

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.

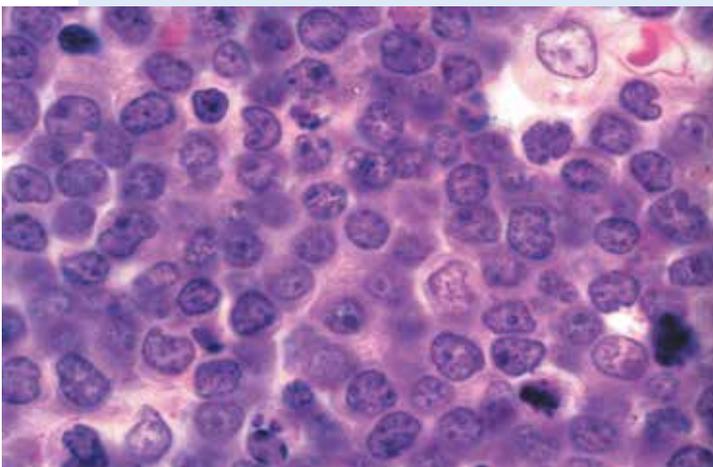


Image histologique typique du lymphome de Burkitt. Les cellules tumorales sont de même forme et de même taille, intensément colorées avec, par endroits, un aspect « ciel étoilé » (côté supérieur droit) correspondant à de grosses cellules ayant ingéré des fragments de cellules tumorales mortes.

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

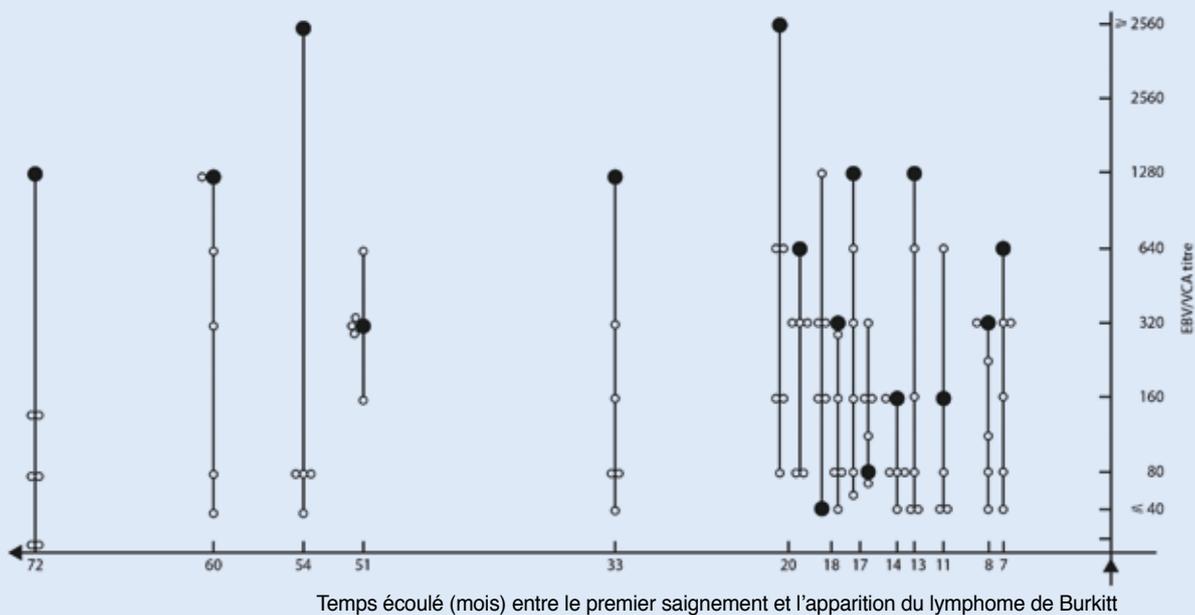
Cette étude prospective a été conduite sur le terrain par Guy de Thé et Anton Geser, chercheurs au CIRC. De 1972 à 1974, environ 42 000 échantillons de sérum sanguin furent prélevés chez des enfants de 0 à 8 ans, dans cinq provinces du district ougandais du Nil occidental. En 1979, la guerre civile empêcha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



