes ces années, le CIRC a réalisé un travail énorme en matière de statistiques descriptives dans différentes régions du monde. – Richard Peto, collaborateur de longue date du CIRC

Les épidémiologistes du CIRC ont participé à plusieurs analyses de la mortalité par cancer dans différentes populations de migrants, notamment chez les migrants polonais en Angleterre et au Pays de Galles, ainsi que chez les migrants nord-africains en France. Deux publications du CIRC rassemblent des travaux plus systématiques, l'une sur les Juifs originaires de nombreux pays qui émigrent vers Israël (voir « *Cancer Incidence in Jewish Migrants to Israel 1961–1981* ») et l'autre sur les Italiens émigrant dans différents pays. Dans ces deux populations migrantes, l'incidence tend clairement à augmenter pour certains cancers comme ceux du poumon, du côlon-rectum et du sein, avec la migration vers des environnements où prédominent des modes de vie typiques des pays industrialisés.

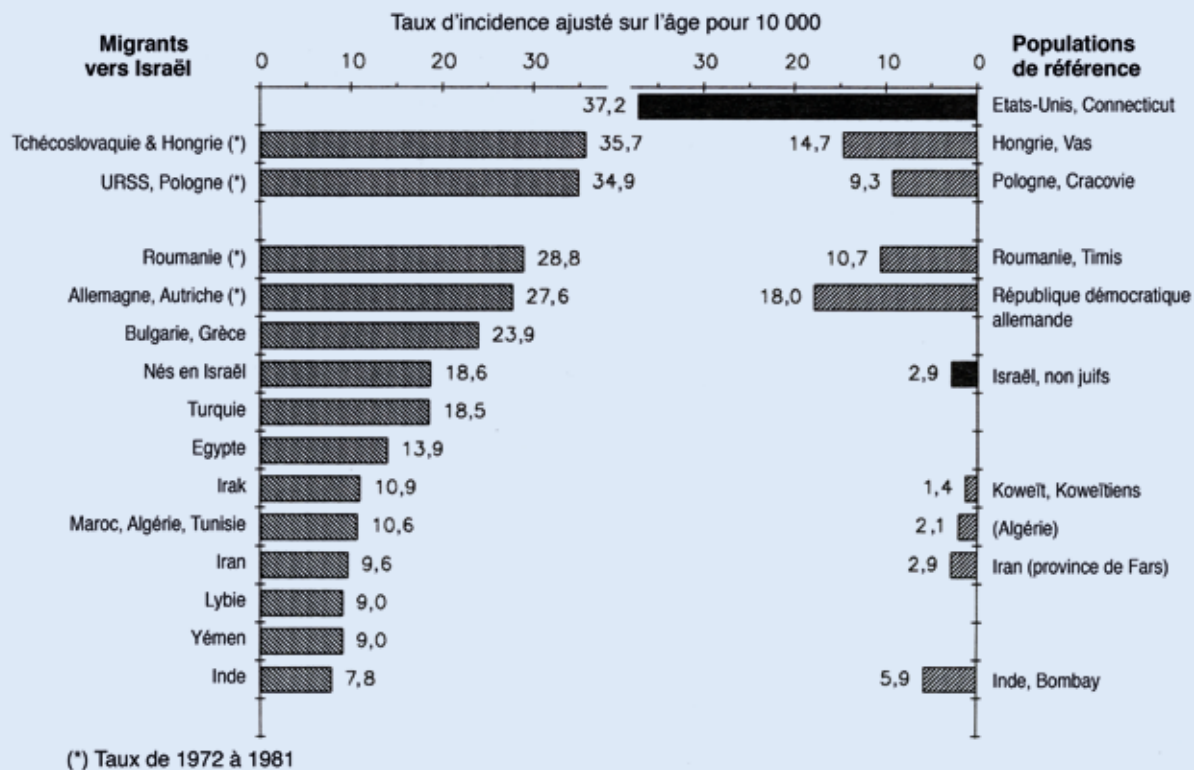
Les données des registres du cancer permettent également d'observer des inégalités au sein d'une même population en matière d'incidence et de survie des patients à la maladie, comme en témoignent une récente série d'études réalisées par le CIRC chez des peuples indigènes d'Amérique du Nord et d'Australasie. Les résultats indiquent en effet chez ces peuples, des taux d'incidence plus élevés pour certains cancers habituellement associés au mode de vie des pays industrialisés, tels que le cancer du poumon lié au tabagisme, mais aussi des cancers associés aux infections comme les cancers du foie et du col utérin. Dans une autre étude réalisée en Inde, les tendances d'incidence des cancers du sein (en augmentation) et du col utérin (en diminution) témoignent des changements de profils dus à l'amélioration du développement humain. On constate aussi le retard pris par cette transition dans les zones rurales (Barshi) comparées aux zones urbaines (Delhi). Ces comparaisons à l'intérieur même du pays fournissent aux responsables politiques d'importants indicateurs, notamment concernant les endroits où il convient de renforcer les mesures de lutte contre la maladie pour desservir les secteurs de la société les plus vulnérables et souvent les plus désavantagés.



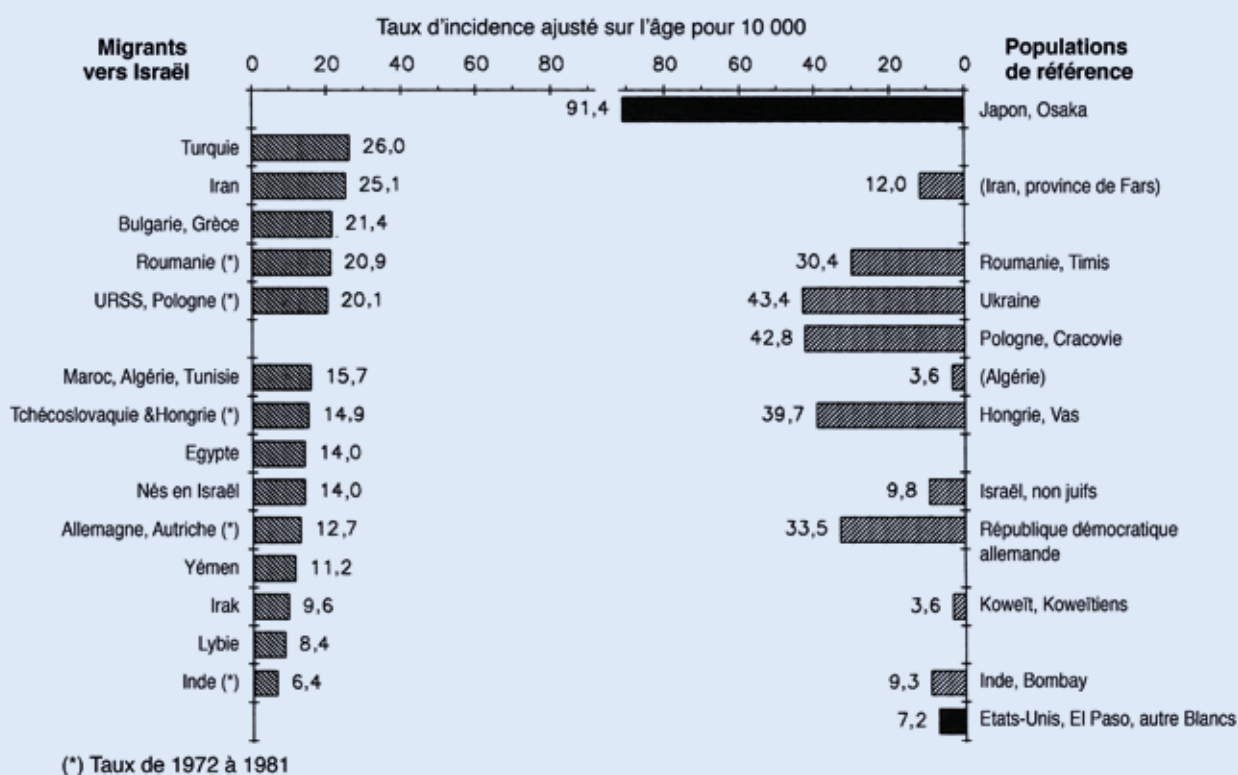
Tendances des taux d'incidence du cancer du col utérin et du cancer du sein dans six régions d'Inde couvertes pour l'enregistrement du cancer. Ces taux varient très peu dans la région de Barshi, restée essentiellement rurale, tandis que dans les cinq autres régions, les transitions socioéconomiques s'accompagnent d'importantes variations des taux d'incidence, avec notamment une forte diminution de l'incidence du cancer du col utérin.

CANCER INCIDENCE IN JEWISH MIGRANTS TO ISRAEL 1961–1981

La Publication scientifique du CIRC No. 98, *Cancer Incidence in Jewish Migrants to Israel 1961–1981*, parue en 1989, présente les taux d'incidence du cancer ajustés sur l'âge pour 13 populations de migrants juifs et la population juive d'origine israélienne. Ces taux ont été calculés à partir de la base de données du registre israélien des cancers (opérationnel depuis 1960). A des fins comparatives, on a également calculé les taux d'incidence dans les pays d'origine des migrants, à partir des données du Volume III de *Cancer Incidence in Five Continents*. Les résultats ont été présentés sous forme de tableaux et de graphiques.



Dans le premier graphique, les barres indiquent les taux de cancer colorectal chez les femmes migrantes en Israël (barres de gauche) et dans la population féminine du pays d'origine correspondant (barres de droite ; en haut : plus fort taux enregistré aux Etats-Unis, Connecticut). Un profil se dessine nettement, avec une augmentation de l'incidence quand les femmes migrent de pays moins développés vers Israël où elles adoptent un mode de vie plus typique des pays industrialisés, notamment en matière d'alimentation. On a observé des profils similaires chez les migrants masculins.



Le second graphique présente les taux de cancer de l'estomac chez différents groupes de migrants masculins en Israël. On obtient l'image inverse de ce qui est observé pour le cancer colorectal (profil identique chez les femmes migrantes). On constate ainsi des taux plus élevés dans les pays d'origine moins développés (à droite) que chez les migrants en Israël (à gauche). Ces résultats indiquent la présence de facteurs environnementaux en Israël, moins favorables au développement du cancer de l'estomac ou exerçant un effet protecteur.

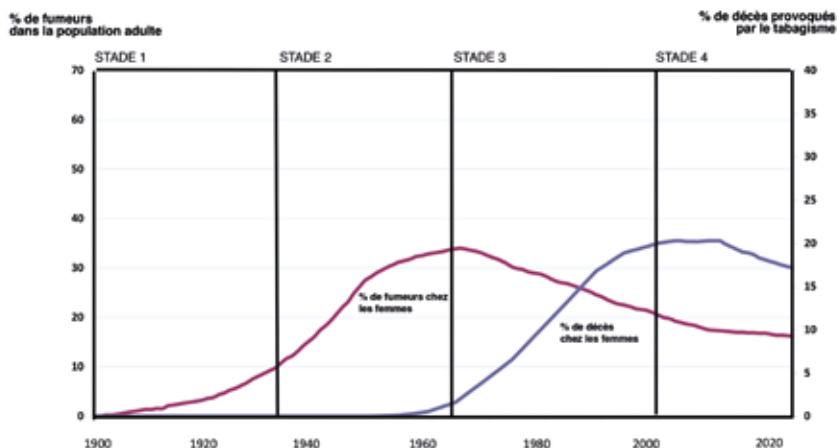
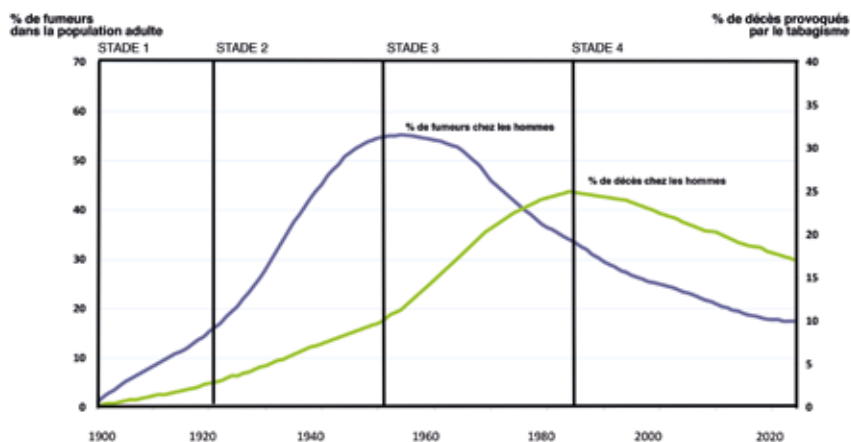
LA LUTTE CONTRE LE CANCER EST EFFICACE

L'analyse des données d'incidence et de survie permet généralement de vérifier si une action préventive de lutte contre la maladie ou un traitement thérapeutique sont bien efficaces. En effet, lorsqu'une mesure préventive ou un traitement sont généralisés à grande échelle, leur effet positif se manifesterait par une diminution de l'incidence dans l'ensemble de la population ou de meilleures perspectives pour les patients.

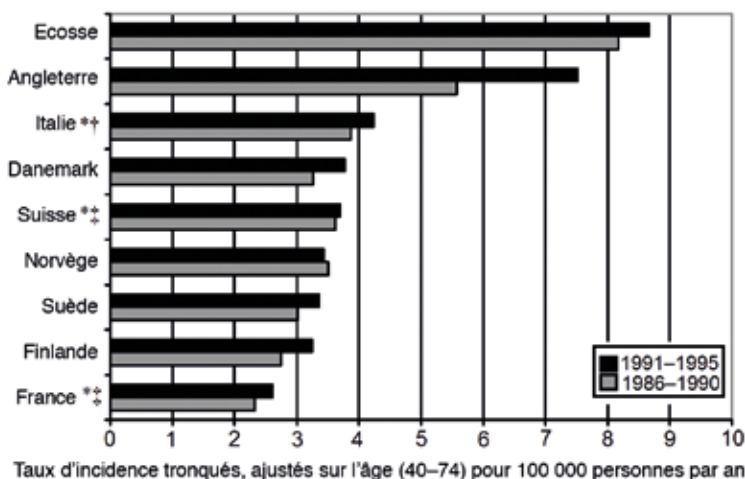
La campagne contre la variole, première maladie à avoir fait l'objet d'une lutte à l'échelle mondiale, est le plus bel exemple d'action préventive. Après le lancement du Programme d'éradication de la variole, en 1966, par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), le nombre de cas enregistrés – encore considérable à la fin des années 1960, dans certaines régions d'Afrique – diminua progressivement jusqu'à zéro. En 1980, l'éradication de la variole dans le monde fut officiellement déclarée.

Tendances de l'incidence du cancer

Les données statistiques des registres du cancer constituent un outil essentiel pour démontrer l'efficacité des actions préventives. Comme l'illustre la figure ci-dessous, leur analyse permet de suivre l'évolution chronologique des différents stades de l'épidémie de cancer du poumon et autres maladies associées au tabac, en fonction de l'augmentation de la prévalence du tabagisme et, plus tard, de sa diminution suite aux mesures anti-tabac.



Stades de l'épidémie de tabagisme chez les hommes (en haut) et chez les femmes (en bas). Dans les deux sexes, l'augmentation et la diminution du pourcentage de fumeurs s'accompagnent, une vingtaine d'années plus tard, d'une augmentation et d'une diminution du nombre de décès provoqués par les maladies liées au tabagisme, notamment par le cancer qui met des décennies à se développer.



Taux d'incidence du mésothéliome (cas pour 100 000 hommes par an) ajustés sur la structure d'âge d'une population de référence sur deux périodes distinctes. Dans tous les pays, à l'exception de la Norvège, on observe une augmentation de l'incidence entre la période de 1986-1990 et celle de 1991-1995.

* Régions sélectionnées seulement
† Première période = 1987-1990
‡ Première période = 1988-1990

En ce qui concerne les cancers moins fréquents, il faut conduire des études plus ciblées. C'est le cas, par exemple, pour le mésothéliome, une tumeur maligne de la plèvre et du péritoine qui se développe plusieurs années après l'exposition aux fibres d'amiante, seule cause bien établie pour cette maladie. Une étude collaborative conduite par des épidémiologistes du CIRC et les registres européens des mésothéliomes indique une augmentation des taux d'incidence de ce cancer sur deux périodes successives. Cette augmentation qui se poursuit de nos jours, témoigne d'une forte exposition passée aux fibres d'amiante, essentiellement dans le cadre des activités professionnelles des personnes touchées. On peut espérer qu'avec l'interdiction de l'amiante, les taux d'incidence du mésothéliome vont cesser de grimper et commencer à décroître. Le faible déclin observé en Norvège, premier pays à avoir interdit l'amiante (en 1984), pourrait être un signe dans ce sens.

De la même façon, une étude conduite par le CIRC avec des collègues australiens montre un déclin des taux de cancer suite au retrait d'un facteur étiologique. Il s'agit de la phénacétine, un antalgique surtout prescrit aux femmes, à l'origine de maladies rénales, qui fut interdit en Australie à la fin des années 1970. L'analyse des données des registres australiens du cancer qui couvrent 95% de la population a permis d'observer la diminution d'incidence correspondante d'un type rare de cancer du rein, une trentaine d'années plus tard.

Survie des patients atteints de cancer

L'amélioration de la survie des patients constitue le critère permettant de juger de la réussite des traitements. Toutefois, la survie mesurée à partir des statistiques d'un service spécialisé en oncologie s'avère parfois assez différente de celle mesurée pour tous les patients d'une population donnée, atteints par exemple d'un cancer du poumon, quel que soit l'endroit de leur prise en charge ou le traitement reçu. Ainsi, le temps moyen de survie des patients traités dans les centres anticancéreux est généralement supérieur à celui de l'ensemble des patients, dont certains n'ont pas pu bénéficier d'un diagnostic précoce, d'un traitement optimal et d'un suivi régulier permettant de prévenir les récurrences et les complications. Toutefois, du point de vue de la santé publique, on considère le temps de survie moyen de tous les patients, car il reflète l'expérience de la population dans sa totalité.

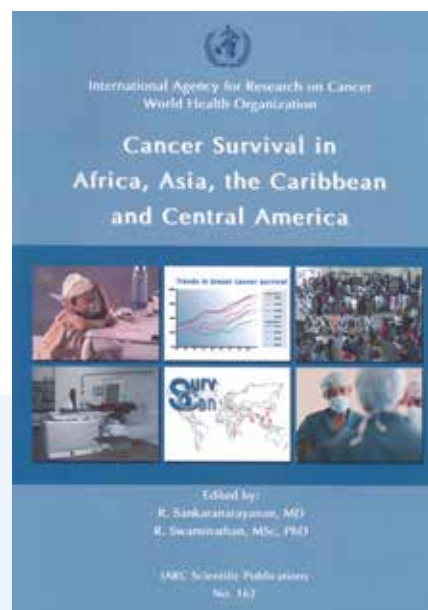
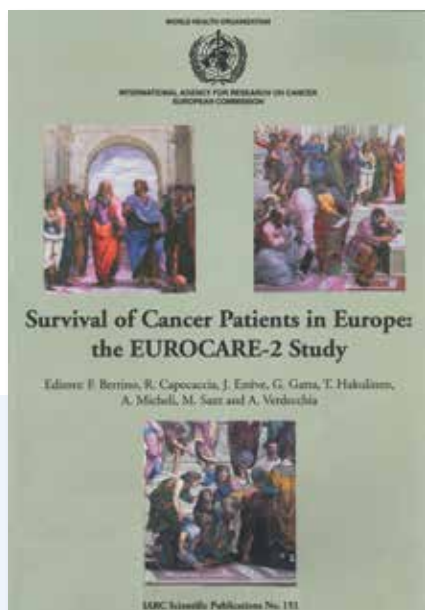
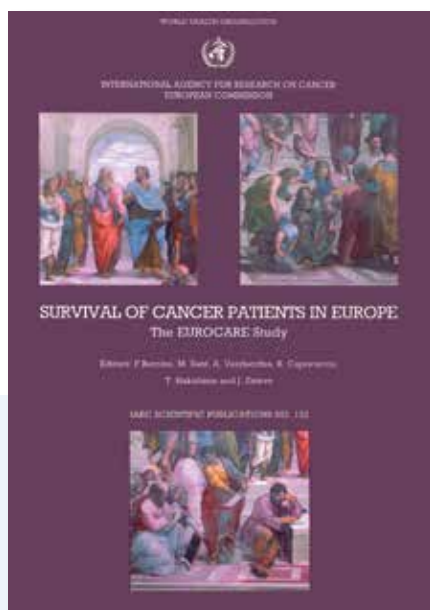
Le CIRC a joué un rôle catalyseur dans la collecte des statistiques de survie au cancer en Europe, et plus récemment en Afrique, en Amérique centrale, en Asie et dans les Caraïbes. En effet, il existe relativement peu de données relatives à la survie des patients cancéreux dans ces pays en développement. Cette volonté du CIRC a permis de mettre en lumière la gravité de la situation dans certaines régions et de montrer aussi

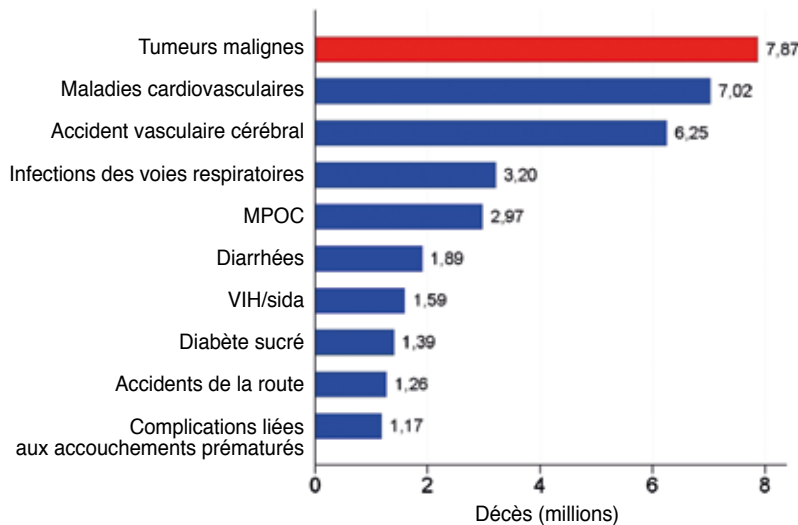
qu'il était possible d'apporter des améliorations, même quand les ressources sont limitées, sous réserve que celles-ci soient mises au service de la détection précoce de la maladie et de son traitement.

En Europe, l'étude EUROCARE, lancée en 1989, est devenue un projet de recherche autonome qui, en 2014, avait déjà produit cinq cycles successifs d'analyses des données de survie. EUROCARE a ainsi mis en évidence une amélioration générale de la survie au cours du temps, mais aussi de fortes inégalités entre les pays. Les épidémiologistes du CIRC participent aux recherches visant à identifier les causes de telles disparités. Une étude récente a montré que la prise en charge précoce, immédiatement après le diagnostic, expliquait vraisemblablement la différence de survie d'un an entre les patients anglais et français souffrant d'un cancer colorectal.

FARDEAU DU CANCER

En 1984, les épidémiologistes du CIRC et de l'OMS ont publié les premières estimations mondiales de l'incidence des 12 principaux cancers depuis 1975. Le monde a été divisé en 24 régions et les données d'incidence ont été obtenues soit directement (là où l'on disposait de données enregistrées par des registres du cancer) soit indirectement à partir des données de mortalité. Le nombre total de nouveaux cas de cancer par an approchait les 6 millions. Chez les hommes, le cancer du poumon était le plus fréquent, suivi par les cancers de l'estomac, du côlon et du rectum. Chez les femmes, les cancers du sein, du col utérin et de l'estomac étaient les plus courants. Parmi ces 6 millions de nouveaux cas par an, on estimait qu'un million environ étaient imputables au tabagisme et, par conséquent, qu'ils auraient pu être évités. A cette époque, les auteurs avaient déjà remarqué que dans la plupart des pays en développement, l'impact du cancer avait été sous-estimé, mais que la diminution de la mortalité par maladies infectieuses entraînait également une augmentation du nombre de personnes plus âgées, susceptibles de développer un cancer.

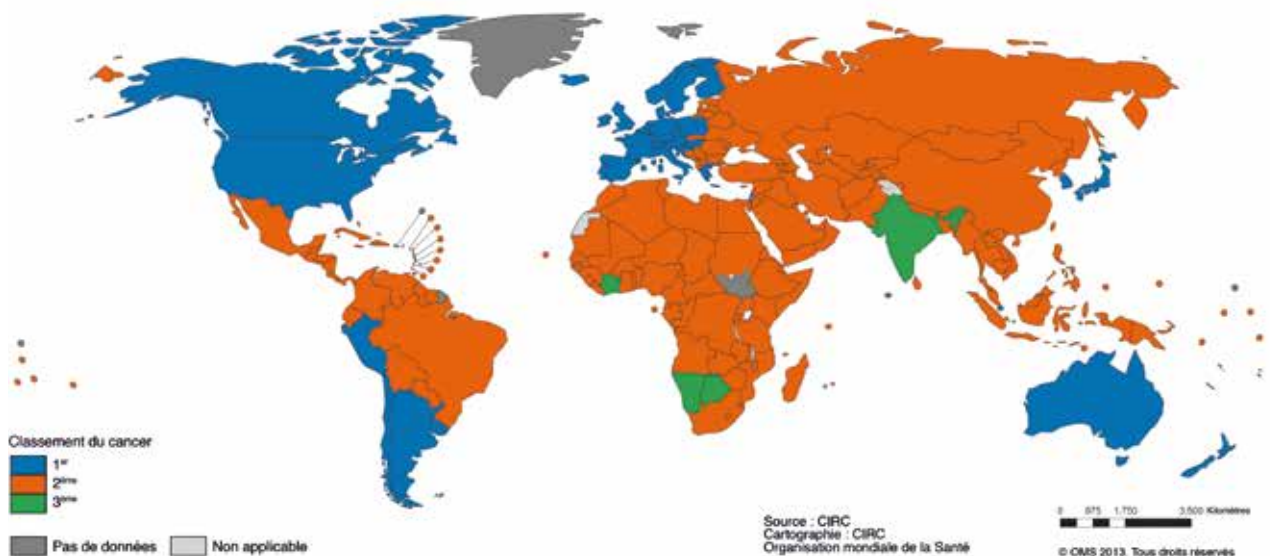




Les 10 principales causes de décès dans le monde en 2011 (MPOC, maladie pulmonaire obstructive chronique).

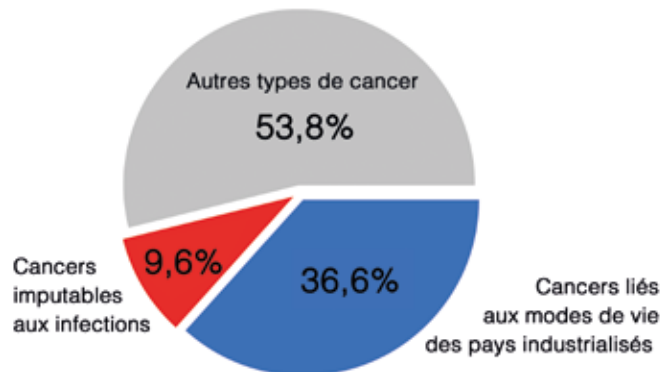
L'expansion de la couverture des registres du cancer dans le monde a permis d'obtenir de meilleures estimations de l'incidence. Le CIRC les a d'abord publiées pour 1980, puis tous les dix ans environ. Des estimations de la prévalence ont également été ajoutées (nombre de personnes en vie chez lesquelles on a diagnostiqué un cancer), indicateur important du fardeau représenté pour les services de santé par ces patients qui nécessitent un suivi médical et, bien souvent, un traitement.

En 2011, près de 8 millions de personnes sont décédées d'un cancer. L'ensemble des cancers représente aujourd'hui une cause majeure de mortalité dans le monde. Ils sont responsables de 14% des 55 millions de décès toutes causes confondues. Si l'on considère de la même façon l'ensemble des principales maladies cardiovasculaires (c'est à dire les maladies cardiaques vasculaires et les accidents vasculaires cérébraux), elles sont à l'origine de plus de 13 millions de décès, soit environ 25% du total. On estime à 14 millions le nombre de nouveaux cas de cancer diagnostiqués chaque année dans le monde, et à environ 33 millions le nombre de personnes en vie avec un cancer diagnostiqué au cours des 5 années précédentes.

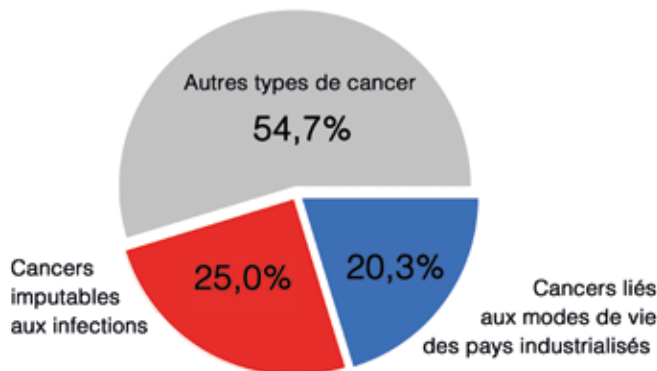


Classement des cancers en tant que cause de mortalité prématurée (chez les hommes et les femmes de 30 à 69 ans) par rapport aux maladies cardiovasculaires/diabète (combinés) et aux maladies pulmonaires obstructives chroniques, estimations pour 2011.

IDH élevé/très élevé : 7,9 millions de nouveaux cas



IDH faible/moyen : 6,2 millions de nouveaux cas



Estimations du nombre de nouveaux cas de cancer en 2012 en fonction des catégories d'indice de développement humain (IDH). Au sein de chaque catégorie sont présentés les pourcentages de cancers imputables aux infections (sarcome de Kaposi, cancers du col utérin, du foie et de l'estomac) et au mode de vie des pays industrialisés (cancers du côlon-rectum, du sein et de la prostate).

Les changements économiques et démographiques en cours ont perturbé la catégorisation en pays dits économiquement « développés » ou « en développement », termes employés par le CIRC pendant des décennies pour présenter les estimations du fardeau du cancer. Un classement des pays selon l'indice de développement humain (IDH) a récemment été introduit. Il prend en compte trois dimensions du développement humain : l'espérance de vie à la naissance, le niveau d'éducation atteint et le pouvoir d'achat, permettant ainsi de classer les populations de façon plus significative que la traditionnelle dichotomie « développé »/« en développement ». La troisième édition du *World Cancer Report* publiée par le CIRC en 2014 a adopté ce classement en fonction de l'IDH. On compte ainsi près de 8 millions de nouveaux cas de cancer par an dans les pays à IDH élevé ou très élevé, tandis que le fardeau annuel dans les pays à IDH faible ou moyen est d'environ 6 millions. Dans ces pays, un quart des cancers sont d'origine infectieuse, alors que dans les pays à IDH élevé ou très élevé, plus d'un tiers des cancers sont liés au mode de vie des pays industrialisés.

Dans les années 1960, John Higgenson, premier Directeur du CIRC, fut parmi les premiers à proposer le concept selon lequel les cancers sont en grande majorité d'origine environnementale, c'est-à-dire provoqués par des agents environnementaux au sens large du terme (agents non constitutifs du patrimoine génétique de l'individu) (voir le chapitre « Cancérogènes dans l'environnement humain »). Depuis, on trouve dans l'abondante littérature sur le sujet, de nombreuses tentatives visant à quantifier cette « grande majorité » et à la diviser selon les principales catégories de facteurs étiologiques (tabagisme, consommation d'alcool, type d'alimentation, milieu professionnel, etc.). Il est en effet difficile d'obtenir des estimations exactes et précises du pourcentage de cancers imputables à chaque catégorie de facteurs étiologiques, en raison d'importants problèmes méthodologiques. Toutefois, en dépit de ces difficultés, les deux premières éditions du *World Cancer Report* (publiées par le CIRC en 2003 et 2008) ont rassemblé et commenté les meilleures estimations disponibles sur le sujet. Dernièrement, le CIRC s'est attaché à fournir des estimations fiables du nombre de cancers dans le monde associés aux infections et à l'excès de poids (voir « Surpoids et cancer »).

Taux d'incidence (nouveaux cas pour 100 000 personnes par an) standardisés sur la structure d'âge de la population mondiale, pour les sept types de cancer les plus fréquents

Cancer	Taux d'incidence chez les hommes			Taux d'incidence chez les femmes		
	Le plus élevé	Le plus faible	Rapport	Le plus élevé	Le plus faible	Rapport
Poumon	87	3	29	61	1	61
Sein	2	0	—	107	9	12
Côlon et rectum	64	3	21	45	2	22
Prostate	190	1	190	—	—	—
Estomac	111	2	56	46	1	46
Foie	61	2	30	22	1	22
Col de l'utérus	—	—	—	65	2	33

Ce tableau présente la variation des taux d'incidence des sept cancers les plus fréquents dans le monde. À partir des taux communiqués par chacun des registres du cancer dans *Cancer Incidence in Five Continents*, Volume X (2013), on a sélectionné (et arrondi) les taux les plus hauts et les plus bas, chez les hommes et chez les femmes. Ces taux varient considérablement entre les populations, avec des rapports entre le plus haut et

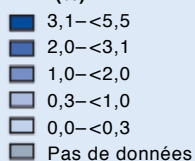
SURPOIDS ET CANCER

Dans la plupart de pays développés, une importante proportion de personnes sont en surcharge pondérale, observation confirmée par de récentes estimations statistiques indiquant que la fréquence de surpoids chez l'adulte au niveau mondial a augmenté de plus de 25% entre 1980 et 2013. Dans l'ensemble, environ 35% de la population adulte dans le monde est en surpoids. Un chiffre inquiétant, quand on sait – d'après les résultats de nombreuses études – qu'une surcharge pondérale augmente le risque non seulement de maladies cardiovasculaires et de diabète, mais aussi de plusieurs cancers, notamment les cancers du côlon-rectum, du pancréas, de la vésicule biliaire et du sein.

Quelle proportion du nombre total de cancers peut-on imputer au surpoids ? Pour calculer cette proportion, appelée fraction étiologique du risque, on a exploité les données d'incidence de GLOBOCAN 2012 et les données d'enquêtes sur la surcharge pondérale exprimée par l'indice de masse corporelle, selon le *Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group*. L'indice de masse corporelle (IMC) correspond au poids (en kilogrammes) divisé par la taille au carré (en mètres). On parle généralement de surpoids pour un IMC supérieur à 25, et d'obésité pour un IMC supérieur à 30. D'après les cartes ainsi réalisées, la proportion de cancers imputable au surpoids varie de moins de 0,3% à plus de 5% chez les hommes et de moins de 1,6% à plus de 12% chez les femmes. Dans l'ensemble, on estime que l'excès de poids ou l'obésité est à l'origine de 3,6% de tous les nouveaux cas de cancer survenus chez l'adulte en 2012 (soit plus de 480 000). Ces observations quantitatives soulignent le besoin urgent de lutter contre la propagation de l'épidémie de surpoids dans le monde.

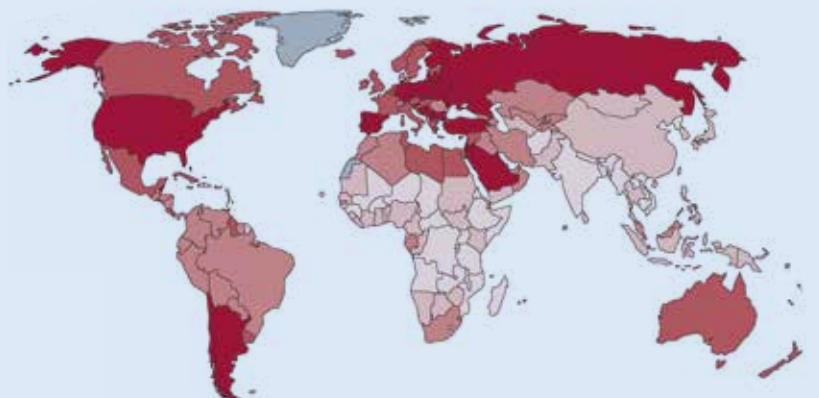
Hommes

FER (%)



Femmes

FER (%)



Cartographie de la fraction étiologique du risque (FER) chez les nouveaux cas de cancer, en 2012, imputables à un indice de masse corporelle élevé (supérieur ou égal à 25) en fonction du sexe.

le plus bas allant de un à deux, indiquant que les principaux facteurs de risque à l'origine du développement des cancers sont vraisemblablement liés à l'environnement des populations.

La préface du *World Cancer Report 2014*, préparé sous la direction de Bernard W. Stewart et Christopher Wild, reprend le principal message qui ressort de ces analyses : « Grâce aux progrès considérables, accomplis depuis le milieu du siècle dernier pour identifier les causes de cancer, plus de 50% des cas pourraient être évités dans l'état actuel de nos connaissances. » Toutefois, il ne faut pas oublier que les variations mondiales d'incidence de la maladie, telles qu'elles sont obtenues à partir des registres du cancer, indiquent que le pourcentage total de cancers qui pourraient être évités est encore plus élevé. Par conséquent, les recherches se poursuivent pour identifier les facteurs de risque, d'autant plus qu'on observe dans de nombreux cas de curieuses variations des profils du cancer d'une population à l'autre.





M

100 C

ARSENIC, METALS, FIBRES, AND DUSTS

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

M

100 B

BIOLOGICAL AGENTS

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

M

100 A

PHARMACEUTICALS

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

M

100 D

RADIATION

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

M

100 E

PERSONAL HABITS AND INDOOR COMBUSTIONS

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

M

100 F

CHEMICAL AGENTS AND RELATED OCCUPATIONS

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

PHARMACEUTICALS
CARCINOGENS
BIOLOGICAL
HUMAN
AGENTS
INDOOR
COMBUSTIONS
RADIATION
CHEMICAL AGENTS
ARSENIC
METALS
FIBRES
DUSTS
PERSONAL HABITS





CANCEROGENES DANS L'ENVIRONNEMENT HUMAIN

CANCEROGENES DANS L'ENVIRONNEMENT HUMAIN

A partir du milieu des années 1960, des études épidémiologiques mettent en évidence l'implication de plusieurs agents physiques, chimiques et biologiques dans le développement de cancers chez l'homme, ainsi qu'en témoigne l'ouvrage de Richard Doll, *Prevention of Cancer: Pointers from Epidemiology*, paru en 1967. Parallèlement aux études épidémiologiques, les essais de toxicité à long-terme chez les animaux de laboratoire (plus particulièrement les souris, les rats ou les hamsters) exposés à des doses élevées de substances chimiques, telles que la suie et les goudrons de houille, démontrent sans équivoque la capacité de celles-ci à induire un cancer. Les deux approches – observations chez l'homme et essais sur l'animal de laboratoire – visant à identifier des cancérrogènes naturels ou artificiels, étaient parfaitement complémentaires tout en créant une sorte de « compétition positive ». L'épidémiologie s'appuie en effet sur des faits concrets chez l'homme, et par conséquent, c'est le test décisif prouvant la cancérogénicité d'une substance, mais cela signifie aussi que les cancers provoqués par celle-ci sont déjà survenus. Aussi, d'un point de vue préventif, est-il préférable d'obtenir des preuves chez l'animal de laboratoire, qui permettront d'éviter l'exposition de l'homme à des produits expérimentalement reconnus cancérrogènes. Malheureusement, ce qui se produit, ou non, chez les animaux ne correspond pas forcément à ce qui se produit chez l'homme. Ainsi, au milieu des années 1960, il y avait une grande différence entre les faits épidémiologiques et les résultats expérimentaux : le tabagisme était clairement cancérogène chez l'homme, mais dans le même temps, aucune preuve de cancérogénicité de la fumée de tabac n'était observée lors des essais chez l'animal.

Dès 1969, le CIRC a exploité la nature complémentaire des deux approches au lieu de s'en tenir à l'écart de crainte de possibles discordances. Il a ainsi développé deux activités prioritaires sur le long-terme, destinées à identifier les cancérrogènes dans l'environnement humain : le Programme des Monographies du CIRC consistant en une revue systématique de tous les résultats publiés, épidémiologiques et expérimentaux, relatifs à la cancérogénicité de substances (au départ) chimiques ; et les études épidémiologiques concernant l'exposition de l'homme à des facteurs particuliers, issus de l'environnement général ou professionnel. Par ailleurs, au cours des vingt premières années qui ont suivi sa création, le CIRC a réalisé plusieurs essais de cancérogénicité chez l'animal de laboratoire (voir « DDT et cancérogénèse transplacentaire et transgénérationnelle »).

LES MONOGRAPHIES DU CIRC, UNE REFERENCE MONDIALE POUR LES CANCEROGENES ENVIRONNEMENTAUX

Une approche systématique pour l'évaluation des indications scientifiques

Le CIRC a lancé son Programme des Monographies en 1971–1972, après une phase préparatoire, à l'initiative et sous la direction de Lorenzo Tomatis (voir « Lorenzo Tomatis, deuxième Directeur du CIRC »). L'objectif consistait à développer un outil capable d'évaluer les indications disponibles à un moment donné, sur tel ou tel agent cancérogène, afin que les activités de prévention du cancer puissent s'appuyer sur des bases scientifiques solides. Il existait déjà dans la littérature scientifique des revues sur le sujet, avec



L'utilisation efficace du DDT comme insecticide pour lutter contre le paludisme a été largement dépassée par l'usage qui en a été fait comme pesticide en agriculture et en sylviculture. Le DDT fait partie de ces pesticides chimiques présents dans l'environnement qui constituent un sujet d'inquiétude à cause de leur accumulation, de leur persistance et de leurs effets toxiques dans les organismes vivants.

DDT ET CANCEROGENESE TRANSPLACENTAIRE ET TRANSGENERATIONNELLE

Le CIRC n'avait pas vocation à développer une structure importante pour tester des substances présumées cancérigènes lors d'essais à long terme chez l'animal de laboratoire. Il a cependant participé à des études collaboratives permettant d'obtenir un plus grand nombre de données à partir d'essais multi-laboratoires. En 1981, une quinzaine d'années après sa création, il participait ainsi à une douzaine d'études collaboratives sur des pesticides, des produits chimiques industriels et des médicaments. Il a également réalisé des études plus complètes sur des questions essentielles en santé publique. En effet, dans les années 1960, suite à une recommandation formulée lors d'une réunion conjointe de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et de l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture concernant le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), un produit chimique largement utilisé comme insecticide contre le moustique porteur du paludisme, le CIRC a réalisé les essais de cancérogénicité chez la souris. Ces essais ont porté sur plus de 1000 animaux, puis plus de 3000 quand l'étude a été étendue de façon à couvrir six générations. Les résultats ont montré une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatiques chez les souris traitées avec le DDT par rapport aux témoins non traités, et ce aux doses les plus élevées administrées oralement (250 milligrammes de DDT par kilogramme de poids corporel). Ces résultats concordaient avec ceux d'études de taille plus modeste réalisées par d'autres laboratoires sur la souris, le rat et le hamster, ce qui a conduit le Programme des Monographies du CIRC à évaluer comme suffisantes les indications de cancérogénicité du DDT chez les animaux de laboratoire.

A l'époque, les données épidémiologiques chez l'homme relatives à l'exposition au DDT étaient peu concluantes. Des études rapportaient ponctuellement de légères augmentations de l'incidence des cancers du poumon, des organes hématopoïétiques et du système lymphatique, mais elles présentaient des limites méthodologiques en ce qui concernait la mesure de l'exposition au DDT et le contrôle d'autres facteurs potentiellement cancérigènes. Considérant l'ensemble des preuves chez les animaux de laboratoire et l'homme, le DDT fut classé *peut-être cancérigène pour l'homme*. Les rapports d'enquêtes épidémiologiques publiés ultérieurement, notamment sur le cancer du sein, n'apportaient pas d'indications supplémentaires de cancérigénicité. Un dilemme est aussitôt apparu : devait-on poursuivre l'usage du DDT pour lutter contre le paludisme, tout en payant le prix d'une possible augmentation des cas de cancer ? En santé publique, il est courant d'équilibrer les risques et les bénéfices associés aux interventions. En 2002, Lorenzo Tomatis et ses collaborateurs du CIRC qui avaient réalisé les essais de toxicité du DDT concluaient : « De l'avis général, l'utilisation limitée et strictement réglementée du DDT doit être autorisée uniquement à des fins de santé publique, en particulier quand il n'existe pas d'autres alternatives efficaces, sans danger et abordables, et que les bénéfices sont nettement supérieurs aux risques éventuels. ... L'interdiction définitive du DDT a un coût que les pays pauvres ... ne peuvent se permettre sans l'aide financière conséquente et durable des pays plus riches ». Malheureusement, « l'utilisation strictement réglementée » du DDT n'allait pas être respectée, car le DDT sera par la suite encore bien plus utilisé comme pesticide en agriculture et en sylviculture que pour lutter spécifiquement contre le paludisme.

Enfin, en testant le DDT sur plusieurs générations de souris, le CIRC s'est intéressé au risque de cancer dans la descendance des parents exposés au cancérigène, un aspect qui allait devenir un domaine de recherche en soi, dont l'intérêt scientifique s'étend bien au-delà du cas particulier du DDT. Le Centre a ainsi établi des collaborations avec plusieurs laboratoires pour étudier chez l'animal les deux voies possibles par lesquelles l'exposition parentale pourrait induire l'apparition de cancers dans la descendance : soit parce que le cancérigène auquel la mère a été exposée a atteint les cellules de l'embryon ou du fœtus via le placenta, soit parce que le cancérigène en question a altéré les cellules germinales paternelles et/ou maternelles (sperme et/ou ovules). Les résultats ont montré que les deux mécanismes étaient envisageables. Ces études ont ouvert la voie à l'expansion moderne de la recherche en cancérogenèse transplacentaire et transgénérationnelle, rendue possible grâce aux progrès de la génomique et de l'épigénétique.

notamment l'ouvrage de Doll, *Prevention of Cancer: Pointers from Epidemiology*. Toutefois, deux aspects rendaient l'approche du CIRC particulièrement innovante : l'approche systématique consistant à examiner et à évaluer chaque agent en suivant une même procédure, et l'idée que le meilleur moyen d'accéder à la « vérité » passe par le débat et des vérifications croisées entre d'éminents spécialistes. Dans la mesure où toute connaissance humaine n'est jamais parfaite, la vérité est forcément approximative, mais elle peut être explicitement établie et qualifiée en fonction du degré de confiance qui lui est accordé. Dans la pratique, des intérêts secondaires et des objectifs extérieurs, tels que des incitations financières ou des attitudes revendicatrices, peuvent fausser le jugement scientifique et interférer avec le but initial de cette recherche de la vérité. Par conséquent, les spécialistes sélectionnés pour participer aux évaluations doivent être libres de tout conflit d'intérêts.

LORENZO TOMATIS, DEUXIEME DIRECTEUR DU CIRC

En 1982, Lorenzo Tomatis succède à John Higginson au poste de Directeur du CIRC qu'il occupera jusqu'en 1993. Après des études de médecine à l'Université de Turin, L. Tomatis avait orienté sa carrière vers la pathologie expérimentale en cancérologie dans le laboratoire de Philippe Shubik à l'Université de Chicago, un important centre d'étude des mécanismes de cancérogenèse. Ses recherches portaient sur les mécanismes d'induction du cancer par des agents chimiques et s'intéressaient plus particulièrement aux tumeurs apparaissant dans la descendance des animaux exposés aux cancérogènes. Il rejoint le CIRC en 1967 pour diriger l'Unité de Cancérogenèse chimique et lance le Programme des Monographies du CIRC. Il encourage systématiquement une relation étroite entre la rigueur scientifique des recherches et l'intérêt pour la santé publique, fondement même de la prévention du cancer. En 2002, L. Tomatis écrivait : « En l'absence d'absolue certitude, phénomène rare voire totalement inexistant en biologie, il est essentiel d'adopter une attitude prudente et responsable, dans le respect des principes de prévention primaire, les seuls à pouvoir éviter le recours à une expérimentation sans limite sur toute l'espèce humaine ». Il soulignait également que « l'absence de données épidémiologiques ou leur caractère insuffisant ne peut être considérée comme un résultat négatif, ni comme un résultat plus pertinent pour la santé publique que des résultats expérimentaux positifs ».

Observateur attentif de la société, L. Tomatis était parfaitement conscient des principaux obstacles à surmonter pour pouvoir mettre en œuvre la prévention primaire du cancer. En 2006, il écrivait : « la prévention primaire du cancer se heurte depuis le début à des difficultés, à cause de l'interférence de puissants intérêts économiques qui voient dans toute donnée indiquant un risque probable de cancer après exposition à des produits chimiques industriels, une menace pour leurs profits, la protection de ces derniers étant bien plus importante que celle de la santé humaine ». Le statut international de premier plan du Programme des Monographies du CIRC constitue un hommage durable à l'intelligence scientifique et humaniste de Lorenzo Tomatis.



Lorenzo Tomatis a dirigé le CIRC de 1982 à 1993.

Un programme en évolution

Pour remplir son objectif, le Programme des Monographies devait être évolutif, dans la mesure où il lui fallait d'une part, intégrer les mises à jours concernant les indications scientifiques dès la parution de nouvelles informations sur le sujet, et d'autre part, adapter les critères d'évaluation de ces indications à la lumière des nouvelles connaissances sur les mécanismes de cancérogenèse. Pendant plus de 40 ans, le programme a réussi à maintenir et à renforcer ce double aspect pour devenir une référence – bien souvent, *la* référence – tant sur le plan scientifique que de la santé publique.

Le choix des agents à évaluer s'est d'abord porté sur les substances chimiques pour lesquelles on disposait de données relatives à leur cancérogénicité. Une Monographie était alors préparée et publiée pour chaque agent évalué, et la série allait devenir connue sous le nom des « *Orange Books* », baptisée ainsi en référence au coloris de sa couverture.

Chaque Monographie est le produit des délibérations d'un Groupe de travail constitué d'experts internationaux du domaine concerné, qui se réunissent à Lyon pendant 7 à 10 jours, le secrétariat étant assuré par le personnel du CIRC. Pendant cette réunion, les rapports d'évaluation initiaux, préparés à l'avance par différents membres du Groupe de travail, sont débattus et révisés à plusieurs reprises avant de parvenir au texte final. La Monographie examine en détail la littérature scientifique publiée sur la présence du produit concerné dans l'environnement, l'exposition de l'homme à ce produit, les études de cancérogénicité chez les animaux de laboratoire et chez l'homme, ainsi que toute autre donnée biologique pertinente. Elle se conclut par une synthèse des différentes sections et une évaluation de l'ensemble des indications de cancérogénicité pour l'homme de l'agent concerné.

“ C'était aux pays de prendre les décisions et les mesures de santé publique, mais pour cela, il leur fallait un document présentant clairement des indications de cancérogénicité. Et ce document, c'était les Monographies.
– Ruggero Montesano, ancien chercheur du CIRC



Le premier volume de la série des Monographies du CIRC est paru en 1972. Il couvrait les évaluations de substances inorganiques (p. ex., le béryllium), du chloroforme, de plusieurs amines aromatiques, de composés nitrosés et de produits naturels (notamment les aflatoxines).

Les deux premiers volumes publiés en 1972 et 1973 contenaient chacun plusieurs Monographies. Ils concluaient déjà à la cancérogénicité pour l'homme de toute une série de substances chimiques, dont les amines aromatiques, différents types de fibres d'amiante et le nickel. A l'époque, ces évaluations étaient formulées dans un style narratif en différentes langues, selon le Groupe de travail. Si bien qu'il est rapidement devenu nécessaire d'introduire une certaine uniformité rédactionnelle, ainsi qu'un classement des indications de cancérogénicité, celles-ci apparaissant parfois décisives, parfois limitées ou tout simplement absentes. En conséquence, le préambule général aux Monographies a été révisé et contient désormais des directives procédurales et rédactionnelles à l'intention des membres du Groupe de travail, dont les suggestions, basées

CLASSIFICATION DES SUBSTANCES CANCEROGENES PAR LE CIRC

S'appuyant sur une expérience de plus de 15 ans en matière d'évaluation d'agents potentiellement cancérogènes, la classification des expositions cancérogènes par le CIRC, adoptée en 1987–1988, constitue l'un des premiers systèmes fondés sur des données concrètes en biomédecine. Peu après (au début des années 1990), le terme « médecine factuelle » était introduit en recherche clinique. La classification telle qu'elle est utilisée aujourd'hui, repose sur cinq éléments.

