



Rapport du Directeur du Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC)

1. Le **Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC)** a été créé en 1965 en tant que partie intégrante de l'Organisation mondiale de la Santé et est situé à Lyon (France). Le Conseil de Direction du CIRC est composé de délégués des 16 Etats Membres (Allemagne, Australie, Belgique, Canada, Danemark, Etats-Unis d'Amérique, Fédération de Russie, Finlande, France, Italie, Japon, Norvège, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suède, Suisse) et du Directeur général de l'OMS. Le Conseil scientifique, composé d'experts internationaux en matière de recherche sur le cancer, examine les travaux du Centre, fournit des conseils sur les stratégies de recherche futures et présente un rapport au Conseil de Direction. Au cours de l'année passée, environ 240 personnes, provenant de plus de 35 pays, ont travaillé au Centre. Le budget ordinaire annuel pour l'exercice 1998-1999 sera d'environ US \$18 millions. Sur le budget total, 20 à 25 % proviennent de sources extrabudgétaires, habituellement sous forme de subventions de recherche attribuées aux meilleurs projets.

2. **Stratégie scientifique.** Le Centre poursuit trois objectifs principaux : l'identification des causes du cancer humain, l'élucidation des mécanismes de la cancérogenèse et l'élaboration de stratégies scientifiques pour la prévention du cancer. A l'intérieur de ce cadre, la priorité est donnée aux projets qui peuvent être réalisés avec le plus d'efficacité par une coopération internationale plutôt qu'au niveau national ou régional.

3. **Modifications de la répartition géographique du cancer.** On assiste, dans de nombreuses régions du monde, à une modification considérable de la répartition du cancer. Dans plusieurs régions nouvellement industrialisées, le cancer est devenu, avec une rapidité inattendue, l'une des principales causes de décès. Ces modifications étaient prévues par les épidémiologistes du cancer depuis de nombreuses années, mais eux-mêmes ont été surpris par la vitesse à laquelle elles sont survenues; on peut citer, par exemple, l'émergence du cancer du sein, du côlon et de la prostate dans plusieurs pays où, il y a 20 ou 30 ans, ces cancers étaient à peine connus. Ces observations sont rapportées dans le Volume VII (1997) de la publication phare du CIRC en matière d'épidémiologie, *Cancer incidence in five continents*, qui couvre la période 1988-1992 et présente des données de 182 groupes de population répartis dans 50 pays. Pour la première fois, nous avons pu faire figurer dans ce rapport des données des registres de l'Argentine, de la République de Corée, de l'Uruguay et du Viet Nam.

4. **Survie des cancéreux.** Les données de survie permettent de calculer la prévalence des néoplasmes par localisation organique dans un pays donné et servent de base pour l'élaboration des stratégies nationales de lutte contre le cancer qui devront être suivies en collaboration avec le programme OMS de lutte contre le cancer. La première étude complète en population réalisée par le Centre, *Survival of cancer patients in Europe (EUROCARE)*, a provoqué une vive réaction dans le secteur de la santé publique en révélant des différences étonnamment grandes, même parmi les pays hautement développés. La comparaison avec les pays en développement a montré d'importantes différences de survie chez les malades atteints de cancers qui peuvent être traités avec succès par chimiothérapie (lymphomes malins, leucémies, tumeurs du testicule), et des différences faibles pour les néoplasmes qui peuvent être soignés par dépistage précoce et intervention chirurgicale, tandis qu'on n'observait pas de différence significative au niveau de la survie dans les cas de tumeurs essentiellement rebelles au traitement, comme les cancers du pancréas, du poumon et du foie.

5. **Cancérogènes environnementaux.** Les *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans* publiées par le CIRC en 1997 concluent que les PCDD (“dioxine”) et la silice cristallisée inhalée sous forme de quartz ou de cristobalite dans le cadre d’une exposition professionnelle sont cancérogènes pour l’homme. Les spécialistes du CIRC ont coordonné plusieurs études sur les effets indésirables sur la santé de l’exposition au styrène, aux fibres minérales artificielles, aux dérivés organiques du mercure et aux substances auxquelles sont exposés les travailleurs de l’industrie du papier, du bois, du cuir et de l’asphalte ainsi que dans les laboratoires de recherche biologique. Une vaste étude épidémiologique sur l’exposition environnementale à la fumée de tabac a été réalisée et a montré une relation dose-réponse significative entre le tabagisme passif (au domicile ou sur le lieu de travail) et le cancer du poumon.