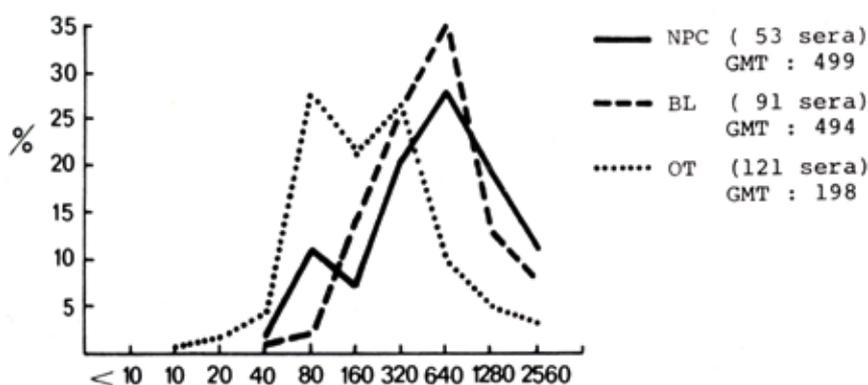
Guy de Thé, à gauche, avec l'équipe de recherche sur le terrain, en Ouganda. L'épidémiologiste du CIRC, Anton Geser, est cinquième en partant de la gauche.



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).

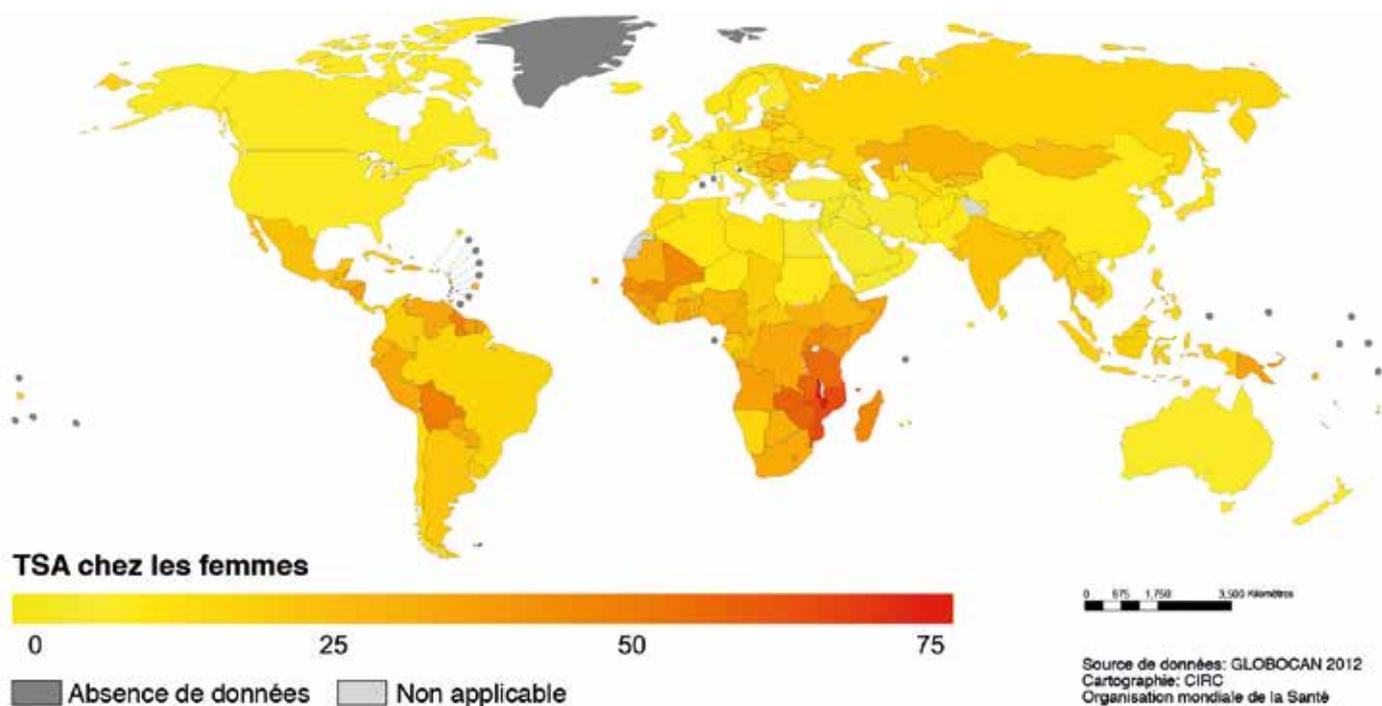
d'anticorps anti-EBV chez des patients atteints de cancer du rhinopharynx, tumeur fréquente chez les sujets d'origine chinoise.