- a) Les indications de cancérogénicité provenant d'études chez l'homme sont évaluées et classées dans l'une des quatre catégories suivantes : indications de cancérogénicité suffisantes, indications de cancérogénicité limitées, indications de cancérogénicité insuffisantes (qui couvre aussi les agents pour lesquels il n'y a pas de données) ou indications d'une absence de cancérogénicité.
- b) Les indications de cancérogénicité chez les animaux de laboratoire sont évaluées séparément et classées dans l'une des quatre catégories identiques à celles précisées en a).
- c) Les données mécanistiques et autres données pertinentes sont détaillées.
- d) Les indications en a), b) et c) sont examinées dans leur ensemble pour classer l'agent dans l'une des catégories suivantes.

Groupe 1 : l'agent est *cancérogène pour l'homme*.

Groupe 2A : l'agent est *probablement cancérogène pour l'homme*.

Groupe 2B : l'agent est *peut-être cancérogène pour l'homme*.

Groupe 3 : l'agent est *inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme*.

Groupe 4 : l'agent n'est *probablement pas cancérogène pour l'homme*.

- e) Un paragraphe de justification expose les principaux arguments utilisés par le Groupe de travail pour réaliser l'évaluation et aboutir à une classification. S'il y a divergence d'interprétation scientifique entre les membres du Groupe de travail, une synthèse des différentes interprétations est alors rédigée.

Sur les 971 agents évalués jusqu'à présent (dont beaucoup ont été réévalués dès la parution de nouvelles informations), 114 ont été classés dans le Groupe 1, 69 dans le Groupe 2A, 283 dans le Groupe 2B, 504 dans le Groupe 3 et 1 dans le Groupe 4. Si près de la moitié des 971 agents ont été jugés cancérigènes à différents degrés, alors qu'un seul a été classé dans le Groupe 4, c'est parce que les agents sélectionnés pour être évalués sont tous des cancérigènes présumés. Il serait en effet absurde, tant au plan scientifique que financier, de choisir aléatoirement des agents à évaluer parmi les millions qui nous entourent.

Une mise à jour permanente des évaluations est disponible sur le site internet des Monographies du CIRC monographs.iarc.fr. Cette classification des substances en fonction de leur cancérigénicité sert régulièrement de référence aussi bien dans des contextes scientifiques que de santé publique. Elle est aussi très souvent citée dans les médias. Cependant, il arrive que le sens exact ne soit pas bien saisi, notamment pour les classifications dans le Groupe 2 : les termes « *probablement* » et encore davantage « *peut-être* » sont parfois interprétés au sens où les agents sont capables d'augmenter le risque de cancer, mais dans une faible mesure. C'est faux ; *probablement* et *peut-être* ne donnent aucune indication sur l'ampleur du risque accru induit par l'agent. Ils indiquent uniquement une probabilité moindre (*peut-être*) ou plus élevée (*probablement*) qu'un tel risque accru existe vraiment.

Il n'est pas facile de porter un jugement scientifique et chaque évaluation ne consiste pas en une opération mécanique de compartimentation des agents en différentes catégories. Ces évaluations font l'objet de discussions approfondies et de multiples révisions du texte de la Monographie pendant les huit jours que dure aujourd'hui la réunion. Le Groupe de travail se réunit en session plénière pour examiner, modifier et finaliser les versions préparées par des sous-groupes spécialisés ; parmi ces derniers, le sous-groupe chargé des données d'exposition pour l'agent évalué est d'une importance cruciale. Les soirées et les week-ends sont souvent très occupés, et même si Lyon a la réputation méritée d'être une capitale de la gastronomie, il est généralement difficile de s'échapper plus d'une soirée pour un dîner de groupe. En dépit des difficultés, une vue partagée par tout le Groupe de travail finit le plus souvent par émerger après de longues heures de débat scientifique. Néanmoins, il n'est pas toujours facile d'aboutir à un consensus quand les indications semblent à cheval entre deux catégories. Ainsi, le Programme 2011 des Monographies a classé les champs électromagnétiques de radiofréquence générés par les téléphones portables *peut-être cancérigènes pour l'homme* (Groupe 2B), une déclaration largement reprise dans les médias et dans laquelle on perçoit les différentes nuances d'interprétation des données disponibles. Dans la partie de la Monographie intitulée « Justification de l'évaluation des indications épidémiologiques », il est en effet précisé que la plupart des membres du Groupe de travail ont considéré les incohérences entre les résultats des différentes études sur la téléphonie mobile comme une limite de preuve, conduisant à la conclusion d'*indications de cancérigénicité limitées* chez l'homme. Toutefois, une minorité jugeait ces mêmes incohérences plus déterminantes, et considérait donc comme *insuffisantes* les indications actuelles de cancérigénicité chez l'homme.

sur leur expérience et les discussions échangées aux cours des réunions, sont venues renforcer le guide sous forme de critères formels. Le format adopté en 1987–1988 est pour l'essentiel toujours d'actualité (voir « Classification des substances cancérigènes par le CIRC »).

Le Programme a débuté sous le titre « Monographies du CIRC sur l'Évaluation du risque cancérigène pour l'homme représenté par les substances chimiques ». Au vue de sa grande qualité, plusieurs éminents chercheurs demandèrent à ce qu'il ne soit pas limité aux seules substances chimiques, mais élargi pour



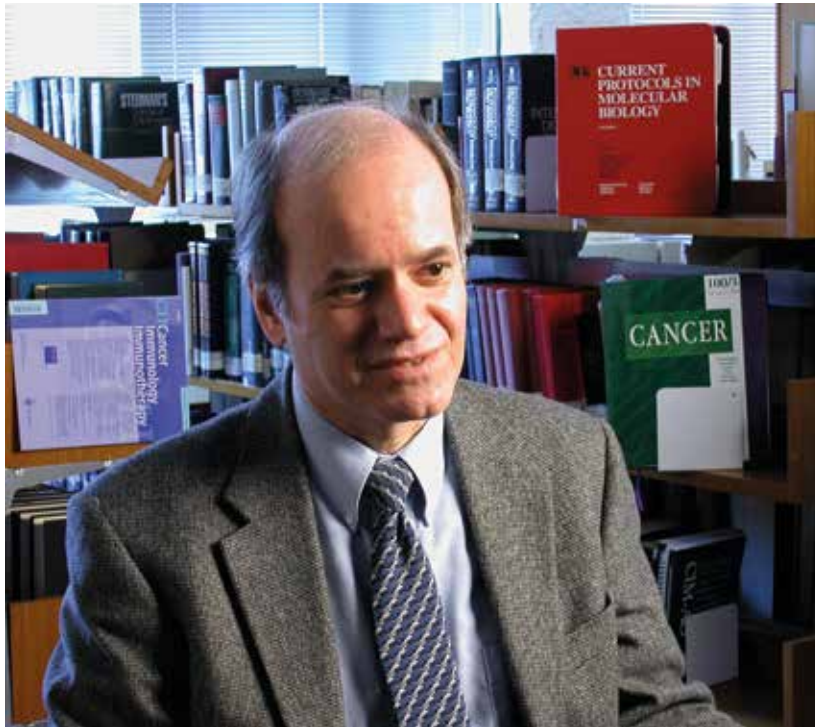
Coffret des six ouvrages du Volume 100 des Monographies du CIRC : une revue des cancérrogènes pour l'homme.

(selon les propres mots de Richard Peto) « considérer les cancérrogènes chimiques, les facteurs liés au mode de vie et les infections chroniques comme séparément importants, et placer ainsi les causes du cancer dans une perspective plus équilibrée. » Depuis sa refonte en 1987–1988, la série s'intitule « Monographies du CIRC sur l'Evaluation des risques de cancérrogénicité pour l'homme ». Ce titre reflète la plus large portée du programme qui couvre désormais les agents chimiques, physiques et biologiques, ainsi que des mélanges complexes (comme la fumée de tabac) et des expositions difficiles à décrire précisément (comme certaines expositions professionnelles). Cette nouvelle dimension a conduit le Programme des Monographies à réaliser des évaluations importantes du risque cancérrogène représenté notamment par des agents infectieux, tels que les virus (virus de l'hépatite B et C, virus du papillome humain), les bactéries (*Helicobacter pylori*) et les parasites (*Schistosoma mansoni*), ainsi que par l'exposition à des agents physiques comme les rayons ultraviolets et le radon.

Le Programme a connu deux autres adaptations importantes au fil des ans. La première résulte de l'amélioration des connaissances concernant les mécanismes par lesquels une substance chimique ou un virus peuvent induire un cancer. On a ainsi accordé davantage de poids aux données mécanistiques pour évaluer si un agent est cancérrogène. Plusieurs substances chimiques ont en effet été classées cancérrogènes pour l'homme, alors qu'il n'existait pas suffisamment de données épidémiologiques probantes, directes, mais qu'il était clairement établi que la substance agissait par le biais d'un mécanisme connu de cancérogénèse. (A contrario, les molécules de certains colorants sont métabolisées dans le corps humain en benzidine,

“

Le Programme des Monographies m'a impressionné par sa rigueur. Il constituait une référence internationale en termes de processus, de critères d'évaluation et de présentation des indications de cancérrogénicité d'expositions spécifiques.
– Tony McMichael, ancien Président du Conseil scientifique



Vincent Cogliano, chef du Programme des Monographies de 2003 à 2010, a coordonné le fonctionnement des Groupes de travail chargés de l'évaluation des données et de la production du Volume 100. Aux côtés de Lorenzo Tomatis, Harri Vainio et Jerry Rice, il a rejoint le cercle des personnes qui ont dirigé le Programme des Monographies sur de longues périodes de son histoire.

une molécule pour laquelle on dispose de preuves épidémiologiques directes de cancérogénicité). Pour la plupart de ces substances, il y avait par ailleurs des indications suffisantes de cancérogénicité chez l'animal.

La seconde adaptation tient à une meilleure spécification du rôle des participants aux réunions des Monographies. Les membres du Groupe de travail sont chargés de l'examen critique et de l'évaluation des données pendant la réunion. Les invités, spécialistes et représentants des organismes de santé nationaux et internationaux, mettent leurs compétences au service du Groupe de travail, mais ne peuvent présider une réunion ou un sous-groupe, ni rédiger un texte ou participer aux évaluations. Un nombre limité d'observateurs issus par exemple de l'industrie ou d'organisations non gouvernementales et jouissant d'une grande crédibilité scientifique peuvent également être admis aux réunions d'évaluation selon des directives bien précises quant aux limites de leur participation. Le personnel du CIRC assure le secrétariat et participe à toutes les réunions en qualité de rapporteur.

Récemment paru, le Volume 100 des Monographies comporte six ouvrages rassemblant les mises à jour pour plus de 110 agents auparavant classés dans le Groupe I (cancérogènes pour l'homme). Les volumes 100A à 100F couvrent les produits pharmaceutiques ; les agents biologiques ; les métaux, l'arsenic, les fibres et les poussières ; les rayonnements (ionisants et non ionisants) ; les habitudes personnelles et expositions domestiques ; les agents chimiques et les professions associées. Ces synthèses comportent également une revue des organes spécifiques pour lesquels on dispose d'indications suffisantes indiquant qu'un agent peut y induire le développement d'un cancer, étant entendu qu'un agent cancérogène pour certains organes peut l'être aussi pour d'autres organes.

AFLATOXINE ET CANCER PRIMITIF DU FOIE

Des rapports provenant de différentes localités africaines faisaient parfois état d'une incidence élevée de cancer primitif du foie, tumeur rare dans les pays développés. Une des toutes premières réunions qui avait eu lieu au CIRC – avant son déménagement dans la tour nouvellement construite – avait pour thème l'étiologie de ce cancer. Par ailleurs, le CIRC avait établi dès 1967 un centre collaborateur à Nairobi, au Kenya, pour superviser ses projets en Afrique orientale et centrale (voir le chapitre « Naissance du CIRC »).

Le comté de Murang'a dans la Province centrale du Kenya fut donc sélectionné pour y étudier la relation entre l'incidence du cancer du foie et la contamination environnementale de la nourriture locale par des aflatoxines – métabolites produits par des champignons microscopiques (espèces d'*Aspergillus*), déjà connus pour être de puissantes toxines et des cancérigènes hépatotropes chez les animaux accidentellement exposés ou traités expérimentalement en laboratoire. Une enquête fut conduite sur le terrain pour collecter de façon aléatoire des échantillons d'aliments et de bière représentatifs de la nourriture consommée par plusieurs milliers de personnes, dont plus de la moitié étaient des enfants. Le Centre régional du CIRC à Nairobi fut chargé des dosages d'aflatoxine et les cas de cancer du foie furent enregistrés de 1967 à 1970. Le tableau de la page suivante présente les résultats obtenus pour des régions d'altitude différente, où les conditions d'humidité et de température sont diversement favorables à la contamination des aliments par les *Aspergilli*. Il est clair que plus l'altitude diminue, plus les teneurs en aflatoxine dans les échantillons alimentaires et la proportion d'échantillons positifs pour la présence d'aflatoxine augmentent. L'incidence des tumeurs hépatiques (cas pour 100 000 adultes par an) augmente de la même façon.



Jusqu'en 1972, le CIRC était hébergé dans un bâtiment datant de la fin du dix-neuvième siècle, en plein centre de Lyon. C'est ici qu'eut lieu en octobre 1968, une réunion sur les causes du cancer du foie. Frank Peers (à l'extrême gauche), Allen Linsell (quatrième en partant de la gauche) et Gregory O'Connor (sixième en partant de la gauche) étaient les principaux investigateurs des projets de recherche du CIRC en Afrique sur le rôle de l'aflatoxine et de l'infection par le virus de l'hépatite B. Albert Tuyns (cinquième en partant de la gauche) était l'épidémiologiste du CIRC chargé des études concernant l'étiologie du cancer de l'œsophage dans le nord-ouest de la France (voir le chapitre « Innovation dans les méthodes statistiques »).

**Contamination par l'aflatoxine d'échantillons de « nourriture prélevée dans l'assiette »
dans trois régions du comté de Murang'a, au Kenya**

Caractéristiques	Altitude moyenne de la région		
	Elevée	Moyenne	Basse
Teneur en aflatoxine des échantillons de nourriture (microgrammes/kg)	3,5	5,9	10,0
Proportion d'échantillons positifs	39/808	54/808	78/816
Incidence du cancer du foie :			
Nombre total de cas (1967–1970)	1	19	12
Nombre de cas pour 100 000 adultes par an	1,3	6,3	8,0

Comme l'indique le Rapport annuel du CIRC de 1970, « Il semble exister une nette corrélation entre les taux d'aflatoxines et les cas de cancer du foie dans les trois régions d'altitude différente du comté de Murang'a [...]. Il est cependant nécessaire d'étendre cette étude à d'autres régions du monde présentant des taux différents de cancer du foie et de contamination par l'aflatoxine, pour tester correctement l'hypothèse d'une association entre l'ingestion d'aflatoxine par l'homme et le développement du carcinome hépatocellulaire. »

Une équipe de terrain du Centre régional du CIRC de Nairobi, de passage dans un village, pour collecter des échantillons de nourriture dans le cadre du programme de recherche sur l'aflatoxine, en 1968.



Avec sa prudence habituelle, le premier volume des Monographies du CIRC (en 1972) concluait qu'aucune relation étiologique n'avait pu être établie entre la survenue du cancer et la contamination des aliments par l'aflatoxine. Mais l'obtention par la suite de résultats similaires à ceux de Murang'a dans d'autres localités amena un changement de position lors de la parution du Volume 10 des Monographies (en 1976) : « Les études concernant la relation entre l'incidence du cancer du foie et l'ingestion d'aflatoxine donnent des preuves circonstancielles d'une relation étiologique. » Dix ans plus tard, les résultats d'études cas-témoins à Shanghai et à Taïwan (Chine), ainsi que ceux d'une petite étude de cohorte aux Pays-Bas, permettaient de conclure définitivement à la cancérogénicité de l'aflatoxine pour l'homme. Entre temps, le CIRC avait réalisé une étude dans 11 régions du Swaziland, pour mesurer à la fois les taux d'aflatoxine ingérée et la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B. Les résultats ont montré que ces deux facteurs étaient associés à l'apparition du cancer du foie, mais que l'exposition à l'aflatoxine semblait la raison principale des variations d'incidence de la maladie. Au fil des décennies, les travaux du CIRC ont permis d'améliorer nos connaissances du rôle et des mécanismes d'action de l'aflatoxine, ainsi que son interaction avec l'hépatite B, notamment grâce à l'Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie (voir le chapitre « Virus et vaccins ») et aux recherches sur le rôle du gène *TP53* et de sa protéine (voir le chapitre « Du laboratoire à la population »). L'histoire de l'aflatoxine se poursuit, en se concentrant désormais sur des mesures préventives pour éviter la contamination des aliments. Les premières indications de sa cancérogénicité rapportées par le CIRC dans le comté de Murang'a ont ouvert la voie à la prévention.

ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES

Depuis sa création, le CIRC a participé à de nombreuses études épidémiologiques sur les cancérogènes potentiels dans l'environnement général, domestique et professionnel. Ces études étaient de différents types selon le contexte.

Points chauds du cancer

Un premier type d'étude épidémiologique consiste à s'appuyer sur des suggestions – souvent tirées d'observations cliniques ou de données brutes en fonction de zones géographiques – à savoir qu'il existe des points chauds affichant de forts taux d'incidence de cancer dans des régions où une exposition particulière est souvent rapportée. La plupart du temps, cela concerne des pays en développement. Le CIRC a donc établi des collaborations dans ces régions avec les professionnels de santé locaux qui apportent, directement et *via* les voies officielles, le support scientifique nécessaire à la réalisation des recherches épidémiologiques et des essais en laboratoire pour étudier les suggestions. Très vite, ces études ont donné d'importants résultats, utiles au plan local pour les populations affectées, et à plus grande échelle pour l'identification de nouveaux cancérogènes.

Rappelons ici les premiers exemples de puissants cancérogènes environnementaux : l'aflatoxine qui induit le cancer primitif du foie par voie alimentaire (voir « Aflatoxine et cancer primitif du foie ») et les fibres minérales d'érionite qui induisent le mésothéliome par voie respiratoire (voir « Fibres minérales d'érionite et mésothéliome »). Ces deux exemples illustrent les différentes approches susceptibles de déboucher sur l'identification de nouveaux cancérogènes environnementaux. En ce qui concerne l'aflatoxine, ce sont les indications de cancérogénicité chez l'animal – suite à l'ingestion accidentelle d'aliments contaminés chez des volailles et des truites arc-en-ciel, et aux essais de toxicité chez les rongeurs – qui ont suscité des études épidémiologiques dans des populations humaines. A l'inverse, dans le cas de l'érionite, ce sont les observations épidémiologiques qui ont entraîné des tests de toxicité chez les rongeurs.

FIBRES MINÉRALES D'ERIONITE ET MESOTHELIOME

Au début des années 1970, des cas particuliers de maladies pulmonaires furent signalés dans de petits villages ruraux d'Anatolie centrale, en Turquie. Au départ, ils avaient été diagnostiqués à tort comme des cas de tuberculose, jusqu'à ce qu'un pneumologue turc, familiarisé avec les pathologies liées à l'amiante, s'aperçoive qu'il s'agissait de mésothéliomes pleuraux. En outre, leur apparition groupée dans certains villages, laissait penser qu'ils pourraient être provoqués par l'exposition à des fibres minérales d'amiante ou d'un matériau agissant de façon similaire. Une enquête sur le terrain conduite par le CIRC et le Département des Maladies pulmonaires de l'Université d'Hacettepe, à Ankara, va confirmer cette situation épidémiologique particulière et en identifier la cause : une fibre minérale naturelle, l'ériionite, appartenant à la famille des zéolites dont certains types sont commercialisés comme adsorbants de molécules dans l'air et les liquides.



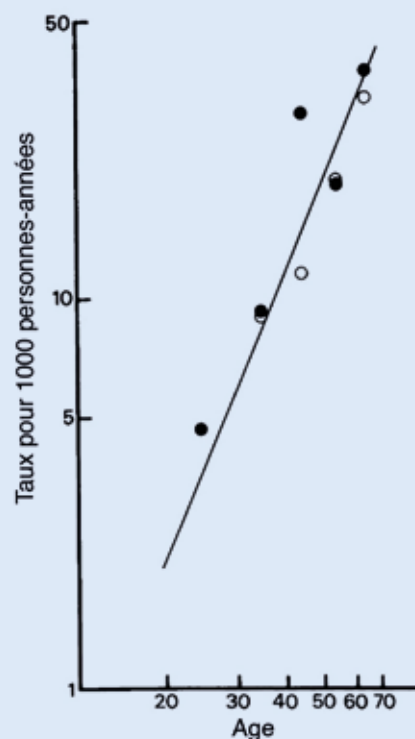
Paysage typique d'un village de Cappadoce (Turquie centrale) comme celui de Karain. Les grottes ne sont pas utilisées uniquement comme entrepôts, mais aussi comme logements, surtout par le passé.

Parmi les quelques villages affectés, la caractéristique la plus marquante résidait en effet dans le contraste observé entre deux villages distants de 3 km : Karain, avec une population de 554 habitants en 1978, et Karlik qui comptait 479 habitants. Le contexte culturel, social et économiquement pauvre était identique dans ces deux villages. A Karlik, les indicateurs généraux d'hygiène étaient toutefois moins bons, avec une mortalité infantile plus élevée et des logements surpeuplés. Certains habitants vivaient dans des maisons troglodytes, creusées dans la roche, comme on le voit souvent sur les cartes postales de Cappadoce. Pourtant, la mortalité adulte toutes causes confondues était plus élevée de 30% à Karain. Entre 1970 et 1978, 50 cas de mésothéliome

pleural y furent constatés, tous décédés moins de deux ans après le diagnostic, indépendamment du traitement. De façon surprenante, sur cette même période, aucun cas n'avait été diagnostiqué à Karlik. Les 50 décès de Karain, rapportés à la taille de la population du village dans les différentes tranches d'âge, correspondaient à des taux de mortalité par mésothéliome étonnamment élevés. Pour la tranche d'âge des 20–30 ans, ce taux atteignait les plus forts taux qui peuvent être observés chez les travailleurs exposés à l'amiante.

L'incidence du mésothéliome chez des sujets jeunes et l'augmentation systématique du taux d'incidence avec l'âge concordaient avec le modèle d'une exposition dès la naissance à un agent induisant la maladie. Dans le même temps, des études géologiques révélaient la présence de veines superficielles d'ériionite dans les roches volcaniques (tufs) de Karain. En revanche, il n'y avait pas d'ériionite à Karlik. L'étude environnementale conduite parallèlement à l'étude épidémiologique indiquait que la majorité des fibres dans l'atmosphère provenait des rues poussiéreuses non pavées et que les murs des maisons troglodytes de Karain contenaient des teneurs élevées en ériionite. Des études expérimentales démontrèrent rapidement qu'il s'agissait d'un puissant inducteur de mésothéliome, notamment par inhalation chez le rat. En 1987, le Programme des Monographies du CIRC classa l'ériionite dans la catégorie des agents cancérogènes pour l'homme. Ces résultats suscitérent des mesures environnementales au plan local pour minimiser l'exposition aux fibres d'ériionite : pavage des rues, construction de nouveaux logements en briques, éloignés des grottes, et relogement des habitants dans des régions moins polluées.

Taux de mortalité par mésothéliome à Karain (1970–1978) entre 20 et 69 ans. La mortalité démarre tôt et augmente rapidement avec l'âge chez les individus des deux sexes (cercles pleins : hommes ; cercles ouverts : femmes). La courbe correspond à un modèle mathématique formel de développement d'un cancer provoqué par un agent comme l'ériionite auquel les individus sont exposés dès la naissance.



Modèle multicentrique dans des populations de travailleurs

Les personnes travaillant dans les mines, l'agriculture, l'industrie et les services sont exposées à toute une variété d'agents chimiques, physiques ou infectieux, très souvent à des niveaux supérieurs à ceux auxquels est exposée la population générale. Par conséquent, tout risque accru de cancer induit par certaines de ces expositions sera plus visible et facilement détectable au sein d'un groupe de travailleurs que dans la population générale. Toutefois, le nombre de travailleurs dans une seule usine ou sur un seul lieu de travail n'est souvent que de quelques centaines – pas assez pour démontrer un risque accru de cancer (sauf s'il est énorme). Par conséquent, il est impératif de combiner les populations de plusieurs lieux de travail, souvent éloignés les uns des autres. Cette approche est en parfaite adéquation avec le mandat du CIRC qui consiste à coordonner des projets internationaux multicentriques, ce qui s'est concrétisé par une série d'études épidémiologiques en milieu professionnel, typiques dans leur conception, leur taille

TROIS ETUDES MULTICENTRIQUES SUR L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

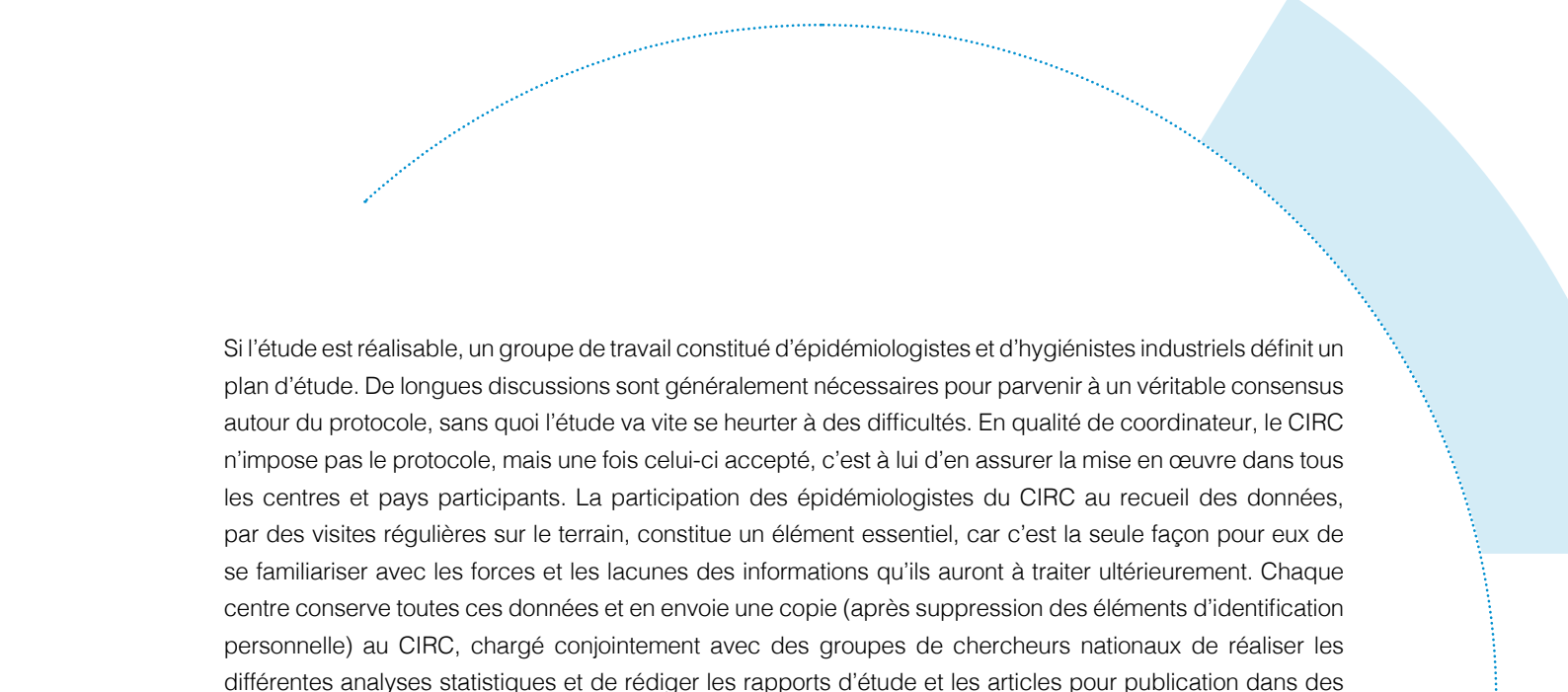
De nombreux pesticides résistent à la dégradation et polluent l'environnement général pendant des décennies. Leur importance en santé publique a suscité les premières études expérimentales du CIRC sur le DDT (voir « DDT et cancérogenèse transplacentaire et transgénérationnelle »), ainsi qu'une vaste étude de cohorte des travailleurs exposés aux herbicides fréquemment utilisés pour désherber. Cette étude internationale a assuré le suivi sur 25 ans en moyenne de plus de 20 000 hommes et femmes recrutés à partir de 36 cohortes dans 12 pays, employés dans la production et la pulvérisation d'herbicides de type phenoxy et de chlorophénols souvent contaminés par des dioxines. Les résultats ont mis en évidence un risque accru de sarcomes, cancer rare des tissus mous, chez les travailleurs ayant été exposés aux produits à base de dioxines. Il convient toutefois de noter qu'en dépit de la grande taille de la cohorte, seulement six cas de sarcome ont été répertoriés (contre trois attendus). Par conséquent, il aurait été impossible de détecter ce signal d'alerte dans de plus petites cohortes (constituées au sein d'un seul pays, par exemple). Le Programme des Monographies du CIRC a classé les dioxines comme étant cancérogènes pour l'homme.

Les fibres vitreuses artificielles sont des produits synthétiques largement utilisés, essentiellement pour la fabrication de matériaux d'isolation, en remplacement de l'amiante dans différentes applications. Une étude à l'échelle européenne a été réalisée dans 13 usines sur une cohorte de plus de 20 000 employés, qui ont été suivis pendant 20 ans en moyenne. Depuis que la production industrielle de ces fibres a débuté, à la fin des années 1930, les procédés de fabrication ont considérablement évolués et le niveau d'exposition des employés aux fibres dispersées dans l'environnement professionnel est bas. Dans ces conditions, aucun signal d'alerte de risques accrus de cancer n'a été détecté. Par conséquent, les Monographies du CIRC ont classé les fibres vitreuses artificielles dans le Groupe 3, inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'homme.

On sait depuis longtemps que différents types de rayonnements ionisants sont cancérogènes et classés comme tels par les Monographies du CIRC. En matière de protection des travailleurs et de la population générale (exposée aux sources naturelles de rayonnements ionisants et à des fins médicales de diagnostic ou de traitement) il est important de connaître la véritable ampleur du risque associé à des expositions prolongées à de faibles doses. A cette fin, une vaste étude de cohorte a rassemblé plus de 400 000 travailleurs du nucléaire de 15 pays. Au bout de 12 années de suivi en moyenne, près de 5000 cas de cancer ont été enregistrés. Les résultats suggéraient une petite augmentation d'incidence des tumeurs solides et ce, même en cas d'exposition prolongée. Le suivi des travailleurs se poursuit pour permettre une estimation plus ferme de ce qui apparaît initialement comme un léger excès de risque.

et leur organisation, ainsi que dans le partage des responsabilités entre chercheurs (voir « Trois études multicentriques sur l'exposition professionnelle »).

Ces projets débutent souvent par une demande faite auprès d'épidémiologistes appartenant au réseau mondial des contacts du CIRC. Il faut bien sûr, dans un premier temps, qu'ils consentent à conduire une étude préliminaire pour savoir si l'enquête est réalisable dans leur pays. En effet, il faut pouvoir identifier des groupes de travailleurs exposés par le passé aux substances concernées (herbicides, par exemple), les suivre, enregistrer les cas de cancer et les causes de décès, et documenter leur exposition en rassemblant des informations sur leurs antécédents professionnels, ainsi que sur les mesures environnementales passées et présentes.



Si l'étude est réalisable, un groupe de travail constitué d'épidémiologistes et d'hygiénistes industriels définit un plan d'étude. De longues discussions sont généralement nécessaires pour parvenir à un véritable consensus autour du protocole, sans quoi l'étude va vite se heurter à des difficultés. En qualité de coordinateur, le CIRC n'impose pas le protocole, mais une fois celui-ci accepté, c'est à lui d'en assurer la mise en œuvre dans tous les centres et pays participants. La participation des épidémiologistes du CIRC au recueil des données, par des visites régulières sur le terrain, constitue un élément essentiel, car c'est la seule façon pour eux de se familiariser avec les forces et les lacunes des informations qu'ils auront à traiter ultérieurement. Chaque centre conserve toutes ces données et en envoie une copie (après suppression des éléments d'identification personnelle) au CIRC, chargé conjointement avec des groupes de chercheurs nationaux de réaliser les différentes analyses statistiques et de rédiger les rapports d'étude et les articles pour publication dans des revues spécialisées. Dans les années 1970 et 1980, le CIRC a été un des principaux instigateurs de ce type d'étude dans le domaine des expositions professionnelles et plus généralement en épidémiologie. De nombreux chercheurs du monde entier ont participé aux projets qu'il a coordonnés. Ils ont ainsi acquis l'expérience d'un modèle d'étude, désormais largement adopté, notamment dans le cadre des projets de recherche épidémiologique multinationaux soutenus par l'Union européenne.

Quand presque tout le monde est exposé

Du point de vue de la santé publique, il est vital de savoir si les agents auxquels tout le monde est exposé plus ou moins uniformément en raison de leur présence dans l'air ou dans l'eau, peuvent induire des cancers. Dans de nombreux cas, les principales indications de cancérogénicité des polluants environnementaux – comme les gaz d'échappement des moteurs diesel – sont issues de sous-groupes de population exposés à des taux élevés, généralement liés à leur profession, comme indiqué ci-dessus. Par conséquent, une fois l'indication de cancérogénicité apportée, il est important d'estimer la proportion du fardeau du cancer réellement imputable à ces polluants. Ainsi, une étude réalisée dans le cadre de la cohorte initiée par le CIRC pour l'Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC) (voir le chapitre « Nutrition, métabolisme et cancer »), a conclu qu'environ un cinquième des cancers du poumon chez les non-fumeurs ou anciens fumeurs pouvait être attribué au tabagisme passif (exposition aux fumées de tabac secondaires ou dans l'environnement), essentiellement sur le lieu de travail (voir « Tabac et cancer »). Un vingtième des cancers du poumon chez les non-fumeurs ou anciens fumeurs pouvait être attribué à la pollution atmosphérique, évaluée d'après les taux de dioxyde d'azote ou la proximité d'axes routiers à forte circulation.

Les champs électromagnétiques, tels que ceux générés par les systèmes de communication ou les lignes électriques, sont eux aussi largement présents dans notre environnement. L'utilisation des téléphones portables, notamment, s'est rapidement développée pour atteindre aujourd'hui plus de 6 milliards d'appareils en service. Le CIRC apporte une contribution essentielle à la production et à l'évaluation des données scientifiques sur la relation entre l'usage de la téléphonie mobile et le développement de cancers. Il coordonne en effet la plus vaste étude cas-témoins sur les tumeurs cérébrales chez l'adulte (étude INTERPHONE) et participe très activement à plusieurs études de cohorte en cours sur les abonnés de la téléphonie mobile. Enfin, un Groupe de travail du Programme des Monographies du CIRC a évalué les indications de cancérogénicité des champs électromagnétiques de radiofréquences (voir « Classification des substances cancérogènes par le CIRC »).

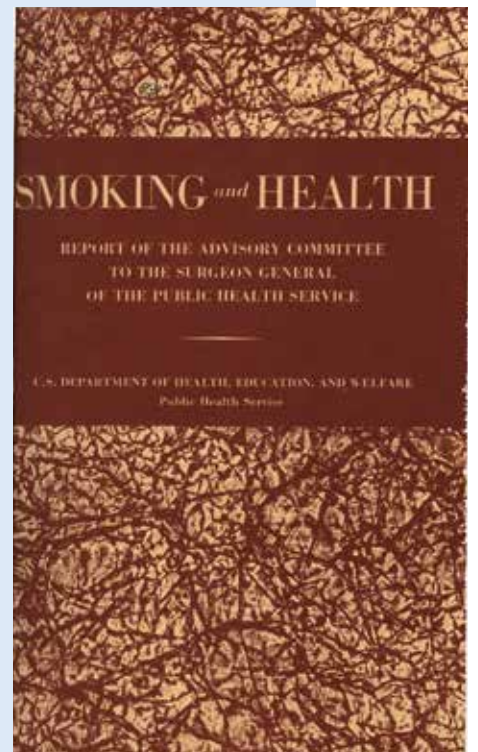
TABAC ET CANCER

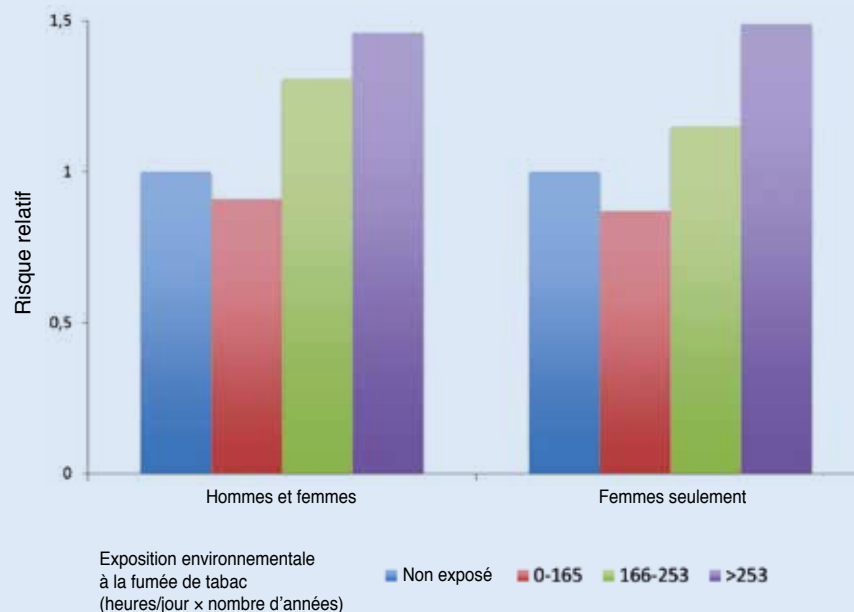
En 1964, deux documents clés dans l'histoire du tabac et de la santé furent publiés : Le *United States Surgeon General's Report « Smoking and Health »*, ainsi qu'un article en deux parties par Richard Doll et Austin Bradford Hill intitulé « *Mortality in relation to smoking: ten years' observations of British doctors* ». Il était clair que le tabac provoquait des cancers en plusieurs sites de l'organisme, notamment les poumons et les voies respiratoires supérieures. Comment le CIRC tout nouvellement créé allait-il pouvoir s'insérer dans ce domaine de recherche où on en savait déjà beaucoup et où, chaque jour, les travaux de nombreux chercheurs et organismes apportaient de nouvelles informations ?

Compte tenu des connaissances existantes, les données relatives au tabagisme étaient devenues un incontournable dans la plupart des études épidémiologiques, ne serait-ce que pour exclure la responsabilité du tabac par rapport à celle d'autres facteurs (tel que l'exposition à l'amiante sur les lieux de travail) dans tout excès de cancers observé. Dans le cadre de ses recherches, le CIRC a donc collecté les données du tabagisme lorsqu'elles étaient disponibles, et pendant plus de 40 ans, cette approche a généré un grand nombre de résultats, notamment concernant les interactions du tabac avec d'autres agents : depuis son interaction avec l'alcool dans le développement du cancer de l'œsophage, étudiée dans le nord-ouest de la France, dans les années 1960 et 1970 (voir le chapitre « Innovation dans les méthodes statistiques »), jusqu'aux récentes études en cours sur le cancer du poumon visant à identifier des variants génétiques, susceptibles d'augmenter ou de diminuer la prédisposition individuelle au développement d'un cancer induit par le tabac (voir le chapitre « Du laboratoire à la population »).

Par ailleurs, le CIRC a concentré ses recherches sur certains aspects du tabagisme restant à élucider. Une étude cas-témoins multicentrique du cancer du larynx et de l'hypopharynx dans les pays d'Europe du Sud a ainsi clairement démontré un risque de cancer multiplié par 2 avec l'utilisation de tabac brun séché à l'air, par rapport au tabac blond séché à l'air chaud. Parallèlement, des analyses de laboratoire effectuées au CIRC sur les échantillons d'urine pour détecter la présence de substances capables d'induire des mutations de l'ADN, démontraient elles aussi des concentrations de ces substances deux fois plus élevées dans les urines des fumeurs de tabac brun que dans celles des fumeurs de tabac blond. Les résultats indiquaient également une incidence de cancer de la vessie deux fois plus élevée chez les fumeurs de tabac brun que de tabac blond. Des années plus tard, quand fut soulevée la question du tabagisme passif et que furent publiées plusieurs études de petite et moyenne envergure, le CIRC a lancé une étude dans sept pays, sur le risque de cancer du poumon chez les non-fumeurs exposés au tabagisme passif. Cette étude qui comptait 650 cas et 1200 témoins a montré que le risque de cancer du poumon augmentait en moyenne de 20% chez les personnes exposées au tabagisme passif à domicile ou sur le lieu de travail, cette augmentation étant proportionnelle au nombre d'expositions cumulées au fil des ans.

Le rôle du CIRC dans la production d'une référence internationale pour les risques cancérigènes a suscité toute une série d'activités et de publications sur la relation entre tabac et cancer. C'est au milieu des années 1980 que sont apparus les premiers signes de menace imminente d'une importante épidémie de cancers liés au tabac dans les pays développés. David Zaridze, alors chercheur au Centre de Recherche sur le Cancer de Moscou, avant de devenir membre du personnel du CIRC, prit l'initiative d'organiser à Moscou une conférence rassemblant les meilleurs spécialistes internationaux sur le sujet. L'intitulé du compte rendu de cette conférence





Dans le cadre de l'étude multicentrique sur l'exposition environnementale à la fumée de tabac, coordonnée en Europe par le CIRC, le risque de cancer du poumon augmente à la fois chez les hommes et les femmes avec la durée d'exposition à la fumée de tabac ; on mesure la durée d'exposition cumulée en multipliant le nombre d'heures quotidiennes par le nombre d'années.

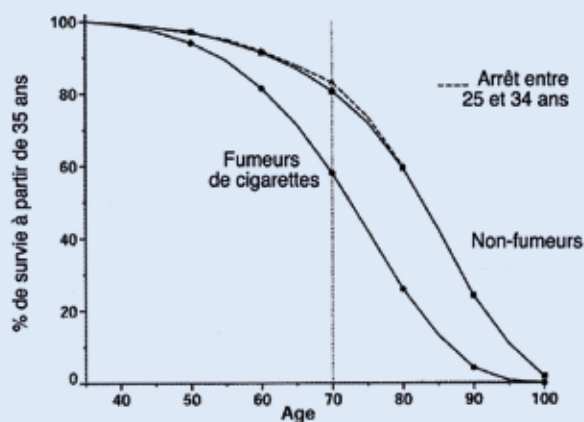
publié par le CIRC en 1986, reflète l'urgence du message : *Tobacco: A Major International Health Hazard*. Il contient un ensemble concis de recommandations pour la lutte antitabac, notamment une réduction de la teneur en goudron des cigarettes. Bien qu'en contradiction avec le principe général « ne pas fumer » quel que soit le type de tabac, c'était une recommandation réaliste pour des pays d'Europe de l'Est où la teneur en goudron des cigarettes était encore très élevée. Selon Zaridze, ces recommandations ont exercé une forte influence sur la Fédération de Russie et plus généralement en Europe de l'Est où elles ont « sauvé la vie de milliers de personnes qui sans cela seraient décédées d'un cancer du poumon. »

Publié en 1984, le Volume 83 des Monographies du CIRC, *Tobacco Smoke and Involuntary Smoking*, un imposant volume (de plus 1400 pages), actualisait les données probantes sur le tabagisme, désormais considéré comme susceptible d'augmenter le risque non seulement de cancer du poumon, mais aussi de cancers en d'autres sites (14 en tout) comme les voies respiratoires supérieures, la bouche, le pancréas et la vessie. La parution de ce volume tombait à point nommé pour statuer sur la question du tabagisme passif : selon les indications provenant de plus de 50 études épidémiologiques, « il existe des *preuves suffisantes* indiquant que le tabagisme passif (fumée de tabac secondaire ou environnementale) provoque le cancer du poumon chez l'homme. »

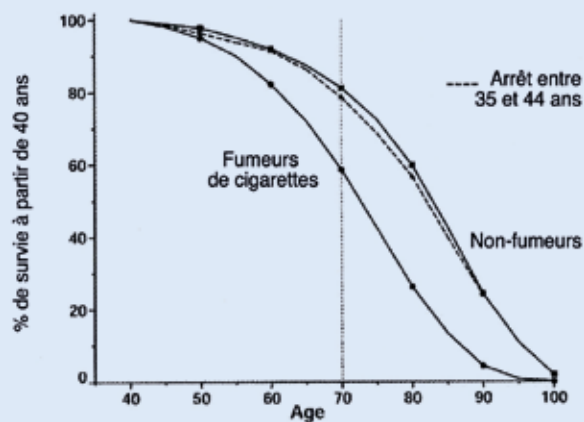
Enfin, le CIRC s'est attaqué au problème complexe de l'efficacité des différentes mesures de lutte antitabac. L'examen des textes législatifs relatifs aux actions de lutte antitabac dans les pays de l'Union européenne, coordonné par Annie Sasco dans les années 1990, a constitué un premier pas dans cette direction. Une approche élargie plus systématique sera développée par la suite : de 2006 à 2010, quatre Groupes de travail se sont réunis et quatre volumes ont été publiés dans la série des *IARC Handbooks of Cancer Prevention*. Cette série a adapté aux actions de prévention, le format, les critères et les procédés des Monographies du CIRC utilisés pour l'évaluation du risque.

Chez les individus qui arrêtent la cigarette, le pourcentage de survie augmente nettement par rapport à ceux qui continuent de fumer. Plus on s'arrête jeune, plus la courbe de survie (en pointillés) se rapproche de celle des non-fumeurs. Cependant, même entre 55 et 64 ans, le sevrage tabagique reste bénéfique, comme le montre la courbe en pointillés pour ceux qui cessent de fumer à cet âge-là, dont la survie reste meilleure que celle des fumeurs (courbe en trait plein).

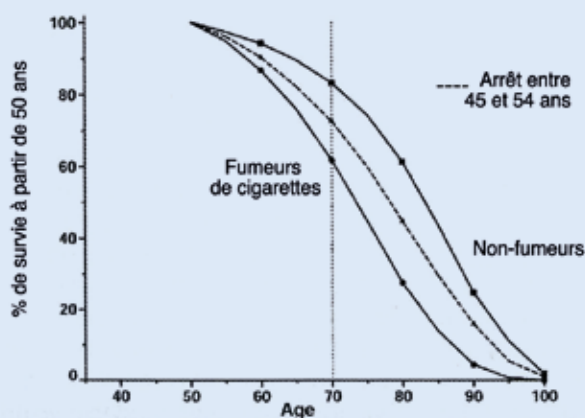
Effet du sevrage tabagique vers 30 ans sur la survie à partir de 35 ans



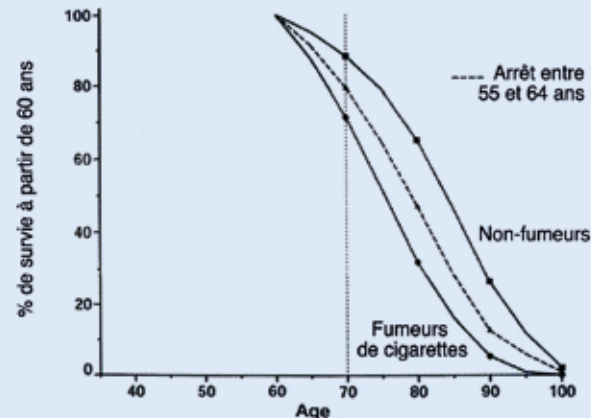
Effet du sevrage tabagique vers 40 ans sur la survie à partir de 40 ans



Effet du sevrage tabagique vers 50 ans sur la survie à partir de 50 ans



Effet du sevrage tabagique vers 60 ans sur la survie à partir de 60 ans



Le premier *Handbook* sur la lutte antitabac, *Reversal of Risk After Quitting Smoking* (publié en 2007), est dédié à Richard Doll, décédé en 2005. En 2003, les résultats des 50 ans de suivi de « sa » cohorte de médecins britanniques indiquaient que le tabagisme tue près de la moitié des fumeurs, que ceux-ci perdent en moyenne 10 ans d'espérance de vie, et que ceux qui fument depuis le début de l'âge adulte, mais qui s'arrêtent à 60, 50, 40 ou 30 ans, regagnent respectivement environ 3, 6, 9 ou les 10 ans d'espérance de vie, par rapport à ceux qui continuent de fumer.

Le deuxième *Handbook* sur la lutte antitabac, *Methods for Evaluating Tobacco Control Policies*, présente des méthodes et propose un cadre pour guider l'évaluation des politiques de lutte antitabac, concernant notamment les environnements sans tabac, les limitations de la mise sur le marché, l'étiquetage et la taxation des produits du tabac. Les troisième et quatrième volumes s'attachent plus particulièrement à l'évaluation de l'efficacité de l'interdiction de fumer, des politiques fiscales et des politiques de prix.

Le tabagisme demeure la principale cause évitable de mortalité prématurée dans le monde, dont deux tiers surviennent dans les pays développés. Malheureusement pour la santé de l'homme, ce fléau n'est pas près de disparaître. « Tabac et cancer » reste et restera un thème important pour le CIRC en sa qualité d'organisme de recherche au service de la santé publique. Ses travaux et ses publications ont établi le fondement scientifique solide de la Convention-cadre OMS pour la lutte antitabac. Il s'agit d'un traité international, fondé sur des bases factuelles, entré en vigueur en 2005 pour contrôler la demande et l'approvisionnement des produits du tabac par toute une série de mesures et de règlements.



Le programme des IARC Handbooks of Cancer Prevention a été lancé en 1995 sous la coordination de Harri Vainio, alors responsable du Programme des Monographies du CIRC. H. Vainio (à gauche) serre la main de Nikolai Napalkov, un collaborateur de longue date du CIRC, qui a dirigé le N.N. Petrov Institute of Oncology à St Pétersbourg avant d'être nommé Directeur général adjoint de l'Organisation mondiale de la Santé. Les 10 premiers Handbooks couvraient plusieurs mesures potentiellement préventives, notamment la chimioprévention, avec la consommation de fruits et de légumes, l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'écrans solaires. Les Handbooks 11 à 14 étaient dédiés à la lutte antitabac. Le programme va connaître un nouvel essor en 2014 avec la réévaluation du dépistage du cancer du sein (voir le chapitre « Dépistage et diagnostic précoce du cancer »).