6. **Cancers associés à des infections chroniques.** Les épidémiologistes du CIRC ont estimé que, dans les pays en développement, jusqu’à 20 % de l’ensemble des néoplasmes humains surviennent en association avec des maladies infectieuses chroniques. Au cours de la période biennale passée, des groupes de travail ont conclu qu’on disposait d’éléments suffisants pour classer l’infection par le virus de l’immunodéficience humaine (VIH-1), le virus lymphotrope T humain (HTLV-1), le virus d’Epstein-Barr (EBV) et l’herpesvirus type 8 associé au sarcome de Kaposi, en tant que cancérogènes pour l’homme (*IARC Monographs*, Volumes 67 et 70). Le risque d’apparition d’un cancer du col utérin est étroitement lié au comportement sexuel de la femme comme de son partenaire. Des études cas-témoins multicentriques ont clairement démontré une association du risque de cancer du col avec l’infection par divers papillomavirus humains (HPV) autres que les types 16 et 18. On possède des indications fragmentaires selon lesquelles le HPV 18 serait étroitement associé aux adénocarcinomes, tandis que le HPV 16 et ses variants sont plus fréquemment associés aux carcinomes spinocellulaires du col de l’utérus.

7. **Nutrition et cancer.** Dans les pays d’Europe occidentale et d’Amérique du Nord, plus de 30 % des tumeurs sont associées aux habitudes alimentaires, mais les éléments nutritionnels en cause et leur rôle biologique dans l’évolution du cancer du sein, du côlon et de la prostate sont encore mal définis. Une étude épidémiologique prospective internationale sur la nutrition et le cancer (EPIC) associe l’investigation des habitudes alimentaires, de l’état nutritionnel et anthropométrique, du mode de vie et de facteurs environnementaux avec des examens de laboratoire. A la fin 1997, plus de 440 000 personnes avaient été recrutées dans cette étude, et plus de 340 000 prélèvements de sang avaient été déposés au Centre pour conservation prolongée dans l’azote liquide. L’analyse biochimique des sérums a commencé et il est prévu de commencer en 1998 à rassembler et à évaluer les données sur les localisations les plus fréquentes du cancer.

8. **Génétique du cancer.** Les mutations des gènes de sensibilité au cancer du sein BRCA1 et BRCA2 montrent des préférences régionales et ethniques. Le CIRC coordonne une étude internationale portant sur la fréquence et le type des mutations des gènes du cancer du sein dans diverses régions du monde. Les données sur la présence de telles mutations peuvent être intéressantes pour l’estimation du risque génétique de cancer et pour le dépistage précoce de cancer du sein. Le Centre a considérablement progressé sur la voie de l’identification du gène à l’origine du syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X (XLP), associé à une très forte sensibilité à l’infection par le virus d’Epstein-Barr. Le gène XLP a été cartographié et la région génomique candidate Xq25 a été séquencée, mais jusqu’à présent on n’a pas trouvé de mutations associées à la maladie.

9. **Interactions gènes-environnement.** Le CIRC s’intéresse actuellement au rôle biologique du gène responsable de la ribosylation de l’ADP (PARP). Des mutations et des polymorphismes génétiques peuvent influencer sensiblement le processus de transformation maligne, mais les facteurs environnementaux et liés aux modes de vie jouent encore un rôle important, soit en accélérant, soit en retardant les manifestations cliniques des néoplasmes.

10. **Cancérogenèse selon la localisation organique.** La compréhension de la cancérogenèse selon la localisation organique peut fournir une base moléculaire pour d’éventuelles stratégies d’intervention, notamment par thérapie génique. Les carcinomes spinocellulaires de l’oesophage associés au tabac et à l’alcool contiennent fréquemment des mutations par transversion GC→TA alors que, dans les adénocarcinomes associés à une oesophagite chronique et à un syndrome de Barrett, ce sont les transitions GC→AT qui prédominent. Les

glioblastomes, les plus fréquentes des tumeurs malignes du cerveau, se développent suivant différentes voies génétiques. Les glioblastomes primaires montrent régulièrement une surexpression du récepteur de l'EGF et, moins fréquemment, des mutations du gène PTEN, des délétions du gène p16 et une surexpression du gène MDM2. En revanche, les glioblastomes secondaires, qui se développent à partir d'astrocytomes de stade peu avancé, sont caractérisés par des mutations du gène p53. Dans de nombreuses régions, l'incidence des cancers de la tête et du cou a considérablement augmenté du fait de la consommation d'alcool et de l'usage du tabac. De plus, on trouve une infection par les papillomavirus humains dans 40 % des cas de carcinomes de la cavité buccale. Les études du CIRC sur les cancers cutanés indiquent que les mutations en tandem CC→TT induites par les UV sont des prédicteurs des carcinomes basocellulaires, mais ne reflètent pas l'exposition totale au rayonnement ultraviolet.