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).

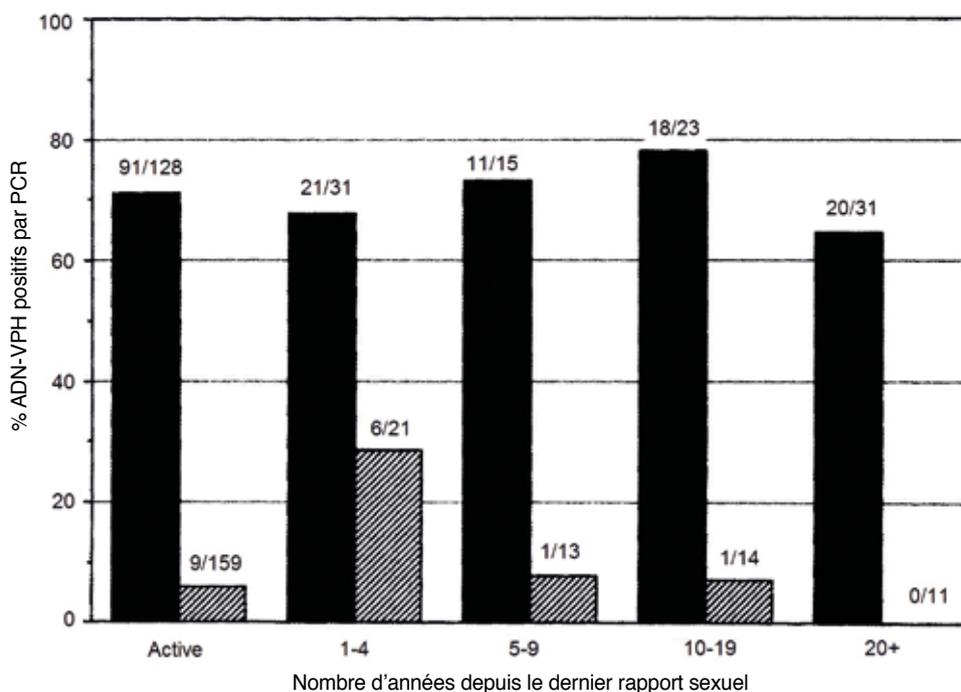
pour le Volume 104 des Monographies du CIRC a classé le paludisme, dû à l'infection par *Plasmodium falciparum* (parasite présent dans les régions où le lymphome de Burkitt est fortement endémique) comme probablement cancérigène chez l'homme.

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.

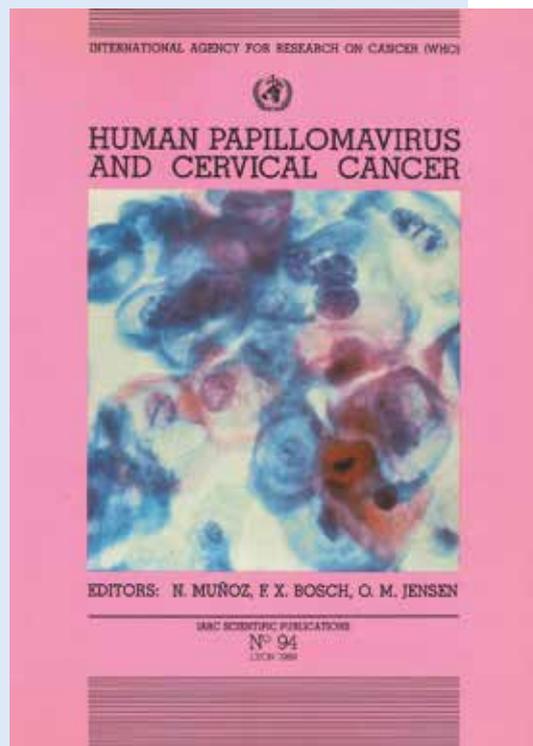
Une deuxième étude du CIRC dans ces mêmes pays, sur des cas de cancer du col utérin moins avancés (carcinome *in situ*), a de nouveau montré cette augmentation marquée du pourcentage de cellules positives pour l'ADN du VPH chez les cas par rapport aux témoins. La forte association observée entre le VPH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