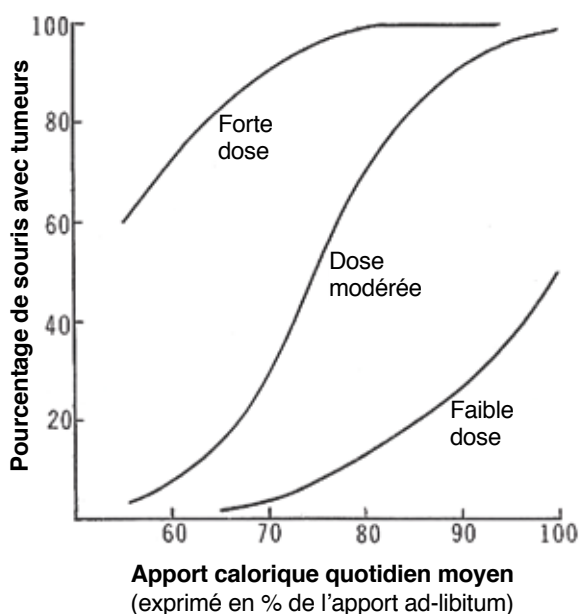
NUTRITION, METABOLISME ET CANCER



NUTRITION, METABOLISME ET CANCER

« Le risque de décéder d'un cancer est plus important chez les adultes d'âge moyen qui mangent trop et sont en surpoids que chez les personnes de corpulence normale. [...] On peut donc supposer qu'éviter l'excès de poids permettrait de *prévenir* un grand nombre de cancers chez l'homme. [...] Restreindre l'apport calorique de façon prolongée même modérée et surveiller son poids diminuent le risque de cancer ». Ce texte date de 1953. Dans le premier volume d'*Advances in Cancer Research* publié cette année-là, Albert Tannenbaum et Herbert Silverstone avaient rédigé un article de synthèse intitulé « Relation entre nutrition et

cancer ». Cet article présentait les résultats de six études exploitant les données de mortalité par cancer et les données relatives au poids communiquées par des compagnies d'assurances américaines, ainsi que les données d'un questionnaire d'enquête sur les habitudes alimentaires. Il s'agissait surtout des résultats des tout premiers essais expérimentaux de Tannenbaum dans les années 1940 et 1950, qui montraient clairement qu'une restriction calorique diminue l'incidence des tumeurs chez les souris. Cette diminution était valable à la fois pour les cancers spontanés et les cancers induits par des cancérogènes chimiques. Dès lors, il fallait confirmer ces observations chez l'homme au moyen de mesures plus précises, notamment de la consommation alimentaire, et – plus difficile encore – tenter de comprendre comment l'apport calorique peut influencer sur le développement de cancers dans différents organes.

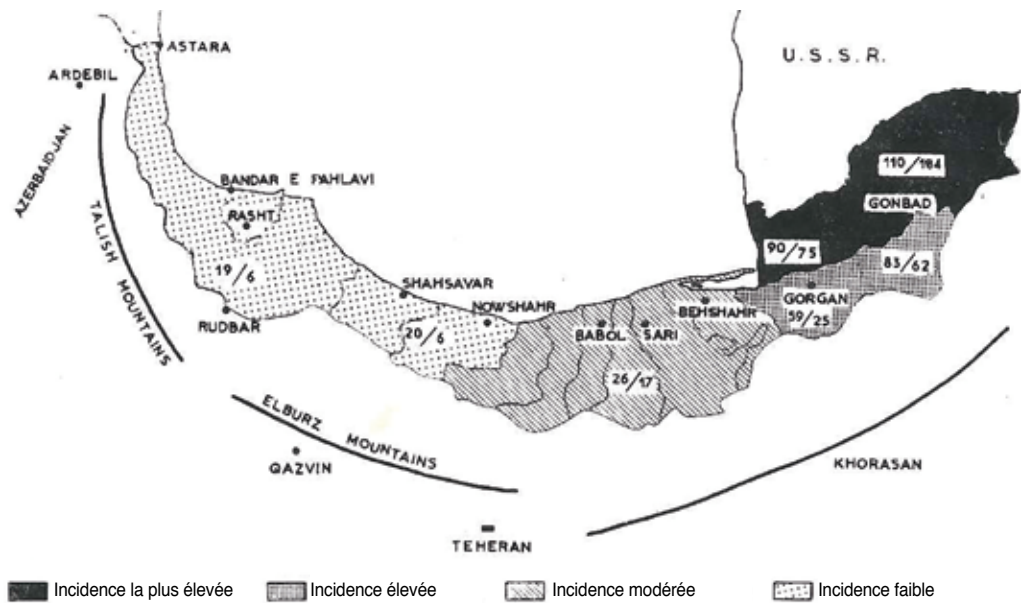


Relation idéalisée entre le niveau de restriction calorique et l'incidence des tumeurs chez la souris : courbes susceptibles d'être obtenues avec des doses faibles, modérées ou fortes de cancérogènes chimiques.

DEVELOPPEMENT DE L'EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS LIES A L'ALIMENTATION

Il est clair que l'alimentation est une cause potentielle de cancers digestifs, surtout ceux qui présentent de fortes variations d'incidence selon les populations, comme c'est le cas, par exemple, pour le cancer de l'œsophage. En

Bretagne et en Normandie, régions à forte incidence pour ce cancer, les taux sont élevés essentiellement chez les hommes. Une première étude du CIRC mettait très clairement en cause le tabagisme et la consommation d'alcool dans l'étiologie de la maladie (voir le chapitre « Innovation dans les méthodes statistiques »). Par ailleurs, l'étude des facteurs alimentaires dans ces régions, suggérait un effet protecteur des agrumes, peut-être lié à leur teneur en vitamine C.

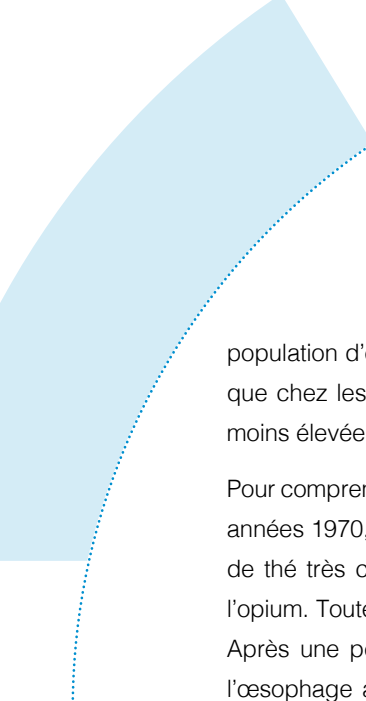


Incidence du cancer de l'œsophage dans la région du littoral caspien, en Iran (1970). Les chiffres indiquent les taux pour 100 000 personnes par an (hommes/femmes).

Contrairement à ce qui se passait en Bretagne et en Normandie, de forts taux d'incidence de cancer de l'œsophage avaient été signalés à la fois chez les hommes et les femmes d'une région du littoral caspien en Iran, limitée au sud-ouest par les montagnes d'Elburz. Pour confirmer ces observations, un registre des cancers fut implanté dans le pays en 1969, grâce aux efforts conjugués du CIRC et de l'Université de Téhéran (voir « La diaspora du CIRC » dans le chapitre « Naissance du CIRC »). Le registre confirma l'incidence élevée de cancer de l'œsophage dans cette partie du littoral, appelée aujourd'hui Province du Golestan, et plus particulièrement dans le nord du Gonbad, une plaine semi désertique, habitée principalement par une



Habitants de la région rurale d'Iran à forte incidence de cancer de l'œsophage.



population d'ethnie turkmène, où l'incidence du cancer de l'œsophage est bien plus forte chez les femmes que chez les hommes. L'incidence diminue progressivement en s'éloignant vers l'ouest pour être dix fois moins élevée à 300 km du Golestan, avec une prépondérance des cas chez les hommes.

Pour comprendre les causes de ce profil particulier, le CIRC a réalisé plusieurs études collaboratives dans les années 1970, qui ont permis d'identifier différents facteurs potentiels, tels que la pauvreté, la consommation de thé très chaud et l'exposition aux cancérogènes dérivés des produits de combustion, notamment de l'opium. Toutefois, rien ne permettait d'établir fermement la responsabilité de l'un ou l'autre de ces facteurs. Après une période de transition d'une vingtaine d'années, un nouveau cycle d'études sur le cancer de l'œsophage a démarré au début des années 2000, avec la cohorte du Golestan, une étude prospective conduite par le CIRC en collaboration avec l'Université de Téhéran et le *National Cancer Institute* des Etats-Unis (voir « Reprise de l'action : l'étude de cohorte du Golestan »).

Il est préférable de collecter les données alimentaires en une ou plusieurs fois et de les relier ensuite à l'incidence du cancer (principe des études prospectives de cohorte, comme celle du Golestan), plutôt que de les collecter chez des cas de cancer et des témoins (principe des études cas-témoins), car le risque de biais et d'erreurs est bien plus important pour ce dernier type d'étude. En effet, la maladie entraîne souvent des modifications du régime alimentaire et les patients (cas) ne se souviennent pas toujours précisément de ce qu'ils consommaient avant, excepté pour certains produits spécifiques comme l'alcool. Cependant, les études prospectives sont beaucoup plus complexes et d'une durée plus longue que les études cas-témoins. Il faut en effet collecter les données alimentaires individuelles sur une population suffisamment vaste pour obtenir un nombre adéquat de cas de cancer – généralement au bout d'une dizaine d'années – permettant d'étudier la relation entre les habitudes alimentaires et l'incidence de la maladie. Une étude pilote, réalisée en Suède à Malmö pour démontrer la faisabilité de méthodes complexes d'évaluation alimentaire, a permis au CIRC de « s'échauffer » avant de débiter les études prospectives sur l'alimentation (voir « Quelle est la qualité des mesures de la consommation alimentaire ? »).

ETUDE PROSPECTIVE EUROPEENNE SUR LE CANCER ET LA NUTRITION

Les débuts

Au début des années 1980, la communauté scientifique prend conscience que seules les grandes études prospectives de cohorte pourront apporter des réponses convaincantes aux hypothèses concernant la relation alimentation-cancer. C'est ainsi que l'étude sur la santé des infirmières (*Nurses' Health Study*), débutée en 1976 par la *Harvard School of Public Health*, sera prolongée dans les années 1980. De son côté, le CIRC va saisir la formidable opportunité offerte par le Programme européen de Lutte contre le Cancer établi en 1985 par l'Union européenne. En effet, l'alimentation figure sur la liste des priorités du Programme, sous réserve qu'un grand nombre de pays européens participent aux travaux de recherche. Autrement dit, il s'agissait d'organiser un projet de grande envergure dans plusieurs pays, avec des protocoles standardisés et coordonnés.

REPRISE DE L'ACTION : L'ETUDE DE COHORTE DU GOLESTAN

Lancée en janvier 2004, l'Etude de cohorte du Golestan est un projet contemporain, techniquement plus évolué, qui succède aux premiers projets du CIRC des années 1960 et 1970, avec trois objectifs principaux.

Le premier consiste à identifier les facteurs de risque du cancer de l'œsophage dans une population où son incidence est élevée, en procédant à une évaluation approfondie des caractéristiques individuelles : profession et antécédents médicaux, activité physique, mensurations corporelles, tabagisme, consommation d'alcool et d'opium. L'accent est tout particulièrement mis sur l'alimentation, à l'aide d'un questionnaire spécialement élaboré pour cette population, qui couvre la consommation de plus d'une centaine de produits alimentaires, notamment le pain et les céréales, la viande et les produits laitiers, les huiles, les confiseries, les légumes, les fruits et les condiments, ainsi que les modes de cuisson.

Le deuxième objectif consiste à profiter de l'expérience du CIRC pour établir une biobanque locale ou nationale d'échantillons d'urine, de sang, de cheveux et d'ongles qui pourront être utilisés pour des études génétiques et de biologie moléculaire. La moitié des échantillons de sang congelés ont été envoyés à Lyon pour être stockés dans la biobanque du CIRC.

Le troisième objectif consiste à fournir un modèle pour les études en population dans les régions et les pays en transition économique et sociale, ce modèle s'appuyant sur la collaboration entre des organismes internationaux comme le CIRC et les agents de santé, les autorités et les centres de recherche au plan local et national.

Le projet a bien avancé grâce aux chercheurs iraniens qui jouent un rôle moteur. Le plan d'étude prévoyait le recrutement d'une cohorte de 50 000 personnes, âgées de 45 à 75 ans, dont 20% habitant en zone urbaine (ville de Gonbad), 80% en zone rurale, et comptant autant de femmes que d'hommes. Le nombre de participants voulu a été atteint en 2008. Ils sont désormais activement suivis, via des appels téléphoniques annuels par des agents de santé locaux et l'examen des certificats de décès pour recenser les causes de mortalité et les cas de cancer.

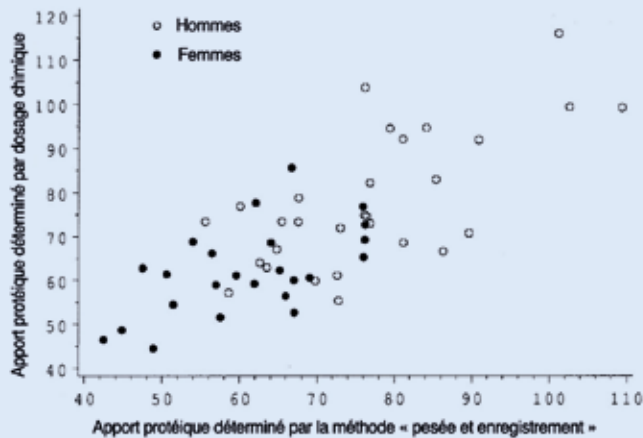
Une étude de cohorte ne prend toute sa valeur qu'au bout de plusieurs années de suivi, quand un nombre suffisant de cas de cancer ont été enregistrés. Toutefois, la cohorte du Golestan génère déjà d'intéressantes informations, notamment sur d'éventuels biomarqueurs précoces du cancer de l'œsophage et sur des facteurs déterminants du reflux gastro-œsophagien, source fréquente de gêne, pas seulement en Iran, mais dans le monde entier, et qui pourrait être à l'origine d'un certain type de cancer de l'œsophage.

La Tour qui se dresse au centre de la ville de Gonbad-e Qabus, en République islamique d'Iran, est classée au patrimoine mondial de l'UNESCO depuis 2012. Erigée en 1006, cette tour de briques de 72 mètres de haut est un bâtiment décagonal surmonté d'un toit conique. Gonbad héberge le centre de recherche établi pour l'étude de cohorte du Golestan.



QUELLE EST LA QUALITE DES MESURES DE LA CONSOMMATION ALIMENTAIRE ?

Lors des études cas-témoins, l'évaluation alimentaire peut être faussée, soit parce que la maladie entraîne parfois une modification du régime alimentaire chez les patients (cas), soit lors du rappel de consommation alimentaire tant chez les patients que chez les témoins. En effet, même pour les personnes en bonne santé, il est difficile de quantifier la consommation alimentaire. Ces mesures sont sujettes aux erreurs, d'une part parce que la composition de nombreux plats varie d'un jour à l'autre, d'autre part parce que sur le long terme, un régime individuel peut varier en termes de type d'aliments et de quantités consommées, en raison du vieillissement ou d'un changement de situation personnelle (passer du célibat à la vie de famille, par exemple).



Résultats de l'étude alimentaire de Malmö. Valeurs moyennes de l'apport quotidien en protéines déterminé par le dosage chimique de l'azote urinaire, par rapport aux valeurs moyennes estimées à l'aide de tables alimentaires à partir des résultats de la méthode « pesée et enregistrement ».

En dehors de conditions expérimentales strictement contrôlées (comme dans les essais de laboratoire sur le métabolisme), il n'existe pas de méthode idéale permettant de mesurer ce qu'une personne a mangé ou bu sur une période prolongée. Il semble que les méthodes consistant à peser et à enregistrer l'ensemble des aliments et boissons consommés soient la solution optimale, mais elles sont fastidieuses et inapplicables à grande échelle. Lors de l'étude pilote de Malmö, qui portait sur 500 personnes, la consommation alimentaire a été mesurée pendant six périodes de 3 jours de pesée et d'enregistrement, réparties sur 1 an, sous la supervision d'un diététicien. Ces enregistrements restituaient fidèlement ce qui avait été bu et mangé pendant chacune des 18 journées ; ils ont été considérés comme représentatifs du régime alimentaire individuel.

Dans le cas de nutriments tels que les protéines, le graphique montre en effet que l'apport estimé d'après la méthode « pesée et enregistrement » correspond bien à l'apport réel mesuré chimiquement. Par conséquent, il était justifié de prendre comme référence les résultats de la méthode « pesée et enregistrement » pour évaluer la validité de méthodes plus faciles à appliquer à grande échelle, par exemple dans des études de cohorte comptant plusieurs milliers de participants. Deux méthodes ont ainsi été testées. La première s'appuyait sur un questionnaire complet, accompagné d'images de portions alimentaires, pour recueillir les données relatives à la consommation de plus de 300 aliments au cours des 12 mois précédents. La seconde utilisait un questionnaire réduit, concernant seulement 130 aliments, complété par l'enregistrement (mais pas la pesée) de tous les aliments et boissons consommés pendant 2 semaines. Les résultats des deux méthodes concordaient avec ceux de la méthode de référence.

Par ailleurs, il faut tenir compte d'un autre degré de complexité inhérent à toute étude alimentaire. En effet, il ne s'agit pas seulement d'identifier ce que les gens mangent et boivent, il faut aussi convertir ces apports alimentaires en quantités de nutriments (protéines, sucres, acides gras, vitamines et alcool contenus dans les aliments et les boissons consommés). Pour ce faire, des tables de conversion ont été publiées. Il s'agit de longues listes d'aliments et de boissons pour lesquels les teneurs en nutriments ont été déterminées par des méthodes de chimie analytique. Toutefois, ces tables alimentaires sont parfois incomplètes ou dépassées, ou n'ont tout simplement pas été établies pour les aliments fréquemment consommés dans certains pays. Ainsi, lorsque le Projet EPIC (*Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition*) a débuté, une première étape a consisté à établir des tables de conversion adaptées. Le CIRC a coordonné et apporté son assistance à ce difficile exercice qui consistait à valider les méthodes dans chacun des pays participants, en rassemblant notamment les différentes tables alimentaires pertinentes et en travaillant à leur harmonisation.

Monter un tel projet constituait un défi de taille, notamment du point de vue de la mise en place des méthodes et des procédés, depuis le recrutement des sujets et la conception des questionnaires de recueil des données alimentaires et autres facteurs comportementaux, jusqu'à la collecte des échantillons biologiques et l'introduction controversée de mesures anthropométriques. Par ailleurs, les protocoles devaient être aussi similaires que possible, tout en étant suffisamment flexibles pour s'adapter à la diversité linguistique et culturelle des différents pays européens. Pour la plupart des chercheurs du CIRC et des pays concernés, il s'agissait d'une expérience nouvelle, exigeant un engagement sans réserve à long terme.



Elio Riboli a dirigé la conception et le développement de l'Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC) et de sa biobanque. En 2005, après 20 ans de recherches au CIRC, il a accepté un poste de professeur en épidémiologie du cancer à l'Imperial College de Londres, avant de prendre la direction de l'Ecole de Santé publique à Londres, lors de sa création en 2010.



Carte indiquant la localisation de tous les centres collaborateurs EPIC, notamment les centres de coordination : le CIRC à Lyon et l'Imperial College de Londres (ICL).

Ce projet a aussi représenté une nouvelle orientation au sein de la stratégie globale du CIRC. Pour reprendre les propos d'Elio Riboli, « Depuis le début, le CIRC a concentré ses recherches sur les cancérogènes chimiques, physiques et biologiques. Il a ainsi apporté une contribution essentielle à l'identification de cancérogènes exogènes, ce qui rend d'autant plus novateur et visionnaire le rôle moteur qu'il a joué dans l'étude des facteurs nutritionnels, métaboliques et – plus généralement – des facteurs endogènes de l'hôte dans l'étiologie du cancer. Il a été l'un des premiers centres de recherche d'envergure à établir un Programme Nutrition, Hormones et Cancer, au début des années 1980. Ce programme a abouti à la mise en place de la plus grande étude prospective de cohorte du 20^{ème} siècle consacrée à l'alimentation et au métabolisme, dotée d'une biobanque. Tout cela a pu être réalisé grâce à la dimension internationale du Centre, à ses dirigeants visionnaires, au dévouement de son personnel et au vaste réseau de collaborateurs qu'il a su développer. »

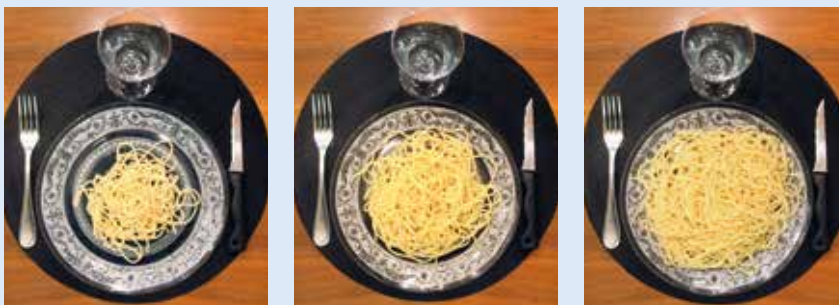
La planification et le pilotage du projet, bientôt connu sous le nom d'Etude prospective européenne sur le Cancer et la nutrition (EPIC pour *European Prospective Investigation on Cancer and Nutrition*), a débuté par une série d'études méthodologiques et de faisabilité. Il s'agissait notamment de tester la validité des questionnaires alimentaires dans chaque pays, selon les mêmes principes de l'étude précédemment conduite à Malmö, et de développer des protocoles de collecte et de stockage des échantillons biologiques pour la biobanque. Les résultats très encourageants, obtenus lors de ces études pilotes, ont appuyé la décision de la Communauté européenne, en 1992, de financer EPIC conjointement avec les subventions de plusieurs organismes nationaux. Le recrutement des participants, ainsi que la collecte des données et des échantillons biologiques ont débuté en 1993 dans quatre pays (Espagne, France, Italie et Royaume-Uni), avant d'être étendus, entre 1994 et 1998, à six autres pays (Allemagne, Grèce, Pays-Bas et trois pays scandinaves, Danemark, Norvège et Suède qui suivent leurs propres procédures de stockage des échantillons biologiques). Le recrutement s'est terminé en 1999, quand la cohorte a atteint plus d'un demi-million de participants dans les 23 centres EPIC des 10 pays participants.

QUANTIFIER LES ALIMENTS ET LES NUTRIMENTS DANS UN CONTEXTE INTERNATIONAL

Evaluer l'alimentation de différentes populations pose un problème méthodologique important. Pour l'étude EPIC, il a ainsi fallu développer toute une série d'outils et les valider lors d'études méthodologiques locales. La nécessité d'une certaine « flexibilité » dans la standardisation a guidé le choix des méthodes de mesure. Il fallait en effet les uniformiser autant que possible entre les centres pour pouvoir comparer les résultats des différentes cohortes, tout en leur conservant une certaine flexibilité pour les adapter au contexte local. Par exemple, dans certains endroits, les participants peuvent facilement remplir eux-mêmes un questionnaire alimentaire, tandis que dans d'autres, il est préférable de procéder à des entretiens individuels. L'alimentation elle-même est une grande source de variabilité locale : les aliments et les plats fréquemment consommés dans certains lieux ne le sont que très rarement dans d'autres. Il fallait donc adapter les questionnaires de façon à pouvoir les utiliser dans différents contextes.

Trois méthodes d'évaluation alimentaire ont finalement été adoptées. La première s'appuie sur des *questionnaires alimentaires quantitatifs* portant sur plus de 260 produits alimentaires avec une estimation systématique des portions moyennes individuelles. Six pays utilisent ce type de questionnaires (Allemagne, Espagne, France, Grèce, Italie et Pays-Bas). Pour améliorer la fiabilité des informations acquises, les centres EPIC de deux pays (Espagne et Italie) ont opté pour des entretiens en face-à-face avec l'aide d'un logiciel informatique. La seconde méthode s'appuie sur des *questionnaires alimentaires fréquentiels semi-quantitatifs*, dans lesquels une liste de produits alimentaires est établie pour chaque participant, avec une portion de référence pour chaque aliment. Trois pays ont appliqué cette méthode (Danemark, Norvège et Suède). La troisième méthode, une *combinaison de méthodes d'évaluation alimentaire*, a été utilisée au Royaume-Uni et à Malmö (Suède), suivant le principe combinant un questionnaire de fréquence alimentaire avec un enregistrement détaillé de l'alimentation sur un nombre de jours fixe.

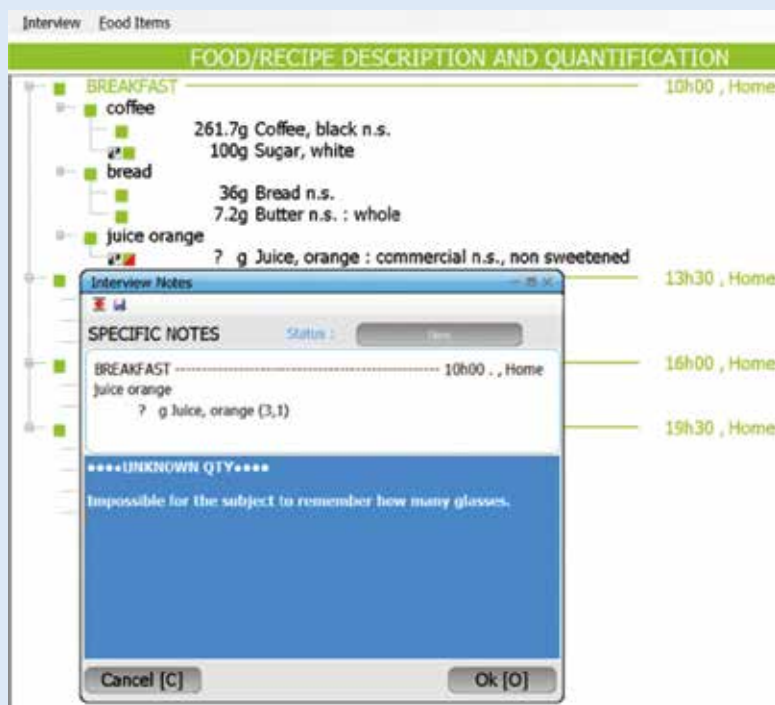
Se mettre d'accord sur trois méthodes seulement, entre les 23 centres EPIC, constituait déjà un pas important vers la standardisation. Mais il restait encore à vérifier qu'elles soient bien comparables. A cette fin, d'autres mesures alimentaires ont été réalisées à l'aide d'un nouvel outil de rappel de consommation sur 24 heures (EPIC-Soft) dans des sous-échantillonnages représentatifs, comptant 8% des participants de chaque cohorte (voir « Nouveaux outils pour les études alimentaires dans le monde »). Au total, 37 000 mesures EPIC-Soft ont été ainsi rassemblées pour servir de référence, afin d'aligner sur une même échelle les estimations de nutriments et de nourriture obtenues par les trois méthodes dans les 23 centres. Dans le cadre de l'enquête EPIC, les teneurs en protéines, acides gras, sucres et vitamines ont été estimées à partir des données de consommation alimentaire en utilisant une table de conversion qui donne la quantité de chaque nutriment présente dans chaque gramme de chaque aliment. Là aussi, il a fallu mettre en place un projet spécifique, la Base de données européenne sur les nutriments (ENDB) – base de données commune sur la composition alimentaire – pour développer une table de conversion commune, standardisée entre les 10 pays européens participants.



Exemple de photographies des différentes tailles de portion utilisées pour faciliter la quantification des aliments consommés.

NOUVEAUX OUTILS POUR LES ETUDES ALIMENTAIRES DANS LE MONDE

EPIC-Soft, récemment rebaptisé GloboDiet, est un outil informatique permettant le rappel détaillé de tous les produits qu'une personne a consommés au cours des précédentes 24 heures. D'abord appliqué avec succès dans le cadre de l'étude EPIC pour laquelle il avait été initialement conçu, cet outil d'évaluation alimentaire à partir d'entretiens augmente la précision des mesures alimentaires dans les contextes internationaux. Il est aujourd'hui fréquemment utilisé dans plusieurs études européennes nationales et internationales. GloboDiet a été développé par le CIRC qui en assure la maintenance. A ce jour, c'est le seul logiciel conçu pour fournir des données standardisées de consommation alimentaire individuelle chez les adultes de différentes populations européennes. Il permet de décrire et de quantifier tous les produits consommés, sélectionnés parmi une liste de 1500 à 3000 aliments et 150 à 450 ingrédients de recettes spécifiques à chaque pays. Le logiciel encode automatiquement les produits consommés et calcule l'apport en nutriments. Il donne ainsi une description extrêmement précise du type et de la quantité de tous les produits consommés par une personne au cours des précédentes 24 heures.



Exemple de fiche produite par le logiciel GloboDiet.

Plusieurs projets exploitent le logiciel GloboDiet. Il s'agit notamment des projets EFCOSUM (*European Food Consumption Survey Methods*) et ECOVAL (*European Food Consumption Validation*). Une adaptation du logiciel pour la collecte des données alimentaires chez les enfants a également été testée avec succès dans le cadre de l'Etude pilote du Projet PANCAKE (Evaluation de l'apport en nutriments et de la consommation alimentaire chez les enfants européens). Ce sont les besoins de l'étude EPIC qui ont conditionné le développement de la méthodologie GloboDiet et de la base de données européenne sur les nutriments. Ces deux outils ont permis de réaliser de grands progrès en matière d'enquêtes épidémiologiques sur l'alimentation et de sondages concernant l'évolution des habitudes alimentaires dans le monde. GloboDiet est aujourd'hui un outil essentiel de l'initiative conjointe CIRC-OMS de surveillance nutritionnelle dans le monde, dans le cadre de la lutte contre les maladies non transmissibles.

Une collecte exhaustive de données

Chaque centre EPIC a enregistré pour chaque participant à l'étude, des informations détaillées sur son alimentation (voir « Quantifier les aliments et les nutriments dans un contexte international »), ses mensurations (poids, taille, tours de taille et de hanches), ses antécédents médicaux et tout un éventail de facteurs liés aux habitudes de vie : niveau d'éducation et statut socioéconomique ; profession actuelle et antécédents professionnels susceptibles d'occasionner l'exposition à des cancérigènes ; antécédents de maladies ou d'opérations chirurgicales ; antécédents de tabagisme ; antécédents de consommation d'alcool ; activité physique (professionnelle, marche, vélo, jardinage, travaux domestiques, exercice physique, monter les escaliers) ; antécédents hormonaux/reproductifs ; prise de contraceptifs hormonaux et d'hormones de substitution pour le traitement de la ménopause. Dans la plupart des centres EPIC, la tension artérielle était également prise au moment du recrutement. Enfin, des échantillons de plasma, de sérum, de globules blancs et de globules rouges ont été recueillis chez près de 400 000 participants et stockés sous forme « d'aliquotes » au CIRC et dans les centres EPIC (voir « Collection EPIC d'échantillons biologiques »).

“ EPIC a fait partie – et fait encore partie – des plus grandes études internationales. C'était un programme ambitieux qui a débuté au CIRC à l'époque où ce type de projets énormes n'était pas aussi fréquent, et c'est ce qui le rend d'autant plus remarquable. – Manolis Kogevinas, ancien chercheur du CIRC



Indicateur de la répartition corporelle des graisses, le tour de taille est l'une des variables anthropométriques mesurées chez les participants à EPIC.

COLLECTION EPIC D'ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES

La collection d'échantillons de sang prélevés lors du recrutement des participants dans la cohorte constitue l'une des principales ressources du projet EPIC. Pour chaque participant, on dispose en effet des échantillons de plasma, de sérum, de globules blancs (contenant l'ADN) et d'hématies. Le procédé de conservation à long terme n'est pas le même entre les trois pays scandinaves et les sept autres pays européens participants (Allemagne, Espagne, France, Grèce, Italie, Pays-Bas et Royaume-Uni.)

Ces sept pays utilisent en effet un nouveau système de conservation conçu, testé et mis en place par le CIRC pour répondre aux exigences de conservation optimale, tout en permettant de fractionner les échantillons biologiques en aliquotes (de sorte qu'une petite partie seulement de l'échantillon soit exploitée dans le cadre d'une recherche spécifique). Chaque échantillon est ainsi aliquoté dans 28 pailles en plastique, contenant chacune 0,5 ml. Pour garantir une standardisation rigoureuse, le CIRC se charge d'acheter le matériel (seringues, pailles, etc.) et d'approvisionner les centres. Chaque échantillon est ensuite divisé en deux ensembles identiques de 14 aliquotes. L'un est conservé localement et l'autre est envoyé au CIRC pour être stocké dans les cuves d'azote liquide de la biobanque centrale à $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ (température optimale pour inhiber les réactions de dégradation biochimique). La Norvège utilise une approche très similaire, tandis qu'au Danemark et en Suède, les échantillons de sang sont conservés dans des tubes de 2 millilitres, conservés localement (dans la mesure où les cuves du CIRC ne sont pas adaptées au stockage de tubes.) Au Danemark, les échantillons sont conservés dans des vapeurs d'azote liquide à $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$, tandis qu'en Suède, ils sont conservés dans des congélateurs à $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Lors de sa mise en place, le système de stockage d'EPIC hébergeait au total près de 9 millions d'aliquotes (au CIRC et dans les instituts nationaux), constituant ainsi l'une des plus grandes collections mondiales d'échantillons biologiques, destinés aux études biochimiques et génétiques du cancer et autres maladies chroniques. Depuis, plus de 10% d'entre eux ont été utilisés à des fins de recherche.



Structure complexe de la biobanque centrale du CIRC. Les paillettes en plastique se sont avérées parfaitement adaptées à la conservation des échantillons de sang du projet EPIC. Chaque paillette est étiquetée avec le code d'identification du participant, ainsi qu'un code couleur indiquant son contenu : rouge pour le plasma, jaune pour le sérum, bleu pour les globules blancs et vert pour les hématies. Leur taille minuscule permet de stocker de très petites quantités de liquide (0,5 millilitres), et leur composition plastique permet de les sceller à l'aide d'un système automatique, une fois remplies. Toutes les paillettes contenant les échantillons d'un même participant sont stockées ensemble dans un visotube coloré. Les visotubes sont eux-mêmes placés dans un gobelet (14 visotubes par gobelet), qui est à son tour placé dans une boîte. Les boîtes sont ensuite rangées en cercles concentriques à l'intérieur de chacune des 33 cuves d'azote liquide. Un logiciel indique pour chaque échantillon la cuve d'azote liquide, la boîte, le gobelet et le visotube où l'on peut le récupérer.

Un défi : suivre plus d'un demi-million de personnes

Le suivi régulier des participants à l'étude EPIC a débuté au milieu des années 1990. Il permet de savoir si tel ou tel sujet est en vie et si on lui a diagnostiqué un cancer. Un suivi complémentaire a lieu quelques années après le recrutement, au moins une fois dans chaque centre EPIC, pour évaluer les changements de mode de vie, l'état de santé, les maladies diagnostiquées et les traitements médicaux associés. On estime à plus de 96 000 le nombre total de nouveaux cas de cancer à l'horizon 2016. Ce nombre important avec les données prospectives relatives aux habitudes de vie et les échantillons biologiques collectés, permet d'analyser avec une extrême précision et une grande fiabilité les hypothèses scientifiques les plus récentes concernant l'étiologie et la prévention de plusieurs types de cancer, aussi bien rares que fréquents.

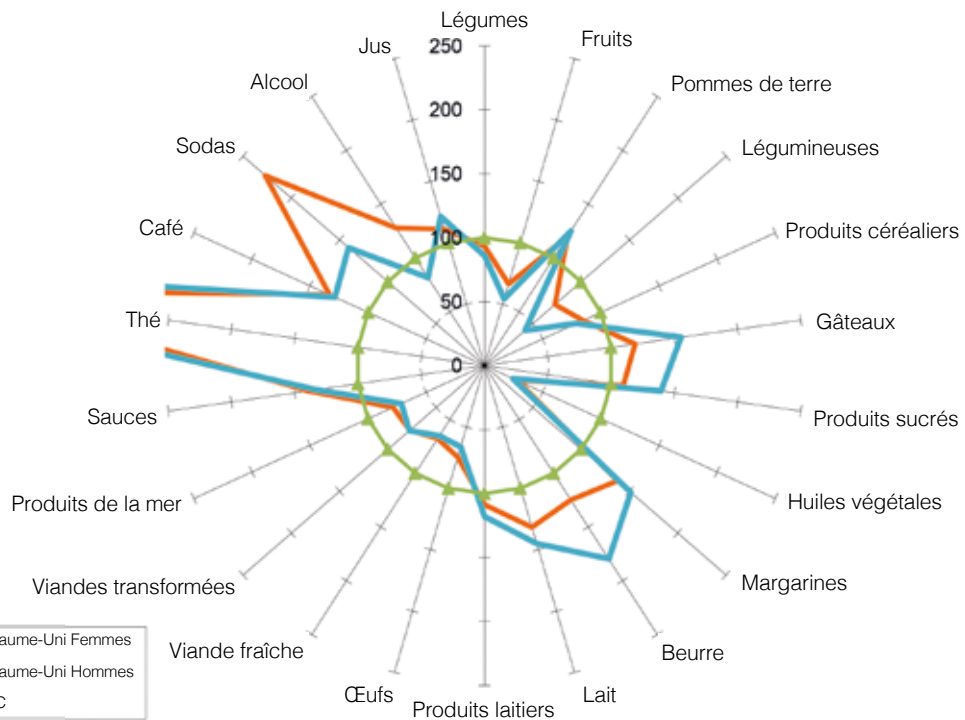
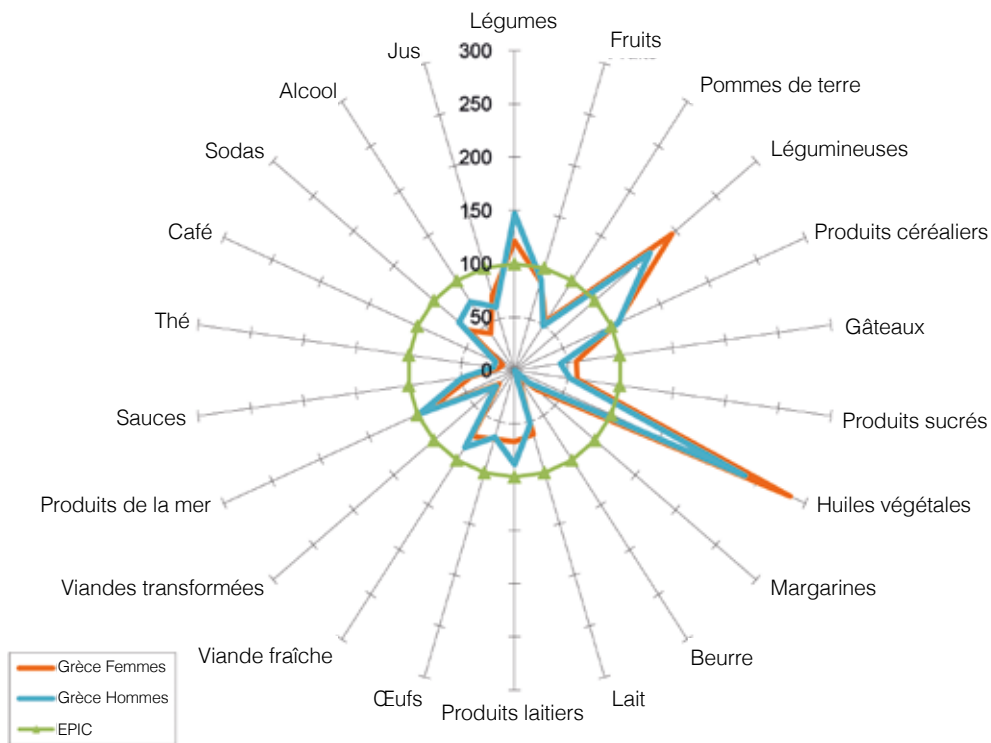
Incidence attendue des principaux cancers en fonction du sexe dans la cohorte EPIC d'ici 2016

Sexe	Site					
	Sein	Côlon-rectum	Poumon	Prostate	Estomac	Tous sites confondus
Hommes	50	4907	4152	10 771	1198	32 334
Femmes	24 899	7669	3852	0	1010	64 242
Total	24 949	12 576	8004	10 771	2208	96 576

DES RESULTATS SCIENTIFIQUES DE PLUS EN PLUS RICHES ET NOMBREUX

Premiers résultats

EPIC a commencé à produire des résultats dès la fin du recrutement de la cohorte, en 1999. Les premiers rapports donnaient une image complète de la population dans chacun des 10 pays participants. On a pu constater que les mesures anthropométriques (poids, taille), l'activité physique et les habitudes de vie (tabagisme, consommation d'alcool) variaient d'un pays à l'autre et à l'intérieur d'un même pays. Ces variations soulignent le bien-fondé du choix initial des régions européennes du nord au sud et d'est en ouest, visant à tirer parti de la grande variabilité des régimes alimentaires et des modes de vie pour optimiser la capacité de l'étude à identifier des relations avec le risque de cancer. On observe ainsi des différences particulièrement importantes en matière de consommation et de profils alimentaires entre les pays d'Europe du Sud et ceux d'Europe du Nord et d'Europe centrale. C'est le cas par exemple pour la consommation d'alcool : chez les femmes, elle est de 3 à 4 g/jour en Grèce, contre 20 g/jour au Danemark et environ 40 g/jour en Espagne. EPIC est la première étude à décrire cette diversité avec autant de précision. Ses premiers résultats ont permis de hausser le niveau d'analyse et de mieux connaître les caractéristiques physiques et nutritionnelles, importantes pour la santé, dans 10 populations européennes.



Comparaison multidimensionnelle des profils alimentaires issus de l'étude EPIC. La consommation moyenne par pays de chacun des 22 produits alimentaires est exprimée en pourcentage de la moyenne tous pays confondus, indiquée par le cercle vert de rayon 100%. Un point à l'intérieur de ce cercle indique que la population du pays consomme moins de cet aliment que ce qui est consommé en moyenne dans l'ensemble des pays. Un point à l'extérieur du cercle indique au contraire que la population en consomme plus. En joignant les 22 points, on obtient le « profil alimentaire » d'un pays qui donne une représentation visuelle des différences entre pays sur le plan de l'alimentation. Ainsi, le profil grec indique des pics de forte consommation pour les huiles végétales, les légumineuses et les légumes, tandis que le profil alimentaire du Royaume-Uni montre une très forte consommation de thé, ainsi qu'une consommation de beurre, de margarines et de sodas supérieure à la moyenne.

Résultats du suivi

L'étude de cancers spécifiques commence dès qu'un nombre suffisants de cas est atteint. Ces études sont conduites par des Groupes de travail internationaux, pluridisciplinaires, chargés chacun d'un sujet (par exemple, la relation entre le cancer du sein et la consommation de matières grasses, ou entre le cancer colorectal et une alimentation riche en fibres). La composition des Groupes de travail varie en fonction de l'intérêt personnel manifesté par les chercheurs à participer à tel ou tel thème d'étude. Tout chercheur du CIRC ou des pays collaborateurs, contribuant activement au projet EPIC, peut coordonner et diriger les travaux d'un Groupe de travail. Enfin, il arrive fréquemment que des chercheurs n'appartenant pas au réseau d'EPIC soient invités à participer aux Groupes de travail, notamment quand ils apportent une expertise particulière.

EPIC comporte deux principaux types d'études. Le premier exploite uniquement les données issues des questionnaires (alimentation, habitudes de vie, exercice physique) ou les mesures anthropométriques (poids, taille). L'analyse porte sur l'ensemble de la cohorte comptant plus d'un demi-million de personnes, avec des sous-analyses par centre, par pays, par sexe, etc. Le deuxième type d'étude consiste à analyser les échantillons de sang (par exemple, dosage des vitamines dans le plasma ou génotypage des variants génétiques de l'ADN dans les globules blancs), puis à comparer les résultats obtenus entre les cas de cancer et un échantillonnage aléatoire de sujets de la cohorte. On parle alors d'étude cas-témoins nichée dans la cohorte. Ce type d'étude apporte globalement les mêmes informations qu'une étude réalisée sur l'ensemble de la cohorte, tout en permettant de conserver de précieux échantillons, dont quelques centaines ou quelques milliers seulement seront analysés au laboratoire.

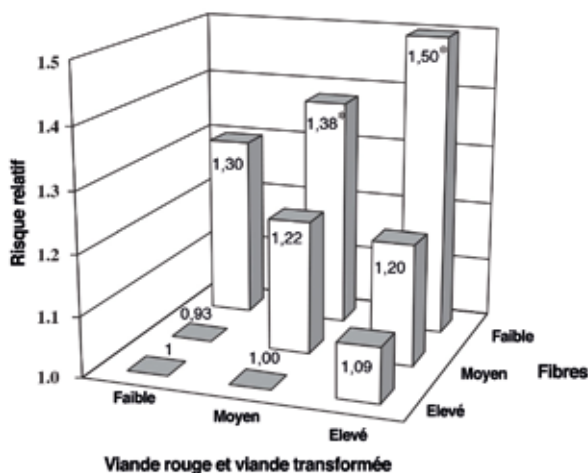
Le projet EPIC a déjà produit près de 1000 publications (voir epic.iarc.fr) et ses études ont déjà fait l'objet d'environ 30 000 citations dans la littérature scientifique. Il continue de fournir des résultats pour renforcer les preuves – encore incomplètes – du rôle des facteurs nutritionnels, métaboliques et génétiques dans la cancérogenèse. Plusieurs résultats spécifiques viennent appuyer la pertinence du rôle des facteurs nutritionnels dans le développement des cancers. (Pour plus d'informations sur les facteurs métaboliques et génétiques, voir le chapitre « Du laboratoire à la population ».)

Cancers de l'estomac, du sein et de la prostate

D'après les résultats obtenus, des concentrations plasmatiques élevées en vitamine C, certains caroténoïdes, rétinol et alpha-tocophérol, ainsi qu'un apport élevé en fibres et l'adhésion au régime alimentaire méditerranéen sont associés à une diminution du risque de cancer de l'estomac, tandis que la consommation de viandes rouges et de produits dérivés est associée à une augmentation du risque. En ce qui concerne le risque de cancer du sein chez les femmes, il augmente avec un apport élevé en graisses saturées et une forte consommation d'alcool. De la même façon, un apport élevé en protéines et en calcium issus des produits laitiers est lié à un risque accru de cancer de la prostate.

Cancer colorectal

Une tendance de risque émerge clairement pour le cancer colorectal. Comme l'indique le graphique, le risque augmente avec la consommation de viandes rouges et de produits dérivés, tandis qu'il diminue avec une consommation accrue de fibres. Ces résultats ont été considérés comme des éléments de preuve déterminants par les groupes d'experts du Fonds mondial de recherche contre le cancer (WCRF) et l'Institut américain pour la recherche sur le cancer (AICR). Ils ont en effet jugé convaincantes les indications d'une relation entre l'augmentation du risque de cancer colorectal et la consommation de viandes rouges et de produits dérivés. Ils ont également jugé convaincantes les indications d'un rôle préventif de la consommation de fibres d'origine végétale.



Risque relatif pour le cancer colorectal dans l'étude EPIC. La hauteur des colonnes indique la valeur du risque relatif par rapport à la ligne de base (à 1) pour les consommations de viande rouge et de viande transformée, ainsi que pour les fibres. Calcul de la valeur du risque relatif après ajustement sur 10 facteurs déterminants, notamment l'âge, le sexe et le tabagisme. (Les astérisques signalent les différences statistiquement significatives observées chez les groupes d'individus consommant peu de viandes rouges et produits dérivés, mais beaucoup de fibres.)

PREVENIR LE CANCER GRACE A L'ALIMENTATION

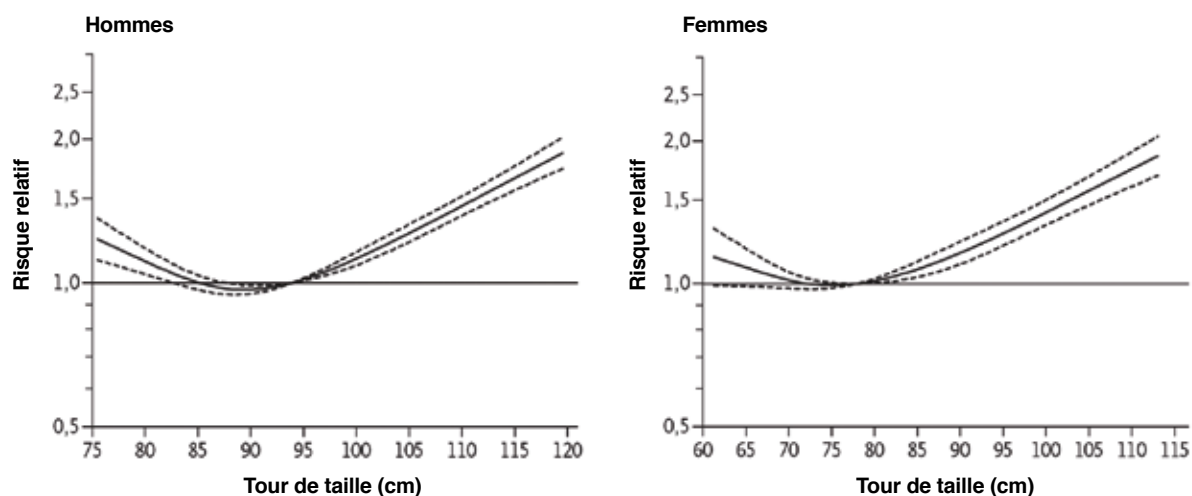
Davantage de résultats tirés de l'étude EPIC

Au-delà des résultats spécifiques au cancer, EPIC a permis d'établir une relation claire entre le risque relatif de décès toutes causes confondues et l'obésité (mesurée par l'indice de masse corporelle), ainsi que l'obésité abdominale (mesurée par le tour de taille ou le rapport tour de taille/tour de hanches). Les résultats d'EPIC indiquent en effet une augmentation de la mortalité associée aux cancers, aux maladies cardiovasculaires et aux maladies respiratoires, et ceci quels que soient le sexe et le pays d'origine.

L'article présentant ces analyses, paru dans le *New England Journal of Medicine*, est fréquemment cité comme référence en ce qui concerne l'influence négative de l'obésité sur la mortalité par cancer tous sites confondus. Les résultats montrent en particulier que la mortalité est d'autant plus faible que le tour de taille est petit. Ils remettent en cause une vieille théorie en médecine – celle du « poids idéal » – en montrant

que l'apparente augmentation du taux de mortalité chez les sujets très minces en termes d'indice de masse corporelle est un artéfact dû aux personnes présentant un faible indice de masse corporelle, mais un tour de taille relativement large. Depuis, d'autres études épidémiologiques, ainsi qu'une récente étude du CIRC sur le fardeau mondial du cancer imputable à l'obésité (voir le chapitre « Profils, tendances et fardeau du cancer »), sont venues confirmer cette observation. L'obésité résulte d'un déséquilibre entre l'apport calorique alimentaire et la dépense énergétique. Toutefois, l'alimentation peut affecter l'incidence du cancer par le biais de facteurs autres que l'obésité.

WCRF/AICR ont ainsi émis une série de recommandations relatives à l'alimentation pour prévenir le cancer, résumées en six points qui concernent l'obésité, l'activité physique, les aliments et les boissons favorisant la prise de poids, les légumes, les aliments d'origine animale et les boissons alcoolisées (pour les femmes, un septième point concerne l'allaitement). Chaque participant de la cohorte EPIC est noté en fonction de son degré d'adhésion à chacune des recommandations. Par exemple, les personnes consommant en moyenne plus de 400 grammes de fruits et de légumes par jour reçoivent une note égale à 1, celles qui consomment entre 200 et 400 grammes par jour sont notées 0,5, et celles qui mangent moins de 200 grammes par jour (un tiers des participants) obtiennent un 0. Quand pour chaque participant, on additionne les notes relatives aux 6 recommandations (7 chez les femmes), on s'aperçoit que les sommes obtenues les plus élevées sont associées à une mortalité réduite d'un tiers par rapport aux sommes les plus basses. Cette diminution de la mortalité est valable pour tous les cancers et toutes les maladies cardiovasculaires et respiratoires.



Risque relatif de décès toutes causes confondues, chez les participants hommes et femmes au projet EPIC. Le risque augmente nettement avec la quantité de graisse corporelle mesurée par le tour de taille. Les courbes en pointillés représentent la marge d'incertitude autour de la ligne de tendance en trait continu.