11. **Biologie des tumeurs.** Plusieurs études ont été axées sur le rôle des enzymes de réparation de l'ADN dans la cancérogenèse et la réponse à la radiothérapie. Les porteurs hétérozygotes d'une mutation du gène de l'ataxie-télangiectasie (ATM) ont un risque accru de cancer du sein. Ils peuvent également présenter une hyperréaction aiguë ou différée à la radiothérapie, réaction qui peut être prédite d'après la réponse de lignées de cellules lymphoblastoïdes obtenues chez ces patients. La perte fonctionnelle des mécanismes de réparation des erreurs d'appariement de l'ADN, qui se manifeste sous forme d'une instabilité de l'ADN microsatellite, joue un rôle dans certains néoplasmes humains et augmente la sensibilité aux mutations dues aux cancérogènes environnementaux. Les connexines, des médiateurs de la communication intercellulaire par les canaux de jonction (JGIC), sont capables d'exercer un rôle suppresseur sur les tumeurs. L'examen des néoplasmes humains a révélé plusieurs polymorphismes des gènes des connexines mais il semble que les mutations soient rares. La base de données du CIRC sur les mutations du gène p53 est largement utilisée par les spécialistes du monde entier et comporte maintenant des données sur les mutations portant sur la lignée germinale.

12. **Prévention et dépistage précoce.** Le projet le plus important du Centre dans le domaine de la prévention primaire du cancer est l'étude d'intervention contre l'hépatite en Gambie, lancée en 1986. Au total, 122 577 enfants ont été vaccinés contre l'hépatite B à l'âge de neuf ans; 83 % d'entre eux sont toujours indemnes de cette infection et 94 % de l'état de porteur. Ils seront suivis pendant encore 25 ans afin d'évaluer l'effet net de la vaccination dans la prévention de la maladie, par comparaison avec d'autres facteurs étiologiques comme l'exposition à l'aflatoxine B1.

13. **Chimioprévention du cancer.** Des produits naturels, des micronutriments et des médicaments peuvent empêcher la formation de tumeurs ou retarder leurs manifestations cliniques. Bien que des études d'observation laissent à penser que l'acide acétylsalicylique (aspirine) réduit le risque de cancer du côlon chez l'homme, un groupe de travail du CIRC a estimé que les preuves d'un tel effet étaient limitées, principalement en raison du manque d'informations fiables sur la posologie et la durée du traitement, et a recommandé d'effectuer des essais contrôlés ou randomisés. Les résultats portant sur l'acide acétylsalicylique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été publiés dans le Volume 1 d'une nouvelle série, *IARC Handbooks of cancer prevention*. Une deuxième réunion portant sur la chimioprévention par les caroténoïdes a eu lieu en décembre 1997.

14. **Publications.** En 1997, le personnel du CIRC a publié 279 articles et rapports, dont 60 % dans des revues possédant un comité de lecture, contribué à 40 chapitres d'ouvrages et dirigé la publication de 20 ouvrages. Cette même année, le Centre a publié trois volumes des *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*, six volumes de la série *IARC Scientific Publications*, et un ouvrage sur la pathologie humaine, *Pathology and genetics of tumours of the nervous system*. Les deux premiers volumes de la série *IARC Cancer Base* ont été publiés au Centre même, l'un intitulé *Cancer in the European Union*, et l'autre consistant en une version électronique du Volume VII de *Cancer incidence in five continents*.

15. **Bourses et cours de formation.** Dans le cadre de son programme de bourses de formation à la recherche sur le cancer, le CIRC a continué à attribuer environ 12 bourses de recherche postdoctorales par an pour la formation de jeunes chercheurs dans un grand établissement de recherche à l'étranger. Au cours de l'année passée, le Centre a organisé quatre cours de formation, essentiellement sur l'épidémiologie du cancer. Un nouveau cours

sur la génétique du cancer, organisé à Sestri Levante (Italie) pourrait devenir annuel, de la même façon que l'école d'été du CIRC sur les registres et l'épidémiologie du cancer, qui se tient chaque année à Lyon.

16. **Programme OMS de lutte contre le cancer.** Ce programme se trouve maintenant au CIRC. Il vise à poursuivre le développement et la promotion de stratégies mondiales de réduction de l'incidence, de la morbidité et de la mortalité du cancer. Ce programme encourage l'élaboration de plans nationaux de lutte contre le cancer et fournit les conseils nécessaires. Les stratégies concernées sont la prévention, le dépistage précoce, l'organisation optimale des établissements de traitement et les soins palliatifs.

= = =