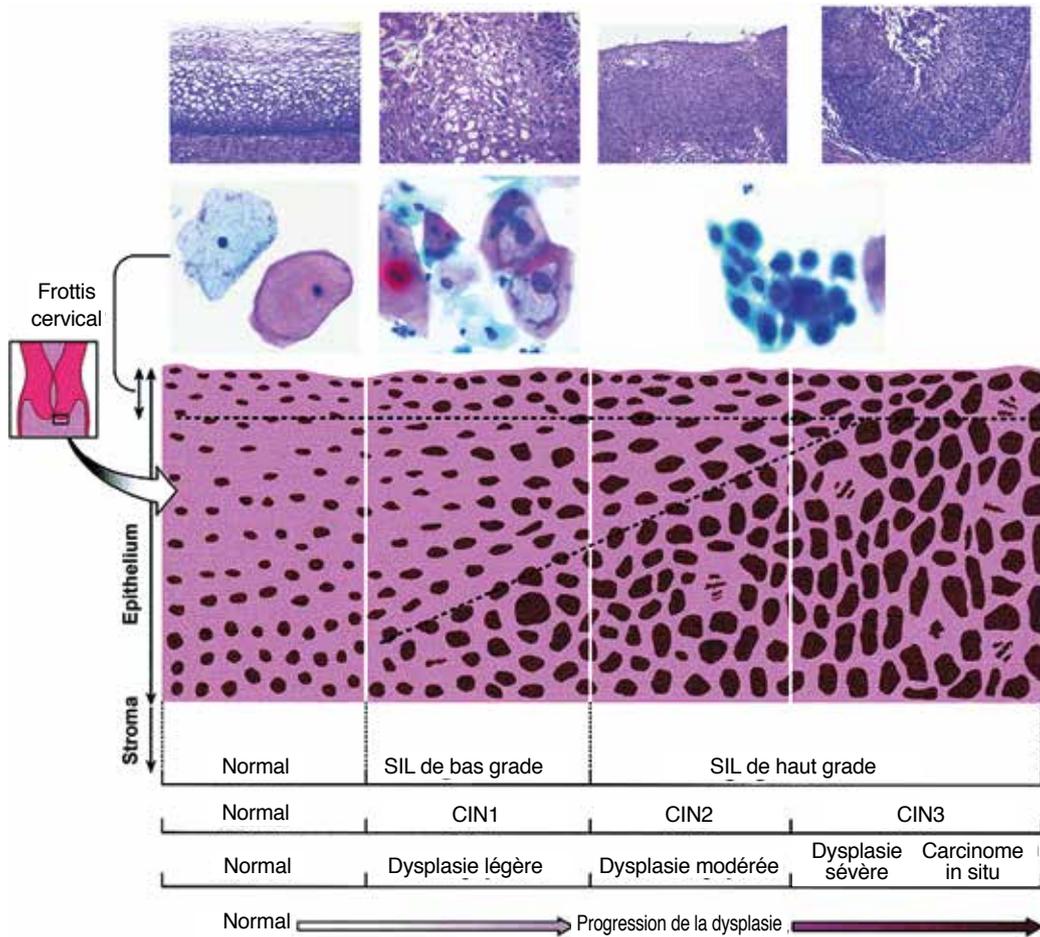


le cancer du col utérin, tant au stade précoce (carcinome *in situ*) qu'avancé (cancer invasif), indique que l'infection à VPH précède le développement de la maladie, renforçant ainsi la preuve d'un rôle étiologique plutôt que « passager » du virus.

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.