Passer de la connaissance à l'action

Les résultats des études EPIC ont des répercussions importantes sur la prévention des cancers et d'autres maladies chroniques. Premièrement, ils mettent en évidence l'influence nocive de l'obésité et du déséquilibre calorique (impliquant une mauvaise alimentation et un manque d'activité physique) sur le risque de décès par cancer. Ils montrent également l'influence encore plus importante des facteurs alimentaires sur ce risque. Deuxièmement, ces effets s'étendent à d'autres maladies non transmissibles, en particulier le diabète, les maladies cardiovasculaires et les maladies respiratoires (voir « EPIC et maladies chroniques non transmissibles »). Par conséquent, ces résultats ouvrent un champ d'intervention considérable en matière de prévention des maladies non transmissibles *via* des mesures liées à l'alimentation. Cependant, il faut être conscient que cette prévention ne peut passer uniquement par des recommandations louables faites aux individus ou par l'action des services de santé. Comme l'a déclaré Margaret Chan, Directrice générale de l'Organisation mondiale de la Santé : « Le secteur de la santé n'a aucune maîtrise sur l'offre pratique et à bon marché d'aliments transformés de mauvaise qualité, la consommation de tabac et d'alcool, et les problèmes de surpoids qui accompagnent un mode de vie sédentaire. [...] L'énorme augmentation de ces maladies illustre les dégâts collatéraux considérables pour la santé que provoquent les politiques adoptées dans

EPIC ET MALADIES CHRONIQUES NON TRANSMISSIBLES

Depuis le début, le projet EPIC a été conçu dans une double perspective. C'est d'abord une étude de cohorte pour explorer et tester plusieurs hypothèses concernant le rôle des facteurs alimentaires dans l'étiologie du cancer. Par exemple, le rôle des acides gras dans l'étiologie du cancer du sein. C'est aussi une ressource ouverte, destinée non seulement aux études sur le cancer, mais aussi à l'étude étiologique d'autres maladies chroniques non transmissibles. Il existe deux études déjà bien avancées de ce type : les programmes de recherche InterAct et EPIC-CVD.

Subventionné par le programme FP6 de l'Union européenne, InterAct (www.inter-act.eu) étudie de quelle façon les facteurs génétiques et les habitudes de vie, notamment l'alimentation et l'activité physique, interagissent (d'où le nom du programme) pour influencer le risque de développer un diabète de type 2 (diabète de l'adulte). Les résultats montrent qu'une activité physique modérée réduit considérablement ce risque à la fois chez les personnes de corpulence normale et les personnes en surpoids, tandis que la consommation d'aliments sucrés l'augmente.

EPIC-CVD (www.epiccvd.eu) est consacré à l'étude des maladies cardiovasculaires, notamment les pathologies coronariennes – thème central du projet EPIC-Heart – et les accidents vasculaires. Plus de 10 000 participants d'EPIC ont développé une maladie cardiaque, depuis leur recrutement dans les années 1990. Les études n'en sont qu'à leurs débuts, avec pour objectif ultime : améliorer l'identification des personnes à risque élevé d'infarctus du myocarde et autres syndromes coronariens aigus.

On le voit, la contribution d'EPIC va bien au-delà du cancer. En permettant l'étude des maladies chroniques et autres comorbidités associées, et en mettant l'accent sur le vieillissement en bonne santé, ce projet vieux de 20 ans connaît aujourd'hui un nouvel essor.

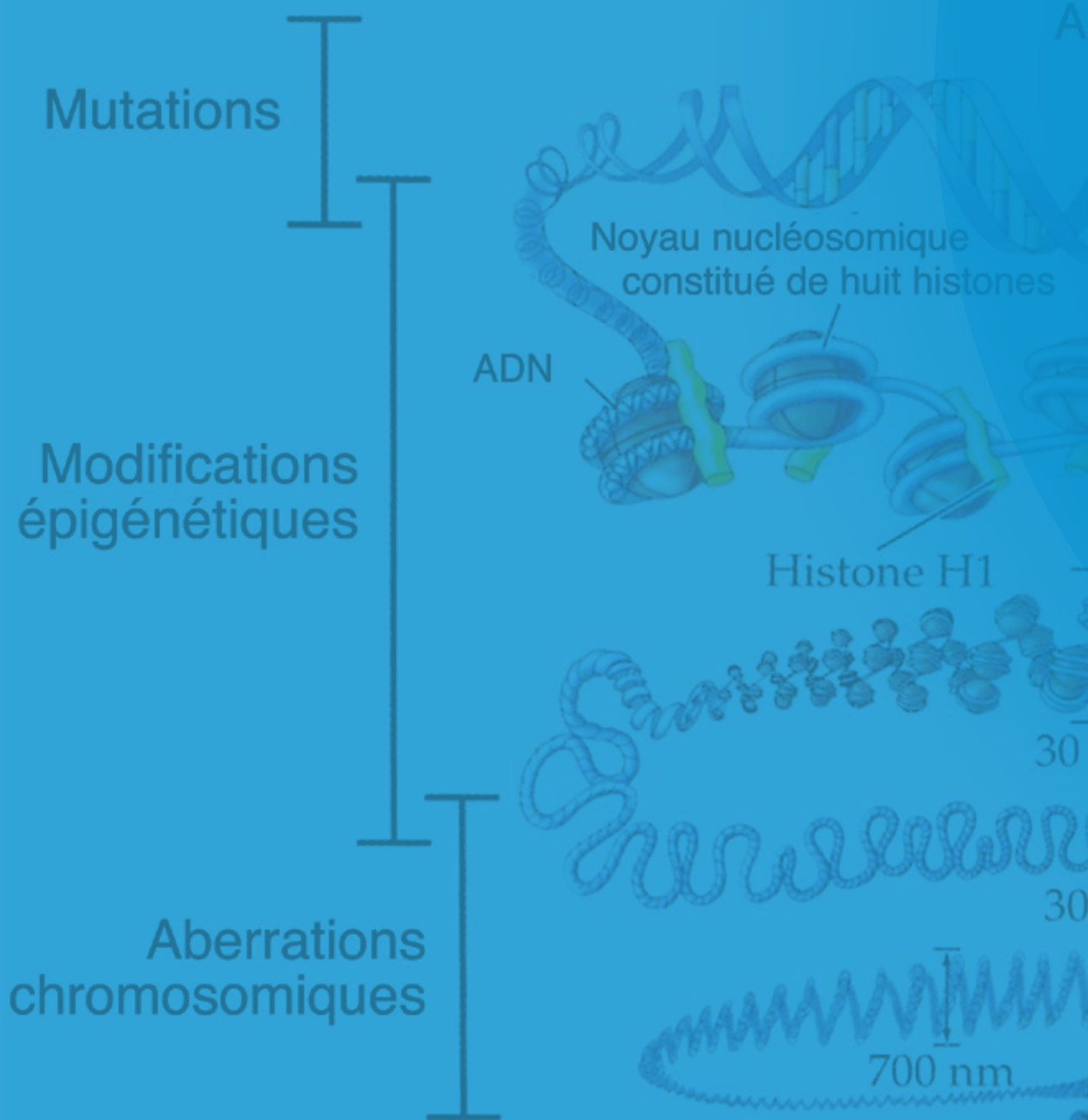
d'autres secteurs et dans les systèmes internationaux. Il n'est pas difficile de savoir quelles sont les politiques justes, mais leur mise en place est un défi considérable. Etablir et appliquer des politiques de promotion de la santé revient à plaider en faveur de la justice sociale contre des intérêts commerciaux extrêmement puissants et étendus ». On peut cependant y arriver par différentes voies, à condition que les chercheurs et les professionnels de la santé s'y engagent fermement, en considérant les faits scientifiques non pas comme une fin en soi, aussi nobles soient-ils, mais comme un moyen d'action.

DES PAYS DEVELOPPES AUX PAYS EN DEVELOPPEMENT

Quand le CIRC a démarré ses activités de recherche à la fin des années 1960, les pays moins développés étaient confrontés à des problèmes de sous-alimentation et non de suralimentation et d'obésité. Dans ces régions, on s'inquiétait surtout des contaminants alimentaires plutôt que des constituants alimentaires, si bien que l'étude du rôle de l'alimentation dans le développement de cancers s'est concentrée tout naturellement sur les pays plus développés, notamment dans le cadre du projet EPIC. Mais depuis, de nombreux pays en développement ont connu une transition nutritionnelle avec l'adoption d'un mode de vie plus typique des pays industrialisés. Ils doivent désormais faire face aux problèmes à la fois de la sous-nutrition et de la surnutrition. Le CIRC a donc élargi ses recherches sur l'alimentation à différentes régions du monde, où il est également bien souvent nécessaire d'apporter une formation et des compétences en méthodologie alimentaire. Il a notamment commencé à travailler avec un réseau africain de groupes de recherche nutritionnelle, dans le cadre de l'Etude africaine sur les méthodes d'évaluation de l'activité physique et de l'alimentation (AS-PADAM pour *Africa's Study on Physical Activity and Dietary Assessment Methods*), afin de développer les capacités nécessaires pour mener des recherches conjointes.



La carte indique les pays participant au projet AS-PADAM (Africa's Study on Physical Activity and Dietary Assessment Methods : Etude sur les méthodes d'évaluation de l'alimentation et de l'activité physique en Afrique). L'objectif du projet consiste à réaliser, dans différentes régions d'Afrique, un inventaire des registres du cancer et des méthodes existantes d'évaluation de l'alimentation et de l'activité physique, de leur qualité et des problèmes rencontrés, afin de juger s'il est possible d'utiliser GloboDiet dans le cadre du futur contrôle de la surveillance panafricaine. A ce jour, 23 pays constituent le réseau africain rassemblant les représentants des quatre régions géographiques (Nord, Sud, Est, Ouest).



DU LABORATOIRE A LA POPULATION

DN double hélice



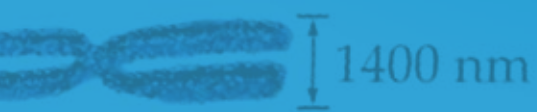
2 nm



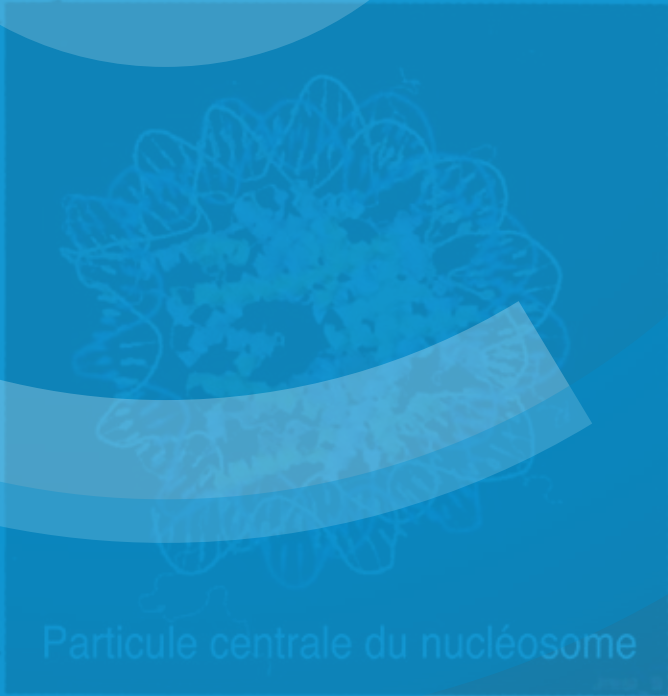
10 nm



30 nm



1400 nm



Particule centrale du nucléosome


DU LABORATOIRE A LA POPULATION

Pendant plus d'un demi-siècle, le CIRC a conduit simultanément des recherches en laboratoire et en épidémiologie. Cette combinaison permet aux chercheurs travaillant sous un même toit de se tenir informés des progrès dans les deux domaines et de réagir rapidement dès que de nouvelles opportunités d'études interdisciplinaires se présentent. Cette approche aujourd'hui courante dans les instituts de recherche sur le cancer, était rare en 1965 au moment de la création du CIRC. Et c'est elle qui a donné au Centre son caractère unique, non seulement au sein des organismes de recherche, mais aussi à l'intérieur même de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) à laquelle il appartient.

Faire le lien entre les études de laboratoire, l'épidémiologie et la santé publique est depuis toujours la raison d'être du CIRC. Comme l'a souligné Helmut Bartsch (voir la section « Mécanismes biologiques » dans ce chapitre) : « Dans les années 1970, on a pris conscience de l'immense fossé séparant la recherche en laboratoire et les études chez l'homme. Les chercheurs du CIRC ont joué un rôle important dans le rapprochement entre expérimentateurs et épidémiologistes. »

Cependant, cette approche peut poser quelques problèmes. En effet, l'interdisciplinarité n'est pas toujours possible, dans la mesure où chaque domaine de recherche a sa propre logique interne et sa propre dynamique. Par ailleurs, au sein d'un institut de taille relativement modeste comme le CIRC (comptant moins de 350 employés), les orientations de recherche et l'allocation des ressources peuvent être sources de divergences. C'est pourquoi garder les bonnes orientations tout en équilibrant l'investissement des ressources constitue depuis toujours un enjeu majeur pour les organes directeurs du CIRC. Cette approche interdisciplinaire, adoptée dès la création du Centre, est aujourd'hui pleinement justifiée au vu des progrès décisifs accomplis en génétique et en épigénétique qui ont permis de passer des études expérimentales sur modèles animaux ou cellulaires (laboratoire) aux études chez l'homme à plus ou moins grande échelle (épidémiologie).

Depuis 50 ans, les activités de laboratoire du CIRC couvrent toute une série de domaines : mesures biologiques de l'exposition aux agents présents dans l'environnement susceptibles de provoquer un cancer (biomarqueurs d'exposition) ; étude des gènes comme principales causes potentielles de cancer, domaine qui s'est récemment développé sous le terme d'hérédité épigénétique ; analyses de mécanismes biologiques particuliers impliqués dans la cancérogenèse ; et pour finir, identification de prédicteurs potentiels de la maladie. La constitution d'une grande banque d'échantillons biologiques facilite ces travaux, l'accent ayant été mis sur les échantillons provenant d'études épidémiologiques plutôt que d'études cliniques (voir « La Biobanque du CIRC »).

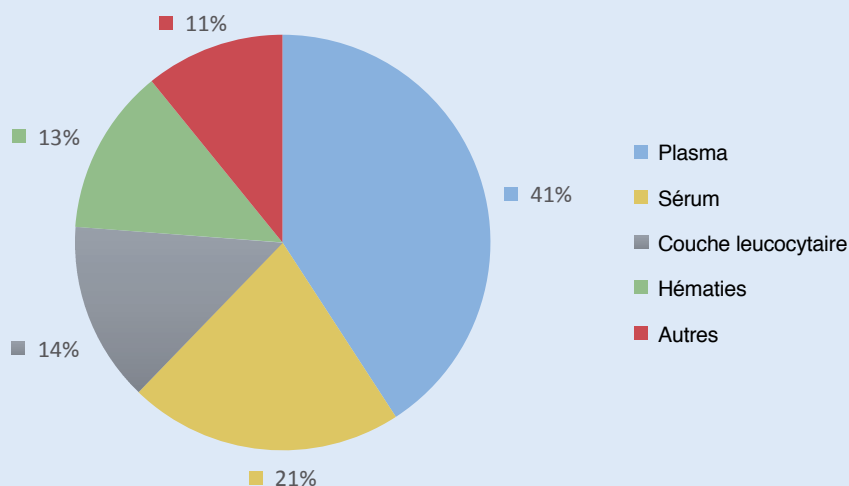


“
*Combiner
l'épidémiologie et la
recherche en laboratoire,
puis les intégrer de façon à
prévenir certains types de cancer
constituaient la véritable raison
d'être du Centre.*
– Ruggero Montesano,
ancien chercheur
du CIRC

LA BIOBANQUE DU CIRC

La Biobanque du CIRC (ibb.iarc.fr) est l'une des collections internationales d'échantillons biologiques les plus importantes et les plus variées, consacrées au cancer. Elle contient à la fois des échantillons collectés dans la population, lors de projets de recherche comme l'Etude prospective européenne sur la nutrition et le cancer (EPIC ; voir le chapitre « Nutrition, métabolisme et cancer ») et des échantillons cliniques collectés dans le cadre de projets orientés sur les biomarqueurs, comme le Consortium international pour l'épidémiologie des cancers de la tête et du cou (INHANCE).

La Biobanque du CIRC contient environ 5 millions d'échantillons biologiques provenant de 1,5 million de personnes. Comme l'indique la figure, il s'agit pour la plupart de prélèvements de fluides corporels, essentiellement des échantillons de plasma et de sérum. Des extraits d'ADN en représentent également une partie non négligeable. Des modes opératoires standard ont été mis en place pour régler l'accès aux échantillons, leur récupération et leur fractionnement, ainsi que leur transfert entre laboratoires.



La Biobanque du CIRC contient divers échantillons de fluides et de tissus biologiques. Les composants sanguins tels que le plasma, le sérum, les hématies et la couche leucocytaire (contenant les globules blancs) en constituent la plus grande partie.

La Biobanque est sous la responsabilité d'un chercheur du CIRC et sous la supervision du Comité directeur de la Biobanque composé des représentants des différents groupes scientifiques du Centre. Dans la mesure où l'un de ses principaux rôles consiste à promouvoir la coopération scientifique, le CIRC a élaboré une politique d'accès aux échantillons destinés à la recherche. En règle générale, les demandes d'accès aux échantillons sont soumises à l'approbation du Comité directeur de la Biobanque et du Comité d'éthique du CIRC.

Le CIRC s'appuie également sur son expérience internationale pour participer au développement des bonnes pratiques pour les biobanques. Une étape importante a été franchie avec la publication en 2007 du Rapport du Groupe de Travail du CIRC, *Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biological Resource Centres Dedicated to Cancer Research*, préparé dans le cadre d'une consultation internationale. Pour faciliter l'adaptation des bonnes pratiques aux conditions de ressources limitées, le CIRC a constitué le Réseau de création de cohortes et de Biobanques dans les pays à revenu faible et intermédiaire (BCNet ; bcnet.iarc.fr).

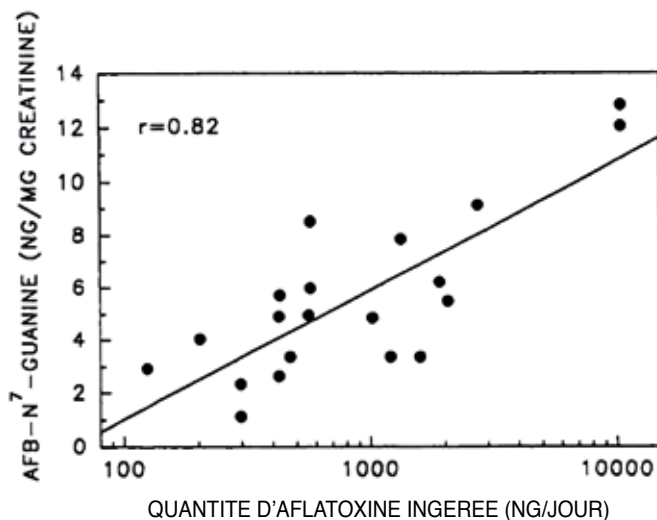
BIOMARQUEURS D'EXPOSITION AUX CANCEROGENES

Ces biomarqueurs signalent la présence dans l'environnement d'agents chimiques, physiques ou biologiques qui ont affecté l'organisme. Il peut s'agir de l'agent chimique lui-même, non modifié et directement mesurable. Par exemple, quand la molécule cancérigène est détectable dans le sang. Il peut aussi s'agir de l'agent chimique modifié par des mécanismes physiologiques, mais toujours identifiable. Par exemple, quand la molécule cancérigène est oxydée en un métabolite spécifique. Il peut enfin s'agir du produit résultant d'une interaction entre l'agent chimique et une molécule ou une cellule de l'organisme. Par exemple, quand il y a formation d'adduits (contraction pour « produits additionnels ».)

Le CIRC a consacré une partie de ses activités de laboratoire à l'identification de biomarqueurs d'exposition – principalement la détection des cancérigènes eux-mêmes dans les fluides corporels ou les cellules sanguines (sous forme libre ou liée à un constituant physiologique) et la détection des dommages à l'ADN qu'ils sont susceptibles d'induire. Les études épidémiologiques ont besoin de mesures fiables et précises pour évaluer l'exposition, et c'est précisément dans ce domaine que les sciences de laboratoire peuvent apporter des progrès considérables (voir « L'exposome »).

Dosage des substances cancérigènes

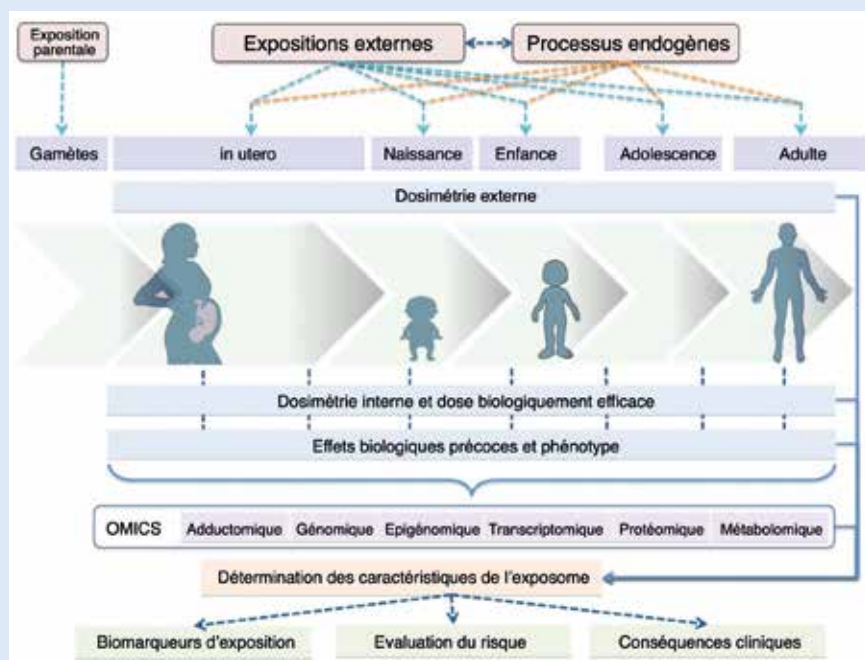
Les études réalisées dans les années 1970, concernant le rôle éventuel de l'ingestion d'aflatoxine dans le risque de cancer du foie en Afrique, reposaient sur le dosage d'aflatoxine dans les échantillons de nourriture (voir le chapitre « Cancérigènes dans l'environnement humain »). Il aurait été bien plus pertinent de mesurer directement la quantité d'aflatoxine réellement absorbée par une personne consommant des aliments contaminés. Il a fallu attendre l'arrivée de nouvelles techniques de dosage pour pouvoir analyser les taux d'aflatoxine dans des fluides corporels, tels que l'urine ou le lait maternel. Mieux encore, des méthodes permettent aujourd'hui de mesurer l'accumulation d'aflatoxine résultant d'une exposition chronique. En effet,



Il existe une étroite corrélation entre les doses d'aflatoxine dans l'assiette de 20 gambiens pendant 8 jours (axe horizontal) et l'excrétion urinaire d'un adduit de l'aflatoxine (axe vertical). Ce résultat valide le biomarqueur comme mesure d'exposition individuelle à ce cancérigène présent dans l'alimentation.

L'EXPOSOME

La notion d'exposome se met en place et se développe sous l'effort commun du CIRC et de chercheurs du monde entier. L'idée, initialement proposée par Christopher Wild, consiste à mesurer les effets sur la santé des expositions environnementales tout au long de la vie. En effet, s'il est aujourd'hui possible (et de moins en moins onéreux) d'étudier le génome entier d'un individu, en revanche, les facteurs non-génétiques susceptibles de participer à la cancérogenèse n'ont été étudiés que très partiellement et mesurés séparément. Cette différence tient à des raisons tant biologiques que techniques : il est possible d'analyser tous les gènes – ceux qui restent inchangés pendant toute la vie – au moyen d'une même méthode (néanmoins complexe), tandis qu'étudier l'exposition à des facteurs environnementaux, très hétérogènes et variables dans le temps, nécessite différentes techniques. Cependant, si l'on considère tous ces facteurs comme un ensemble – l'exposome – il est alors justifié de rechercher des méthodes de mesure commune et de mettre en place une approche mieux organisée, plus systématique pour évaluer ses divers composants (figure ci-dessous).



L'exposome représente l'ensemble des expositions auxquelles un individu est soumis tout au long de sa vie. Il existe deux grandes catégories d'exposition : de source externe et de source interne. Les sources externes englobent différents facteurs environnementaux et de mode de vie (p. ex. agents chimiques, infectieux, alimentation, tabac, alcool et déterminants socioéconomiques). Les sources internes englobent les processus endogènes (p. ex. métabolisme, hormones, inflammation et bactéries intestinales).

Le concept d'exposome vient stimuler les efforts de recherche visant à une meilleure évaluation des expositions. Il génère ainsi de nouvelles hypothèses en matière d'étiologie et de prévention du cancer chez l'homme. Comme l'illustre la figure, chaque personne est soumise à une multitude d'expositions, dès le début de la vie *in utero* par l'intermédiaire de la mère, et tout au long de sa vie (les expositions affectant les spermatozoïdes et les ovules des parents pourraient aussi avoir leur importance). Il existe deux grandes catégories d'exposition : de source externe et de source interne (endogène). Les sources externes englobent différents facteurs environnementaux et de mode de vie, tels que les agents chimiques, physiques ou infectieux, l'alimentation, le tabac, l'alcool et les déterminants sociaux de la maladie. Les sources internes englobent les processus tels que le métabolisme, les hormones, l'inflammation et les bactéries intestinales. Les empreintes mesurables de toutes ces expositions caractérisent l'exposome. En pratique, elles peuvent servir à identifier, puis supprimer l'exposition à un agent cancérogène, à évaluer l'ordre de grandeur du risque associé à cette exposition, ou bien encore à établir un diagnostic clinique précoce de cancer.

les aflatoxines se lient à l'ADN et aux protéines comme l'albumine, pour former des adduits. Les taux d'adduits aflatoxine-albumine dans les échantillons de sang servent ainsi de biomarqueurs pour évaluer l'exposition chronique, tandis que les taux d'adduits aflatoxine-ADN dans l'urine constituent une mesure de l'exposition à court terme. Le dosage des adduits est devenu l'un des outils des programmes de santé publique consacrés à la détection et à l'élimination de ce contaminant alimentaire.

Les techniques de dosage des biomarqueurs d'exposition se sont rapidement développées dans les années 1980, comme l'illustre une publication du CIRC de 1988 à laquelle ses laboratoires ont beaucoup contribué : *Methods for Detecting DNA Damaging Agents in Humans: Applications in Cancer Epidemiology and Prevention*. Il était désormais possible de doser de façon fiable chez l'homme des cancérogènes potentiels provenant de différentes sources : alimentation, pollution atmosphérique (en plein air ou sur le lieu de travail), traitements thérapeutiques, boissons alcoolisées et autres. Conséquence du vif intérêt porté à ce domaine, le CIRC a publié entre 1978 et 1993 une série de 12 volumes techniques, *Environmental Carcinogens: Methods of Analysis and Exposure Measurement*, qui donnent une description détaillée des méthodes validées pour l'analyse de substances chimiques et de mélanges complexes, allant des nitrosamines volatiles à l'air ambiant (voir « Normes et sécurité »).

Domages à l'ADN

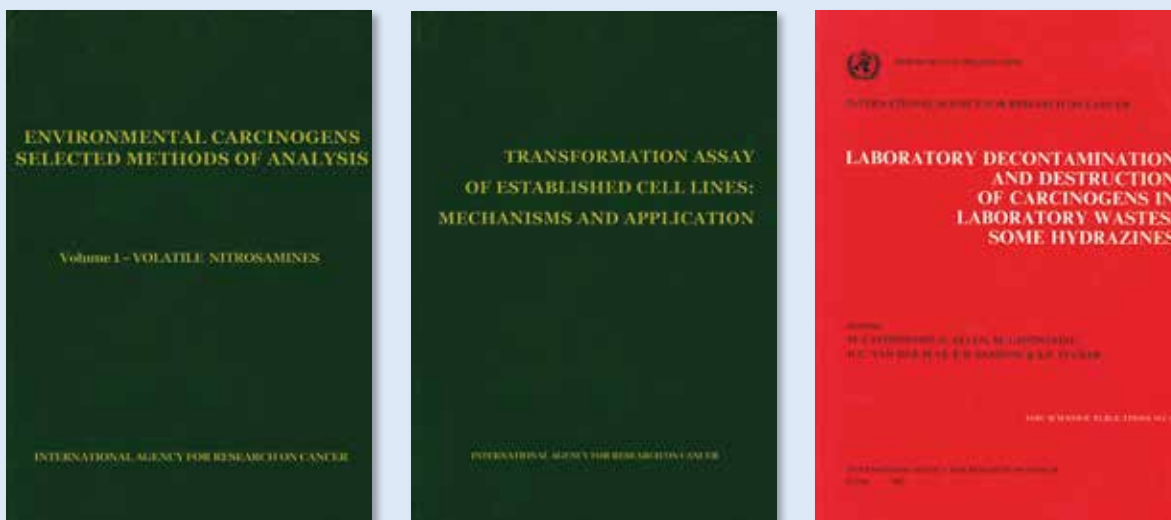
La liaison d'une molécule cancérogène à l'ADN n'est peut-être que la première étape conduisant aux dommages. Les modifications structurales délétères qui en résultent persisteront si certains mécanismes de défense sont dépassés. Les conséquences peuvent aller d'une simple substitution nucléotidique sur une des paires de bases de l'ADN à un important réarrangement chromosomique. On identifie en permanence des mutations génétiques impliquées dans le développement de cancers.



NORMES ET SECURITE

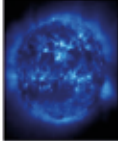
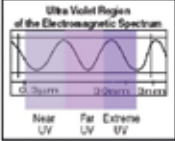
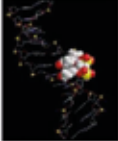

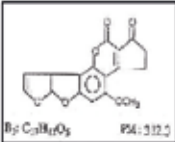
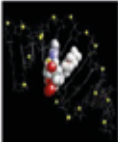

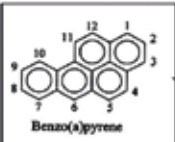
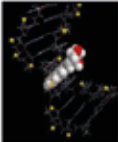

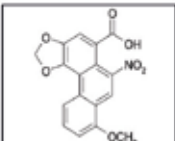
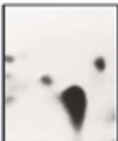
L'expertise du CIRC en matière de techniques de laboratoire et de mécanismes de cancérogenèse a généré de précieuses connaissances mises à disposition de tous les intervenants dans le domaine du cancer. Le CIRC a ainsi participé activement à la préparation de rapports sur des méthodes standardisées de dosage des cancérogènes ou des biomarqueurs associés. Par exemple, la série de publications sur les composés N-nitrosés, mentionnée dans ce chapitre, a débuté par la présentation des techniques analytiques qui permettent de doser ces cancérogènes reconnus dans différents types d'échantillons. Cette approche a été étendue à d'autres cancérogènes comme le chlorure de vinyle.

Le CIRC a également aidé les laboratoires à améliorer la précision et l'exactitude de leurs techniques analytiques. Le programme de vérification du dosage des mycotoxines en est un exemple. Des échantillons de nourriture contenant des concentrations connues en mycotoxines ont été envoyés à des laboratoires du monde entier pour y être analysés. Les chercheurs ont ensuite pu comparer leurs résultats avec ceux des autres centres. Sur le même principe, le CIRC a fourni des échantillons standard d'ADN à différents laboratoires pour vérifier la reproductibilité de la technique de marquage au ³²P pour mesurer les dommages à l'ADN.



Outre leur participation à la validation des analyses chimiques, les laboratoires du CIRC ont produit des évaluations sur les essais de transformation cellulaire pour les tests de cancérogénicité à court terme. Ils ont aussi produit des articles sur la pathologie tumorale chez les animaux de laboratoire. Le plus souvent, ces travaux sont parus dans la série des Publications scientifiques du CIRC issues d'ateliers de travail internationaux rassemblant les meilleurs experts.

L'expansion des recherches sur le cancer s'est accompagnée d'une prise de conscience des risques d'exposition pour les chercheurs et autres personnels manipulant des cancérogènes chimiques. Pour y pallier, le CIRC a produit la série *Laboratory Decontamination and Destruction of Carcinogens in Laboratory Wastes* qui donne des instructions claires sur la décontamination et l'élimination sans danger des déchets cancérogènes. Cette série de manuels couvre différents cancérogènes, notamment les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les aflatoxines, les hydrazines, les amines aromatiques et les éthers halogénés.

	Source	Mutagène	Domage	Mutations <i>TP53</i>
Rayonnements UV				CC à TT Divers codons Cancers cutanés : 15% Autres cancers : < 1%
Aflatoxines				G à T Codon 249 Cancer du foie : >30% Autres cancers : < 1%
Fumée de tabac				G à T Codons 157, 158, 248, 273 Cancer du poumon : 30% Autres cancers : < 10%
Acides aristolochiques				A à T Codon 131 Cancer urothélial

Quatre exemples de profils de mutations et « d'empreintes d'exposition ». Les sources présentées dans la première colonne (rayonnements ultraviolets, noix contaminées par l'aflatoxine, fumée de tabac et produits d'herboristerie à base d'acides aristolochiques) contiennent les cancérogènes précisés dans la deuxième colonne, susceptibles de générer un adduit spécifique (troisième colonne) et un profil particulier de mutation *TP53* (quatrième colonne).



Ruggero Montesano, ici dans son laboratoire, est entré au CIRC en 1970. Pendant trente ans, il a développé le domaine des mécanismes de la cancérogenèse dans plusieurs secteurs de recherche spécifiques. Il s'est toujours attaché à relier les études mécanistiques aux études épidémiologiques sur de grandes populations.

TP53 est un gène suppresseur de tumeur qui agit par le biais d'une protéine (p53) comme un « portier » protégeant l'intégrité des cellules contre de nombreux processus d'activation tumorale. Les mutations qui inactivent *TP53* constituent une étape importante sur la voie de la cancérogenèse. Elles sont présentes dans tous les types de cancer, avec des fréquences de 5% à 90%. Dans certains cas, ces mutations sont éparpillées sur toute la séquence d'ADN, dans d'autres, elles se concentrent sur quelques points chauds.

Les chercheurs du CIRC ont été parmi les premiers à étudier ces profils de mutation *TP53*, conscients de leur valeur potentielle en tant qu'empreintes d'une exposition antérieure à des cancérogènes environnementaux. Selon Ruggero Montesano, il était crucial d'établir la connexion entre la recherche expérimentale et la recherche sur le terrain, au niveau de la population : « Il y avait beaucoup à faire dans ce laboratoire tout juste créé, qui partait de zéro, pour développer une méthode de détection des mutations suffisamment simple pour être appliquée à des milliers de personnes. [...] Nous ne cherchions pas à découvrir le « remède contre le cancer », mais à comprendre l'histoire naturelle de ces différentes formes à travers les mutations provoquées par des facteurs environnementaux particuliers, susceptibles d'être évités, comme l'aflatoxine pour le cancer du foie. » L'application par la suite de cette méthode à l'analyse des cas d'hépatocarcinome, avec le dosage plasmatique d'une mutation au codon 249 de *TP53* associée à l'aflatoxine, a apporté une preuve de principe en faveur de la détection précoce du cancer au moyen

de tests moléculaires non invasifs. Le CIRC dispose d'une base de données établie par Monica Hollstein qui documente toutes les mutations *TP53* parues dans la littérature scientifique (p53.iarc.fr). Cette base référence en effet plus de 30 000 mutations observées dans des cancers, accompagnées de nombreux renseignements sur les caractéristiques tumorales spécifiques à chacune.

Empreintes des expositions dans les cellules cancéreuses

Les profils de mutation *TP53* ne sont qu'un exemple de la traçabilité des expositions environnementales dans les cellules tumorales par l'examen de profils complexes de modifications génétiques. Les chercheurs du CIRC ont récemment étudié les biopsies de tumeurs rénales de patients originaires de quatre pays : Fédération de Russie, République tchèque, Roumanie et Royaume-Uni. L'analyse pangénomique (génomome entier) montre une nette différence de fréquence d'un type particulier de mutation entre les pays. L'observation d'une fréquence très élevée dans les échantillons de Roumanie laisse penser qu'une exposition environnementale spécifique pourrait être à l'origine des cancers du rein dans ce pays. L'acide aristolochique est un bon candidat. En effet, il s'agit d'un cancérigène reconnu qui fait partie de la composition de certains médicaments à base de plantes et de préparations amaigrissantes. Par ailleurs, il provoque une néphropathie répandue dans certaines régions des Balkans et il induit expérimentalement les types de mutations observées dans les tumeurs rénales des patients roumains.

L'analyse des différents types d'empreintes d'exposition représentent un volet d'activités important de la biologie moléculaire (voir « Epidémiologie moléculaire »).



Profils de mutation dans des biopsies de carcinome rénal à cellules claires prélevées chez des patients de quatre nationalités différentes. Sur les graphiques, les barres indiquent le nombre de mutations A:T > T:A par échantillon, sur un total de 20 000. Il s'agit d'une mutation par transversion : remplacement de la paire de bases adénine–thymine (A:T) par la paire thymine–adénine (T:A). Chez les patients roumains, on observe une fréquence plus élevée de transversions A:T > T:A, cohérente avec une exposition à l'acide aristolochique.

EPIDEMIOLOGIE MOLECULAIRE

En épidémiologie, une part importante de l'information est souvent recueillie à partir de questionnaires. C'est le cas, par exemple, des données relatives au sexe, à l'âge, au niveau d'éducation, à l'alimentation et au tabagisme. Il existe également une longue tradition de mesures biologiques directes sur le corps humain, surtout à partir de la seconde moitié du 19^{ème} siècle, lorsqu'on a pu isoler des bactéries pathogènes des organismes humains et animaux, et identifier ensuite des marqueurs immunologiques de l'exposition à ces microorganismes. On utilise également depuis des décennies les dosages sanguins du cholestérol et des acides gras en épidémiologie cardiovasculaire. Mais l'arrivée de la biologie moléculaire a considérablement augmenté le champ d'exploitation des données biologiques – allant des empreintes d'exposition jusqu'aux gènes et à leurs produits. En conséquence, il a fallu développer de nouvelles méthodes statistiques et des outils bioinformatiques pour organiser et interpréter les énormes quantités de données générées lors des études épidémiologiques sur le cancer comme sur d'autres maladies.

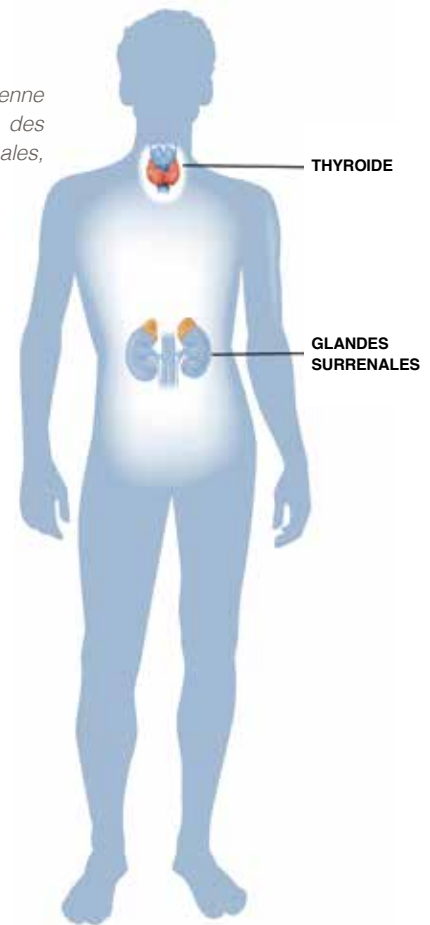
La publication du CIRC de 2011, *Molecular Epidemiology: Principles and Practices*, est une extension du travail commencé il y a 25 ans, en 1986, avec le cours du CIRC de « Biologie moléculaire pour les épidémiologistes » qui sera suivi de plusieurs cours d'épidémiologie moléculaire (voir le chapitre « Enseignement et formation à la recherche sur le cancer »). Dans cet ouvrage, sous forme de guide méthodologique, plus de 60 chercheurs du CIRC et d'instituts du monde entier présentent une étude approfondie du statut de l'épidémiologie moléculaire – un terme général qui englobe les études épidémiologiques basées sur la mesure de toutes sortes de molécules biologiques, depuis les ions, comme le sodium ou le potassium, jusqu'aux structures plus importantes comme l'ADN ou les protéines. L'épidémiologie moléculaire est le principal instrument de la recherche médicale translationnelle d'aujourd'hui, axée sur la conversion des résultats de la recherche fondamentale en outils dédiés à la pratique clinique et la santé publique.



GENES ET CANCER

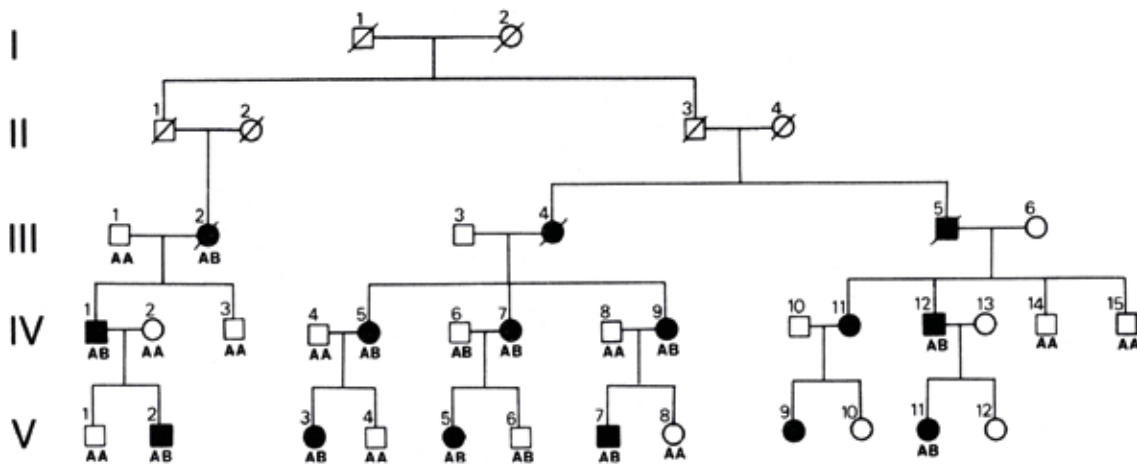
Le cancer est une maladie génétique au sens où ce sont des modifications génétiques qui sont à l'origine des processus de transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse, capable de se multiplier jusqu'au stade clinique de cancer. Cependant, certains gènes peuvent aussi prédisposer au cancer, quand des variants particuliers apparaissent dans les cellules germinales parentales (spermatozoïdes et ovules). Par exemple, une mutation héréditaire rare de *TP53*, transmise des parents à la descendance sous un mode dominant, peut conférer un risque très élevé de cancer en un ou plusieurs sites (seins, tissus mous et os, cerveau et moelle osseuse).

Les personnes atteintes de néoplasie endocrinienne multiple de type 2A (NEM 2A) développent des cancers de la thyroïde et des glandes surrénales, organes producteurs d'hormones.



Dès que les techniques ont permis de détecter directement des variants génétiques héréditaires, le CIRC a entrepris des études sur les gènes de prédisposition au cancer. Il s'est intéressé en priorité aux cancers qui surviennent fréquemment dans certaines familles. L'objectif était double : mieux comprendre les bases biologiques de la prédisposition et identifier les personnes à risque dans ces familles pour pouvoir mettre en place un conseil génétique. L'une des premières études portait sur la néoplasie endocrinienne multiple de type 2A (NEM 2A), maladie héréditaire qui affecte 1 personne sur 25 000, chez laquelle se développent des cancers de la thyroïde et des glandes surrénales.

Pour détecter et exciser très tôt les tumeurs associées à la NEM 2A, il est important de dépister régulièrement les modifications néoplasiques dans l'entourage familial des patients porteurs du variant génétique responsable. A la fin des années 1980, une étude collaborative du CIRC, conduite en France, a identifié trois marqueurs ADN permettant d'identifier dès le plus jeune âge les porteurs d'un variant génétique conférant un risque élevé de NEM 2A. Aux Etats-Unis, une approche similaire appliquée à cinq grandes familles présentant une prédisposition héréditaire au cancer du sein et des ovaires a permis d'identifier le site du variant génétique responsable sur une région du chromosome 17.



Exemple de famille multigénérationnelle dont les membres sont affectés par la NEM 2A. Les cercles désignent les femmes et les carrés désignent les hommes ; les symboles pleins indiquent les individus affectés et les barres obliques indiquent ceux qui sont décédés. Les lettres désignent la combinaison des variants génétiques chez une personne ayant fait l'objet d'une analyse pour un marqueur ADN en vue d'un conseil génétique. Par exemple, le sujet V-1 est un garçon de 15 ans qui n'est pas (encore) affecté par la maladie. D'après le test ADN, la mutation responsable de NEM 2A est associée au variant B chez le père. Contrairement au sujet V-2 qui a hérité du variant B, le sujet V-1 est uniquement porteur des variants A, et par conséquent, on peut raisonnablement penser qu'il ne développera jamais la maladie.

Les analyses ADN effectuées chez des familles présentant une fréquence anormalement élevée de cancers, notamment de cancer du sein, se sont vite multipliées. Si bien qu'en novembre 1989, le CIRC a organisé un atelier de travail international sur les Etudes de liaison génétique pour le cancer héréditaire du sein, afin de procéder à une revue critique des aspects méthodologiques de ces études et d'examiner en détail la validité des résultats déjà obtenus. Pour accélérer l'identification des gènes responsables de ce cancer héréditaire, un réseau fut lancé qui analyserait et synthétiserait les données communiquées par les chercheurs participants avant de les leur redistribuer. Gilbert Lenoir et Bruce Ponder de Cambridge (Royaume-Uni), encouragèrent cette initiative. Lenoir fit remarquer que le CIRC occupait une position idéale pour s'engager dans ce domaine tout nouveau de l'épidémiologie génétique, car il possédait l'expérience indispensable en matière d'organisation de vastes collaborations internationales pour rassembler un nombre suffisant de familles du monde entier, affectées par des cancers héréditaires rares. De façon plus générale, selon lui, la réputation du CIRC constituait « une carte de visite qui ouvrait des portes et rendait tout possible, en raison de ses liens avec l'OMS. Ainsi, pour établir une nouvelle collaboration, il suffisait d'envoyer une lettre portant le logo OMS/CIRC/Lyon et vous étiez certain d'obtenir une réponse, ce qui n'aurait peut-être pas été le cas si le courrier avait émané d'un autre institut. »



Au CIRC, Gilbert Lenoir (à gauche) a conjugué ses travaux en cancérogenèse virale avec le lancement et le développement du programme de génétique des cancers. Après avoir été titulaire d'une chaire de professeur en génétique médicale à l'Université de Lyon, il a pris la direction de la recherche à l'Institut Gustave Roussy à Paris. On le voit ici en compagnie d'Harald zur Hausen, lauréat du Prix Nobel, à l'occasion de la remise des Médailles d'honneur du CIRC 2009 à H. zur Hausen et Nubia Muñoz, pour leur découverte du rôle étiologique des virus du papillome humain dans la survenue du cancer du col de l'utérus.

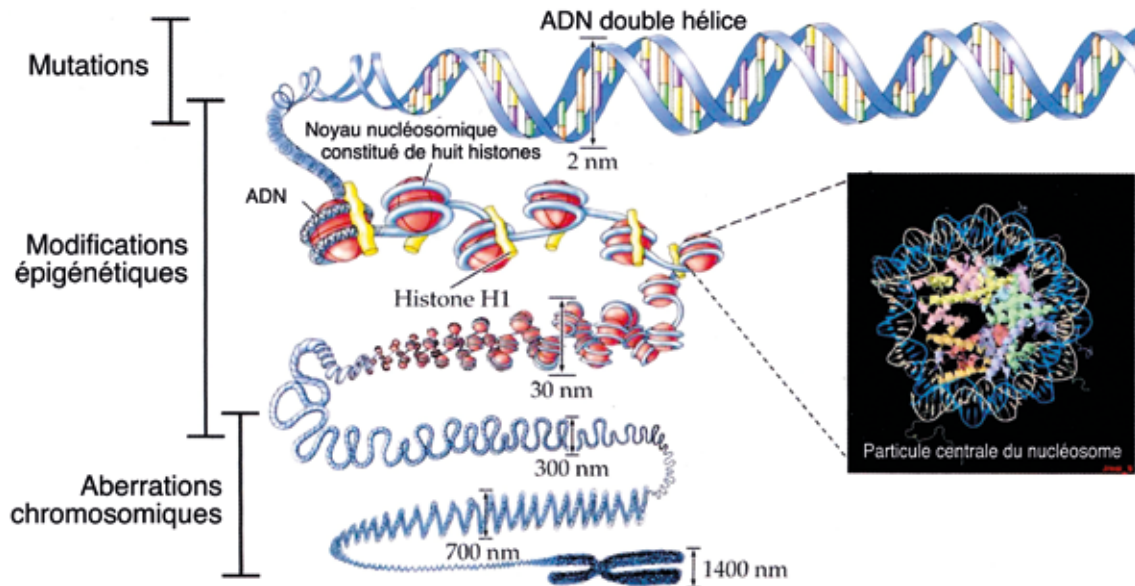
Son statut au sein de l'OMS, ses capacités techniques et sa très grande expérience ont permis au CIRC de renforcer son rôle en épidémiologie génétique au plan international. Les recherches dans ce domaine ont changé d'orientation : on est passé de l'étude de rares variants génétiques conférant un risque très élevé de cancer – comme c'est le cas pour les gènes peu fréquents *BRCA1* et *BRCA2* responsables d'un petit pourcentage des cancers du sein – à l'étude de variants génétiques courants qui contribuent chacun potentiellement à une légère augmentation du risque. De récentes études d'association pangénomique (GWAS pour *genome-wide association studies*) coordonnées par le CIRC ont identifié plusieurs variants génétiques potentiellement responsables de cancers du rein, des voies respiratoires supérieures, de l'appareil digestif et du poumon. Les résultats combinés de cinq études séparées (notamment, l'Etude prospective européenne sur le cancer et la nutrition [EPIC] et l'étude du CIRC sur le cancer du poumon en Europe centrale), rassemblant plus de 4000 cas de cancer du poumon et 7000 témoins, ont montré l'existence d'un variant génétique situé sur le bras long du chromosome 15, associé à un risque accru de cancer du poumon.

EPIGENETIQUE

L'épigénétique est un nouveau domaine de recherche en plein essor, particulièrement important en biologie du cancer. L'épigénétique englobe l'analyse de l'ensemble des modifications de l'expression génétique transmises d'une génération de cellules à l'autre, mais ne concerne pas les modifications dans la séquence d'ADN elle-même (mutations). Son émergence a remis en cause le dogme affirmant que les caractères codés dans la séquence d'ADN sont les seuls caractères héréditaires. Elle a également ouvert un vaste champ de recherches sur les modifications épigénétiques héréditaires, induites par des expositions environnementales, donnant ainsi de nouvelles pistes pour étudier les mécanismes de cancérogenèse mis en jeu lors de ces expositions.

Comme pour les mutations, les laboratoires du CIRC ont développé des méthodes de détection des altérations épigénétiques dans de très petites quantités d'ADN tumoral circulant dans le sang. Il est ainsi devenu possible d'appliquer ces techniques sophistiquées aux échantillons biologiques collectés et conservés dans le cadre d'études épidémiologiques. Dans le cadre de l'Etude prospective européenne sur l'alimentation et le cancer, les premiers résultats indiquent que des régimes alimentaires différents peuvent entraîner des modifications épigénétiques, impliquées dans le développement du cancer du sein.

“ Dans le même bâtiment se côtoyaient des épidémiologistes et des spécialistes des mécanismes biologiques. J'ai apprécié ce dialogue interdisciplinaire. Il m'a énormément appris et je crois que c'est ce qui m'a le plus motivé durant mes années au CIRC. Je garde le souvenir de cette merveilleuse cafétéria et du coin café, au dernier étage ; je pense que c'est là que se nouaient les véritables collaborations. – Julian Little, ancien chercheur du CIRC



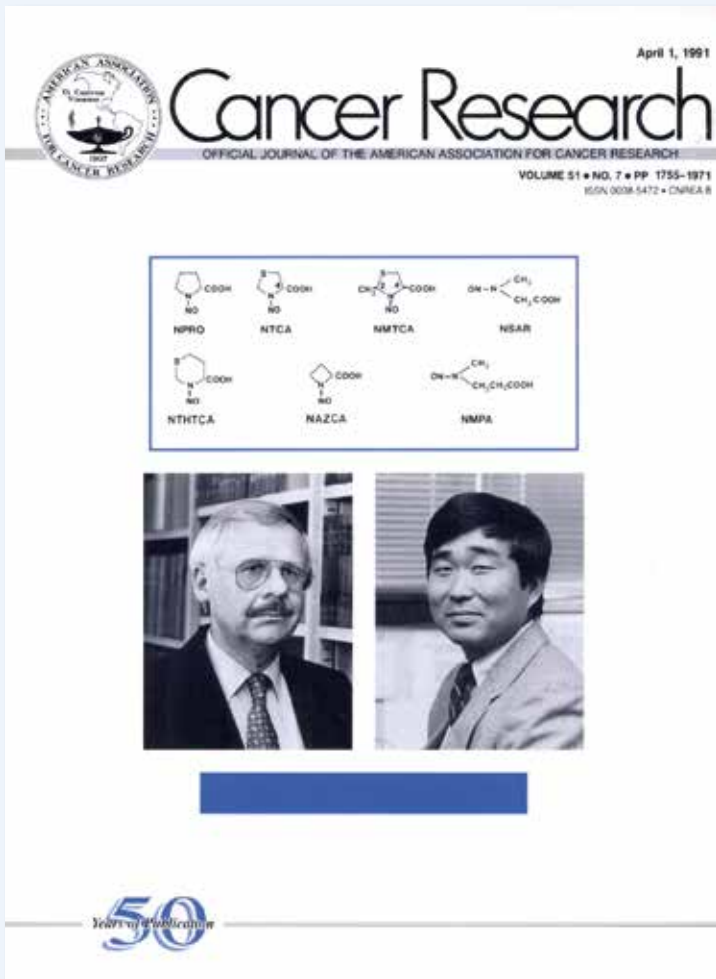
L'hélice double brin d'ADN, susceptible d'être modifiée par des mutations, se replie sur elle-même pour former des nucléosomes qui sont la cible de modifications épigénétiques. La chaîne de nucléosome se replie sur elle-même à son tour pour former des structures chromosomiques encore plus grosses, susceptibles d'être endommagées par des aberrations importantes. Les tailles sont indiquées en nanomètres (nm), milliardièmes de mètre.

MECANISMES BIOLOGIQUES

Pour ce qui concerne les mécanismes de cancérogenèse, la recherche s'est souvent attachée à interpréter les observations épidémiologiques en termes de physiologie et de pathologie sous-jacentes. On a ainsi appliqué à de nombreux agents cette approche qui consiste à étudier la plausibilité biologique d'une association épidémiologique, comme l'illustre l'une des premières Publications scientifiques du CIRC, *Biological Effects of Asbestos*. Son co-éditeur, Pavel Bogovski, avait en effet engagé le Centre dans l'étude de la relation entre les propriétés physiques et chimiques des différents types de fibres d'amiante et leur cancérogénicité. De manière plus générale, le CIRC a développé des tests de mutagenèse bactérienne permettant de détecter des cancérogènes chimiques. Ces travaux ont débouché sur la mise en œuvre de programmes d'identification des cancérogènes dans l'environnement (voir le chapitre « Cancérogènes dans l'environnement humain »).

Pendant de nombreuses années, le CIRC a mis l'accent sur les composés *N*-nitrosés. On sait, depuis 1950, qu'il s'agit de puissants cancérogènes dans de nombreuses espèces d'animaux de laboratoire. Cependant, beaucoup de questions restaient encore sans réponse concernant leur détection, leur répartition, leurs sources dans l'environnement humain et leur rôle réel dans la cancérogenèse chez l'homme. L'étude de ces composés était passionnante, en raison notamment de la grande diversité d'organes affectés par les différents membres de cette famille de produits chimiques lors des tests de cancérogénicité chez les rongeurs. Pour suivre les progrès dans ce domaine, le CIRC va organiser une conférence internationale en 1969, dont il publiera les comptes rendus dans sa série des Publications scientifiques. Les deux décennies suivantes verront la parution de 10 volumes supplémentaires sur les composés *N*-nitrosés (un tous les deux ans).

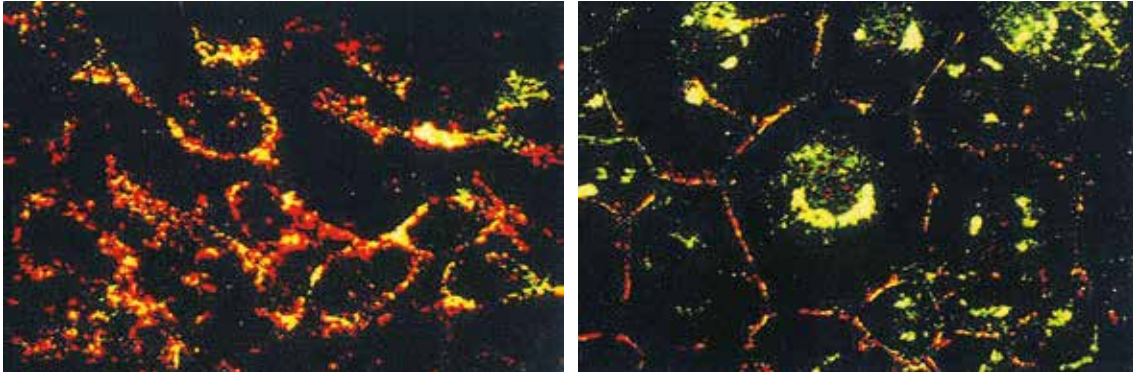
Dans le même temps, les laboratoires du CIRC vont se pencher sur la question de leur formation endogène : les composés *N*-nitrosés ne sont pas seulement détectés à l'état préformé dans l'environnement (souvent en très petites quantités, par exemple dans certains aliments, la fumée de tabac ou la pollution atmosphérique),



Les portraits d'Helmut Bartsch et d'Hiroshi Ohshima ont fait la couverture du numéro d'avril 1991 de la revue *Cancer Research* mettant en lumière leurs travaux sur le développement d'une méthode non invasive, simple et sensible pour estimer la nitrosation endogène chez l'homme. Bartsch (à gauche) a dirigé des recherches au CIRC depuis le début des années 1970 jusqu'au début des années 1990. Il a ensuite pris la tête du Département de toxicologie et des facteurs de risque du cancer au Centre allemand de Recherche sur le Cancer, à Heidelberg. Ohshima (à droite), diplômé de la Tokyo University of Fisheries, est entré au CIRC en 1979. Il est parti en 2006 à la Graduate School of Nutritional and Environmental Sciences, Université de Shizuoka, au Japon.

ils sont aussi formés dans le corps à partir des nitrates et des nitrites largement présents dans l'eau de boisson. En 1981, Helmut Bartsch et Hiroshi Ohshima présentèrent un test simple, fiable et non-invasif dans lequel l'acide amine proline, donné oralement, piègeait les agents nitrosants, entraînant la formation de *N*-nitrosoproline, dont la concentration pouvait être dosée dans l'urine. Ce test a permis d'étudier la capacité de l'organisme à produire des composés *N*-nitrosés endogènes, susceptibles de représenter plus de la moitié de l'exposition totale d'une personne à ces substances. Il a été appliqué lors d'études épidémiologiques visant notamment à évaluer la nitrosation endogène dans 69 provinces chinoises par rapport aux taux de mortalité par cancer de l'œsophage. Cette meilleure compréhension des mécanismes chimiques sous-jacents a également permis de démontrer l'effet inhibiteur de l'ingestion de vitamine C sur la formation endogène de composés *N*-nitrosés.

Au milieu des années 1980, les chercheurs du CIRC ont été parmi les premiers à montrer que les adduits à l'ADN, induits expérimentalement chez l'animal de laboratoire par les composés *N*-nitrosés, pouvaient également être détectés dans des tissus humains. Ces résultats provenaient d'études sur le cancer de l'œsophage dans la Province chinoise de Linxian. Par ailleurs, les composés *N*-nitrosés semblent être impliqués dans la survenue du cancer de l'estomac, conjointement avec l'infection par la bactérie *Helicobacter pylori*, principal facteur étiologique. Ces résultats proviennent d'anciens travaux de laboratoire du CIRC et de récentes analyses effectuées par l'équipe d'EPIC (voir le chapitre « Nutrition, métabolisme et cancer »). La formation exogène de composés *N*-nitrosés dans l'alimentation, à partir des nitrates et des nitrites contenus



La communication intercellulaire est assurée par les jonctions communicantes (« gap junctions » également appelées jonctions lacunaires), constituées par l'assemblage de molécules appelées connexines. A l'examen microscopique, on distingue deux types de connexines qui apparaissent sous forme de petites molécules fluorescentes vertes et rouges (photo de gauche) dans des cellules en culture. Quand on passe les cellules d'un milieu de culture faible en calcium à un milieu riche en calcium, les connexines migrent vers les membranes cellulaires (photo de droite), altérant la communication intercellulaire.

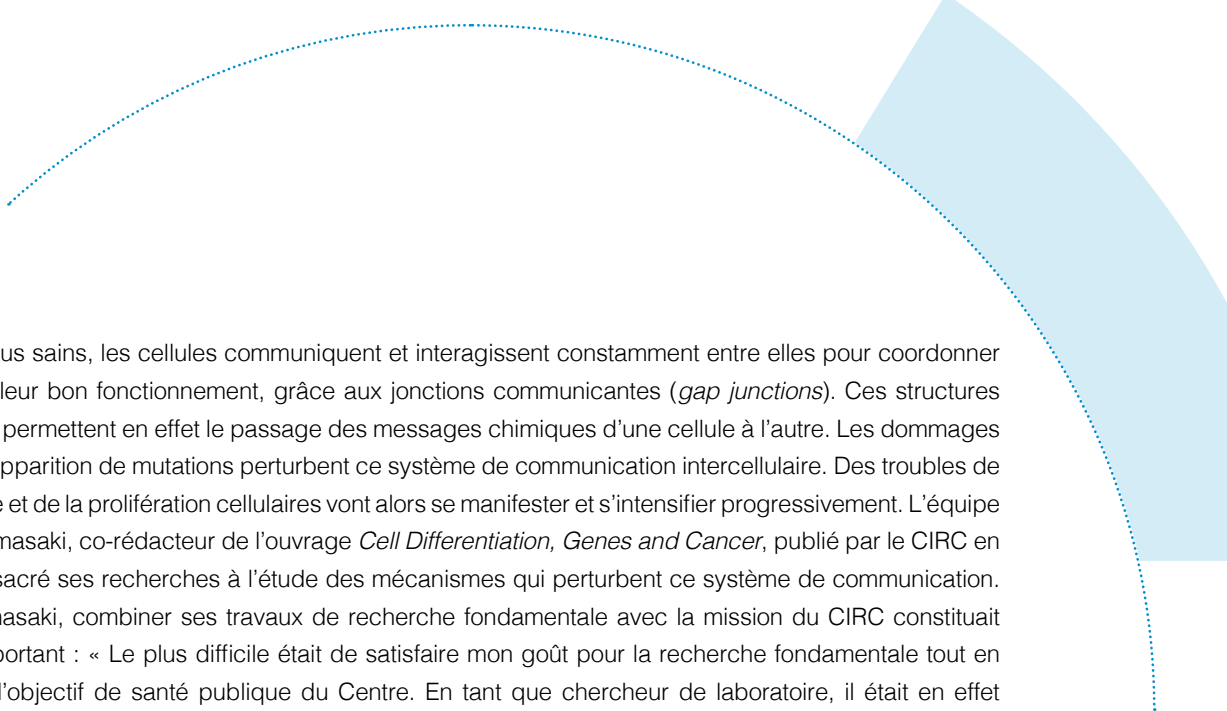
dans les viandes rouges et produits dérivés, pourrait être liée au développement du cancer colorectal, tandis que la formation endogène de composés *N*-nitrosés par des agents infectieux chez l'homme pourrait jouer un rôle dans le développement des cancers de la vessie et de la vésicule biliaire.

La liaison de composés *N*-nitrosés à l'ADN forme des adduits qui, s'ils ne sont pas réparés, induisent des mutations jouant un rôle majeur dans la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse.



Les mécanismes de réparation de l'ADN sont des mécanismes de défense qui identifient et réparent les altérations de l'ADN pour préserver l'intégrité du code génétique. Le CIRC a consacré de nombreuses recherches à ces processus de réparation. Des essais chez l'animal de laboratoire ont ainsi montré que l'excision des bases modifiées de l'ADN s'intensifiait lors de l'administration chronique (plutôt que de courte durée) de composés *N*-nitrosés, indiquant une réponse stratégique défensive de l'organisme à l'agent cancérogène. Cette réponse défensive a également fait l'objet d'études chez des patients présentant une affection héréditaire, comme l'ataxie télangiectasie, chez lesquels les processus de réparation de l'ADN sont génétiquement altérés, ce qui explique la prédisposition au cancer chez ces personnes.

Pendant près de 20 ans, Hiroshi Yamasaki a dirigé le programme de recherche du CIRC sur les mécanismes de communication intercellulaire, assurant le bon fonctionnement des cellules entre elles dans les tissus sains, et la façon dont ils peuvent être perturbés par des agents cancérogènes.



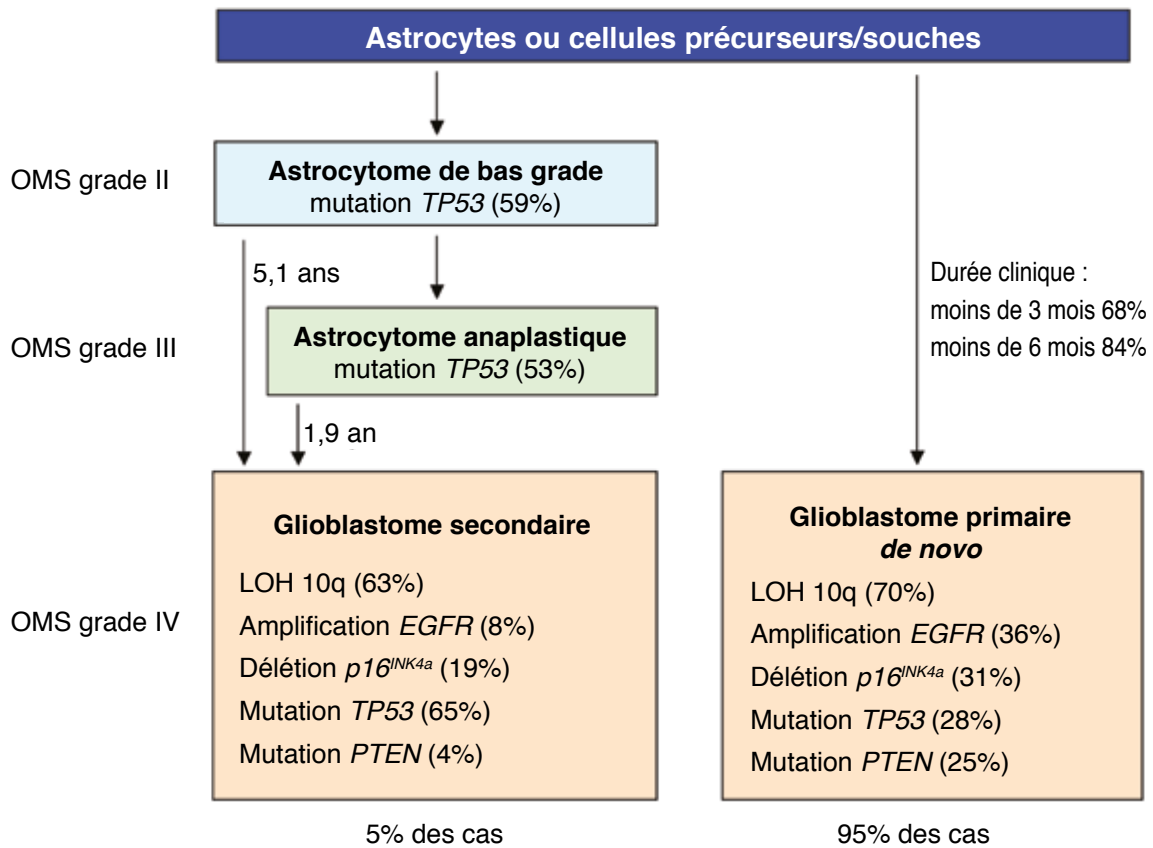
Dans les tissus sains, les cellules communiquent et interagissent constamment entre elles pour coordonner et maintenir leur bon fonctionnement, grâce aux jonctions communicantes (*gap junctions*). Ces structures spécialisées permettent en effet le passage des messages chimiques d'une cellule à l'autre. Les dommages à l'ADN et l'apparition de mutations perturbent ce système de communication intercellulaire. Des troubles de la croissance et de la prolifération cellulaires vont alors se manifester et s'intensifier progressivement. L'équipe d'Hiroshi Yamasaki, co-rédacteur de l'ouvrage *Cell Differentiation, Genes and Cancer*, publié par le CIRC en 1988, a consacré ses recherches à l'étude des mécanismes qui perturbent ce système de communication. Pour H. Yamasaki, combiner ses travaux de recherche fondamentale avec la mission du CIRC constituait un enjeu important : « Le plus difficile était de satisfaire mon goût pour la recherche fondamentale tout en remplissant l'objectif de santé publique du Centre. En tant que chercheur de laboratoire, il était en effet important pour moi de poursuivre une recherche de pointe. Dans le même temps, il me fallait garder à l'esprit la mission du CIRC : prévenir la survenue du cancer. Il n'était pas facile de trouver un juste équilibre entre ces deux aspects. Mais j'y suis parvenu. D'abord, en obtenant davantage de financements compétitifs pour mes travaux de laboratoire. Ensuite, en mettant les résultats de mes recherches fondamentales au service du Programme des Monographies et de l'épidémiologie moléculaire du cancer. »

Les hormones peuvent également influencer sur la prolifération cellulaire dans plusieurs tissus. Une série d'études réalisées sur les échantillons biologiques de la cohorte EPIC (voir le chapitre « Nutrition, métabolisme et cancer ») s'est donc penchée sur leur rôle dans la cancérogenèse. La plupart des analyses ont été effectuées par les laboratoires du CIRC qui ont adapté les tests pour répondre aux exigences des études épidémiologiques à grande échelle. Ces études se sont intéressées principalement aux cancers de la prostate, de la thyroïde, du côlon-rectum, des ovaires et du sein. Les résultats ont permis de clarifier le tableau beaucoup trop confus qui ressortait des précédentes études, en montrant que des taux élevés d'androgènes et d'œstrogènes, mais pas de progestérone, augmentaient le risque de cancer du sein. D'après une autre étude, des taux élevés de facteur de croissance analogue à l'insuline de type I qui régule la prolifération cellulaire pourraient augmenter le risque de cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs chez les femmes postménopausées, mais pas le risque de cancer du sein à récepteurs hormonaux négatifs. Comme l'illustrent ces exemples, la recherche en laboratoire sur les facteurs métaboliques et hormonaux permet d'identifier des voies particulières impliquées dans la cancérogenèse, susceptibles d'être régulées par des moyens pharmacologiques (chimioprévention).

PREDICTEURS DE LA MALADIE

On peut étudier la plupart des processus biologiques liés au cancer selon deux approches. L'approche « en amont » s'intéresse aux preuves directes ou indirectes des causes de cancer, qu'elles soient génétiques ou environnementales. L'approche « en aval » consiste à identifier des indicateurs prédictifs soit de la probabilité de développer un cancer, soit de l'évolution et de l'issue d'un cancer existant. Si la plupart des travaux de laboratoire du CIRC sont guidés par l'approche « en amont » dans le but d'éviter les causes pour prévenir la maladie, l'approche « en aval » est elle aussi suivie.

La plupart des recherches en pathologie moléculaire menées par Paul Kleihues et Hiroko Ohgaki visent en effet à améliorer la définition et la classification des tumeurs cérébrales sur le plan biologique et – plus



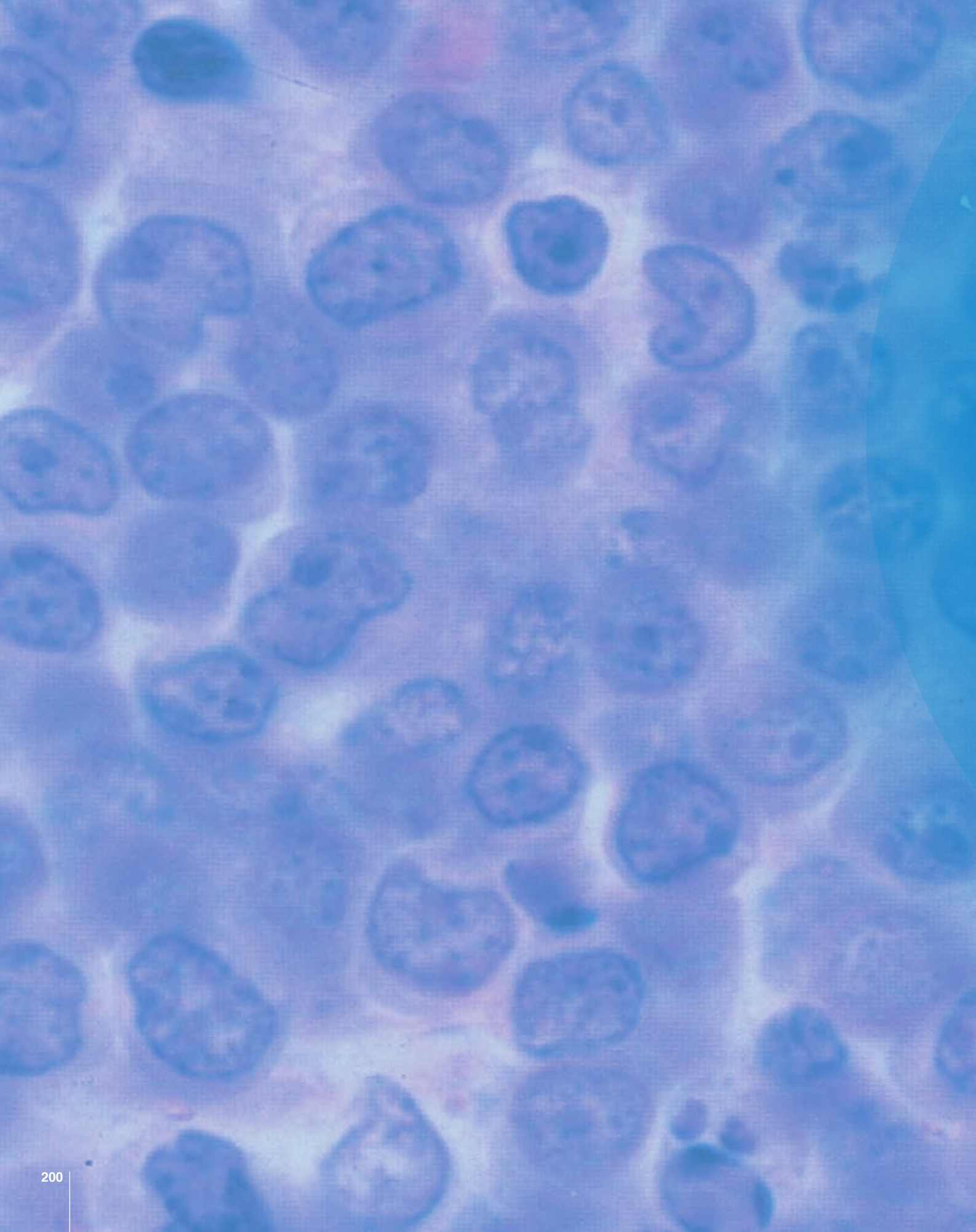
Ce schéma indique de quelle façon les progéniteurs des cellules gliales – cellules non neuronales qui protègent les neurones du cerveau – donnent naissance à différents sous-types de glioblastomes suite à différentes séquences d'altérations génétiques. La survie aux glioblastomes primaires est courte, de l'ordre de 3 à 6 mois. Pour les glioblastomes secondaires, elle tend à être de l'ordre de quelques années.

important – en fonction de l'état clinique des patients. La figure montre de quelle façon des profils complexes de marqueurs moléculaires permettent de différencier les glioblastomes – tumeurs cérébrales les plus fréquentes et les plus agressives chez l'homme – en sous-types très différents du point de vue de la durée de vie des patients, allant de quelques mois à plusieurs années.

Les micro-ARN sont une autre piste d'étude importante. Il s'agit de petites molécules d'ARN impliquées dans la régulation de la synthèse protéique. Une étude récente du CIRC montre qu'ils sont sécrétés dans le sang par les cellules pulmonaires tumorales. Ces molécules pourraient donc constituer un outil de diagnostic très précoce du cancer.

En ce qui concerne l'étude des prédictors de la maladie, les échantillons biologiques de l'étude EPIC représentent une fois de plus une ressource parfaitement adaptée. Des résultats récemment publiés indiquent des taux pré-diagnostic d'immunoglobuline E nettement plus faibles chez les sujets qui ont développé par la suite une leucémie lymphocytaire aigüe.

Ces études plus récentes, exploitant une nouvelle génération de biomarqueurs, renforcent l'idée générale selon laquelle une approche interdisciplinaire peut considérablement améliorer notre compréhension des causes de cancer et des moyens de prévention.



VIRUS ET VACCINS

VIRUS ET VACCINS

Des virus peuvent-ils être à l'origine des cancers chez l'homme ? A la fin des années 1950, la question se posait, suite aux études montrant que certains virus étaient capables d'induire des cancers dans plusieurs espèces animales. En 1910, Peyton Rous avait réalisé les expériences pionnières, montrant pour la première fois la responsabilité d'un virus dans le développement d'un cancer, le sarcome du poulet (cette découverte lui vaudra le Prix Nobel, 56 ans plus tard). A partir des années 1930, les résultats vont s'accumuler chez le lapin, la souris, la grenouille, le canard et la pintade. Ces études vont montrer, entre autres, que des virus oncogènes peuvent passer d'une espèce animale à l'autre. La première réponse à la question sur la possibilité d'une origine virale des cancers chez l'homme va venir d'Afrique.

LYMPHOME DE BURKITT

C'est en 1958 que fut publié le premier rapport sur le cancer qui allait être appelé lymphome de Burkitt (voir « Découverte du lymphome de Burkitt en Afrique de l'Est »). La recherche des causes potentielles de ce cancer débuta aussitôt et aboutit, en 1964, à l'identification d'un nouveau virus de la famille herpès, baptisé virus d'Epstein-Barr (EBV pour *Epstein-Barr virus*). Il s'agit d'un virus ADN dont on a rapidement découvert les multiples propriétés : il infecte silencieusement les jeunes enfants dans la plupart des pays ; il est responsable de la mononucléose infectieuse, fréquente chez les adolescents et les jeunes adultes ; et comme les cellules lymphoïdes qu'il infecte se mettent à proliférer indéfiniment, on s'en sert au laboratoire pour « immortaliser » les lignées cellulaires. Le CIRC a participé dès le début aux recherches sur le lymphome de Burkitt. Il a contribué à la standardisation des méthodes de dosage des anticorps anti-EBV et

dirigé les études sérologiques visant à détecter la présence du virus en Afrique de l'Est. En 1972, il a démarré une étude prospective à grande échelle dans cinq provinces du district du Nil occidental, en Ouganda (voir « Etude prospective du CIRC dans le district du Nil occidental, en Ouganda »).

Le titre du deuxième volume de la série des Publications scientifiques du CIRC, *Oncogenesis and Herpesviruses*, publié en 1972, illustre l'intérêt du Centre pour la recherche sur le rôle des virus de l'herpès dans la cancérogenèse. Il semblait en effet que ces virus, notamment l'EBV, puissent être impliqués dans le développement de cancers autres que le lymphome de Burkitt, suite à l'observation de concentrations élevées

“
Alors que je préparais ma thèse, en 1978–1979, Guy de Thé et Gilbert Lenoir travaillaient sur le lymphome de Burkitt. A cette époque, on venait tout juste d'identifier des translocations et on commençait à en comprendre les mécanismes. Nous avons rencontré Denis Burkitt plusieurs fois au Centre. C'était une collaboration très forte. – Thierry Philip, collaborateur de longue date du CIRC

DECOUVERTE DU LYMPHOME DE BURKITT EN AFRIQUE DE L'EST

On savait depuis longtemps, dès l'arrivée des premiers médecins missionnaires, qu'il existait différentes tumeurs pédiatriques particulièrement fréquentes en Afrique tropicale. Denis Burkitt, un « chirurgien de brousse » irlandais exerçant en Ouganda, estimait « qu'il y a une grande différence entre décrire les caractéristiques de chaque arbre et décrire la configuration d'une forêt constituée par la somme des nombreux arbres qui poussent en relation les uns avec les autres. » Il comprit ainsi que « certaines tumeurs qui apparaissent chez l'enfant en différents sites anatomiques sont souvent liées entre elles. Leur survenue simultanée en plusieurs endroits, tels que le maxillaire, la mandibule, la thyroïde, les ovaires, le foie et les reins, réclame une explication et suggère une origine commune. Leur répartition clinique semble exclure l'hypothèse d'une tumeur primitive avec métastases, et l'alternative d'une tumeur multifocale semble plus acceptable. »

Peu de temps après l'identification clinique, l'analyse histologique vint confirmer l'origine commune des différentes tumeurs qui provenaient toutes d'un lymphome malin touchant les lymphocytes B. Ce cancer nouvellement décrit fut baptisé du nom de son découvreur, lymphome de Burkitt. Des cas furent ensuite signalés dans d'autres régions d'Afrique. Aujourd'hui, on sait qu'il survient dans trois contextes : en Afrique équatoriale, où c'est le cancer pédiatrique le plus fréquent ; dans toutes les autres régions du monde où il s'agit d'une tumeur rare ; et en association avec le VIH/Sida.



Denis Burkitt (à gauche) en compagnie d'un ancien membre du personnel du CIRC, Gregory O'Connor (au centre), et du pathologiste Dennis Wright, lors d'une réception à l'occasion d'une réunion du CIRC sur le lymphome de Burkitt.

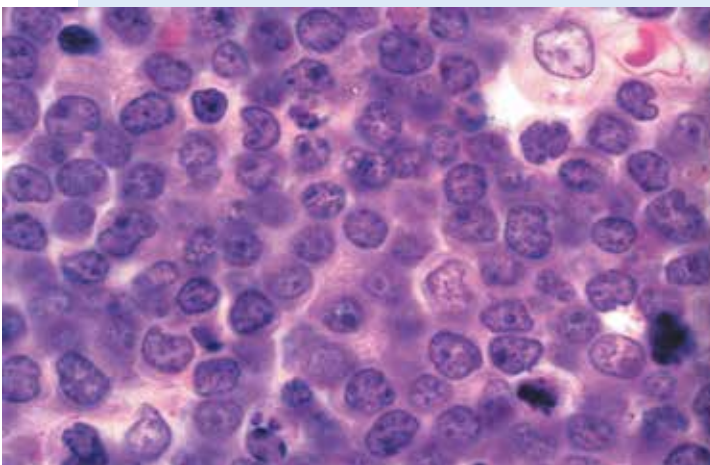


Image histologique typique du lymphome de Burkitt. Les cellules tumorales sont de même forme et de même taille, intensément colorées avec, par endroits, un aspect « ciel étoilé » (côté supérieur droit) correspondant à de grosses cellules ayant ingéré des fragments de cellules tumorales mortes.

ETUDE PROSPECTIVE DU CIRC DANS LE DISTRICT DU NIL OCCIDENTAL, EN OUGANDA

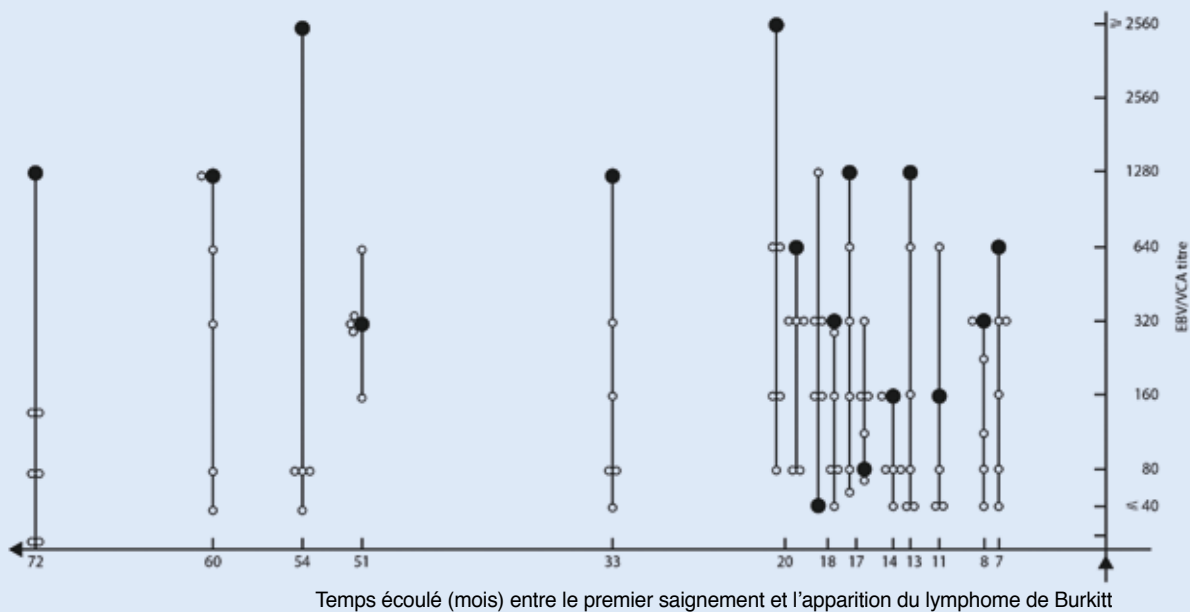
Cette étude prospective a été conduite sur le terrain par Guy de Thé et Anton Geser, chercheurs au CIRC. De 1972 à 1974, environ 42 000 échantillons de sérum sanguin furent prélevés chez des enfants de 0 à 8 ans, dans cinq provinces du district ougandais du Nil occidental. En 1979, la guerre civile empêcha la poursuite de la détection des cas de lymphomes de Burkitt parmi ces enfants. Entre temps, 16 cas avaient été enregistrés.

Les échantillons de sérum de chaque cas ont été analysés pour la présence du virus d'Epstein-Barr (EBV), grâce au dosage d'anticorps anti-EBV. Pour chaque cas, ce dosage était réalisé en parallèle sur les sérums de

cinq témoins appariés, de même âge et de même sexe, n'ayant pas développé la maladie. Les résultats indiquaient des concentrations d'anticorps plus élevées chez l'enfant souffrant d'un lymphome de Burkitt que chez ses témoins appariés. On tenait enfin la preuve épidémiologique du rôle étiologique d'EBV dans le lymphome de Burkitt, en Afrique. Ces résultats furent confirmés par la découverte de particules d'EBV dans les cellules tumorales de 51 des 53 cas de lymphome de Burkitt identifiés dans le district du Nil occidental, alors qu'elles étaient absentes dans les autres types de tumeurs.



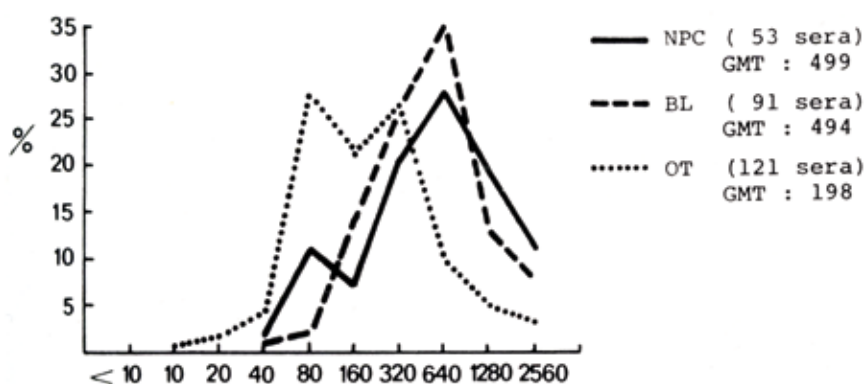
Guy de Thé, à gauche, avec l'équipe de recherche sur le terrain, en Ouganda. L'épidémiologiste du CIRC, Anton Geser, est cinquième en partant de la gauche.



Dans la plupart des analyses comparatives, les taux d'anticorps dirigés contre l'antigène de capsid du virus d'Epstein-Barr (EBV/VCA) sont nettement plus élevés chez les cas de lymphome de Burkitt (BL) (cercles pleins) que chez leurs témoins appariés (cercles ouverts).

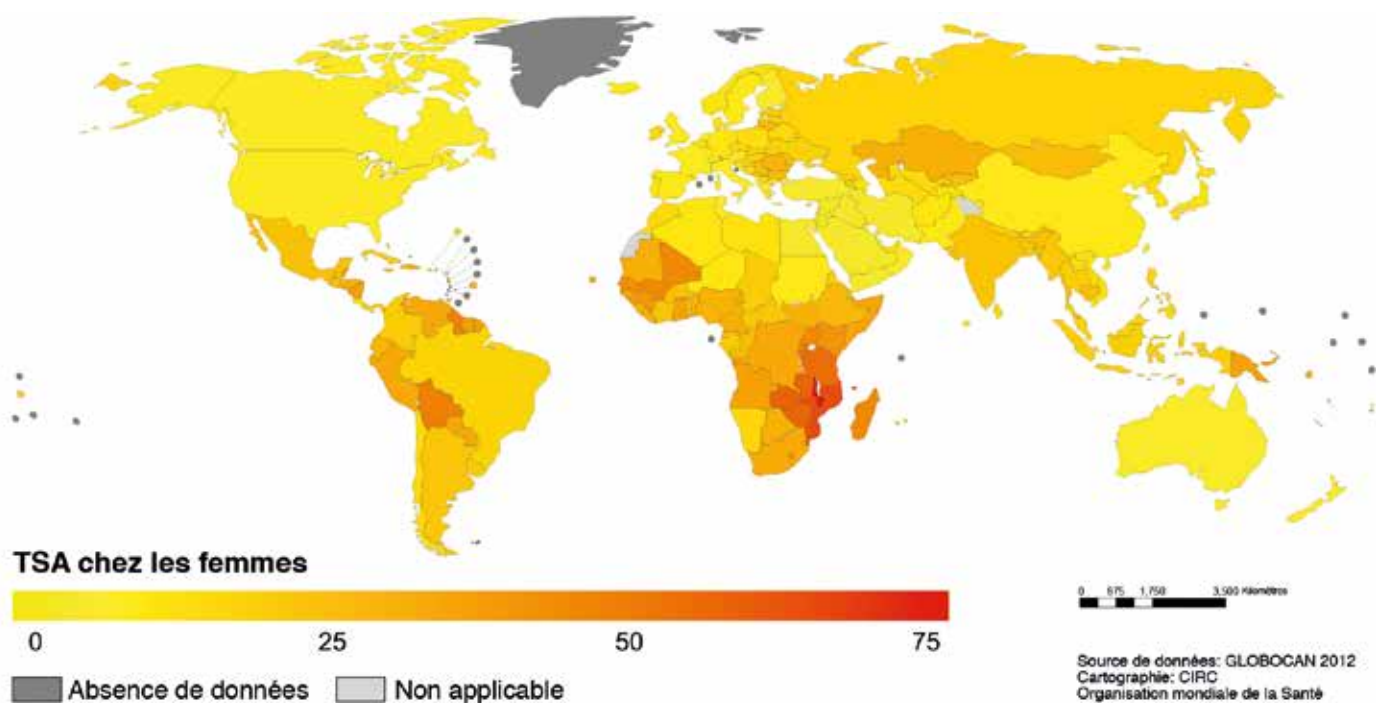
d'anticorps anti-EBV chez des patients atteints de cancer du rhinopharynx, tumeur fréquente chez les sujets d'origine chinoise.

L'enquête menée dans le district du Nil occidental en Ouganda va démontrer le rôle majeur de l'EBV dans le développement du lymphome de Burkitt, en Afrique équatoriale. Au même moment, on signalait cependant sur d'autres continents des cas sporadiques de lymphome de Burkitt, dans lesquels on détectait plus rarement l'EBV. Comme l'avaient déjà souligné de nombreux articles parus en 1985, dans la Publication scientifique du CIRC No. 60, *Burkitt's Lymphoma: A Human Cancer Model*, l'EBV agit conjointement avec d'autres cofacteurs : probablement l'affaiblissement du système immunitaire par le paludisme dans les régions équatoriales et divers autres cofacteurs dans d'autres régions, comme pour les cancers du rhinopharynx.



L'axe vertical donne le pourcentage de sujets en fonction des différents taux d'anticorps contre le virus d'Epstein-Barr (EBV), indiqués sur l'axe horizontal. Les fortes concentrations d'anticorps sont observées dans un plus grand pourcentage de sujets atteints de lymphome de Burkitt (BL) ou de cancer du rhinopharynx (NPC) que chez les sujets souffrant d'autres cancers (OT). GMT, moyenne géométrique du titrage.

Les laboratoires du CIRC ont poursuivi l'étude des mécanismes d'action d'EBV et de son interaction avec différents cofacteurs. De récents résultats montrent l'importance du tabagisme et de certains variants génétiques dans le développement du cancer rhinopharyngé. D'autres études ont montré une interaction possible entre l'EBV et l'aflatoxine, un agent cancérigène endémique dans les régions d'Afrique à forte incidence de lymphome de Burkitt (voir le chapitre « Cancérigènes dans l'environnement humain »). Le Groupe de travail chargé des évaluations pour le Volume 100 des Monographies du CIRC a considéré les preuves de cancérigénité d'EBV suffisantes dans le cas de plusieurs tumeurs dont : le lymphome de Burkitt, le lymphome de Hodgkin, le lymphome non hodgkinien et le cancer du rhinopharynx. Par ailleurs, le CIRC avait conduit une étude en Tanzanie, à la fin des années 1970, pour élucider le rôle du paludisme comme cofacteur dans l'étiologie du lymphome de Burkitt. En 2012, le Groupe de travail chargé des évaluations



La carte indique la forte variation mondiale de l'incidence du cancer du col utérin, en 2012. TSA : taux standardisé sur la structure d'âge de la population mondiale (nouveaux cas pour 100 000 femmes par an).

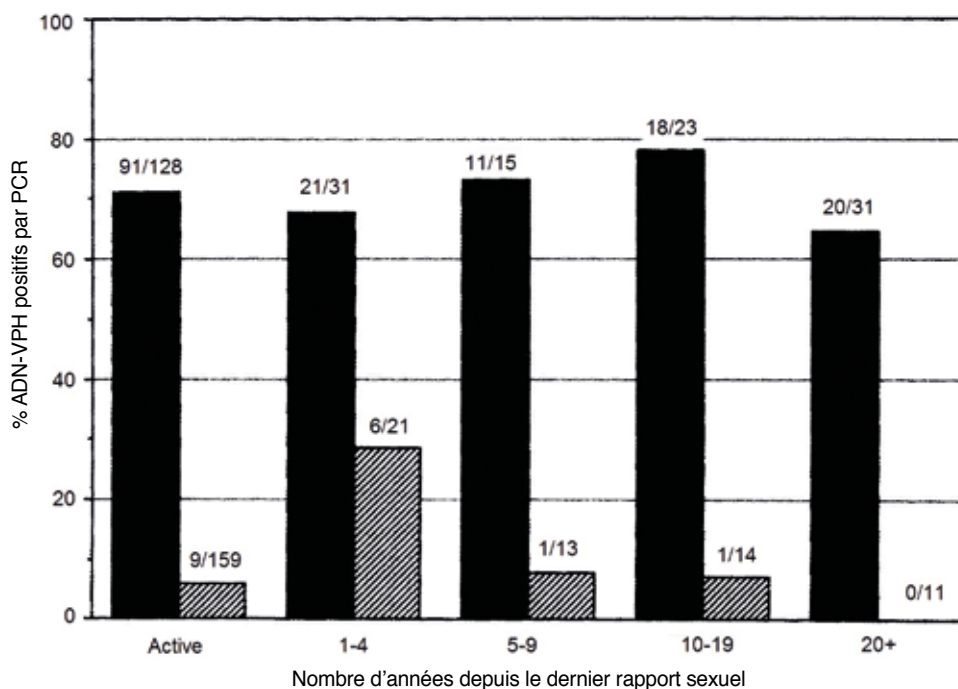
pour le Volume 104 des Monographies du CIRC a classé le paludisme, dû à l'infection par *Plasmodium falciparum* (parasite présent dans les régions où le lymphome de Burkitt est fortement endémique) comme probablement cancérigène chez l'homme.

L'intérêt initial des chercheurs du CIRC pour l'EBV a également motivé des recherches sur le cancer du col de l'utérus, cancer le plus fréquent chez les femmes dans les pays en développement et qui s'imposait comme candidat de choix pour une origine infectieuse. Plusieurs études ont montré qu'il existait une relation entre le développement de ce cancer et le nombre de partenaires sexuels de la femme ou de son conjoint. En 1981, Richard Doll et Richard Peto écrivaient : « D'après les données actuelles, il est fort probable qu'un agent transmis lors des rapports sexuels, peut-être bien un virus, soit une des causes principales de la maladie ». Au CIRC, comme dans d'autres laboratoires, la recherche d'EBV dans le sérum des patientes et dans les cellules cancéreuses du col utérin s'avéra décevante. Il fallait étendre les recherches à d'autres agents infectieux, à commencer par les différents types de virus herpès sexuellement transmissibles.

VIRUS DU PAPILLOME HUMAIN ET CANCER, ACTE UN

Les recherches du CIRC sur le cancer du col utérin ont été rythmées par les progrès dans deux disciplines étroitement liées : l'épidémiologie et la recherche fondamentale. En épidémiologie, des enquêtes sur le terrain apportaient régulièrement des données de plus en plus nombreuses sur l'étiologie de ce cancer et, dès 1989, une Publication scientifique du CIRC faisait état du changement de cap pris par la recherche qui abandonnait les

travaux infructueux sur les virus herpès pour se consacrer aux études plus prometteuses sur le rôle des virus du papillome humains (VPH) (voir « 1989 : Cancer du col de l'utérus et infection – de plus en plus de preuves dans un contexte de grande incertitude »). De son côté, la recherche fondamentale en laboratoire avait accompli des progrès considérables en matière de compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la transformation des cellules normales en cellules cancéreuses par certains types de VPH. Mais l'étude épidémiologique de la relation entre cancers du col utérin et infection à VPH avait pris du retard.



Dosage de l'ADN de virus du papillome humain (VPH) par PCR (polymerase chain reaction) dans les cellules cervicales. Le pourcentage de femmes positives pour la présence de VPH est bien plus élevé chez les cas de cancer du col utérin (colonnes noires) que chez les témoins (colonnes grises), indépendamment du temps écoulé depuis le dernier rapport sexuel.

C'est alors que le CIRC va jouer un rôle clé, en particulier grâce à une étude cas-témoins conduite en Colombie et en Espagne, portant sur des cas de cancer du col de l'utérus et des témoins choisis aléatoirement dans la population. L'incidence de ce cancer en Colombie était 8 fois plus élevée qu'en Espagne. La présence d'ADN du VPH fut recherchée dans les prélèvements de cellules cervicales. Dans les deux pays, le pourcentage de cellules positives pour le VPH était plus élevé dans les cas de cancer invasif (stade avancé) que chez les témoins, indépendamment du fait que les femmes soient ou non sexuellement actives.

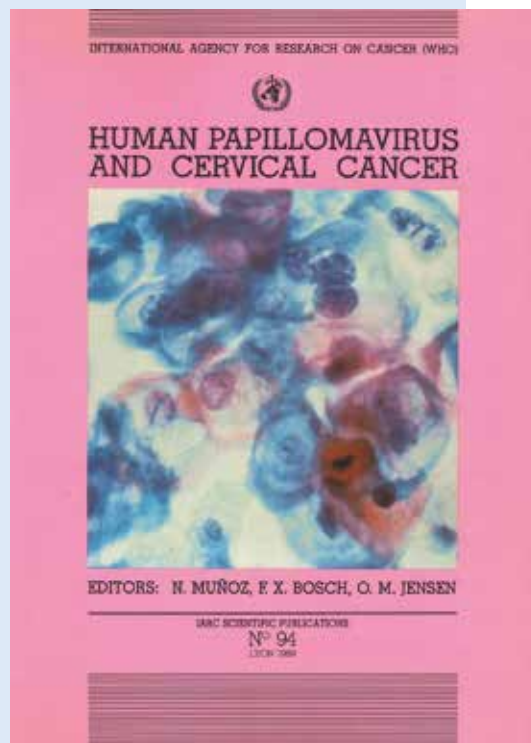
Une deuxième étude du CIRC dans ces mêmes pays, sur des cas de cancer du col utérin moins avancés (carcinome *in situ*), a de nouveau montré cette augmentation marquée du pourcentage de cellules positives pour l'ADN du VPH chez les cas par rapport aux témoins. La forte association observée entre le VPH et

1989 : CANCER DU COL DE L'UTERUS ET INFECTION – DE PLUS EN PLUS DE PREUVES DANS UN CONTEXTE DE GRANDE INCERTITUDE

La Publication scientifique du CIRC No. 94, *Human Papillomavirus and Cervical Cancer*, est parue en 1989. Sa préface résume très exactement l'évolution des tendances de la recherche à l'époque : « Bien qu'une association ait été constatée depuis plus d'un siècle entre le cancer du col utérin et l'activité sexuelle, le rôle étiologique d'un agent infectieux sexuellement transmissible n'a toujours pas été prouvé. Ces deux dernières décennies, les recherches se sont intéressées au virus herpès type 2 (VHS 2) en tant que principal agent étiologique et, bien que de récentes études tendent à rejeter cette hypothèse, il n'est pas exclu que ce virus puisse jouer un rôle. Ce n'est que tout récemment qu'il est devenu possible de faire la distinction entre les anticorps anti-VHS 2 et ceux dirigés contre VHS 1, si bien que ces nouvelles méthodes n'ont pas encore été appliquées aux études épidémiologiques à grande échelle ».

« Entre temps, les recherches se sont également orientées sur certains types de virus du papillome humain (VPH) comme principaux candidats étiologiques. Le clonage de l'ADN du VPH dans des bactéries, il y a six ans, et le développement de méthodes d'hybridation applicables en routine ont permis d'étudier l'exposition à des types spécifiques de VPH. [...] à la lumière du débat en cours concernant le rôle de ces virus dans le cancer du col de l'utérus et compte tenu des difficultés pratiques pour poursuivre nos études sur le terrain, nous avons décidé d'organiser une petite réunion multidisciplinaire pour évaluer de façon critique les données épidémiologiques, disponibles, relatives au VPH et au cancer du col utérin, et identifier les régions où il faut mener des recherches épidémiologiques plus poussées ».

Le volume concluait sur une note encourageante, mais aussi et surtout, sur une note de prudence : « on attend des études épidémiologiques en cours des indications claires d'une association entre les VPH et le cancer du col utérin (Rapport annuel du CIRC, 1985, p. 57). Les données existantes, bien que suggestives, ne permettent pas de conclure à un lien de cause à effet. Les épidémiologistes s'engageant dans ce domaine d'étude doivent établir d'étroites collaborations avec des biologistes moléculaires et des cliniciens pour exploiter au mieux les récents progrès dans chacune de ces branches de la biologie et de la médecine ».