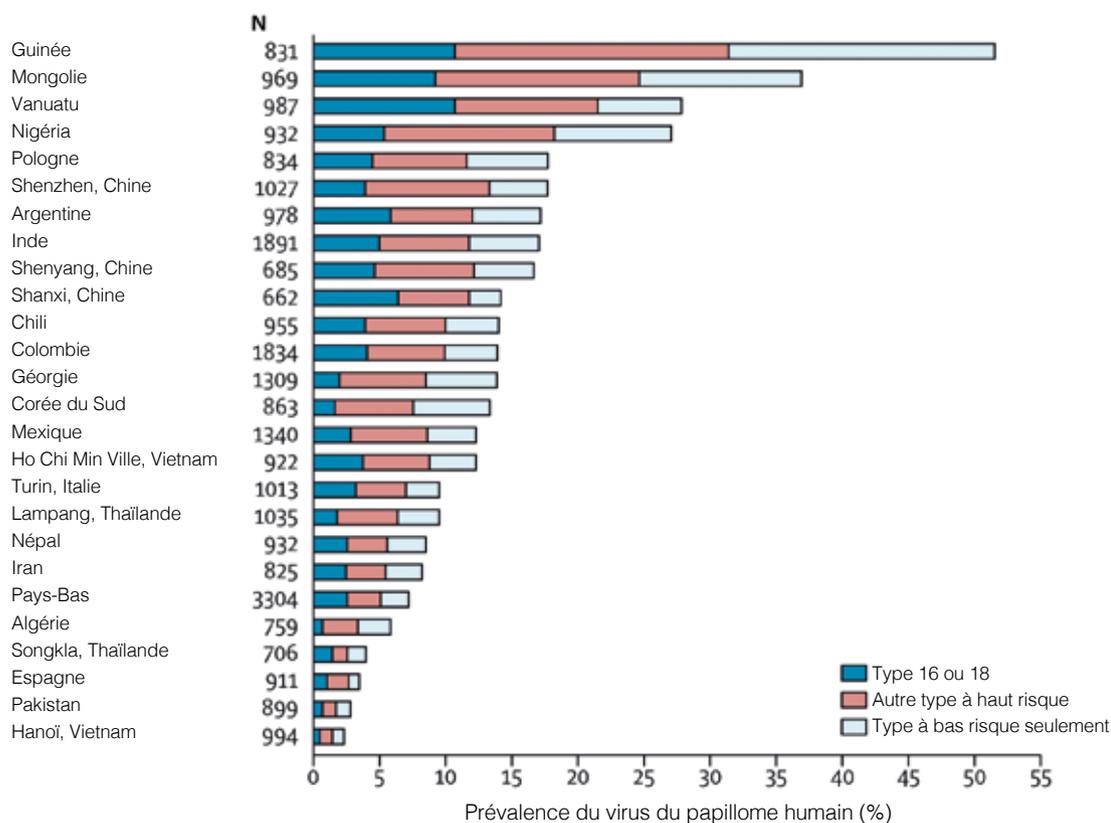
VIRUS DU PAPILLOME HUMAIN ET CANCER, ACTE DEUX

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.

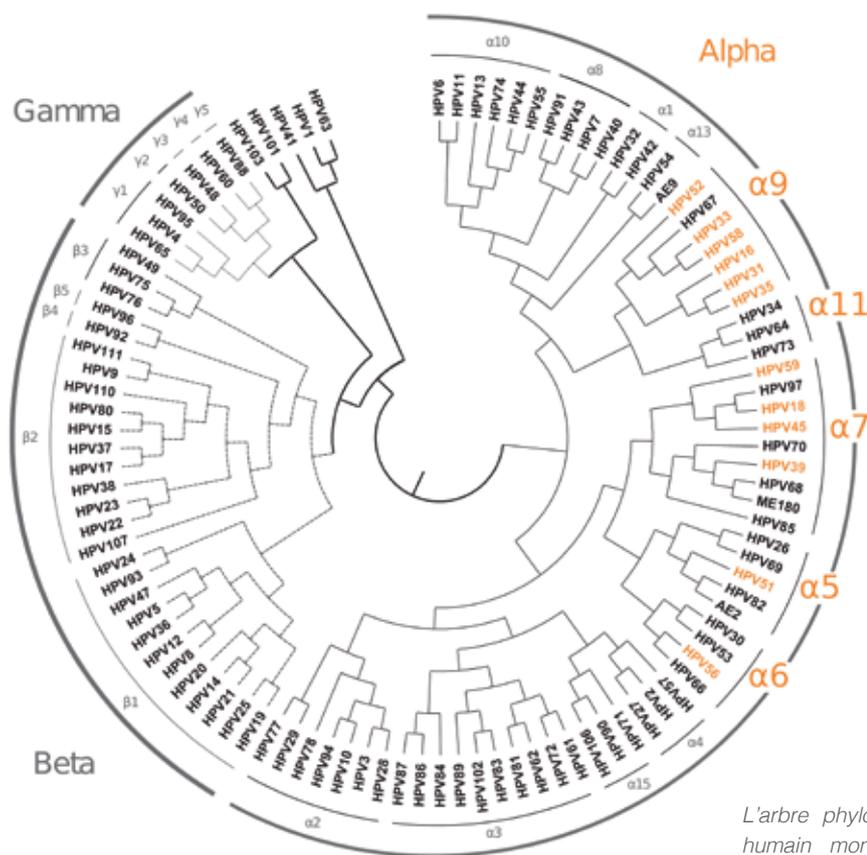
Dans le cadre d'une autre étude collaborative, lancée au Costa Rica par le *National Cancer Institute* des Etats-Unis, des jeunes femmes en bonne santé, âgées de 18 à 25 ans, ont été vaccinées aléatoirement soit contre les types de VPH 16 et 18, soit contre le virus de l'hépatite A. Au bout de 4 ans 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