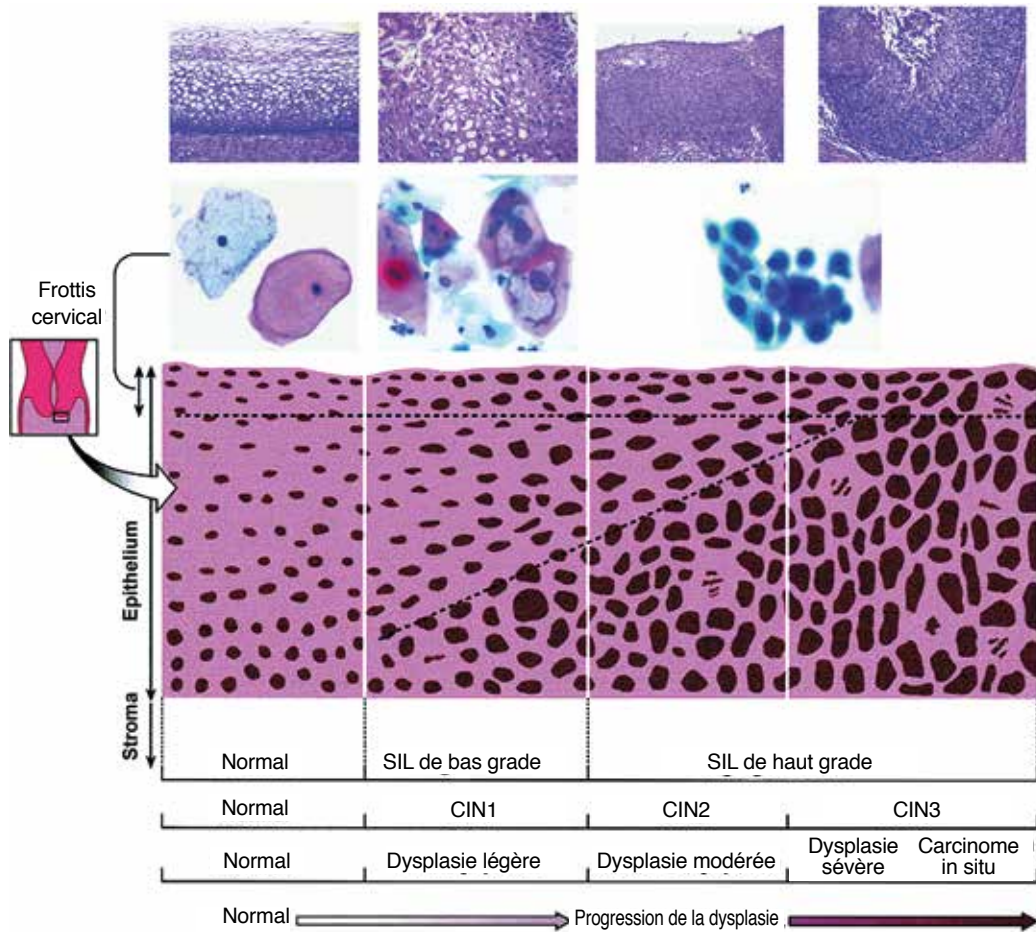


le cancer du col utérin, tant au stade précoce (carcinome *in situ*) qu'avancé (cancer invasif), indique que l'infection à VPH précède le développement de la maladie, renforçant ainsi la preuve d'un rôle étiologique plutôt que « passager » du virus.

Six ans après la publication du CIRC de 1989, les points de vue concernant le rôle du VPH dans le cancer du col utérin avaient radicalement changé. Le Groupe de travail du Volume 64 des Monographies du CIRC, *Human Papillomaviruses*, concluait à des indications de cancérogénicité suffisantes pour les types de VPH 16 et 18, sous-types les plus fréquemment détectés dans les cellules cervicales. En 2008, Harald zur Hausen, dont le laboratoire à Heidelberg avait apporté les preuves de cancérogénicité du VPH, reçut le Prix Nobel « pour sa découverte du rôle étiologique des virus du papillome humain dans le cancer du col de l'utérus ».



Nubia Muñoz a reçu le Prix Canada Gairdner en santé mondiale 2009, attribué par la Fondation Gairdner. Ce prix lui a été décerné « pour ses études épidémiologiques qui lui ont permis d'établir le lien entre les virus du papillome humain et le cancer du col de l'utérus au niveau mondial, ce qui a mené à la mise au point d'un vaccin contre le virus. » Sur la photo, lors de la cérémonie de remise des prix, de gauche à droite, John Dirks, président et directeur scientifique de la Fondation Gairdner, la Ministre de la santé de l'Ontario, Nubia Muñoz et le directeur adjoint de la Fondation Gairdner.



Ce schéma illustre la progression des tissus sains du col utérin en carcinome in situ, stade le plus précoce du cancer du col utérin, à travers toute une série d'étapes en lien avec la persistance du virus du papillome humain (VPH). De haut en bas, on peut suivre l'aspect microscopique du tissu, l'aspect des cellules exfoliées sur lesquelles s'appuie le test de dépistage par frottis (test de Papanicolaou), une représentation schématisée des modifications tissulaires progressives et la terminologie des différents stades (CIN, néoplasie cervicale intraépithéliale ; SIL, lésion intraépithéliale épidermoïde).

Enfin, la démonstration épidémiologique cruciale de la responsabilité de certains types de VPH dans la survenue du cancer du col utérin valut à Nubia Muñoz, chargée des études du CIRC, plusieurs récompenses prestigieuses dans le monde entier.

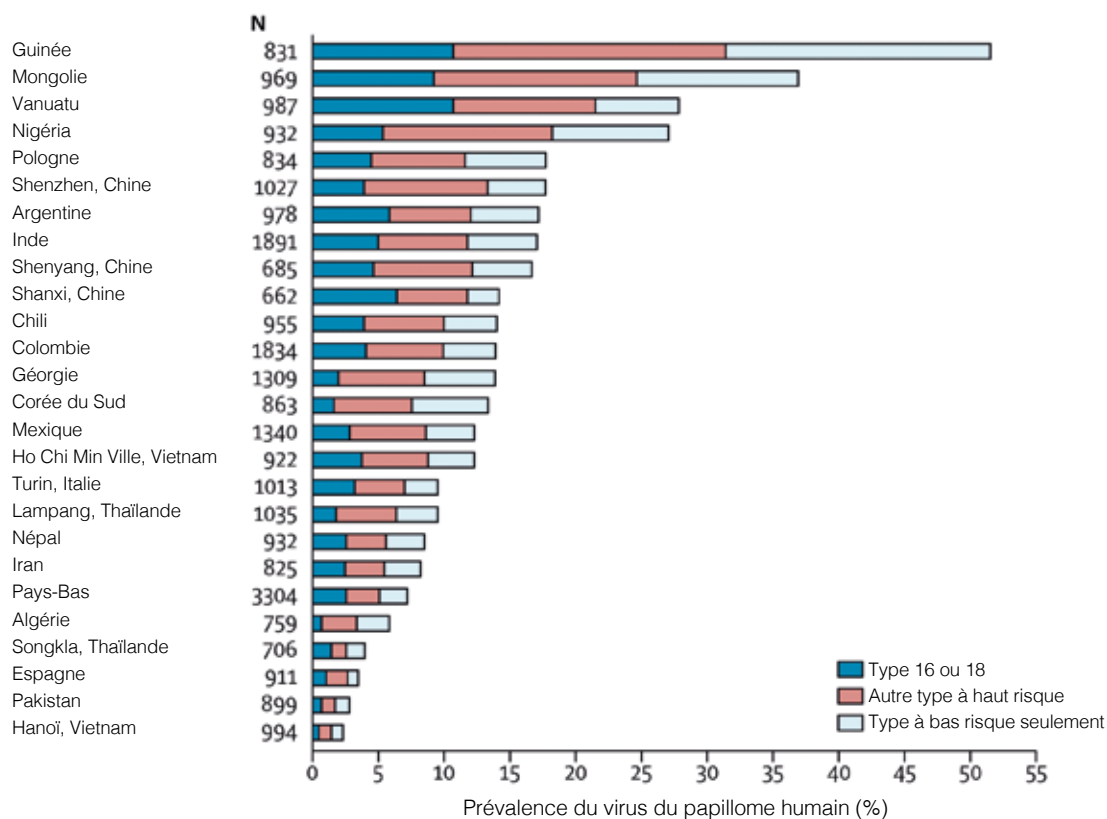
VIRUS DU PAPILLOME HUMAIN ET CANCER, ACTE DEUX

La découverte du rôle étiologique des VPH dans le cancer du col utérin va ouvrir de nouvelles perspectives de recherche pour la prévention et la lutte contre la maladie, grâce au dépistage, au diagnostic et au traitement précoces. Les bases scientifiques pour la production de vaccins préventifs contre des particules pseudo-virales de VPH ont été établies dans les années 1990, et la commercialisation de vaccins à usage humain va débuter en 2006. Mais décider qui et quand vacciner nécessite de bien connaître l'histoire naturelle de l'infection par le VPH. La plupart des hommes et femmes sexuellement actifs contractent l'infection à un moment ou un autre de leur existence, mais plus de 90% des nouvelles infections régressent au bout de 6 à 18 mois. Chez les 10% restants, l'infection persiste et, chez certaines femmes, elle peut entraîner l'apparition

de lésions précancéreuses, susceptibles d'évoluer en cancer invasif du col utérin. Une telle évolution nécessite cependant l'intervention d'autres facteurs (viraux, liés à l'hôte ou environnementaux). D'après les résultats de plusieurs études épidémiologiques conduites par le CIRC et d'autres groupes de recherche, le tabagisme est le cofacteur le plus clairement identifié.

Quelle population doit-on vacciner ? Le CIRC a coordonné une étude conduite par la Collaboration internationale des études épidémiologiques sur le cancer du col utérin. D'après les résultats publiés en 2012, même si l'infection par un VPH oncogène peut toucher les femmes à tout âge (la plupart des infections survenant peu de temps après les premiers rapports sexuels), le risque de cancer du col utérin associé à une nouvelle infection décroît rapidement pour devenir très faible après 40 ans, signe qu'il faut concentrer les efforts de vaccination sur les jeunes.

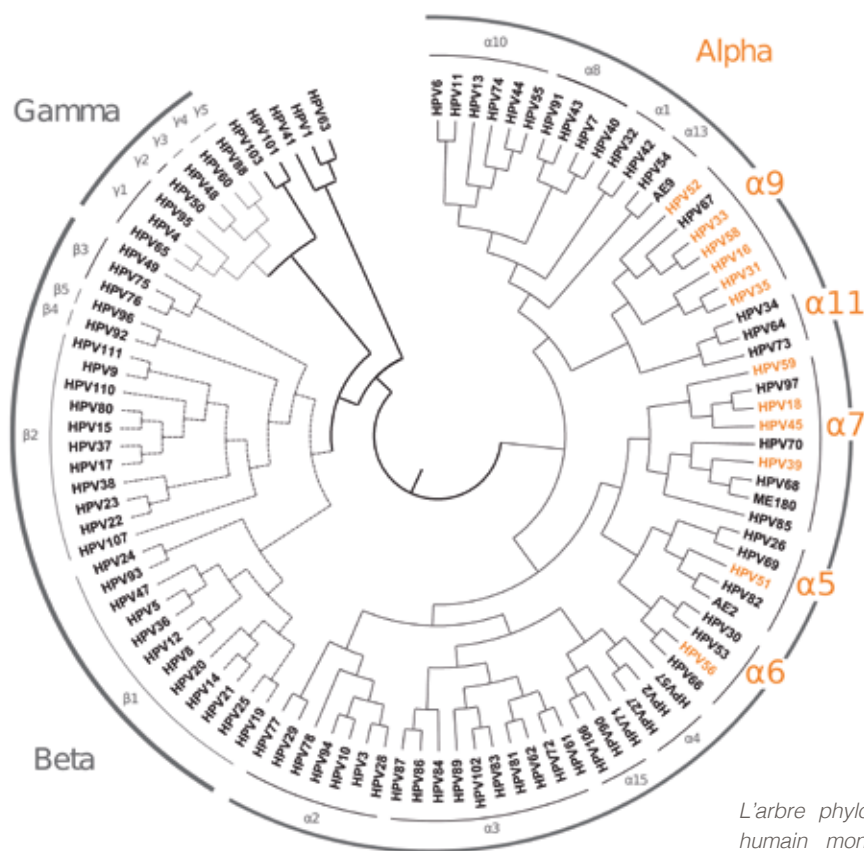
Dans le cadre d'une autre étude collaborative, lancée au Costa Rica par le *National Cancer Institute* des Etats-Unis, des jeunes femmes en bonne santé, âgées de 18 à 25 ans, ont été vaccinées aléatoirement soit contre les types de VPH 16 et 18, soit contre le virus de l'hépatite A. Au bout de 4 ans de suivi, le vaccin anti-VPH s'est avéré très efficace pour prévenir l'apparition des lésions cervicales précancéreuses de haut grade.



Le CIRC a réalisé des enquêtes internationales sur la prévalence de l'infection par le virus du papillome humain (VPH), de 1995 à 2013, chez des femmes sexuellement actives, âgées de 15 à 59 ans. N indique le nombre de femmes étudiées.

Le CIRC a conduit une troisième étude s'appuyant sur un modèle mathématique de transmission des VPH 16 et 18 pour analyser l'impact des différentes options de vaccination dans les pays à revenu élevé. D'après les résultats obtenus, l'option la plus efficace à ce jour pour réduire l'infection à VPH du col utérin, consiste à maximiser la couverture vaccinale des filles plutôt qu'à vacciner garçons et filles.

L'étude du Costa Rica, ainsi qu'un essai randomisé de vaccination anti-VPH, coordonné par le CIRC dans une région rurale de l'Inde, ont montré que deux doses de vaccin étaient aussi efficaces que les trois doses du protocole standard pour prévenir l'infection. En conséquence, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) préconise désormais le schéma vaccinal à deux doses qui rend les programmes de vaccination anti-VPH financièrement plus abordables et favorise une meilleure compliance du calendrier vaccinal. Plus la vaccination anti-VPH devient accessible, plus le nombre de pays intéressés par ses bénéfices potentiels pour la prévention du cancer du col utérin dans leurs populations augmente. La prévalence de certains sous-types de VPH dans les tumeurs constitue un des principaux éléments factuels utilisés pour orienter les politiques nationales. Le CIRC favorise le recueil de ce genre d'information grâce à ses enquêtes sur



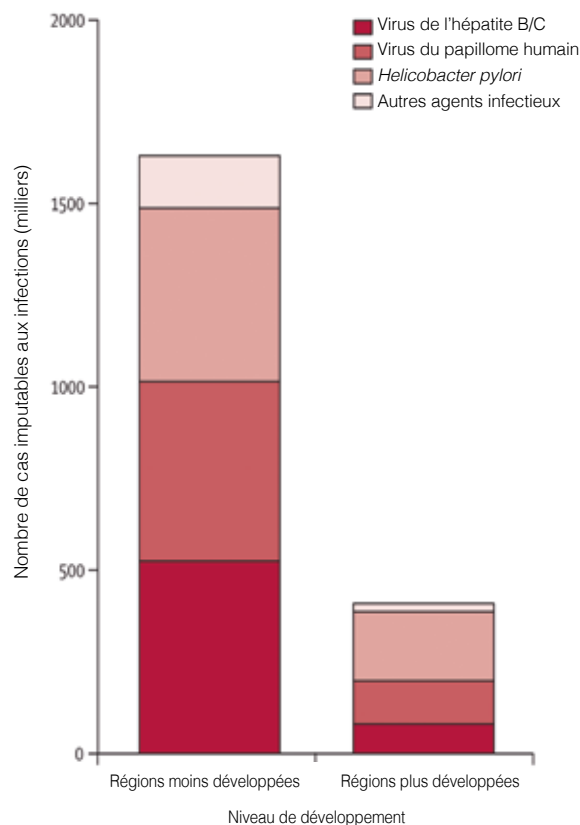
L'arbre phylogénétique de 100 virus du papillome humain montre l'interrelation génétique entre les différents types. Ceux de l'espèce alpha pour lesquels on dispose des meilleures preuves de cancérogénicité apparaissent en orange.

la prévalence du VPH qui suivent un protocole et une méthodologie analytique standardisés, appliqués à différentes populations dans le monde entier. A ce jour, on dispose de résultats pour 27 populations. La prévalence de l'infection varie énormément ; elle passe de 3% en Espagne à 15% en Colombie et jusqu'à plus de 50% en Guinée.

Différents types de vaccins anti-VPH sont aujourd'hui commercialisés ou en préparation. Leur disponibilité croissante ne dispense pas pour autant de la nécessité d'un dépistage ou d'un diagnostic précoce du cancer du col utérin chez les femmes non vaccinées. Dans de nombreux pays, le frottis cervical (test de Papanicolaou), méthode de dépistage bien établie pour ce cancer, peut parfois être précédé ou remplacé par un test de détection de l'ADN viral, permettant ainsi d'améliorer la qualité globale du programme de dépistage (voir le chapitre « Dépistage et diagnostic précoce du cancer »).

En principe, des sous-types de VPH autres que les types 16 et 18 peuvent aussi être cancérogènes et des organes autres que le col utérin peuvent être touchés. En 2009, le Groupe de travail chargé des évaluations pour le Volume 100B des Monographies du CIRC a passé en revue toutes les données disponibles sur le sujet. Comme l'indique la figure, plusieurs sous-types de VPH du genre alpha, auquel appartiennent les sous-types 16 et 18, peuvent aussi provoquer un cancer, et plus particulièrement du col utérin. Le sous-type 16 induit non seulement le cancer du col utérin chez la femme, mais aussi des cancers de la vulve et du vagin, ainsi que des cancers du pénis chez l'homme, de l'anus, de la bouche, de l'oropharynx et des amygdales chez les hommes comme chez les femmes. Une récente étude du CIRC a montré de grandes variations du pourcentage de cancers oropharyngés associés à l'infection VPH dans différentes populations à travers le monde. Il s'agit d'un résultat important pour évaluer les bénéfices à venir de la vaccination sur des cancers autres que celui du col utérin.

Les chercheurs du CIRC s'intéressent actuellement à une autre famille de virus du papillome, comprenant les sous-types beta. Ces derniers pourraient jouer un rôle dans le développement de cancers cutanés, où ils pourraient à aussi interagir avec d'autres cofacteurs environnementaux, comme les rayons ultraviolets. La comparaison des similitudes et des différences avec les sous-types alpha permet de mieux comprendre de quelle façon ces virus peuvent être à l'origine du développement d'un cancer.



Nombre de nouveaux cas par an, imputables aux infections, subdivisés en fonction de l'agent infectieux et du niveau de développement des régions.

Dans le monde, on estime à plus de 500 000 le nombre annuel de nouveaux cas de cancer associés à l'infection à VPH, soit une incidence aussi élevée que celle du cancer du foie causé par les virus de l'hépatite B et C. La recherche a ainsi démontré à quel point l'infection à VPH était une importante cause de cancer. Le CIRC a participé à cette formidable réussite en concrétisant les connaissances en possibilité de prévention.

CANCER DU FOIE

Les observations cliniques de Burkitt sur le lymphome, suivies de la découverte de l'EBV, ont été les premières à démontrer le pouvoir cancérigène d'un virus chez les animaux et chez l'homme. En ce qui concerne le cancer du foie chez l'homme, l'identification des agents étiologiques a pris davantage de temps. Le premier volume de la série des Publications scientifiques du CIRC, *Liver Cancer*, contient le compte rendu d'une conférence qui s'est déroulée à Londres, en juillet 1969. Ce compte rendu présente à la fois des faits bien établis, des résultats douteux ou partiels et les hypothèses existantes à l'époque (voir « Le cancer du foie tel qu'on le voyait en 1969 »). Dès le début, le CIRC s'est appuyé sur les connaissances existantes pour étudier l'étiologie de ce cancer. Plusieurs projets de recherche furent ainsi lancés sur les aflatoxines, cancérigènes reconnus dans des systèmes expérimentaux, pour étudier leur rôle potentiel dans le développement du cancer chez l'homme (voir le chapitre « Cancérigènes dans l'environnement humain »).

Dès que l'on disposa de marqueurs raisonnablement fiables de l'infection par les virus de l'hépatite, notamment le virus de l'hépatite B (VHB), les épidémiologistes du CIRC menèrent ou participèrent à des études cas-témoins sur le cancer du foie. Les résultats indiquaient une nette association de ce cancer avec les marqueurs du VHB et soulignaient le rôle du tabagisme en tant que facteur étiologique subsidiaire. En fait, dès le début des années 1980, les preuves rassemblées à partir des études cas-témoins et de cohorte indiquaient une association forte, spécifique et cohérente, entre l'infection VHB et le cancer du foie, mais limitée aux formes chroniques persistantes de l'infection. La plupart des épidémiologistes étaient d'accord

pour dire qu'il s'agissait d'une relation de cause à effet, en dépit de l'absence de marqueurs du virus dans une grande proportion de cancers du foie.

On comprit rapidement qu'il serait important pour plusieurs raisons d'étudier des individus vaccinés contre le VHB : la vaccination protégerait contre l'hépatite B, ce serait le test de vérité pour savoir si le virus en question est bien une cause de cancer du foie, et – si oui – la vaccination préviendrait la survenue de la maladie dans la population étudiée.

Le VHB est l'un des virus infectieux les plus courants dans le monde, et différents types de vaccins contre ce virus sont disponibles depuis 1969. Pour tester l'efficacité de la vaccination

“
Il n'existait pas (et il n'existe toujours pas) de vaccin contre l'EBV. L'enjeu, c'était donc d'étudier le premier vaccin anti-cancer.
– Christian Trépo,
collaborateur de longue date du CIRC

”

LE CANCER DU FOIE TEL QU'ON LE VOYAIT EN 1969

« La conférence de travail » sur le cancer du foie, organisée par le CIRC, à Londres, en 1969, était présidée par Sheila Sherlock, clinicienne et chercheur de premier plan, spécialiste des maladies hépatiques. En 1956, Peter Magee avait démontré pour la première fois la capacité des nitrosamines à induire des cancers du foie (hépatocarcinomes) chez le rat (voir le chapitre « Du laboratoire à la population »).

Dans sa communication, Magee soulignait : « On sait qu'il existe de grandes disparités géographiques d'incidence du cancer dans le monde. Le cancer primitif du foie en est un exemple frappant ; il est particulièrement fréquent en Afrique subsaharienne et, dans une moindre mesure, il touche la population chinoise de Singapour. [...] Il est donc fort probable que cette incidence très élevée dans certaines régions, surtout en Afrique, soit le résultat de facteurs environnementaux, souvent très localisés au plan géographique. Par conséquent, si l'on considère les principales causes de cancer – rayonnements, virus et substances chimiques – il semble peu probable que les rayonnements soient un facteur étiologique important du cancer du foie. Higginson (1963) avait évoqué la possibilité d'un rôle préalable du virus de l'hépatite dans l'étiologie de ce cancer, mais selon lui, les indications ne sont pas convaincantes. *En outre, il ne semble pas encore exister d'exemple parfaitement concluant de cancer chez l'homme induit par un virus* [italiques ajoutés]. Par conséquent, la troisième possibilité – à savoir, la présence de cancérogènes chimiques environnementaux dans les régions à forte incidence de cancer du foie – est à envisager sérieusement, et ce papier traite d'une telle hypothèse. Un corollaire logique serait l'absence, ou la présence en bien plus faibles quantités, de cancérogènes hépatotropes environnementaux supposés, dans les régions abritant des populations de même structure génétique, mais présentant une faible incidence de cancer ». Magee passa ensuite en revue les indications existantes de cancérogénicité pour le foie, chez l'homme, de plusieurs agents environnementaux.

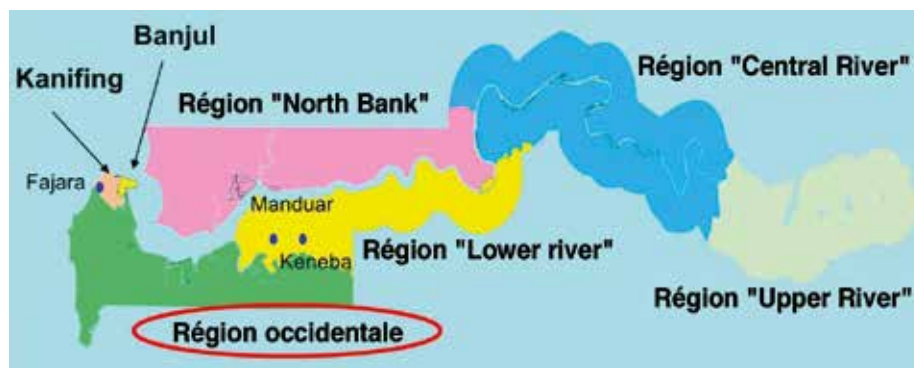
Comme le soulignèrent d'autres participants à la conférence, l'hypothèse d'une étiologie virale gagnait du terrain. Depuis de nombreuses années, on savait que l'hépatite – notamment, celle connue sous le nom d'hépatite sérique, associée aux transfusions sanguines et à l'utilisation de seringues et d'aiguilles contaminées – était provoquée par un agent transmissible et « filtrable », probablement un virus resté non identifié. En 1965, Baruch Samuel Blumberg découvre un antigène qui semble au départ génétiquement déterminé, mais qui, peu après, va apparaître caractéristique de la surface du virus nouvellement identifié de l'hépatite sérique (ou hépatite B). Le dosage de cet antigène – baptisé antigène « Australia » parce qu'il avait été isolé pour la première fois du sérum d'un aborigène australien – et le dosage des anticorps dirigés contre lui, vont permettre d'étudier la relation entre le virus et le cancer du foie.

Après avoir récapitulé les présentations et les discussions de cette conférence, le Sous-comité sur les priorités pour les études de cancérogénicité chez l'homme recommanda : « A ce stade, il faut en priorité étudier le lien avec des facteurs cancérogènes présumés ou déjà établis ... plutôt que d'en identifier de nouveaux, car on peut tirer profit des données des études déjà en cours ». Le sous-comité conseilla également des études à la fois cas-témoins et de cohorte pour examiner la relation entre la présence de l'antigène Australia et la survenue du cancer du foie. Il conseilla aussi de rechercher la présence de cancérogènes, comme les nitrosamines ou les aflatoxines, ou leurs métabolites, dans les urines des populations à risque élevé de cancer du foie.



L'incidence de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB), mesurée par la présence de l'antigène Australia (antigène de surface du VHB), présente de fortes variations géographiques.

dans la prévention du cancer du foie, il fallait une population présentant des taux élevés d'infection à VHB, ainsi qu'une incidence élevée de cancer du foie. Parmi les pays d'Afrique subsaharienne remplissant ces critères, la Gambie apparut comme la meilleure option. Au milieu des années 1980, ce pays comptait en effet un petit peu plus d'1 million d'habitants et des infrastructures correctes. Le CIRC décide de lancer une collaboration de recherche multipartite – l'Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie – dans laquelle il



Carte des différentes régions de Gambie (Afrique occidentale), situées de chaque côté du fleuve Gambie qui se jette dans l'Océan Atlantique au niveau du district de Kanifing. L'Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie couvre tout le pays, tandis que l'étude PROLIFICA (Prévention de la fibrose hépatique et du cancer du foie en Afrique) récemment lancée, concerne uniquement la région Ouest.

est le principal acteur scientifique, en collaboration avec le gouvernement de Gambie, le *Medical Research Council* du Royaume-Uni (qui disposait d'une unité de recherche à Fajara, près de la capitale, Banjul) et le gouvernement italien qui procurera d'importants moyens financiers.

En Gambie, on savait que la transmission du VHB durant l'enfance, au sein de la cellule familiale ou à l'école, était responsable de l'infection fortement endémique dans le pays. C'est la raison pour laquelle un programme de vaccination va débiter en 1986, avec un calendrier comportant 4 injections : la première à la naissance, puis à 2, 4 et 9 mois. Le vaccin anti-VHB est incorporé au Programme élargi de Vaccination existant, recommandé par l'OMS, et la conception novatrice de l'étude – essai « par étapes » – est parfaitement fondée tant au plan scientifique qu'éthique (voir le chapitre « Innovation dans les méthodes statistiques »). A la fin de la quatrième année de la campagne de vaccination, deux groupes comparables, vaccinés et non vaccinés, rassemblaient chacun plus de 60 000 enfants. Il avait fallu faire face à toute une série de problèmes logistiques, liés notamment au personnel (l'effectif complet comptait plus de 80 personnes) qui appartenait à trois organisations différentes : le CIRC, le *Medical Research Council* du Royaume-Uni et le gouvernement de Gambie. Mais en dépit des difficultés, la campagne de vaccination est une réussite avec un taux de couverture vaccinale atteignant 93% de la population infantile ciblée.

Comment mesurer les résultats (CHC) ?

- Création du **Registre du Cancer de la Gambie** en 1986
- Croisement des cas de CHC avec la base de données sur la vaccination
 - Nom
 - Sexe
 - Année de naissance
 - Lieu de naissance
 - Nom des parents
 - Marque du BCG
 - Empreintes palmaires et plantaires



L'évaluation des résultats de l'Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie consiste à croiser les cas de cancer du foie (CHC, pour carcinome hépatocellulaire), enregistrés par le Registre du Cancer de la Gambie, avec la base de données sur la vaccination contenant les éléments indiqués. On reconnaîtra les personnes vaccinées à la position de la cicatrice laissée par le BCG (vaccin antituberculeux contre le bacille Calmette-Guérin) – sur l'avant-bras gauche des personnes vaccinées contre le virus de l'hépatite B et sur l'avant-bras droit des personnes non vaccinées – et en comparant leurs empreintes palmaires et de pied actuelles avec celles prises dans leur enfance.

Pour assurer le suivi des participants à l'étude et enregistrer les cas de cancer du foie, un Registre national du cancer est mis en place dans le pays en 1986. On estime que la comparaison des groupes vaccinés et non vaccinés, 30 à 35 ans après la campagne de vaccination (soit d'ici 2020), devrait donner des résultats appropriés pour évaluer l'efficacité protectrice de la vaccination infantile contre le cancer du foie chez l'adulte. Des résultats intermédiaires importants ont déjà été obtenus, dont le plus important indique que le vaccin protège à 94% contre l'infection chronique par le virus, même 20 ans après la vaccination, ce qui prouve qu'il n'est pas nécessaire d'administrer une dose de rappel à l'adolescence.



L'OMS vient d'évaluer la protection à long terme conférée par le vaccin contre l'hépatite B et elle a fait une déclaration de politique générale concernant la nécessité de renforcer la vaccination. Les indications dont elle dispose proviennent notamment de l'étude en Gambie qui exerce donc encore une forte influence sur les politiques mondiales.

– Andrew Hall, ancien chercheur du CIRC

Les études concernant les effets combinés de l'exposition à l'aflatoxine et du statut de porteur du VHB ont montré le bénéfice potentiel des mesures d'intervention contre la contamination des aliments par les aflatoxines, surtout pour les personnes souffrant déjà d'hépatite B chronique et, par conséquent, ne pouvant être protégées par le vaccin. Une nouvelle étude du même ordre a démarré en Gambie et au Sénégal. Le projet intitulé Prévention de la fibrose hépatique et du cancer du foie en Afrique (PROLIFICA) vise à étudier si une thérapie antivirale peut réduire l'incidence du cancer du foie en traitant les porteurs chroniques du VHB, avant que la maladie n'évolue vers un cancer.

LEÇONS TIRÉES DES VIRUS

En biologie du cancer, les virus se sont révélés être une source inépuisable d'informations sur les mécanismes de cancérogenèse. Ainsi, les premiers oncogènes (gènes d'une importance cruciale, susceptibles de déclencher le processus de transformation maligne des cellules lorsqu'ils sont activés) qui ont été découverts résultaient de l'insertion de séquences d'ADN viral dans le génome humain, au cours du cycle viral. Leur étude a permis de mieux comprendre les mécanismes de contrôle du cycle cellulaire.

En ce qui concerne l'identification des causes de cancer, la découverte de virus capables d'induire des cancers a constitué la principale avancée de ces 50 dernières années. Cette découverte est en effet très importante tant sur le plan scientifique que de la santé, car les cancers viro-induits représentent un fardeau considérable, surtout dans les pays en développement, et des mesures préventives permettent de les combattre. Selon les plus récentes estimations du CIRC, 16% des nouveaux cas de cancer dans le monde sont imputables aux infections, dont 11% aux infections virales ; en Afrique sub-saharienne, un tiers de tous les cancers sont d'origine infectieuse.

Pour le CIRC, le succès de ses recherches en matière de cancérogénèse virale et de lutte contre les cancers viro-induits illustre l'intérêt de combiner trois approches qui se complètent l'une l'autre. Première approche, les études sur le terrain qui recueillent les données initiales avec la participation directe des épidémiologistes du CIRC, le soutien des laboratoires du CIRC et une vaste collaboration internationale multidisciplinaire, favorisée par la position du CIRC en sa qualité d'organisme de recherche au sein de l'OMS. Deuxième approche, l'examen régulier et rigoureux des données pertinentes répondant à d'importantes questions relatives à l'étiologie et à la prévention – comme cela a été fait pour évaluer la cancérogénicité de l'EBV, des virus de l'hépatite B et C, et du VPH – réalisé par des experts internationaux sous l'égide du CIRC en sa qualité d'organisation internationale. Troisième approche, l'investissement dans des programmes de recherche à long terme qui, même s'ils évoluent et s'adaptent au fil des décennies, s'en tiennent à leurs objectifs initiaux (voir « Projets de recherche à long terme du CIRC dans les pays en développement »).

PROJETS DE RECHERCHE A LONG TERME DU CIRC DANS LES PAYS EN DEVELOPPEMENT

Andrew Hall, à présent, Sir Andrew et professeur émérite à la *London School of Hygiene & Tropical Medicine*, a dirigé l'équipe du CIRC en Gambie pendant 5 ans, au moment où débutait le programme de vaccination dans le cadre de l'Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie. Il parle ici de l'importance, des difficultés et des exigences d'un projet de recherche à long terme dans un pays en développement.

« Mon rôle consistait à diriger ce projet sur le terrain. Nous disposions d'un budget précis assez important, octroyé par le CIRC et le gouvernement italien, et le vaccin était offert par un producteur de vaccins. Nous avons formé tous les agents de santé gambiens et introduit progressivement le vaccin contre l'hépatite B dans le programme national de vaccination systématique. Nous avons également mis en place un registre du cancer dans le pays, pour pouvoir évaluer le résultat de la vaccination sur les 35 années suivantes ».

« Sur le long terme, la difficulté était de maintenir l'intérêt, de préserver la qualité des données, de garder le personnel, de le remplacer, et bien sûr, pour le CIRC, d'assurer le budget. Sur une aussi longue période, les changements de Directeurs au CIRC ont forcément entraîné des hauts et des bas dans la gestion du projet depuis Lyon ».

« En ce qui concerne le registre national du cancer, c'est toujours une lutte permanente, essentiellement à cause de l'inadéquation des infrastructures du système de santé, comme c'est le cas dans de nombreux pays à revenu faible. [...] Quand vous travaillez dans ces pays, la demande en ressources est quasi illimitée. Vous devez trouver les moyens de faire les choses avec ce dont dispose le pays ».

« Le CIRC a un problème à résoudre, car les Etats participants qui le soutiennent sont les pays les plus riches du monde, tandis que ceux qui ont besoin de son aide sont les plus pauvres. Il doit donc convaincre les pays les plus riches de donner de l'argent qui sera dépensé en priorité dans les pays pauvres. Je crois que c'est essentiel pour réduire les inégalités dans le monde ».

« Ces projets sont importants. Les choses ont changé depuis que nous avons commencé l'étude en Gambie. Aujourd'hui, il n'est pas souhaitable d'envoyer des expatriés ; il faut désormais recruter des ressortissants du pays ayant les compétences adéquates et travailler avec eux. »



Andrew Hall a dirigé l'Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie de 1986 à 1991.

DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC PRECOCE DU CANCER

Espérance de vie

A

Conséquences graves

Espérance de vie améliorée

B

Moins de séquelles graves

Espérance de vie considérablement améliorée

C

Séquelles moins graves

DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC PRECOCE DU CANCER

L'ampleur du domaine de la recherche sur le cancer et la nécessité impérieuse de se maintenir au top niveau ont incité le CIRC, dès ses débuts, à concentrer ses activités sur la prévention du cancer, en combinant études épidémiologiques et de laboratoire pour identifier les agents étiologiques de la maladie et ouvrir la voie à la prévention primaire. Le Centre a également initié des recherches en matière de diagnostic précoce des lésions précancéreuses à des fins de prévention secondaire, en particulier pour le cancer du col de l'utérus. Dans les pays en développement qui manquent cruellement d'installations médicales, il est très important de diagnostiquer la maladie au plus tôt – tout du moins avant qu'il ne soit trop tard. C'est pourquoi le

CIRC a axé ses projets sur ces pays, en conjuguant la recherche scientifique avec le développement et le renforcement des infrastructures locales dédiées au diagnostic et au traitement.

Au début des années 1980, le CIRC a ainsi conduit un projet pilote dans la province chinoise du Henan. Il s'agissait d'un essai de prévention de taille modeste, visant à évaluer l'effet d'un apport alimentaire en zinc et en vitamines sur l'incidence des lésions précancéreuses dans une population à forte incidence de cancer de l'œsophage. Aucun effet n'a été mis en évidence. Au milieu des années 1990, le CIRC a également étudié l'effet des compléments alimentaires en vitamine A et β -carotène sur la leucoplasie orale – lésion précancéreuse de la bouche – dans le cadre d'un essai sur une petite population de pêcheurs et de femmes en Inde. La

régression des lésions obtenue avec ce traitement a montré l'intérêt de poursuivre de tels essais à plus long terme. Parallèlement à ces activités, le CIRC a lancé la série des *Handbooks of Cancer Prevention*, ainsi que d'autres revues consacrées à l'évaluation des possibilités de prévention, englobant plusieurs programmes de dépistage.

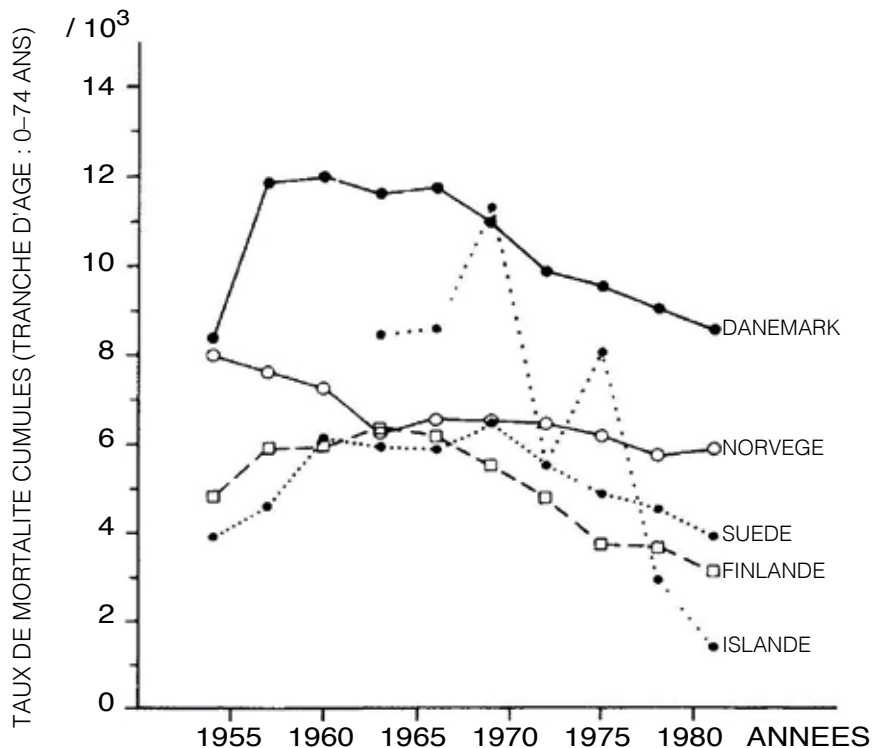
DEPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS

Dans les pays développés

Au cours des cinquante dernières années, l'incidence du cancer du col utérin et la mortalité qui lui est associée ont considérablement chuté dans la plupart des pays développés, apportant ainsi la première preuve claire de l'efficacité du dépistage pour la prévention du cancer.



J'ai fait partie de la première délégation du CIRC à se rendre dans une région rurale très reculée de Chine, où nous avons séjourné pendant deux à trois mois. Nous étions les premiers étrangers à aller là-bas. Nous y avons réalisé les premières études d'intervention pour tenter de prévenir l'apparition de lésions précancéreuses avec des vitamines. – Nubia Muñoz, ancien chercheur du CIRC



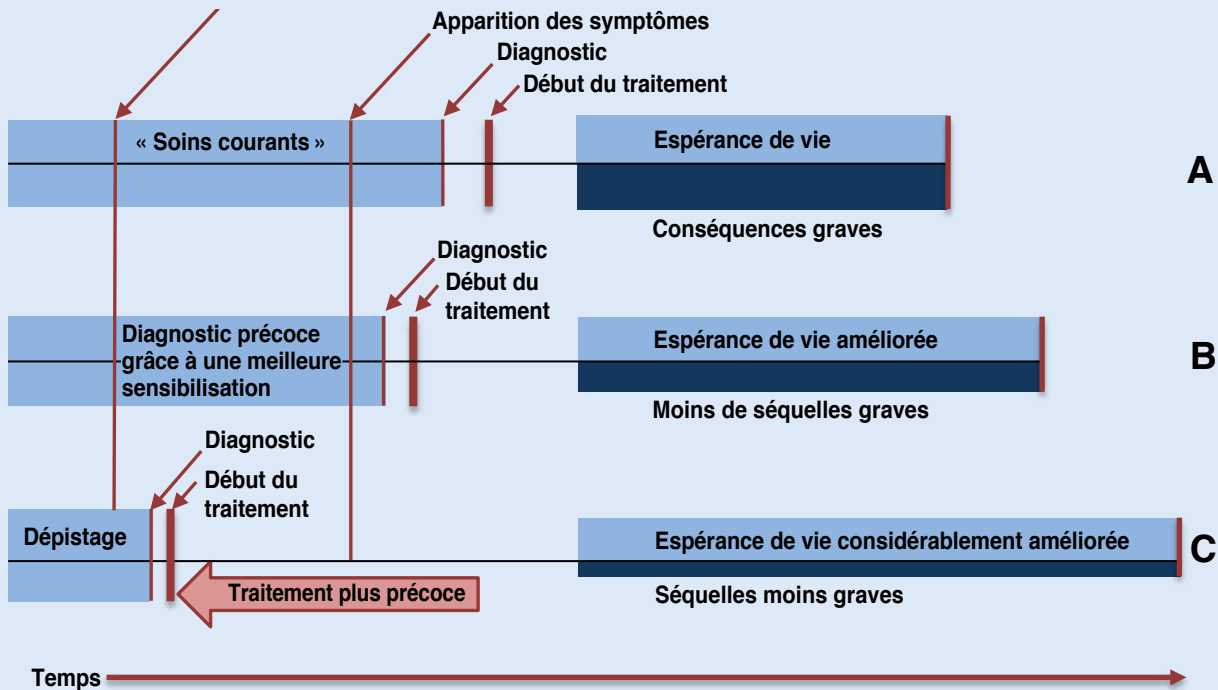
Evolution des taux de mortalité cumulés (tranche d'âge : 0-74 ans) pour le cancer du col utérin, dans les pays nordiques. Entre 1965 et 1982, les cinq pays ont connu une diminution de la mortalité. Depuis le milieu des années 1960, en dehors de l'introduction des programmes de dépistage, les systèmes de santé n'ont connu aucun changement important, susceptible d'affecter nettement la mortalité par cancer du col de l'utérus. Après 1965, la mortalité a chuté de 84% en Islande, de 50% en Finlande et de 34% en Suède. Ces trois pays avaient établi des programmes nationaux de dépistage organisés. La mortalité a diminué de 27% au Danemark, où le programme de dépistage avait été introduit dans quelques provinces, et de 11% seulement en Norvège, où une seule province bénéficiait d'un programme de dépistage organisé.

Il est possible de confirmer le diagnostic clinique de cancer en observant au microscope l'aspect histologique caractéristique de la tumeur sur un prélèvement de tissu. L'examen microscopique des cellules exfoliées peut également apporter de précieuses informations pour le diagnostic précoce du cancer du col utérin, comme George Papanicolaou fut le premier à le suggérer en 1928. A la fin des années 1940, la faisabilité et la simplicité de l'examen cytologique du col de l'utérus, ou « frottis », étaient parfaitement reconnues aux Etats-Unis. Comme l'a fait remarquer Michael Shimkin : « Puisqu'elle permet de détecter le cancer avant qu'il ne devienne invasif, cette méthode devrait considérablement réduire la mortalité par cancer du col utérin ». Cet argument d'une logique implacable – s'appliquant à d'autres cancers, ainsi qu'à d'autres maladies – va justifier les recherches en matière de dépistage et de traitement précoce des maladies (voir « Dépistage du cancer : théorie et réalité »).

Réalisée par le CIRC en collaboration avec des chercheurs finlandais, l'étude de l'évolution de la mortalité par cancer du col utérin dans les pays nordiques est venue valider l'efficacité du frottis de dépistage. En 1980, plus des trois quarts des femmes bénéficiaient du dépistage au Danemark, en Finlande, en Islande, en Norvège et en Suède. Entre 1953 et 1982, la mortalité par cancer du col utérin a cessé d'augmenter et commencé à diminuer dans ces cinq pays, de même que l'incidence de la maladie qui a commencé à décroître à partir du milieu des années 1960.

DEPISTAGE DU CANCER : THEORIE ET REALITE

Le schéma retrace le parcours clinique d'une personne développant un cancer diagnostiqué à trois moments différents de l'évolution naturelle de la maladie. En A, le diagnostic est posé après l'apparition des symptômes, c'est à dire une fois que la maladie est entrée dans sa phase clinique. Il y a généralement un délai entre l'apparition des symptômes, le diagnostic et le début du traitement. Ce délai peut avoir de graves conséquences, même aujourd'hui, en termes d'espérance de vie après traitement, à cause des complications éventuelles du cancer et des effets secondaires du traitement. Dans la situation B, le diagnostic (posé au tout début de la phase clinique) et le traitement sont plus rapides, grâce à une meilleure sensibilisation du patient, de ses proches et du médecin. On pourra alors constater une certaine amélioration de l'espérance de vie, associée à une diminution de la gravité des conséquences de la maladie. En C, le cancer est détecté avant l'apparition des symptômes, c'est à dire dans sa phase préclinique, grâce aux tests de dépistage (qui nécessitent toujours confirmation par un examen diagnostique complet). La détection précoce du cancer et son traitement rapide peuvent améliorer l'espérance de vie de façon considérable et atténuer la gravité des complications thérapeutiques, dans la mesure où les protocoles de traitement sont moins drastiques dans les premiers stades de la maladie.



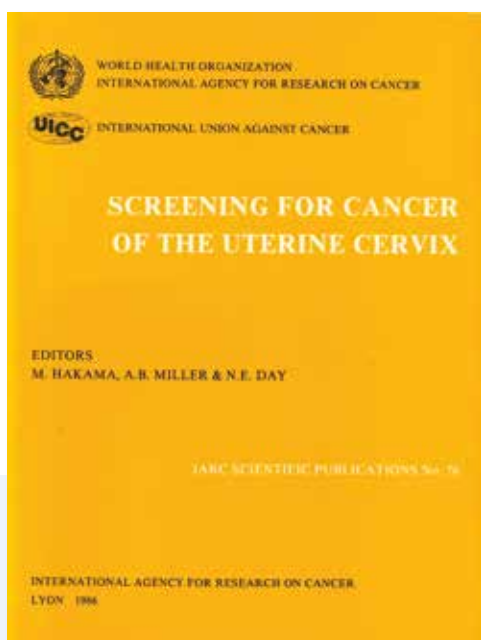
Détection précoce des cancers à l'apparition des symptômes ou par dépistage.

En théorie, la situation C est parfaitement vraisemblable du point de vue biologique et clinique, mais qu'en est-il dans la réalité quand un programme de dépistage est systématiquement proposé à une population ? Que se passe-t-il si la détection et le traitement précoces conduisent uniquement à ce que la personne vive plus longtemps en tant que patient cancéreux reconnu, mais qu'au final son espérance de vie ne soit pas plus longue ? Seules des études épidémiologiques permettent d'aborder sérieusement ces questions en assignant

aléatoirement des sujets soit au dépistage programmé, régulier, par exemple du cancer du col de l'utérus, soit au simple suivi conforme aux pratiques médicales locales. Un programme de dépistage du cancer du col utérin sera jugé efficace, si la mortalité associée à ce cancer est plus faible dans le groupe bénéficiant du dépistage que dans le groupe n'en bénéficiant pas. Un essai de ce type, impliquant des milliers de personnes pendant plusieurs décennies, est très difficile à organiser et exige des ressources considérables. De tels essais ont cependant été réalisés dans le cadre de divers programmes de dépistage des cancers du sein, de l'ovaire, du côlon-rectum, du poumon et de la prostate. En revanche, le dépistage du cancer du col utérin n'a jamais fait l'objet d'un essai de ce type, car le frottis étant largement plébiscité par les médecins et les patientes, il est éthiquement inacceptable de ne pas le proposer à toutes les femmes.

La Publication scientifique du CIRC No. 76, *Screening for Cancer of the Uterine Cervix*, est parue en 1986, à l'initiative conjointe du CIRC et de l'UICC. Les articles qui y sont rassemblés donnent des informations détaillées sur les programmes de dépistage des pays nordiques et de quelques autres pays, et analysent les données concernant leur efficacité. Ils abordent la question de la fréquence du dépistage et des tranches d'âge optimales pour l'effectuer. A partir du milieu des années 1980, tout le monde s'accorde à reconnaître l'efficacité des programmes de dépistage par frottis dans la prévention du cancer du col utérin et de la mortalité qui lui est associée. Cette opinion se fonde sur le résultat des études observationnelles, mais sans que des essais randomisés en apportent la preuve.

“
Le CIRC a participé à de très importantes publications, qui sont devenues des références en matière d'évaluation du dépistage du cancer du col utérin, et qui constituent un outil précieux pour les 20 prochaines années.
– Max Parkin, ancien chercheur du CIRC



Dans les pays en développement

Depuis plusieurs décennies, les programmes de dépistage organisé, proposant aux femmes un frottis tous les deux ou quatre ans, ont réduit de près de 80% l'incidence du cancer du col utérin et la mortalité associée en Australie, au Japon et en Nouvelle-Zélande, ainsi qu'en Europe et en Amérique du Nord. Mais plus d'un demi-million de nouveaux cas de cancer du col de l'utérus surviennent chaque année dans le monde, dont 85% dans les pays en développement. Les cas y sont souvent diagnostiqués à un stade avancé de la maladie. Dans certaines régions d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine, la survie à cinq ans des patientes est inférieure à 50%.

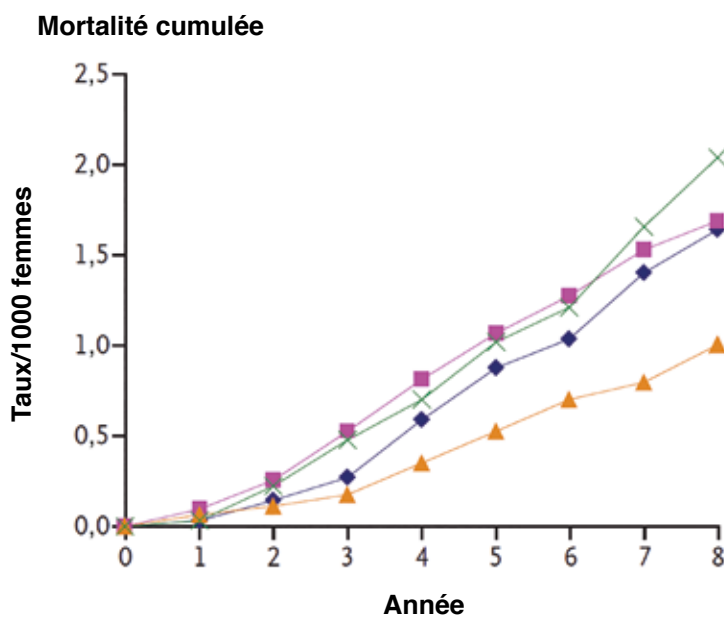
Dans les pays à revenu faible, les programmes de dépistage sont souvent inexistant, et dans les pays à revenu intermédiaire, ils sont souvent peu suivis. De plus, il n'est pas facile d'instaurer et de maintenir un service de cytologie de dépistage de grande qualité quand la population est importante. Enfin, les milieux aux ressources limitées disposent rarement des services appropriés pour pratiquer une biopsie et obtenir confirmation du diagnostic par un spécialiste en anatomopathologie. Compte tenu de toutes ces limites, il était impératif de développer des techniques de dépistage du cancer du col utérin plus simples à l'intention des pays à revenu faible et intermédiaire.