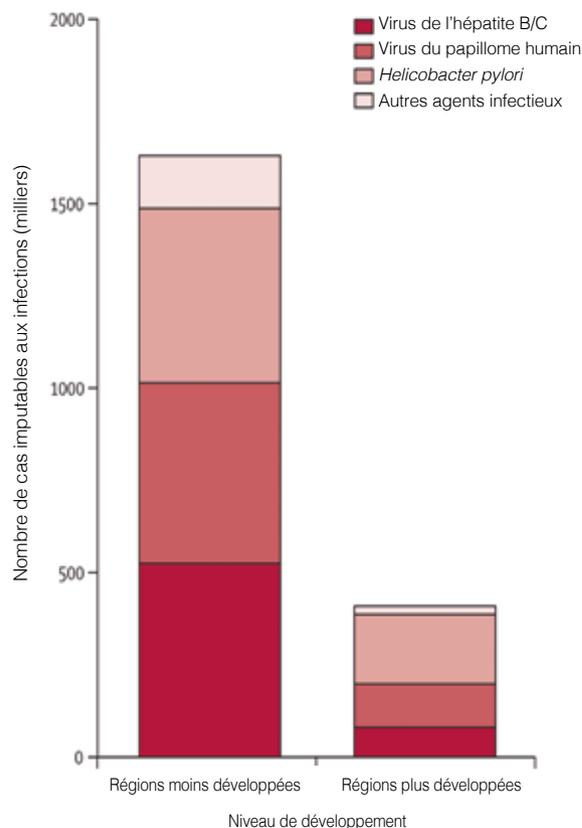
L'arbre phylogénétique de 100 virus du papillome humain montre l'interrelation génétique entre les différents types. Ceux de l'espèce alpha pour lesquels on dispose des meilleures preuves de cancérogénicité apparaissent en orange.

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.

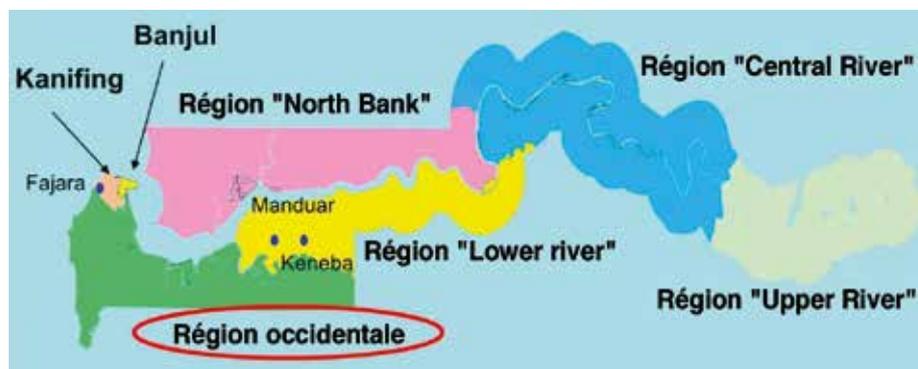
Comme le soulignèrent d'autres participants à la conférence, l'hypothèse d'une étiologie virale gagnait du terrain. Depuis de nombreuses années, on savait que l'hépatite – notamment, celle connue sous le nom d'hépatite sérique, associée aux transfusions sanguines et à l'utilisation de seringues et d'aiguilles 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.