Femmes dans un centre de soins, en Inde, en attente pour un dépistage du cancer du col de l'utérus.



Le CIRC a catalysé cette initiative grâce à une approche combinant la recherche de méthodes alternatives performantes avec la mise en place et le renforcement des services de santé nécessaires pour leur application à grande échelle (voir « Projets de recherche liés au développement des services de santé »). Il a ainsi conduit une importante étude collaborative, rassemblant plus de 130 000 femmes âgées de 30 à 59 ans, originaires de 497 villages de l'Etat indien du Maharashtra. Les villages ont été aléatoirement assignés à quatre méthodes de dépistage différentes, toutes les femmes d'un même village bénéficiant de la même méthode. Le suivi a ensuite été assuré pendant 8 ans, au cours desquels l'incidence du cancer du col utérin et la mortalité associée ont été enregistrés.

Au bout de 8 ans, la comparaison des quatre procédés a montré que le test de détection de l'ADN de virus du papillome humain (VPH) (voir le chapitre « Du laboratoire à la population ») donnait le meilleur résultat. En deuxième position arrivait la méthode de dépistage la plus simple des quatre : l'inspection visuelle du col utérin à l'acide acétique. La technique consiste à examiner le col à l'aide d'un colposcope (microscope binoculaire grossissant qui permet d'inspecter le vagin et le col utérin) après application d'acide acétique avec un coton-tige. Si la surface du col présente une anomalie, une colposcopie complète est pratiquée afin d'identifier les lésions précancéreuses qui pourront être traitées immédiatement soit par cryothérapie (destruction du tissu par congélation à l'azote liquide), comme c'est le cas dans le cadre de l'étude menée en Inde, soit par coagulation à froid ou résection à l'anse diathermique.



Taux de mortalité cumulée pour le cancer du col utérin, sur 8 ans de suivi, dans le cadre de l'étude des méthodes de dépistage réalisée en Inde, dans une région rurale. C'est avec le test de détection de l'ADN du virus du papillome humain (VPH) (triangles jaunes) que l'on observe la mortalité la plus faible. Vient ensuite l'inspection visuelle du col utérin à l'acide acétique (losanges bleus). Le recul de la mortalité est moins net pour le dépistage cytologique (carrés violets) et dans le groupe témoin qui n'a pas participé à un programme de dépistage particulier (croix vertes).

PROJETS DE RECHERCHE LIES AU DEVELOPPEMENT DES SERVICES DE SANTE

La plupart des projets de recherche du CIRC concernant l'évaluation du dépistage du cancer dans les pays en développement sont également conçus pour permettre la généralisation de services de santé locaux, comme dans le cadre du projet de vaccination contre le virus de l'hépatite B en Gambie (voir le chapitre « Virus et vaccins »). Rengaswamy Sankaranarayanan revient sur cet élément important du champ de recherche du CIRC.

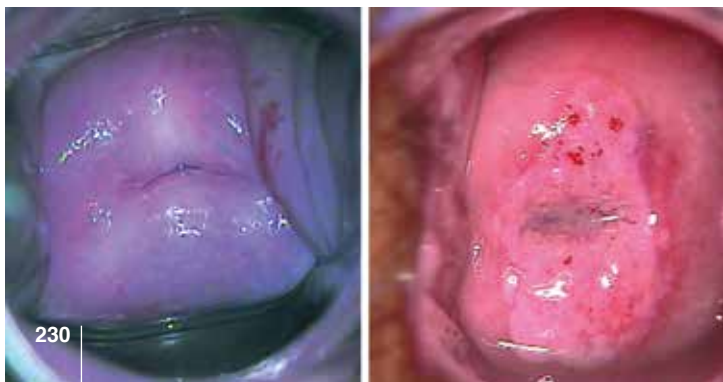
« Nous voulions que notre travail soit un vecteur, qu'il ne soit pas seulement destiné à élucider un point de recherche, mais qu'il permette aussi à nos projets d'évoluer vers des programmes de détection précoce de la maladie. Il est en effet primordial pour les populations locales de poursuivre nos activités dans ce domaine, en mobilisant plus de gens et en œuvrant comme catalyseur pour développer des programmes de détection précoce plus étendus, tant au niveau régional que national. En tant que médecin, j'étais tout à fait conscient de l'importance d'une détection précoce de la maladie pour la réussite du traitement. Par conséquent, là où nous montions un projet de recherche, nous l'élaborions dans sa globalité, en répondant bien sûr au sujet de recherche, mais en abordant également les aspects pratiques de la formation des personnes au diagnostic et au traitement, afin d'améliorer les structures locales de lutte contre le cancer ».

« Pour cela, nous avons tiré parti de la situation du CIRC au sein de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), et de ses contacts avec les autorités gouvernementales nationales et sanitaires. Nous avons ainsi le double avantage d'être perçus et traités comme un institut de recherche de pointe et comme une agence de l'OMS chargée de la santé publique ».

« La notoriété du CIRC s'est fortement améliorée dans plusieurs pays en développement grâce à l'approche associant la recherche à l'amélioration des services de santé. La notoriété de ceux qui dirigent les programmes de détection et de traitement est immédiatement assurée par la détection de cancers encore asymptomatiques ou au stade des premiers symptômes. Dans le cas du cancer du col utérin, nous avons été les principaux responsables de l'approche à visite unique qui permet de réaliser en une seule journée le dépistage, le diagnostic et le traitement. Peut-être cela incitera-t-il de plus en plus de pays à revenu faible et intermédiaire à solliciter la participation du CIRC à l'élaboration de politiques communes de lutte contre le cancer. »

L'approche « voir et traiter », permettant de réaliser dépistage, diagnostic et traitement au cours d'une seule consultation, peut s'avérer particulièrement intéressante dans les zones rurales où les femmes doivent parfois parcourir de longues distances pour atteindre des dispensaires souvent mal équipés. Au vue de sa simplicité et de son coût abordable, l'application à grande échelle de cette intervention basée sur l'inspection visuelle du col utérin à l'acide acétique, a été testée en Asie (Bangladesh et Thaïlande) et en Afrique (Angola, Burkina

Faso, Congo, Guinée, Mali, Niger et Tanzanie). Le CIRC a joué un rôle déterminant dans la formation des professionnels de santé à cette approche, et



Résultats de l'inspection visuelle du col utérin à l'acide acétique. On observe une nette différence entre un col normal (gauche) et un col présentant une lésion évocatrice d'une néoplasie cervicale intraépithéliale, stade précoce du cancer du col utérin.

a ainsi pu concrétiser les résultats de la recherche jusqu'à l'adoption des mesures de prévention dans de tels contextes.

DEPISTAGE DU CANCER DE LA BOUCHE

Avec 300 000 nouveaux cas annuels dans le monde, le cancer de la bouche est responsable de 150 000 décès chaque année. Les deux tiers des cas surviennent dans les pays en développement et un tiers sur le sous-continent indien où le cancer de la bouche est le cancer le plus fréquent chez les hommes. Ce risque élevé est lié à la mastication de mélanges contenant des agents classés cancérigènes par le Programme des Monographies du CIRC. Si le cancer n'est pas détecté et traité à un stade précoce, le taux de survie à 5 ans est faible (40% ou moins). Le cancer de la bouche est donc un excellent candidat au dépistage, d'autant que l'examen de la cavité buccale est facile à réaliser.

Le CIRC a coordonné un vaste essai randomisé dans l'Etat du Kerala, à la pointe sud-ouest du sous-continent indien, pour tester le dépistage visuel du cancer de la bouche. Cet essai a rassemblé environ 200 000 hommes âgés de 35 ou plus, appartenant à 13 communautés locales. Sept d'entre elles ont bénéficié de trois campagnes de dépistage visuel sur 8 ans. Les six groupes de population restants constituaient la branche témoin de l'essai, affectée au protocole de soins standard dans l'Etat du Kerala. L'examen visuel était réalisé par des universitaires diplômés dans des disciplines non médicales, formés à reconnaître les lésions susceptibles d'évoluer en lésions précancéreuses ou en cancer. Ce dépistage, suivi si besoin d'un traitement, a permis de réduire la mortalité par cancer de la bouche, surtout chez les hommes présentant un risque élevé en raison de la consommation de tabac et/ou d'alcool, avec une réduction du taux de mortalité atteignant 30% par rapport au groupe témoin. Dans ce groupe, le coût total du dépistage dépasse le coût des soins standard dispensés au Kerala d'environ 150 \$ US par année de vie sauvée, ce qui est raisonnable même dans un milieu aux ressources limitées.

DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL

Le cancer colorectal est le troisième cancer le plus fréquent dans le monde et son incidence augmente dans de nombreux pays en développement. En réalité, cette augmentation va de pair avec l'augmentation du niveau de développement. Le dépistage et l'ablation précoce des polypes adénomateux (glandulaires) s'étant avérés efficaces dans les pays développés, il est donc urgent de les mettre en œuvre dans les pays en développement, de préférence avant l'augmentation attendue de l'incidence de la maladie.



Sur le sous-continent indien, de nombreuses personnes chiquent le paan, préparation de tabac séché au soleil, avec du citron, de la noix d'arec et des feuilles fraîches de bétel.



L'examen visuel de la muqueuse du côlon permet non seulement de détecter les lésions précancéreuses comme les polypes, mais aussi de les enlever. Le grossissement de l'image dans le coin inférieur droit montre un polype intestinal qui va être excisé. L'évaluation des besoins et le renforcement des capacités de diagnostic et de traitement constituent un aspect fondamental du succès de la mise en œuvre d'un programme.

Le CIRC a commencé à apporter son soutien à l'établissement de programmes de dépistage du cancer colorectal et les résultats d'un important projet pilote mis en œuvre en Thaïlande viennent d'être publiés. L'étude, conduite par des chercheurs du CIRC et l'Institut national du Cancer de Thaïlande, a ciblé une population d'environ 130 000 adultes âgés de 50 à 65 ans dans la Province de Lampang. Utilisé comme outil de dépistage, le test de recherche de sang occulte dans les selles était ensuite suivi d'une coloscopie chez les personnes dont le test était positif. Pendant la coloscopie, les polypes détectés étaient aussitôt excisés et les lésions suspectes faisaient l'objet d'un examen plus approfondi et d'un traitement, conformément aux protocoles standard.

Cet essai a été réalisé dans des conditions réelles, en s'appuyant sur les services de santé de la Province de Lampang. Les premiers résultats apportent des informations relatives à la faisabilité, à l'acceptation et à la sécurité des protocoles du programme de dépistage organisé, auquel ont participé un fort pourcentage des personnes invitées à subir les tests. Il apparaît que les taux de participation sont ainsi plus élevés en zone rurale qu'en zone urbaine. Ils sont aussi plus élevés chez les femmes que chez les hommes. Ces résultats ont été exploités pour étendre le programme à d'autres provinces. Il convient de noter que le coût de l'intégration d'un projet de recherche dans un programme national est modeste par rapport à la valeur ajoutée.



Une fois que vous avez trouvé les ressources, le gros problème pour réaliser le changement, c'est qu'il vous faut une infrastructure sanitaire et des services de santé capables de dispenser efficacement ce que vous voulez dispenser.

– Rengaswamy Sankaranarayanan, chercheur du CIRC

IARC HANDBOOKS OF CANCER PREVENTION

Publié en 1977, le premier volume des *IARC Handbooks of Cancer Prevention* traitait des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), thème cadrant à l'époque avec l'idée selon laquelle la chimioprévention pourrait constituer une stratégie intéressante de lutte contre le cancer. L'objectif déclaré de ces manuels, en qualité de compléments aux Monographies du CIRC, consistait à évaluer les données scientifiques relatives aux agents et aux interventions susceptibles de réduire l'incidence du cancer ou la mortalité associée. Leur préparation suivait des procédures bien précises, définies dans leur Préambule, pour évaluer les agents chimiopréventifs, champ qui sera élargi par la suite pour couvrir d'autres types de mesures préventives, notamment la prévention primaire et le dépistage du cancer.

A ce jour, cette série de manuels a couvert des sujets aussi divers que les agents préventifs (AINS, vitamine A, caroténoïdes et rétinoïdes), les mesures préventives (écrans solaires, contrôle du poids et activité physique), le dépistage (cancers du sein et du col utérin) et différentes mesures de lutte anti-tabac. A l'occasion du redémarrage de la série en 2014, le premier volume consistait en une réévaluation des données sur le dépistage du cancer du sein. Le dépistage des cancers du col utérin (nouvelle mise à jour), de la prostate, du poumon et du côlon-rectum (premières évaluations) fera l'objet des prochains volumes.

L'objectif global de la série des *IARC Handbooks* est d'aider les autorités nationales et internationales à élaborer des programmes de promotion de la santé et de prévention du cancer, en évaluant les bénéfices et les risques d'une intervention particulière. Au niveau mondial, il existe une forte demande de ce type d'évaluations pour améliorer la santé publique, et le CIRC est dans une position idéale pour y répondre, compte tenu de son savoir-faire, de son expérience, de sa réputation et de son indépendance.

EXAMEN DES PREUVES CONCERNANT LES PROGRAMMES DE DEPISTAGE

La série des *IARC Handbooks of Cancer Prevention* examine les preuves à l'appui des interventions préventives (voir le chapitre « Cancérogènes dans l'environnement humain »). Le Volume 7 de la série, paru en 2002, passe en revue les indications concernant le dépistage du cancer du sein. Selon les conclusions du Groupe de travail chargé de cette évaluation, les données tirées des essais randomisés sont suffisantes pour conclure à une réduction de la mortalité par cancer du sein, grâce au dépistage par mammographie seule, effectué chez les femmes entre 50 et 69 ans. Le Groupe de travail avait toutefois formulé des réserves, notamment en ce qui concerne l'incertitude en termes de fréquence du dépistage et de ses effets potentiellement négatifs, dans la mesure où 50 à 90% des femmes ayant une mammographie de dépistage positive ne bénéficieraient pas des procédures complètes de confirmation du diagnostic du cancer du sein. Les débats s'enflammèrent par la suite autour de ces questions, après ré-analyses statistiques des données des études existantes.

L'EXAMEN CLINIQUE DES SEINS EST-IL EFFICACE ?

Très souvent, le dépistage organisé par mammographie n'est ni réalisable, ni financièrement envisageable, dans les pays à revenu faible et intermédiaire où l'incidence du cancer du sein et la mortalité associée sont en train de grimper. Dans ces pays, il est plus facile de procéder à l'examen clinique des seins (inspection visuelle et palpation par un agent de santé expérimenté). Le CIRC a évalué l'efficacité de cette méthode de dépistage lors d'une étude collaborative dans l'Etat indien du Kerala.



L'examen clinique des seins par des agents de santé formés peut offrir une alternative viable à la mammographie de dépistage.

Plus de 110 000 femmes, âgées de 30 à 69 ans, à la poitrine intacte et sans antécédents de cancer du sein, ont participé à cette étude. En fonction de leur quartier électoral d'habitation (chaque quartier constituant un groupe de femmes), elles ont été aléatoirement assignées à l'intervention de dépistage ou au service de soins standard. L'examen clinique des seins était réalisé par des agents de santé féminins, titulaires d'un baccalauréat, ayant suivi une formation de trois semaines. D'une durée de 6 à 9 minutes, cet examen était dispensé soit à domicile, soit dans un centre médical voisin ou un dispensaire de fortune. Les femmes dont l'examen clinique des seins révélait une anomalie étaient ensuite orientées sur un examen plus approfondi, pratiqué dans une clinique du sein installée au siège du projet de dépistage ; en cas de confirmation de cancer, elles recevaient un traitement.

Trois campagnes de dépistage ont été organisées à quelques années d'intervalle. Après la première, on observe dans le groupe des femmes dépistées une incidence plus élevée de cancer du sein de stade précoce par rapport au groupe témoin, ainsi qu'une incidence légèrement plus faible de cancer du sein de stade avancé. Même si ces résultats corroborent un effet favorable du dépistage, on ne pourra obtenir une évaluation complète et définitive – surtout concernant la mortalité – qu'au terme des trois campagnes de dépistage.

En 2014, le Programme des *IARC Handbooks of Cancer Prevention* a repris avec la constitution d'un Groupe de travail pour réexaminer les données relatives au dépistage du cancer du sein (voir « *IARC Handbooks of Cancer Prevention* »). Selon la formulation et les critères codifiés du CIRC, les indications ont été jugées suffisantes pour conclure que la mammographie de dépistage chez les femmes de 50 à 74 ans réduit la mortalité par cancer du sein, mais qu'elle entraîne un risque de surdiagnostic (risque

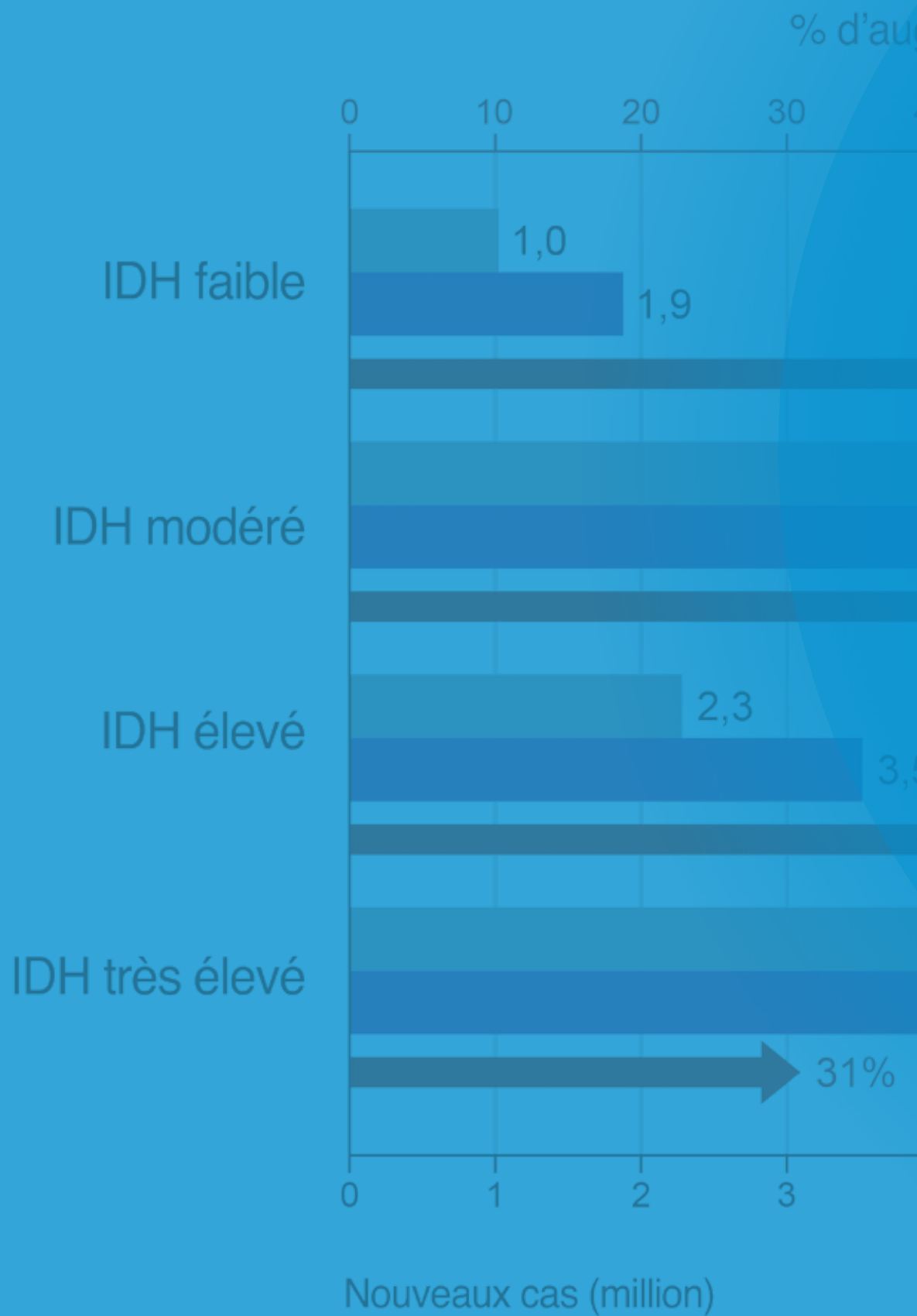
de détecter un cancer du sein qui serait autrement passé inaperçu au cours de la vie de la femme). Il est donc évident qu'il faut soigneusement peser les avantages et les inconvénients du dépistage dans chaque population, notamment en fonction de l'incidence du cancer du sein et des moyens du système de santé. A ce sujet, le Groupe de travail a conclu à des indications suffisantes concernant la rentabilité de la mammographie de dépistage chez les femmes de 50 à 69 ans dans les pays à forte incidence de cancer du sein. Quant aux données relatives à la réduction de la mortalité par les méthodes de dépistage autres que la mammographie, elles ont été jugées peu concluantes (voir « L'examen clinique des seins est-il efficace ? »).

Au fil des années, le CIRC a apporté son expertise à la préparation des directives de l'Organisation mondiale de la Santé concernant le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses pour prévenir les cancers du sein et du col de l'utérus. Ses études ont également apporté les données sur lesquelles s'est appuyée l'élaboration de ces directives, surtout pour le cancer du col utérin. Il a aussi joué un rôle majeur en assurant la coordination du Réseau européen du Cancer pour le Dépistage et la Prévention, qui produit les Directives européennes d'assurance-qualité pour le dépistage des cancers du col de l'utérus, du sein et du côlon-rectum. Ces directives ont fortement influencé le développement des programmes de dépistage nationaux dans les pays européens. Enfin, en 2014, le CIRC a coordonné la préparation de la quatrième édition du Code européen contre le Cancer, qui consiste en 12 recommandations. Parmi les « 12 façons de réduire votre risque de cancer » figurent notamment le dépistage des cancers du col utérin, du sein et du côlon-rectum.

Le site internet du Groupe Dépistage (screening.iarc.fr) propose un aperçu complet des activités du CIRC dans le domaine de la détection et du traitement précoce des cancers, ainsi que des matériels de formation, des articles scientifiques, des guides pratiques de terrain et des directives pour les interventions.

The image shows a screenshot of the IARC Screening Group website. At the top, the logo "IARC Screening Group" is displayed in blue, with the URL "http://screening.iarc.fr" below it. A horizontal strip of small images shows various people and activities. Below this, the "Online documents" section features a grid of icons representing different types of resources: Training materials, Digital learning series, Planning guides, Technical reports, Fact sheets, Selected papers, Audio presentations, and Movies. The "Screening & vaccine topics" section lists several categories with corresponding icons and brief descriptions:

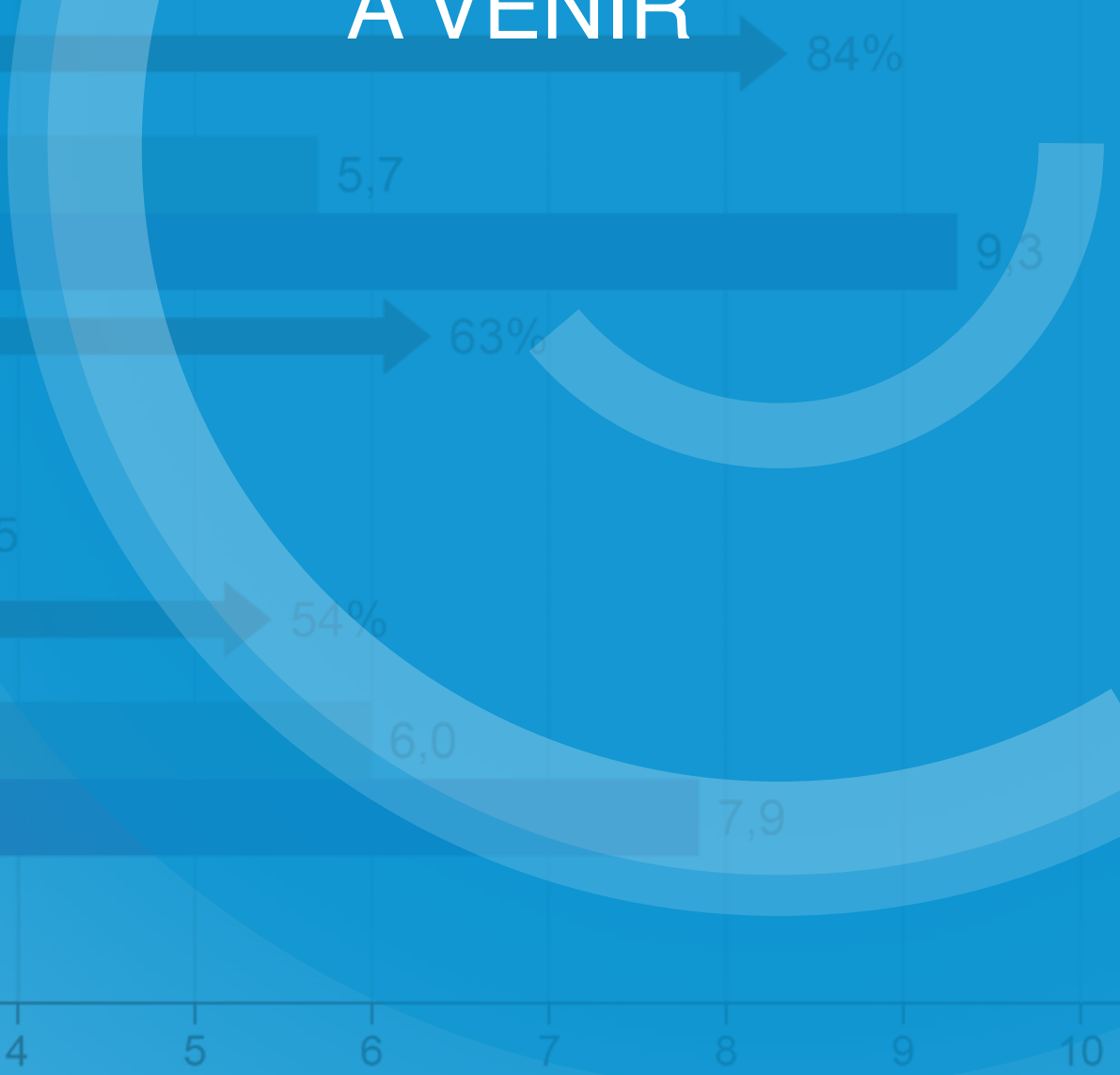
- Cervical cancer**: visual inspection, VIA, VILI, colposcopy, pap-smear, cytology, histology, project planning guidelines, LEEP, cryotherapy, current research projects, major studies, START project, multinational cross-sectional studies, cervical cancer screening projects directory, training documents
- HPV vaccine**: randomized trial 2 vs 3 HPV vaccine doses, online HPV documents
- Oral cancer**: early diagnosis of oral neoplasia, physical examination, biopsy, cytology, FNAC, anatomy, current research project, TOCS project
- Breast cancer**: breast-self examination, clinical examination, early detection, research studies
- Colorectal cancer**: publications



gmentation (2015-2035)

40 50 60 70 80 90 100

CIRC : LES 50 ANNEES A VENIR



CIRC : LES 50 ANNEES A VENIR

« L'intelligence collective » sera un accélérateur de progrès. Je n'utilise pas seulement tous les cerveaux dont je dispose, mais aussi tous ceux que je peux emprunter. – Woodrow Wilson

DE GRANDES IDEES ET DES DEBUTS MODESTES

Le CIRC est né d'une grande idée : réaffecter une partie des énormes sommes d'argent consacrées par les pays à leur puissance militaire, et les utiliser non pas pour se battre entre eux, mais pour lutter contre un ennemi commun : le cancer. La coopération entre les peuples au lieu du conflit.

Le défi consistait à prélever une infime fraction (juste 0,5%) du budget de la défense de chacune des grandes puissances militaires des deux camps de la Seconde Guerre mondiale, et voir ce que l'on pourrait faire de positif avec une telle somme – sans toucher aux 99,5% des ressources restantes et en gardant intact l'équilibre des puissances militaires. Si l'impact de ce transfert symbolique pouvait se concrétiser par une diminution de la souffrance humaine, alors on serait en droit de s'interroger sur les bénéfices qui pourraient être tirés d'une nouvelle répartition des ressources. Il y avait certes un double objectif, si l'on considère le militantisme en faveur du désarmement nucléaire de plusieurs des personnalités parrainant le projet. C'est néanmoins, la souffrance d'une femme, l'épouse d'Yves Poggioli, décédée d'un cancer, qui est à l'origine de la proposition. En effet, Poggioli va pousser Emmanuel d'Astier de La Vigerie à user de son influence pour combattre cette maladie, au lieu de la consacrer uniquement à son combat pour la paix.

Naturellement, le modèle financier imaginé pour le CIRC ne verra jamais le jour. Le prélèvement de 0,5% des budgets de la défense aurait rapporté un montant annuel de 396 millions de dollars, soit l'équivalent, en 2014, de 3 milliards de dollars. Pour comparaison, en 2014, le budget du *National Cancer Institute* des Etats Unis s'élevait à 5,1 milliards de dollars, celui du Centre allemand de recherche sur le cancer à près de 240 millions de dollars, et le CIRC a reçu 24 millions de dollars. Poggioli considérait le budget du CIRC en 1965, inférieur à 1 million de dollars, comme une trahison de la vision initiale. On ne sait si E. d'Astier partageait sa déception, mais les appels répétés de la délégation française à une augmentation des contributions témoignaient de leur volonté intacte de créer une organisation suffisamment importante pour changer la donne. La ténacité avec laquelle Eugène Aujaleu va s'impliquer personnellement jusqu'à la résolution cruciale de l'Assemblée mondiale de la Santé, en 1965, et au-delà, laisse toutefois entendre que le plus important d'un point de vue pragmatique, c'était que le Centre soit créé, avec la conviction que le financement suivrait, quand d'autres pays partageraient leur vision et rejoindraient le groupe des Etats participants.

Au final, le résultat de 1965 n'était pas si mauvais. Le CIRC était créé. Certes, il n'avait pas de personnel, pas de locaux, pas de programme scientifique, et il allait devoir écrire sa propre histoire. Mais s'il avait vu le jour avec un budget annuel de plusieurs centaines de millions de dollars, il aurait sans doute été confronté à des attentes sans précédent, sans parler des jalousies provoquées au sein de la communauté de la recherche sur le cancer. Par ailleurs, incapable de dépenser un tel budget pour ses propres travaux, on peut supposer qu'il aurait joué un rôle plus important dans le financement des projets et des instituts de recherche nationaux

existants, plutôt que de servir de point de départ et de catalyseur pour la coopération internationale. Il est certain que le CIRC aurait été très différent de ce qu'il est aujourd'hui.

Tel qu'il était, le CIRC pouvait prendre le temps de mûrir et donner à ses chercheurs nouvellement recrutés le choix de décider en toute liberté des domaines dans lesquels ils pourraient véritablement apporter des changements. Il convient de souligner la grande bienveillance et le respect dont a fait preuve la communauté internationale de la recherche sur le cancer à l'égard de ce nouveau centre, surtout à ses débuts. En retour, le CIRC va établir des collaborations, en travaillant sur des projets conduits à l'échelle locale ou régionale, mais de portée mondiale. Ces projets s'accompagnaient d'une formation offerte aux chercheurs nationaux – souvent leur première occasion de se familiariser avec les méthodes épidémiologiques et les différentes techniques de recherche – renforçant ainsi un partenariat d'égal à égal, bâti sur une confiance et des avantages réciproques. Pour mener à bien ses activités, le CIRC n'allait pas s'appuyer sur un budget gigantesque, mais sur une énorme vague de coopération.

Il est vite devenu clair que ce modèle collaboratif, adopté à la fois par dessein et par nécessité, stimulait les recherches du CIRC bien plus que ne l'aurait fait son seul budget. En effet, les contributions en nature apportées par la participation de chercheurs extérieurs à ses études ont débouché sur des activités bien plus importantes, sans commune mesure avec l'investissement réalisé ; c'est toujours le cas aujourd'hui, lorsque l'obtention conjointe de subventions par le CIRC et ses partenaires vient amplifier ce modèle collaboratif. De plus, on pouvait réaliser beaucoup de choses dans les pays en développement avec peu d'argent. Il suffisait ainsi de 5000 dollars par an pour entretenir un Centre régional du CIRC, et bon nombre de projets initiés par le CIRC ont débuté avec moins que ça.

Alors, certes, le modèle financier d'un prélèvement de 0,5% sur les budgets militaires n'a pas été retenu, mais c'est peut-être ce qui a permis au deuxième volet de ce grand dessein de se réaliser et de s'intensifier – l'esprit de coopération, le combat contre un ennemi commun. La force du CIRC réside dans ses partenariats.

Le statut du CIRC au sein de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) explique certainement une partie de l'attrait exercé sur ses nouveaux collaborateurs. Un attrait renforcé à la fin des années 1960 par l'arrivée de sommités de la recherche sur le cancer qui vont façonner le CIRC. D'excellents chercheurs du monde entier, partageant la même vision, vont ainsi se retrouver pour créer une nouvelle dynamique. Nick Day, qui rejoignit le Centre fin 1969, se souvient de l'enthousiasme au sein de ce groupe de pionniers : « le Centre commençait tout juste à fonctionner,

“
Nos collègues qui travaillent dans les différents pays ont autant de mérite, sinon plus, car ils sont sur le terrain. C'est très gratifiant de travailler au sein de ce vaste réseau et de connaître tous ceux qui nous aident, en dépit de conditions de travail difficiles.
– Rengaswamy Sankaranarayanan, chercheur du CIRC

et je crois que nous avons tous conscience que c'était sur nous que reposait la réussite de cette nouvelle aventure. Avec l'éventail de disciplines scientifiques que nous représentions et les contacts du CIRC dans le monde entier, nous pensions pouvoir faire avancer les choses en exploitant les avancées de la science moderne pour résoudre des problèmes passionnants ». Et c'est ce que le CIRC a fait tout au long des cinq premières décennies de son existence, comme l'illustre le bref historique contenu dans cet ouvrage.

CANCER : AU BON ENDROIT AU BON MOMENT

En 50 ans, le CIRC a considérablement évolué pour remplir sa mission : réduire le fardeau du cancer dans le monde. La connaissance de la maladie, de ses causes et des mécanismes biologiques sous-jacents, les progrès méthodologiques et technologiques, ainsi que les changements d'échelle et de composition de la communauté de la recherche sur le cancer ont conditionné l'évolution de ses activités. En revanche, ce qui n'a pas changé, ce sont les principes qui sous-tendent sa contribution exceptionnelle à la recherche internationale sur le cancer. Une flexibilité encadrée est la clé de la réussite future.

La situation de la maladie chez l'homme évolue. Le CIRC a vu le jour dans un monde où l'on venait de découvrir des formes de cancer uniques et très particulières dans les pays en développement, et nous avons beaucoup appris de leur étude sur l'étiologie de la maladie. Toutefois, à l'époque, la principale cause de décès

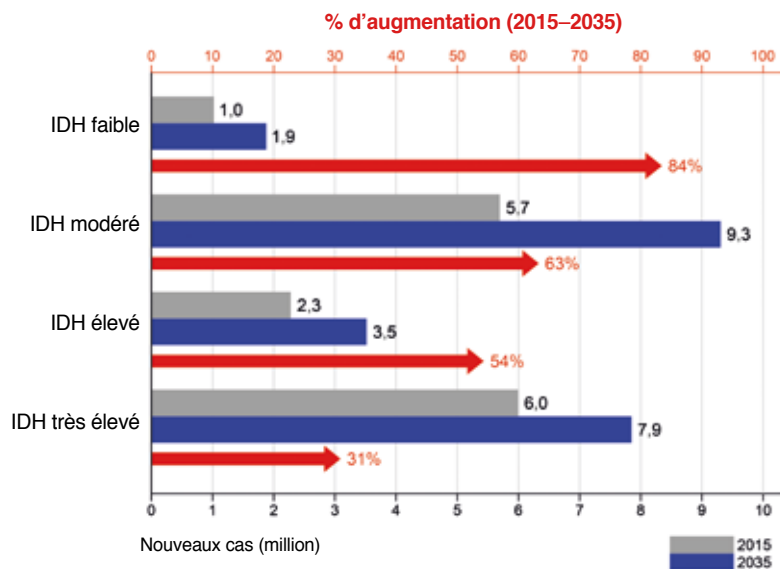
Une flexibilité encadrée est la clé de la réussite future.

prématuré dans les pays en développement, ce n'était pas le cancer mais la pauvreté et ses conséquences, avec en tête les maladies infectieuses, la malnutrition, et la mortalité maternelle et infantile. Si bien que, trop souvent, les résultats des recherches dans ces pays trouvaient leur application pratique, en termes de prévention du cancer, dans les pays développés. La lenteur de l'introduction du vaccin contre le virus de l'hépatite B dans les régions endémiques pour l'infection en est un exemple. Mais au début du

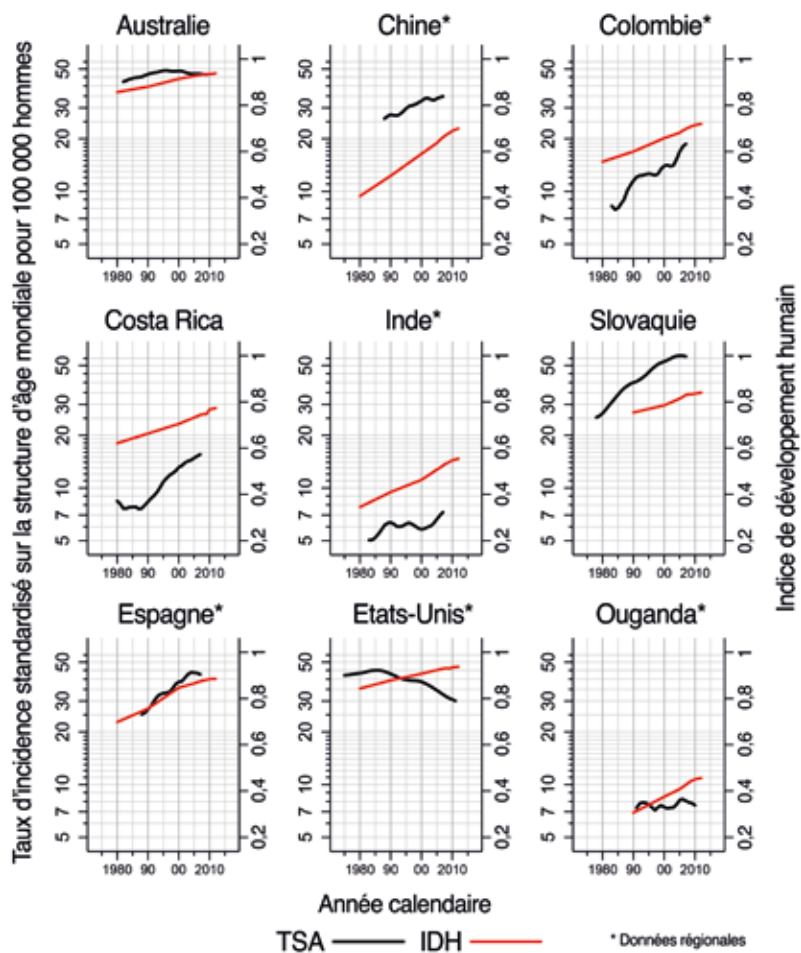
21^{ème} siècle, les pays en développement voient s'amorcer une transition, liée à la croissance démographique et au vieillissement de la population, auxquels viennent s'ajouter de nouveaux facteurs de risque, tout cela se combinant pour entraîner une augmentation rapide de l'incidence des maladies non transmissibles, dont le cancer.

Les politiques ne peuvent ignorer le phénomène. Grâce à la détermination de l'OMS et de ses partenaires, les maladies non transmissibles sont désormais reconnues par les gouvernements des pays à revenu faible et intermédiaire comme un problème majeur pour la santé et l'économie, faisant obstacle au développement humain durable. Si cette prise de conscience ne se traduit pas encore par une réorientation de l'aide au développement sanitaire vers ces maladies chroniques, cela ne saurait tarder, dès que les donateurs auront eux aussi pris conscience de la transition en cours.

Ces changements sont importants pour le CIRC : il n'est plus envisageable de faire bénéficier uniquement les pays développés des recherches menées dans les pays en développement. Les chercheurs et les autorités sanitaires des pays à revenu faible et intermédiaire proposeront à l'avenir des études présentant un intérêt direct pour leurs populations. En même temps, il est possible d'appliquer aux pays à revenu faible et intermédiaire les résultats obtenus en matière de lutte contre le cancer dans les pays à revenu élevé, et



Estimation du nombre de nouveaux cas en fonction de quatre niveaux d'indice du développement humain (IDH) : prévisions mondiales pour 2015 et 2035 en supposant que les taux restent constants, et pourcentage d'augmentation sur ces 20 années.



Evolution des taux d'incidence standardisés sur la structure d'âge mondiale (TSA) du cancer colorectal chez les hommes, de 1978 à 2010, et en fonction de l'indice de développement humain (IDH) de 1980 à 2012, dans certains pays.

vice versa, puisqu'ils sont désormais confrontés aux mêmes problèmes. Dans un tel contexte, le modèle collaboratif du CIRC est idéal, car il lui permet d'une part, de conduire des recherches là où il juge pouvoir résoudre au mieux les questions importantes, d'autre part, de diffuser les résultats de ses travaux auprès du plus grand nombre.

Par ailleurs, le cancer est une maladie non transmissible particulièrement complexe, en raison de la diversité de ses profils, de ses facteurs étiologiques et de ses mécanismes biologiques. L'existence d'un centre spécialisé de recherche sur le cancer au sein de l'OMS représente un véritable atout. Le CIRC est en effet idéalement positionné pour définir les priorités en matière de recherche sur le cancer et pour fournir les données factuelles sur lesquelles fonder la lutte contre la maladie dans les décennies à venir. Toutefois, il lui faudra trouver de nouvelles approches innovantes et de nouvelles ressources pour pouvoir réellement faire avancer les choses.

Ce leadership du CIRC n'est pas le fruit du hasard ou de la chance. Il repose sur une mission et une vision pertinentes, un solide programme de recherche et le bilan d'un demi-siècle d'études de grande qualité, conduites en partenariats avec des collègues du monde entier. Le respect et la confiance réciproques finissent toujours par porter leurs fruits.



Mon meilleur souvenir, c'est d'avoir pu travailler avec un groupe de chercheurs de haut niveau qui possédaient aussi de grandes qualités humaines. Pour un jeune chercheur, c'était fantastique de pouvoir travailler dans un tel environnement et d'y acquérir de l'expérience.

– Manolis Kogevinas,
ancien chercheur du CIRC

PREVENTION : LE BON SUJET AU BON MOMENT

Compte tenu de l'immensité du défi scientifique que représente la recherche sur le cancer, il est indispensable de définir des priorités. Le CIRC a choisi de consacrer ses recherches à la prévention. Il s'agit là d'un domaine essentiel, mais qui a toujours manqué de ressources. Ainsi, d'après un rapport de *Cancer Australia*, en 2014, l'Australie, le Canada, les Etats-Unis et le Royaume-Uni consacraient à la prévention seulement 2 à 3% des fonds alloués à la recherche sur le cancer, et peut-être 10% à l'étiologie. Pourtant, l'augmentation rapide du fardeau du cancer et la croissance exponentielle du coût des traitements et des soins montrent bien qu'aucun pays ne pourra régler le problème de cette façon.

Dans les pays développés, les priorités en termes d'investissement dans la recherche de nouvelles thérapies sont définies en fonction d'un ensemble complexe de questions d'ordre philosophique, émotionnel, promotionnel,

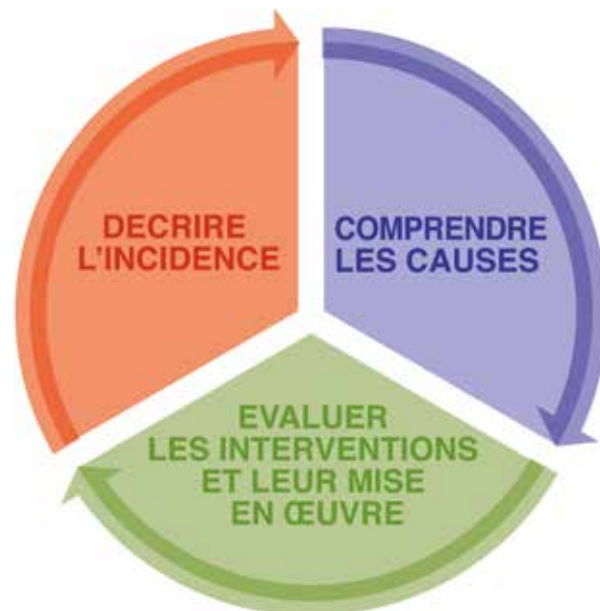
économique et politique, bien loin de l'objet de cet ouvrage. Mais avec le temps, la supériorité de la prévention et du diagnostic précoce sur le traitement en matière de rentabilité s'imposera si bien que les responsables politiques ne pourront l'ignorer. Il sera alors impératif d'instaurer un meilleur équilibre des ressources entre les différents domaines de la recherche sur le cancer, au moins pour ce qui est des fonds publics. La volonté

bien compréhensible d'améliorer la qualité de vie des patients devra s'accompagner d'efforts pour éviter à tout prix le développement de la maladie. La reconnaissance universelle de cette approche pleine de sagesse est illustrée dans le *World Cancer Report 2014* du CIRC par un proverbe de la tribu Kalenjin, au Kenya : « Il est préférable d'éteindre l'incendie avant qu'il ne devienne trop important ». Ce proverbe s'applique à la prévention du cancer.

Il existe différentes façons d'envisager la prévention. Le CIRC met l'accent sur la description de la situation et sur l'identification des causes, ainsi que sur l'évaluation des interventions et de leur mise en œuvre. La mise en évidence d'une diminution notable du fardeau de la maladie à partir des données communiquées par les registres du cancer vient boucler ce cycle. Cette stratégie nécessite une approche interdisciplinaire qui allie d'une part les connaissances et les technologies issues des progrès de la recherche fondamentale en biologie du cancer, et d'autre part les sciences sociales et comportementales qui s'intéressent aux facteurs de risque de cancer intervenant tout au long du processus, à l'échelle de l'individu, de la communauté ou de l'ensemble de la société. Par conséquent, le CIRC devra poursuivre son objectif d'intégration des disciplines les plus diverses, en s'appuyant, comme il l'a toujours fait, sur les compétences spécialisées des chercheurs des différents pays, dans le cadre de partenariats collaboratifs.

Cette dernière décennie, les recherches sur les causes du cancer se sont attachées aux détails moléculaires des variations génétiques interindividuelles, dans le cadre d'études pangénomiques de plus en plus vastes. L'un des objectifs consistait à identifier des sous-groupes d'individus génétiquement prédisposés et à concevoir des mesures préventives, adaptées à chacun d'eux, de la même façon que l'on cible les thérapies sur des sous-groupes de tumeurs génétiquement susceptibles de répondre à ces traitements. Mais le cancer

ne résulte pas simplement de particularités individuelles, d'ordre génétique ou autre. La santé dépend non seulement de nombreuses caractéristiques individuelles complexes, mais aussi du contexte sociétal global. C'est pourquoi il est impératif de mener des enquêtes épidémiologiques qui tiennent compte des déterminants sociaux du cancer au sens large. L'impact du changement climatique sur la santé constituera lui aussi un élément important, mais à ce jour, nul ne peut prédire son ampleur et sa nature. Chacune de ces considérations devra tenir compte des effets des expositions antérieures à différents moments de l'existence, avec les indices y afférant et les périodes cruciales au cours desquelles une intervention efficace est possible.



Répartition des activités du CIRC en matière de prévention du cancer.

“ La prévention du cancer finira par s'imposer un jour, et le CIRC pourra aider la France, qui est en retard dans ce domaine.

– Thierry Philip, collaborateur de longue date du CIRC



Le CIRC conduit des études en collaboration avec le gouvernement thaïlandais pour évaluer la meilleure façon de mettre en place un programme de dépistage du cancer colorectal et pouvoir l'étendre à tout le pays (voir le chapitre « Dépistage et diagnostic précoce du cancer »). Voici certains éléments éducatifs utilisés pour informer la population sur le programme, ainsi que les tests utilisés pour la recherche de sang dans les selles.

En dépit des progrès réalisés à ce jour en matière de prévention du cancer, l'efficacité d'une intervention observée dans le cadre bien défini d'études expérimentales reste très différente de l'efficacité réelle de la même intervention, lorsqu'elle est intégrée aux services de santé. C'est pourquoi il est nécessaire d'identifier les facteurs qui permettent ou entravent la réussite de la mise en œuvre des interventions. Ces facteurs seront probablement différents d'une société à l'autre, en raison des inégalités croissantes dues au libre-échange. La recherche sur la mise en œuvre des interventions à visée préventive est donc un domaine important, mais encore peu étudié. Le CIRC est bien placé pour combler ce retard, compte tenu non seulement de son expertise, mais aussi de son statut international qui lui permet de travailler avec les chercheurs et les autorités gouvernementales à l'évaluation et au renforcement des programmes nationaux. Nul doute que ce domaine de recherche, en rapport direct avec la santé publique, représentera à l'avenir un volet essentiel de ses activités.

Pour la prochaine étape de son existence, le Centre orientera davantage sa recherche vers l'appui aux politiques sanitaires, mais cet objectif ne doit pas pour autant compromettre la qualité scientifique de ses travaux. Les données factuelles précises sur l'incidence du cancer, les facteurs de risque et les actions préventives constituent une partie du socle sur lequel s'appuyer pour élaborer les mesures de lutte contre le cancer, mais cela n'est possible que si ces données sont fiables. Pour qu'il en soit ainsi, la recherche doit utiliser des techniques de pointe et exploiter les connaissances les plus récentes. Ainsi, le CIRC continuera non seulement à mener des recherches originales, mais aussi à se porter garant

“

Le programme des Monographies est une référence : les gouvernements du monde entier s'appuient sur ces ouvrages et leurs évaluations pour établir leur politique de lutte contre le cancer.

– David Zaridze, ancien chercheur du CIRC

du recueil de données probantes et à les diffuser dans des ouvrages dignes de confiance, tels que les Monographies du CIRC, les *IARC Handbooks of Cancer Prevention*, la Classification OMS des tumeurs, ainsi que les compilations des statistiques mondiales du cancer présentées dans *Cancer Incidence in Five Continents* et GLOBOCAN. De cette façon, le Centre participe à la production de « biens publics » qui servent à réduire le fardeau du cancer dans le monde.

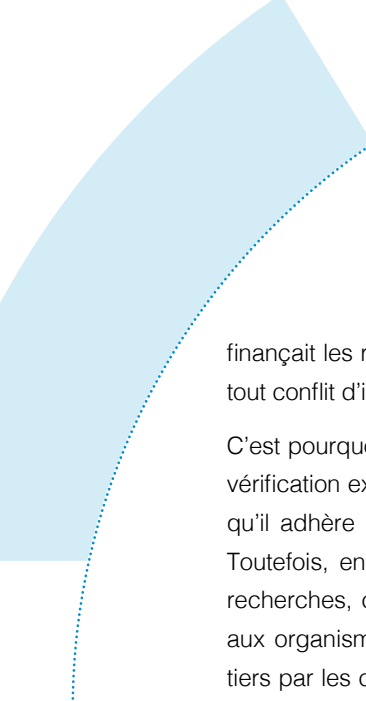
L'AUTONOMIE PAR L'INDEPENDANCE

Ceux qui ont créé le CIRC ont eu la clairvoyance de lui accorder une grande autonomie, tout en l'intégrant à l'OMS. Le fait que l'OMS ait été elle-même au cœur du choix de cette solution n'est pas anodin. Comme l'a déclaré John Higginson en 1971, le CIRC a été « établi dans le cadre de l'OMS, mais il est habilité à développer ses propres programmes de recherche ». C'est un modèle qui fonctionne bien, avec une séparation équilibrée des pouvoirs et une ligne politique et opérationnelle bien définie.

Sa structure administrative lui permet de mener ses recherches en-dehors de toute pression politique. Cette indépendance aide les pays à surmonter les pressions internes qu'ils peuvent subir, car les conclusions scientifiques du CIRC sont reconnues pour leur indépendance par rapport aux intérêts nationaux, et acceptées en tant que telles. Le Centre fait parfois entendre sa voix quand les autorités nationales scientifiques sont plus ou moins censurées. Tabagisme, gaz d'échappement des moteurs diesel, téléphones portables, travail posté, radiations nucléaires et dépistage du cancer du sein sont quelques-uns des sujets de ces dernières années pour lesquels le CIRC a pu évaluer les données de la science, libre de toute influence extérieure. C'est à son Conseil de Direction que revient l'immense mérite de maintenir cette indépendance et cette liberté, qui sous-tendent depuis toujours la qualité de ses travaux. En ce qui concerne l'avenir, il convient de rester vigilant sur les questions de conflit d'intérêts autant que de maintenir la stratégie scientifique et les programmes de recherche.

Certes, le CIRC est apprécié pour la qualité, l'intégrité et l'indépendance de ses recherches, qui de plus en plus font figure d'exception, mais rien n'est définitivement acquis. Il agit au milieu d'un tourbillon de pressions, de revendications et d'intérêts particuliers, souvent indirects et difficiles à démasquer. Au cours des deux dernières décennies, les partenariats établis par les chercheurs universitaires avec le secteur privé, sous l'impulsion des gouvernements de nombreux pays développés, ont brouillé les limites entre les deux secteurs. En effet, même si la croissance technologique et économique résultant de la recherche peut être considérée comme bénéfique, le recours aux financements du secteur privé risque d'éroder l'indépendance des chercheurs. C'est un grave problème, car les preuves scientifiques dont on a besoin pour mettre en place les politiques sanitaires doivent être obtenues en toute indépendance. Par exemple, si l'industrie alimentaire

“ Le CIRC est très différent des autres entités de l'OMS, et c'est stimulant de venir travailler ici, dans un centre véritablement orienté sur la recherche. – Keiji Saita, ancien Directeur de l'Administration et des Finances au CIRC



finançait les recherches sur l'alimentation et le cancer, il serait extrêmement difficile d'assurer l'absence de tout conflit d'intérêt, qu'il soit réel ou perçu comme tel.

C'est pourquoi le CIRC continuera à défendre son indépendance vis-à-vis des intérêts particuliers, et toute vérification extérieure de ses activités est favorablement perçue, car elle permet de vérifier une fois encore qu'il adhère bien à ses propres valeurs. Une réputation se perd facilement et se regagne difficilement. Toutefois, en gardant ses distances avec le secteur privé, le CIRC se prive de financements pour ses recherches, ce qui peut constituer un problème, les pays ayant tendance à réduire leurs budgets d'aide aux organismes internationaux. Ces dernières années, ses dépenses totales étaient assurées pour deux tiers par les contributions des Etats participants et pour un tiers par des fonds extrabudgétaires, provenant essentiellement de subventions obtenues de façon compétitive, en ligne avec sa stratégie. Il semble important de préserver cet équilibre. Les donateurs et les fondations offrent une alternative aux contributions des Etats participants, mais ils ont leurs propres objectifs, et il faut veiller à ce que cela ne fasse pas dévier les projets. Par conséquent, pour pouvoir restreindre la participation du secteur privé, il faut que le budget régulier approvisionné par les Etats participants soit suffisant. La récession économique de ces sept dernières années impose de réviser l'option initiale, qui consistait à compléter le budget de base par les contributions volontaires des Etats participants destinées à soutenir des projets particuliers.

Dans cette optique, on peut envisager de rattacher le programme de recherche sur le cancer aux objectifs du développement durable, ce qui donne accès aux financements accordés à l'aide au développement. Cette solution novatrice en matière de financement constitue par ailleurs une reconnaissance du rôle des déterminants sociaux de la maladie et de la relation entre le cancer et le contexte sociétal dans lequel il s'inscrit. Enfin, tout comme la situation du cancer évolue, la composition des organes directeurs du CIRC doit elle aussi évoluer, et intégrer davantage d'Etats participants de l'hémisphère sud qui pourront faire connaître leur avis, offrir leur savoir-faire et apporter leur contribution financière à cet effort mondial de recherche sur le cancer.

UNE AUTRE FAÇON D'ETRE

Le CIRC est un centre de recherche spécialisé sur le cancer. Il s'appuie sur la science. Son mode de fonctionnement, fondé sur la coopération, permet de lever les obstacles tant au niveau des rapports humains que des infrastructures, et d'ouvrir la voie à une autre façon de procéder, au moment où les fractures sont profondes au sein des sociétés et entre les sociétés. C'est ainsi que des personnes de 50 nationalités différentes, aux cultures multiples, se retrouvent à Lyon sous le même toit, et travaillent ensemble, dans une ambiance amicale, à des objectifs communs. Cette dynamique est alimentée par le passage constant de jeunes chercheurs qui viennent apporter leur contribution, riches de leurs motivations et de leurs ambitions. La vaste « famille » que forment les collaborateurs du CIRC disséminés aux quatre coins du monde renforce encore cet esprit de coopération qui permet de mener à bien les projets, même quand il s'agit de sujets sensibles. On ne peut évidemment pas toujours éviter les désaccords et les malentendus. Mais l'expérience prouve qu'il est possible de surmonter les différences lorsque l'on partage la même vision et la même volonté de résoudre des problèmes d'ordre humanitaire.

Une réunion organisée par le CIRC en 2013 illustre la mise en pratique de cette théorie. La réunion portait sur la question de l'exposition aux radiations, suite aux essais nucléaires réalisés par l'Union soviétique de 1949 à 1962, à Semipalatinsk, au Kazakhstan. Autour de la table, des chercheurs venus d'Allemagne, des Etats-Unis, du Japon, du Kazakhstan, de Norvège et du Royaume-Uni, s'efforçaient d'apporter les meilleures données scientifiques pour élaborer un projet qui devait permettre d'obtenir des informations importantes sur les conséquences de l'exposition

prolongée aux faibles doses de radiations, mais qui touchait aussi à une période difficile de l'histoire. Peu d'organisations autres que le CIRC auraient pu organiser une telle réunion et créer l'espace nécessaire pour une collaboration scientifique fructueuse. D'une certaine façon, ce projet, de même que les autres études coordonnées par le CIRC sur l'exposition aux radiations nucléaires – environs de la rivière Tchecha, accidents de Tchernobyl et de Fukushima, ainsi que les études internationales sur les travailleurs du nucléaire – nous ramènent à la double préoccupation des premiers partisans d'une nouvelle organisation sur le cancer : l'arme nucléaire et le cancer. Il est peut-être temps de revoir les arguments moraux pour militer en faveur d'une redistribution de la dépense publique, et d'accepter de diminuer le budget de la défense pour augmenter celui de la santé. On sent une certaine forme de passivité et de résignation, face à la demande permanente de preuves de la rentabilité des actions sanitaires, alors que les interventions militaires en sont visiblement exemptées. La grande communauté de la santé publique se doit de protester contre cette situation.

En conclusion, on peut dire que le CIRC n'est pas seulement un centre de recherche sur le cancer. C'est un modèle où la méfiance et l'intérêt personnel font place à l'ouverture d'esprit et à la coopération, où les priorités nationales sont établies pour le bien commun. Il est impossible, et probablement peu souhaitable, d'essayer de mesurer l'impact qu'a eu une telle expérience sur ceux qui ont travaillé au Centre, et cela n'est certainement pas la raison d'être du CIRC. Toutefois, cette expérience est une des retombées positives de la façon dont est faite la recherche au CIRC, et c'est déjà important en soi. C'est un exemple de ce qui peut exister.

Le Général de Gaulle, dans ses premières références au nouveau centre sur le cancer, avait insisté sur trois points qu'il espérait voir incarner : la coopération entre les peuples, l'amélioration de la condition humaine et l'avancement des sciences. Bien que cette déclaration ait été faite à une époque bien différente de celle d'aujourd'hui, on ne peut que partager ces aspirations. Que tous ceux qui ont la responsabilité d'assurer l'avenir du Centre international de Recherche sur le Cancer, héritage d'un élan international, s'inspirent de cette vision.



Lors de la Journée du CIRC en 2010, des membres du personnel ont réalisé une peinture illustrant les activités et les valeurs du Centre.

LECTURES COMPLEMENTAIRES

Rapports annuels du CIRC, de 1968 à 1985. Lyon, France : CIRC.

Rapports biennaux du CIRC, de 1986–1987 à 2012–2013. Lyon, France : CIRC.

Sohier R, Sutherland AGB (1990). La genèse du Centre international de Recherche sur le Cancer. Rapport technique du CIRC No. 6. Lyon, France : CIRC. Disponible à partir de : http://www.iarc.fr/fr/publications/pdfs-online/treport-pub/treport-pub6/Rapport_Technique_du_CIRC_6_Genese_2015.pdf.

Vignes CH (1967). Le Centre international de Recherche sur le Cancer. *Annuaire français de droit international*. 13:531–544.

OMS (1968). La deuxième décennie de l'Organisation mondiale de la Santé, 1958–1967. Genève : OMS. Disponible à partir de : <http://whqlibdoc.who.int/publications/14594.pdf?ua=1>.

OMS (2008). *The Third Ten Years of the World Health Organization, 1968–1977*. Genève : OMS. Disponible à partir de : http://www.who.int/global_health_histories/who_history/en/.

SOURCES

ILLUSTRATIONS

- page viii** (en haut, en bas) Photothèque du CIRC/R. Dray.
- pages 10–11** © 141118LPL890/PHOTOPQR/LE PROGRES.
- page 13** Avec l'autorisation du Musée de l'Ordre de la Libération.
- page 16** Avec l'aimable autorisation du Monde, © Le Monde, 8 novembre 1963.
- page 17** Avec l'autorisation de la famille Latarjet.
- page 20** © INSERM/Michel Depardieu.
- page 23** Avec l'autorisation de l'Union internationale contre le cancer (UICC).
- page 24** Photothèque du CIRC.
- page 26** Archives du CIRC.
- page 29** Archives du CIRC.
- page 30** © 141118LPL890/PHOTOPQR/LE PROGRES.
- page 33** Archives du CIRC.
- page 34** Photothèque du CIRC.
- page 35** (en haut) OMS/Tibor Farkas ; (en bas) OMS/Jean Mohr.
- page 36** Archives du CIRC.
- page 37** Photothèque du CIRC.
- page 38** Avec l'autorisation de la famille Latarjet.
- page 39** (en haut) Photothèque du CIRC/R. Dray ; (en bas) Photothèque du CIRC.
- page 41** OMS/Paul Almasy.
- page 42** (en haut, en bas) Photothèque du CIRC.
- pages 44–45** FIPOI © Luca Fascini.
- page 47** (à gauche, à droite) FIPOI © Luca Fascini.
- page 48** (en haut) Adaptation de McKeown T (1976). *The Role of Medicine: Dream, Mirage or Nemesis?* Londres, Royaume-Uni : Nuffield Provincial Hospitals Trust; <http://www.nuffieldtrust.org.uk/publications/role-medicine-dream-mirage-or-nemesis> (accès le 5 octobre 2014), © The Nuffield Trust. Reproduction autorisée ; (en bas) Adaptation de Holland WW, Olsen J, Florey CdV, rédacteurs (2007). *The Development of Modern Epidemiology: Personal Reports from Those Who Were There*. Oxford, Royaume-Uni ; Oxford University Press, Figure 4.1, avec l'autorisation d'Oxford University Press.
- page 50** Photothèque du CIRC/R. Dray.
- page 53** Photothèque du CIRC.
- page 54** © Michael Crabtree/Troika.
- page 57** Avec l'autorisation de Munksgaard Publishing.
- page 58** Photothèque du CIRC/R. Dray.
- page 59** (à gauche) Avec l'autorisation de l'Union internationale contre le cancer (UICC) ; (à droite) Avec l'autorisation de la famille Waterhouse.
- page 65** Extrait de Murphy M, Bobak M, Nicholson A, Rose R, Marmot M (2006). *The widening gap in mortality by educational level in the Russian Federation, 1980–2001*. *Am J Public Health*. 96(7):1293–9. <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.2004.056929> PMID:16735629, avec l'autorisation de The Sheridan Press.
- page 66** Extrait de Milanovic B (2012). *Global Income Inequality by the Numbers: in History and Now – An Overview*. © World Bank ; <http://elibrary.worldbank.org/doi/pdf/10.1596/1813-9450-6259>. Licence: Creative Commons Attribution CC BY 3.0.
- page 67** Extrait de Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. (2014). *Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. *Lancet*. 384(9945):766–81. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8) PMID:24880830, © 2014, avec l'autorisation d'Elsevier.
- pages 70–71** Photothèque du CIRC.
- page 72** Photothèque du CIRC.
- page 74** Groupe du CIRC Education et Formation.
- page 75** Avec l'autorisation de Mónica Sierra.
- page 76** (à gauche) Photothèque du CIRC ; (au centre) Avec l'autorisation de Jack Siemiatycki ; (à droite) Photothèque du CIRC.
- page 77** © Lyon Reportage.
- page 78** Avec l'autorisation des archives de Cold Spring Harbor Laboratory.
- page 79** D'après le cahier de laboratoire du CIRC 534 de Norman Moullan, page 72, 16/11/2001 (données non publiées).
- page 80** Photothèque du CIRC.
- page 81** Avec l'autorisation de Monique Davis.
- page 82** Groupe du CIRC Education et Formation.
- page 83** (en haut, en bas) Photothèque du CIRC.
- page 84** Groupe du CIRC Education et Formation.
- page 85** Photothèque du CIRC.
- page 86** Photothèque du CIRC.
- page 87** (en haut) © Hiroko Ohgaki ; (en bas, coin supérieur gauche) © Yoichi Nakazato ; (en bas, coin supérieur droit) © Paul Kleihues ; (en bas, coin inférieur gauche) © Guido Reifemberger ; (en bas, coin inférieur droit) © Arie Perry.
- pages 88–89** Extrait de Armstrong B, Doll R (1975). *Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices*. *Int J Cancer*. 15(4):617–31. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.2910150411> PMID:1140864.
- page 90** © Lyon Reportage.
- page 91** (à gauche, à droite) Photothèque du CIRC.
- page 92** Photothèque du CIRC.
- page 93** Photothèque du CIRC.
- page 94** Extrait du Rapport annuel du CIRC 1970. Lyon, France : CIRC (1971).
- page 97** Extrait du Rapport annuel du CIRC 1975. Lyon, France : CIRC (1976).
- page 99** Photothèque du CIRC/R. Dray.

page 101 Extrait de Armstrong B, Doll R (1975). Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer*. 15(4):617–31. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.2910150411> PMID:1140864.

pages 104–105 OMS/Jean Mohr.

page 106 Reproduit d'après Clemmesen J (1965). *Statistical Studies in the Aetiology of Malignant Neoplasms*, Vol. 1, Review and Results. Copenhagen, Danemark : Munksgaard Publishers ; Figure 42, page 250. Adaptation d'après Rigoni-Stern D (1844). *Intorno al trattato critico sulla febbre del dott. G. B. Mugna ed all'arterite: Osservazioni*. Vérone, Italie : Tipografia di Giuseppe Antonelli.

page 107 Photothèque du CIRC.

page 108 Archives du CIRC.

page 110 OMS/Jean Mohr.

page 112 Extrait de Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, et al., rédacteurs (2013). *Classification internationale des Maladies pour l'Oncologie (CIM-O)*, 3^{ème} édition, 1^{ère} révision. Genève : Organisation mondiale de la Santé.

page 113 Photothèque du CIRC.

page 114 Photothèque du CIRC.

page 115 Section du CIRC Surveillance du cancer.

page 116 Données compilées à partir du Programme de Développement des Nations Unies.

page 117 Section du CIRC Surveillance du cancer.

page 119 Photothèque du CIRC.

pages 120–121 Extrait de Badwe RA, Dikshit R, Laversanne M, Bray F (2014). Cancer incidence trends in India. *Jpn J Clin Oncol*. 44(5):401–7. <http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyu040> PMID:24755545, avec l'autorisation d'Oxford University Press.

page 123 © The Nuffield Trust. Reproduction autorisée. Tiré de Doll R (1967). *Prevention of Cancer: Pointers from Epidemiology*. Londres : Nuffield Provincial Hospitals Trust.

page 124 (à gauche, à droite) Photothèque du CIRC.

page 125 (en haut, en bas) Photothèque du CIRC.

page 126 D'après Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, et al., rédacteurs (2013). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X* (version numérique). Lyon, France : CIRC. Disponible à <http://ci5.iarc.fr>.

page 127 Extrait de Badwe RA, Dikshit R, Laversanne M, Bray F (2014). Cancer incidence trends in India. *Jpn J Clin Oncol*. 44(5):401–7. <http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyu040> PMID:24755545, avec l'autorisation d'Oxford University Press.

page 128 Extrait de Steinitz R, Parkin DM, Young JL, Bieber CA, Katz L (1990). *Cancer Incidence in Jewish Migrants to Israel, 1961–1981*. Publication scientifique du CIRC No. 98. Lyon, France : CIRC.

page 129 Extrait de Steinitz R, Parkin DM, Young JL, Bieber CA, Katz L (1990). *Cancer Incidence in Jewish Migrants to Israel, 1961–1981*. Publication scientifique du CIRC No. 98. Lyon, France : CIRC.

page 130 Extrait de Thun M, Peto R, Boreham J, Lopez AD (2012). Stages of the cigarette epidemic on entering its second century. *Tob Control*. 21(2):96–101. <http://dx.doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2011-050294> PMID:22345230, avec l'autorisation de BMJ Publishing Group Ltd.

page 131 Adaptation d'après Montanaro F, Bray F, Gennaro V, Merler E, Tyczynski JE, Parkin DM, et al.; Groupe de travail ENCR (2003). Pleural mesothelioma incidence in Europe: evidence of some deceleration in the increasing trends. *Cancer Causes Control*. 14(8):791–803. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1026300619747> PMID:14674744. Springer/Kluwer Academic Publishers; Figure 2, page 795, avec l'autorisation de Springer Science+Business Media.

page 132 (à gauche, au centre, à droite) Photothèque du CIRC.

page 133 (en haut, en bas) Données compilées à partir du Global Health Observatory Data Repository.

page 134 D'après Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. (2013). *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11* [Internet]. Lyon, France : CIRC. Disponible à <http://globocan.iarc.fr>.

page 136 Extrait de Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan AG, Stevens GA, Ezzati M, et al. (2015). Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol*. 16(1):36–46. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71123-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71123-4) PMID:25467404, © 2015, avec l'autorisation d'Elsevier.

page 137 Photothèque du CIRC.

pages 138–139 Photothèque du CIRC/R. Dray.

page 141 CCDC/Barbara Jenkins, NIOSH, Dick Robbins.

page 143 Photothèque du CIRC.

page 144 Photothèque du CIRC.

page 147 Photothèque du CIRC/R. Dray.

page 148 Photothèque du CIRC.

page 149 Avec l'autorisation de Gerald N. Wogan.

page 150 Photothèque du CIRC.

page 152 Photothèque du CIRC.

page 153 Extrait de Saracci R, Simonato L, Baris Y, Artvinli M, Skidmore J (1982). The age-mortality curve of endemic pleural mesothelioma in Karain, Central Turkey. *Br J Cancer*. 45(1):147–9. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.1982.19> PMID:7059459, avec l'autorisation de Macmillan Publishers Ltd au nom de Cancer Research UK, © 1982.

page 156 Avec l'autorisation du United States Public Health Service, Office of the Surgeon General.

page 157 Adaptation d'après Boffetta P, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Darby SC, et al. (1998). Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst*. 90(19):1440–50. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/90.19.1440> PMID:9776409, avec l'autorisation d'Oxford University Press.

page 158 Reproduit avec l'autorisation de BMJ Publishing Group Ltd. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I (2004). Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male british doctors. *BMJ*, 328:1519–1527. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38142.554479.AE> PMID:15213107, © 2004.

page 159 Photothèque du CIRC.

pages 160–161 Photothèque du CIRC.

- page 162** Extrait de Tannenbaum A, Silverstone H (1953). Nutrition in relation to cancer. *Adv Cancer Res.* 1:451–501. [http://dx.doi.org/10.1016/S0065-230X\(08\)60009-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0065-230X(08)60009-3) PMID:13057710, © 1953, avec l'autorisation d'Elsevier.
- page 163** (en haut) Extrait du Rapport annuel du CIRC 1970. Lyon, France : CIRC (1971) ; (en bas) Photothèque du CIRC.
- page 165** Adaptation d'après Wikimedia Commons : Mohammadreza Kamali © 2011.
- page 166** Extrait de Riboli E, Elmståhl S, Saracci R, Gullberg B, Lindgärde F (1997). The Malmö Food Study: validity of two dietary assessment methods for measuring nutrient intake. *Int J Epidemiol.* 26(90001) Suppl 1:S161–73. http://dx.doi.org/10.1093/ije/26.suppl_1.S161 PMID:9126544.
- page 167** Avec l'autorisation de l'Imperial College London/Thomas Angus.
- page 168** Adaptation d'après Bingham S, Riboli E (2004). Diet and cancer—the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Nat Rev Cancer.* 4(3):206–15. <http://dx.doi.org/10.1038/nrc1298> PMID:14993902, avec l'autorisation de Macmillan Publishers Ltd, © 2004.
- page 169** Photothèque du CIRC/R. Dray.
- page 170** Extrait de Crispim SP, Nicolas G, Casagrande C, Knaze V, Illner AK, Huybrechts I, et al. (2014). Quality assurance of the international computerised 24 h dietary recall method (EPIC-Soft). *Br J Nutr.* 111(3):506–15. <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114513002766> PMID:24001201, avec l'autorisation de Cambridge University Press.
- page 171** Avec l'autorisation des hôpitaux universitaires de Norfolk et de Norwich.
- page 172** (à gauche, au centre, à droite) Photothèque du CIRC.
- page 174** Adaptation d'après Slimani N, Fahey M, Welch AA, Wirfält E, Stripp C, Bergström E, et al. (2002). Diversity of dietary patterns observed in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) project. *Public Health Nutr.* 5(6B) 6B:1311–28. <http://dx.doi.org/10.1079/PHN2002407> PMID:12639235.
- page 176** Extrait de Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, et al. (2005). Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *J Natl Cancer Inst.* 97(12):906–16. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dji164> PMID:15956652.
- page 177** Adaptation d'après Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. (2008). General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med.* 359(20):2105–20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0801891> PMID:19005195.
- page 179** CIRC/Nadia Slimani. Compilation d'après Pisa PT, Landais E, Margetts B, Vorster HH, Friedenreich CM, Huybrechts I, et al. (2014). Inventory on the dietary assessment tools available and needed in Africa: a prerequisite for setting up a common methodological research infrastructure for nutritional surveillance, research and prevention of diet-related non-communicable diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr.* <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2014.981630>.
- pages 180–181** Extrait de Rothman N, Hainaut P, Schulte P, Smith M, Boffetta P, Perera F, rédacteurs (2011). *Molecular Epidemiology: Principles and Practices.* Publication scientifique du CIRC No. 163. Lyon, France : CIRC.
- page 183** Biobanque du CIRC.
- page 184** Extrait de Groopman JD, Hall AJ, Whittle H, Hudson GJ, Wogan GN, Montesano R, et al. (1992). Molecular dosimetry of aflatoxin-N7-guanine in human urine obtained in The Gambia, West Africa. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1(3):221–7. PMID:1339082, © 1992 American Association for Cancer Research.
- page 185** Extrait de Wild CP, Scalbert A, Herceg Z (2013). Measuring the exposome: a powerful basis for evaluating environmental exposures and cancer risk. *Environ Mol Mutagen.* 54(7):480–99. <http://dx.doi.org/10.1002/em.21777> PMID:23681765.
- page 186** Photothèque du CIRC.
- page 187** (à gauche, au centre, à droite) Photothèque du CIRC.
- page 188** (en haut) Adaptation d'après Shi H, Le Calvez F, Olivier M, Hainaut P (2005). Patterns of TP53 mutations in human cancer: interplay between mutagenesis, DNA repair and selection. Dans : Hainaut P, Wiman KG, rédacteurs. *25 Years of p53 Research.* Dordrecht, The Netherlands: Springer, pp. 293–319, Figure 1, avec l'autorisation de Springer Science+Business Media ; (en bas) OMS/Jean Mohr.
- page 189** Extrait de Scelo G, Riazalhosseini Y, Greger L, Letourneau L, González-Porta M, Wozniak MB, et al. (2014). Variation in genomic landscape of clear cell renal cell carcinoma across Europe. *Nat Commun.* 5:5135. PMID:25351205, avec l'autorisation de Macmillan Publishers Ltd, © 2014.
- page 190** Photothèque du CIRC.
- page 191** (en haut) Adaptation d'après © iStockphoto/VLADGRIN 2014 ; (en bas) Adaptation d'après Sobol H, Narod SA, Nakamura Y, Boneu A, Calmettes C, Chadenas D, et al. (1989). Screening for multiple endocrine neoplasia type 2a with DNA-polymorphism analysis. *N Engl J Med.* 321(15):996–1001. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198910123211502> PMID:2571086, © 1989 Massachusetts Medical Society. Avec l'autorisation de la Massachusetts Medical Society.
- page 192** Photothèque du CIRC.
- page 194** Extrait de Rothman N, Hainaut P, Schulte P, Smith M, Boffetta P, Perera F, editors (2011). *Molecular Epidemiology: Principles and Practices.* Publication scientifique du CIRC No. 163. Lyon, France : CIRC.
- page 195** avec l'autorisation de l'American Association for Cancer Research.
- page 196** (en haut) Extrait du Rapport biennal du CIRC 1998–1999. Lyon, France : CIRC (1999) ; (en bas) Photothèque du CIRC.
- page 198** Adaptation d'après Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, et al. (2004). Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res.* 64(19):6892–9. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-1337> PMID:15466178, © 2004 American Association for Cancer Research.
- pages 200–201** © Elaine S. Jaffe.
- page 203** (en haut) Photothèque du CIRC ; (en bas) © Elaine S. Jaffe.
- page 204** (en haut) Photothèque du CIRC ; (en bas) Adaptation d'après Geser A, de Thé G, Lenoir G, Day NE, Williams EH (1982). Final case reporting from the Ugandan prospective study of the relationship between EBV and Burkitt's lymphoma. *Int J Cancer.* 29(4):397–400. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.2910290406> PMID:6282763, avec l'autorisation de Wiley.

- page 205** Adaptation d'après le Rapport annuel du CIRC 1971. Lyon, France : CIRC (1972).
- page 206** D'après Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. (2013). GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France : CIRC. Disponible à <http://globocan.iarc.fr>.
- page 207** Extrait de Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, et al. (1992). The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer*. 52(5):743–9. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.2910520513> PMID:1330933, © 2006. Disponible à partir de : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.2910520513/abstract>.
- page 208** Photothèque du CIRC.
- page 209** Avec l'autorisation de Nubia Muñoz.
- page 210** Extrait de Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, Bentley RC, Russell P, Anderson MC, editors (2009). *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract*, 2^{ème} édition, p. 191. © 2009, avec l'autorisation de Churchill Livingstone/Elsevier.
- page 211** Extrait de Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC (2013). Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 382(9895):889–99. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60022-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60022-7) PMID:23618600, © 2013, avec l'autorisation d'Elsevier.
- page 212** Adaptée d'après une figure non publiée (avec l'autorisation de Robert D. Burk et Zigui Chen).
- page 213** Extrait de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. (2012). Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 13(6):607–15. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70137-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70137-7) PMID:22575588, © 2012, avec l'autorisation d'Elsevier.
- page 216** (en haut) Extrait de Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST (2012). Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*. 30(12):2212–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.116> PMID:22273662, © 2012, avec l'autorisation d'Elsevier ; (en bas) Extrait de Shimakawa Y, Lemoine M, Mendy M, Njai HF, D'Alessandro U, Hall A, et al. (2014). Population-based interventions to reduce the public health burden related with hepatitis B virus infection in The Gambia, West Africa. *Trop Med Health*. 42(2) Suppl:59–64. <http://dx.doi.org/10.2149/tmh.2014-S08> PMID:25425952.
- page 217** Adaptation d'après Shimakawa Y, Lemoine M, Mendy M, Njai HF, D'Alessandro U, Hall A, et al. (2014). Population-based interventions to reduce the public health burden related with hepatitis B virus infection in The Gambia, West Africa. *Trop Med Health*. 42(2) Suppl:59–64. <http://dx.doi.org/10.2149/tmh.2014-S08> PMID:25425952.
- page 220** Avec l'autorisation d'Andrew Hall/London School of Hygiene & Tropical Medicine.
- pages 222–223** Adaptation d'après Koning HJ (2009). *The mysterious mass(es)*. [Discours inaugural, cours sur l'Evaluation du Dépistage.] Rotterdam, Pays-Bas ; Erasmus MC.
- page 225** Extrait de Läärä E, Day NE, Hakama M (1987). Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet*. 329(8544):1247–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(87\)92695-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(87)92695-X) PMID:2884378, © 1987, avec l'autorisation d'Elsevier.
- page 226** Adaptation d'après Koning HJ (2009). *The mysterious mass(es)*. [Discours inaugural, cours sur l'Evaluation du Dépistage.] Rotterdam, Pays-Bas : Erasmus MC.
- page 227** Photothèque du CIRC.
- page 228** Photothèque du CIRC.
- page 229** D'après Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, et al. (2009). HPV screening for cervical cancer in rural India. *N Engl J Med*. 360(14):1385–94. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0808516> PMID:19339719, © 2009, Massachusetts Medical Society. Avec l'autorisation de la Massachusetts Medical Society.
- page 230** Groupe Dépistage du CIRC.
- page 231** OMS/SEARO/Anubhav Das.
- page 232** Rengaswamy Sankaranarayanan/CIRC.
- page 233** Photothèque du CIRC.
- page 234** OMS/PAHO/Carlos Gaggero.
- page 235** Photothèque du CIRC.
- pages 236–237** Freddie Bray/CIRC.
- page 241** (en haut) Freddie Bray/CIRC ; (en bas) Données compilées à partir de Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. (2013). GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France : CIRC. Disponible à <http://globocan.iarc.fr>, et sur le Programme de développement des Nations Unies.
- page 243** Christopher P. Wild/CIRC.
- page 244** Krittika Pitaksaringkarn/CIRC.
- page 247** Photothèque du CIRC/R. Dray.
- page 258** Photothèque du CIRC/R. Dray.
- page 259** (en haut) Photothèque du CIRC ; (en bas) Photothèque du CIRC/R. Dray.

TABLEAUX

page 56 Compilé à partir de Doll R (1967). Prevention of Cancer: Pointers from Epidemiology. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust. [In addition, Doll mentions as doubtful at the time the evidence of carcinogenicity for some other factors, including urban air pollution.]

page 61 Données pour la période 1947 à 1951 : Compilées à partir de Shimkin MB, Griswold MH, Cutler SJ (1984). Classics in oncology. Survival in untreated and treated cancer. CA Cancer J Clin. 34(5):282–94. <http://dx.doi.org/10.3322/canjclin.34.5.282> PMID:6432240 (données du Registre des tumeurs du Connecticut). Données pour les périodes de 1975 à 1977 et de 2003 à 2009 : Compilées à partir des données de l'American Cancer Society (2014). Cancer Facts & Figures 2014. Atlanta, Géorgie : American Cancer Society (provenant de neuf régions d'enregistrement à l'intérieur des Etats-Unis ; données pour toutes les ethnies, deux sexes confondus).

page 62 Adaptation d'après Département des Affaires économiques et sociales, Division des Populations (2011), Nations Unies. Population mondiale 2010 (Affiche). ST/ESA/SER.A/307.

page 64 Extrait avec l'autorisation de l'éditeur, OMS (2008). Closing the Gap in a Generation: Health Equity Through Action on the Social Determinants of Health: Final Report of The Commission on Social Determinants of Health. Genève : Organisation mondiale de la Santé (Tableau 2.1, Page 32, http://www.who.int/social_determinants/final_report/csdh_finalreport_2008.pdf, accès le 9 septembre 2014).

page 69 Compilé d'après Baade PD, Youlden DR, Valery PC, Hassall T, Ward L, Green AC, et al. (2010). Population-based survival estimates for childhood cancer in Australia during the period 1997–2006. Br J Cancer. 103(11):1663–70. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6605985> PMID:21063404; Bao PP, Zheng Y, Wu CX, Peng P, Gong YM, Huang ZZ, et al. (2012). Population-based survival for childhood cancer patients diagnosed during 2002–2005 in Shanghai, China. Pediatr Blood Cancer. 59(4):657–61. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.24043> PMID:22302759; Swaminathan R, Rama R, Shanta V (2008). Childhood cancers in Chennai, India, 1990–2001: incidence and survival. Int J Cancer. 122(11):2607–11. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.23428> PMID:18324630; Wiangnon S, Veerakul G, Nuchprayoon I, Seksarn P, Hongeng S, Krutvecho T, et al. (2011). Childhood cancer incidence and survival 2003–2005, Thailand: study from the Thai Pediatric Oncology Group. Asian Pac J Cancer Prev. 12(9):2215–20. PMID:22296359.

page 135 Compilé d'après Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, et al., rédacteurs (2013). Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X (electronic version). Lyon, France : CIRC. Disponible à <http://ci5.iarc.fr>.

page 150 Extrait du Rapport annuel du CIRC 1970. Lyon, France : CIRC (1971).

TEXTES

Sauf indication contraire, toutes les citations sont extraites d'entretiens réalisés par le CIRC pour cet ouvrage.

page 12 (citation de Tomatis) D'après Sohier R, Sutherland AGB (1990). La genèse du Centre international de Recherche sur le Cancer. Rapport technique du CIRC No. 6. Lyon, France : CIRC. Disponible à partir de : http://www.iarc.fr/fr/publications/pdfs-online/treport-pub/treport-pub6/Rapport_Technique_du_CIRC_6_Genese_2015.pdf.

pages 13–14 (« Emmanuel d'Astier de La Vigerie – se libérer du fardeau du cancer ») D'après Crémieux F (1966). Entretiens avec Emmanuel d'Astier. Paris : Editions Pierre Belfond ; et d'Astier de La Vigerie G (2010). Emmanuel d'Astier de La Vigerie : Combattant de la Résistance et de la Liberté, 1940–1944. Chaintreaux ; Editions France-Empire Monde.

page 14 (lignes 4–5) D'après Crémieux F (1996). Entretiens avec Emmanuel d'Astier. Paris : Editions Pierre Belfond ; (ligne 28) D'après Emmanuel d'Astier (1963). Une Requête. Le Monde, 21 novembre 1963.

page 15 (ligne 13) D'après Emmanuel d'Astier (1963). Une Requête. Le Monde, 21 novembre 1963 ; « Cosignataires de la lettre ouverte » D'après Sohier R, Sutherland AGB (1990). La genèse du Centre international de Recherche sur le Cancer. Rapport technique du CIRC No. 6. Lyon, France : CIRC. Disponible à partir de : http://www.iarc.fr/fr/publications/pdfs-online/treport-pub/treport-pub6/Rapport_Technique_du_CIRC_6_Genese_2015.pdf.

page 18 (« Réponse du Général de Gaulle ») D'après Sohier R, Sutherland AGB (1990). La genèse du Centre international de Recherche sur le Cancer. Rapport technique du CIRC No. 6. Lyon, France : CIRC. Disponible à partir de : http://www.iarc.fr/fr/publications/pdfs-online/treport-pub/treport-pub6/Rapport_Technique_du_CIRC_6_Genese_2015.pdf.

page 19 (ligne 14) Extrait d'un entretien avec AGB Sutherland, archives du CIRC.

page 21 (ligne 25) et **page 22** (ligne 1) D'après OMS (2008). The Third Ten Years of the World Health Organization, 1968–1977. Genève : OMS. Disponible à partir de : http://www.who.int/global_health_histories/who_history/en/.

page 23 (ligne 36) et **page 24** (ligne 2) Extrait du discours inaugural d'Alexander Haddow, lors de la Conférence de l'UICC à Stockholm, en septembre 1964, archives du CIRC.

page 24 (ligne 5) Extrait d'un entretien entre AGB Sutherland et Jean-Francois Delafresnaye, archives du CIRC.

pages 27–28 (« Lieux d'implantation, noms et dollars ») Extraits des procès-verbaux des réunions, archives du CIRC.

page 30 (lignes 1–8) Extraits des procès-verbaux des réunions, archives du CIRC.

page 31 (« Le premier Conseil scientifique du CIRC ») D'après Sohier R, Sutherland AGB (1990). La genèse du Centre international de Recherche sur le Cancer. Rapport technique du CIRC No. 6. Lyon, France : CIRC. Disponible à partir de : http://www.iarc.fr/fr/publications/pdfs-online/treport-pub/treport-pub6/Rapport_Technique_du_CIRC_6_Genese_2015.pdf.

page 32 (lignes 2–3) Extrait d'une lettre de Richard Doll à John Higginson, archives du CIRC.

page 35 (ligne 4) Extrait du discours de John Gray lors de l'inauguration du nouveau bâtiment du CIRC en 1972, archives du CIRC ; (lignes 8–10) Extrait des archives du CIRC.

page 38 (lignes 31–33) Jacob F (1997). La Souris, la Mouche et l'Homme. Paris : Editions Odile Jacob.

page 46 (citation de Ricoeur) Ricoeur P (1992). Lectures 2, La Contrée des Philosophes. Paris : Seuil, p. 202.

page 49 (ligne 37) D'après Schoenheimer R (1942). The Dynamic State of Body Constituents. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press.

page 51 (lignes 7–8) D'après Klug A (1968). Rosalind Franklin and the discovery of the structure of DNA. Nature. 219(5156):808–44. <http://dx.doi.org/10.1038/219808a0> PMID:4876935.

page 52 (lignes 34–35) D'après Cutler SJ, Griswold MH, Shimkin MB (1956). Survival in untreated and treated cancer. Ann Intern Med. 45(2):255–67. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-45-2-255> PMID:13355149.

pages 54–55 (« Prévenir le cancer ») D'après Doll R (1967). Prevention of Cancer: Pointers from Epidemiology. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust. Reproduction autorisée. © 1967 par The Nuffield Provincial Hospitals Trust, Londres.

page 55 (lignes 35–38) D'après Higginson J (1979). Cancer and environment: Higginson speaks out. Science. 205(4413):1363–4, 1366. <http://dx.doi.org/10.1126/science.472753> PMID:472753.

page 56 (ligne 2) Clemmesen J (1965). Statistical Studies in the Aetiology of Malignant Neoplasms: A Manual of Cancer Epidemiology. Copenhagen, Denmark: Munksgaard Publishers.

page 64 (« Déterminants sociaux de la santé et de la maladie ») D'après OMS (2008). Comblent le fossé en une génération : Instaurer l'équité en santé en agissant sur les déterminants sociaux de la santé. Rapport final de la Commission des Déterminants Sociaux de la Santé. Genève : Organisation mondiale de la Santé. Reproduction autorisée. © Organisation mondiale de la Santé 2008.

page 100 (ligne 14) Plummer M (2008). Penalized loss functions for Bayesian model comparison. Biostatistics. 9(3):523–39. <http://dx.doi.org/10.1093/biostatistics/kxm049> PMID:18209015.

page 102 (lignes 21–23) D'après Ferrari P, Carroll RJ, Gustafson P, Riboli E (2008). A Bayesian multilevel model for estimating the diet/disease relationship in a multicenter study with exposures measured with error: the EPIC study. Stat Med. 27(29):6037–54. <http://dx.doi.org/10.1002/sim.3444> PMID:18951369.

page 106 (lignes 3–5) D'après Clemmesen J (1965). Statistical Studies in the Aetiology of Malignant Neoplasms, Vol. 1, Review and Results. Copenhagen, Denmark : Munksgaard Publishers, p. 248.

page 108 (« Cancer Incidence in Five Continents, Volume I ») D'après Doll R, Payne P, Waterhouse JAH, rédacteurs (1966). Cancer Incidence in Five Continents, Vol. I. Genève : Union internationale contre le cancer (UICC).

page 137 (lignes 4–6) D'après Stewart BW, Wild CP, editors (2014). World Cancer Report 2014. Lyon, France : CIRC, p. xi.

page 142 (lignes 11–16) D'après Turusov V, Rakitsky V, Tomatis L (2002). Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT): ubiquity, persistence, and risks. *Environ Health Perspect.* 110(2):125–8. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.02110125> PMID:11836138.

page 143 (lignes 21–27) D'après Tomatis L (2002). Primary prevention protects public health. *Ann N Y Acad Sci.* 982(1):190–7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04933.x> PMID:12562637 ; (lignes 27–31) D'après Tomatis L, Huff J (2002). Evolution of research in cancer etiology. Dans : Coleman WB, Tsongalis GJ, rédacteurs. *The Molecular Basis of Human Cancer*. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc., pp. 189–201 ; (lignes 33–37) D'après Tomatis L (2006). Role of experimental and epidemiological evidence of carcinogenicity in the primary prevention of cancer. *Ann Ist Super Sanita.* 42(2):113–7. PMID:17033130.

page 150 (lignes 1–5) Extrait du Rapport annuel du CIRC 1970. Lyon, France : CIRC, p. 92.

page 151 (lignes 4–6) D'après CIRC (1976). Some naturally occurring substances. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man*, 10:1–342. PMID:992652.

page 156 (ligne 4) Doll R, Hill AB (1964). Mortality in relation to smoking: ten years' observations of British doctors. *Br Med J.* 1(5396):1460–7. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.1.5396.1460> PMID:14132080.

page 157 (lignes 13–14) D'après CIRC (2004). Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 83:1–1438. PMID:15285078.

page 162 (lignes 1–4) D'après Tannenbaum A, Silverstone H (1953). Nutrition in relation to cancer. *Adv Cancer Res.* 1:451–501. [http://dx.doi.org/10.1016/S0065-230X\(08\)60009-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0065-230X(08)60009-3) PMID:13057710, © 1953, avec l'autorisation d'Elsevier.

pages 178–179 (citation de Margaret Chan) D'après le discours d'ouverture de la Directrice générale de l'OMS, Dr Margaret Chan, lors de la Conférence mondiale sur les Déterminants sociaux de la Santé, Rio de Janeiro, Brésil, 19 octobre 2011. Disponible à partir de : http://www.who.int/dg/speeches/2011/social_determinants_19_10/en/.

page 203 (lignes 9–14) D'après Lenoir GM, O'Conor GT, Olweny CLM, rédacteurs (1985). *Burkitt's Lymphoma: A Human Cancer Model*. Publication scientifique du CIRC No. 60. Lyon, France : CIRC, p. 11.

page 206 (lignes 8–10) D'après Doll R, Peto R (1981). The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst.* 66(6):1191–308. PMID:7017215.

page 208 (« 1989 : Cancer du col de l'utérus et infection – de plus en plus de preuves dans un contexte de grande incertitude ») D'après Muñoz N, Bosch FX, Jensen OM, rédacteurs (1989). *Human Papillomavirus and Cervical Cancer*, Publication scientifique du CIRC No. 94. Lyon, France : CIRC.

page 215 (« Le cancer du foie tel qu'on le voyait en 1969 ») D'après CIRC (1971). *Cancer du Foie : comptes rendus d'une réunion de travail qui s'est déroulée au Chester Beatty Research Institute, Londres, Royaume-Uni, du 30 juin au 3 juillet 1969*. Publication scientifique du CIRC No. 1. Lyon, France : CIRC.

page 225 (lignes 6–7) D'après Shimkin MB (1977). *Contrary to Nature*. Washington, DC: United States Department of Health, Education and Welfare, p. 384.

page 245 (lignes 9–10) D'après CIRC (1971). *Cancer du Foie : comptes rendus d'une réunion de travail qui s'est déroulée au Chester Beatty Research Institute, Londres, Royaume-Uni, du 30 juin au 3 juillet 1969*. Publication scientifique du CIRC No. 1. Lyon, France : CIRC, p. 5.

DIRECTEURS DU CIRC ET PRESIDENTS DES CONSEILS

DIRECTEURS DU CIRC

John Higginson (1966–1981)

Lorenzo Tomatis (1982–1993)

Paul Kleihues (1994–2003)

Peter Boyle (2004–2008)

Christopher Wild (2009 à ce jour)

PRESIDENTS DU CONSEIL DE DIRECTION

E.J. Aujaleu, France (1965–1967)

R.J.H. Kruisinga, Pays-Bas (1968–1970)

J.A.B. Gray, Royaume-Uni (1971–1973)

N.N. Blokhin, Union soviétique (1974–1975)

S. Halter, Belgique (1976–1977)

H. Voigtländer, République fédérale d'Allemagne (1978–1979)

R. Vannugli, Italie (1980–1981)

G.T. O'Connor, Etats-Unis (1981–1983)

B.P. Kean, Australie (1984–1985)

E. Somers, Canada (1986–1988)

H. Danielsson, Suède (1989–1990)

J.K. Huttunen, Finlande (1991–1992)

H. Voigtländer, Allemagne (1993–1994)

B. Mørland, Norvège (1995–1996)

A. Adams, Australie (1997–1998)

T. Zeltner, Suisse (1999–2000)

D. Dunstan, Royaume-Uni (2001–2002)

J. Larivière, Canada (2003–2004)

J.W. Hartgerink, Pays-Bas (2004–2006)

L.E. Hanssen, Norvège (2007–2010)

P. Puska, Finlande (2011–2013)

M. Palmer, Royaume-Uni (2014 à ce jour)

PRESIDENTS DU CONSEIL SCIENTIFIQUE

- O. Mühlbock, Pays-Bas (1965)^a
- W.R.S. Doll, Royaume-Uni (1966–1967)
- H. Hamperl, République fédérale d'Allemagne (1967)
- I. Berenblum, Israël (1968)
- P.F. Denoix, France (1969)
- N.N. Blokhin, Union soviétique (1970)
- C.G. Schmidt, République fédérale d'Allemagne (1971)^b
- R. Latarjet, France (1972)
- D.W. Van Bekkum, Pays-Bas (1973)
- B.E. Gustafsson, Suède (1974–1975)
- G.L. Ada, Australie (1976)
- A.C. Upton, Etats-Unis (1977)
- S. Eckhardt, Hongrie (1978)
- K. Munk, République fédérale d'Allemagne (1979)
- J. Miller, Australie (1980)
- M. Tubiana, France (1981)
- J. Cairns, Royaume-Uni (1982)
- N.E. Gray, Australie (1983–1984)
- A.B. Miller, Canada (1985)
- H.J. Evans, Royaume-Uni (1986)
- B.K. Armstrong, Australie (1987)
- R. Simard, Canada (1988)
- R. Monier, France (1989)
- E.J. Saksela, Finlande (1990)
- A.J. McMichael, Australie (1991–1992)
- L.G. Israels, Canada (1993)
- T. Sanner, Norvège (1994–1995)
- A.C. Green, Australie (1996)
- A.R. Sarasin, France (1997)
- J.C. Barrett, Etats-Unis (1998)
- H.E. Blum, Allemagne (1999)
- J.L. Hopper, Australie (2000)
- C. Bonaiti-Pellié, France (2001)
- M. Aguet, Suisse (2002)
- L.K. Borysiewicz, Royaume-Uni (2003–2004)
- J.D. Potter, Etats-Unis (2005–2006)
- B. Ponder, Royaume-Uni (2007–2008)^c
- J. Siemiatycki, Canada (2009)
- H. Comber, Irlande (2010)
- E.J. Rivedal, Norvège (2011)
- I. Frazer, Australie (2012)
- M. Melbye, Danemark (2013–2014)
- C. Ulrich, Allemagne (2015)

^a Première réunion du Comité scientifique.

^b Elu président suite au décès de J.H.F. Maisin.

^c N'a pas pu participer ; remplacé par le vice-président (J. Siemiatycki, Canada, en 2007 et E. Ron, Etats-Unis, en 2008).

ILS SONT LA CLE DU SUCCES DE LA RECHERCHE

Cet ouvrage décrit l'histoire du CIRC de ses origines à nos jours. Il décrit brièvement quelques-unes de ses réalisations scientifiques et de ses contributions à la prévention du cancer, contributions largement reconnues et appréciées. Des chercheurs originaires du monde entier sont passés au Centre à différentes étapes de leur carrière, et sont ensuite rentrés dans leurs pays, ou partis dans d'autres régions du monde pour apporter leur précieuse contribution à la recherche internationale sur le cancer. En effet, l'une des principales caractéristiques du Centre, c'est le passage de tous ces chercheurs qui repartent mieux armés pour affronter l'avenir grâce à l'expérience acquise.

Il existe cependant une catégorie de collaborateurs beaucoup moins mobiles, sur qui reposent toutes les réalisations du CIRC. On parle souvent de « personnel d'appui », mais ce qualificatif ne leur rend pas suffisamment justice. Ils assurent en effet l'infrastructure que le CIRC se doit d'offrir à ses chercheurs, et sans laquelle rien ne serait possible. Ce type « d'appui » consiste à assurer des conditions de travail optimales dans un bâtiment ouvert, sûr et fonctionnel (tâche pas toujours facile) ; il s'agit aussi des structures administratives chargées des ressources humaines, des finances, des budgets, des contrats et de la gestion des subventions, de l'approvisionnement en matériel, des technologies de l'information, ainsi que du service d'assistance technique qui n'arrête jamais. Le personnel d'appui inclut les spécialistes capables de faire

fonctionner les appareils sophistiqués utilisés dans les laboratoires et les personnes qui s'occupent de l'entretien de ces mêmes laboratoires ; les personnes qui gèrent et analysent les téraoctets de données scientifiques recueillies, qui accueillent les visiteurs, gèrent les montagnes de courrier, électronique et postal, supervisent la biobanque en constante expansion ; celles qui veillent à ce que les chercheurs soient au bon endroit au bon moment et celles qui sont chargées de la publication des ouvrages, de la promotion des travaux du Centre, de la traduction des documents et de la diffusion des résultats sur internet, et enfin celles qui nous nourrissent et veillent sur notre santé et notre sécurité. Ce groupe englobe toutes les personnes présentes au Centre aujourd'hui, et toutes celles qui les ont précédées, qui se consacrent sereinement et efficacement à la mission du CIRC et qui partagent avec fierté ses succès.



La réussite du CIRC repose en grande partie sur tous ces précieux collaborateurs. En 2009, le Prix du Personnel a été créé pour rendre compte de leur importance, ne serait-ce que modestement, en honorant ceux qui prennent leur retraite après plus de 30 ans passés au service du Centre. En 2011, le CIRC a également créé le Programme de reconnaissance du mérite. Ce prix récompense les contributions exceptionnelles de membres du personnel, très souvent dans ces domaines « d'appui », les lauréats étant nommés par leurs collègues de travail. Cela ne représente toutefois qu'un début de reconnaissance de leur implication remarquable.

C'est pourquoi cet ouvrage commémore et rend hommage à tous ceux qui ont permis les succès de la recherche au CIRC, pendant ces cinq premières décennies. Cette réussite est aussi la vôtre.



ISBN 978-92-832-0442-8



9 789283 204428