



SECTION ENVIRONNEMENT ET RAYONNEMENTS (ENV)

Chef

Dr Joachim Schüz

Chef adjoint

Dr Ausrele Kesminiene
(jusqu'en juillet 2017)

Chercheurs

Dr Graham Byrnes
Dr Isabelle Deltour
Dr Carolina Espina Garcia
Dr Maria Leon Roux
Dr Valerie McCormack
Dr Fiona McKenzie
Dr Ann Olsson
Dr Evgenia Ostroumova
Dr Isabelle Thierry-Chef
(jusqu'en mai 2017)
Dr Kayo Togawa

Personnel

Christine Bassier
Liacine Bouaoun
Catherine Chassin
Gilles Ferro
Tracy Lignini (jusqu'en octobre 2016)
Véronique Luzon
Monika Moissonnier

Chercheurs extérieurs

Dr Isabel Dos Santos Silva
(jusqu'en octobre 2016)
Dr Dana Hashim
(jusqu'en octobre 2017)
Dr Takeyasu Kakamu
Dr Tracy Lightfoot
(jusqu'en mai 2017)
Dr Gheorghe Luta
(jusqu'en septembre 2017)
Dr Karl-Christian Nordby
(jusqu'en mars 2016)

Boursiers postdoctoraux

Dr Anya Burton
(jusqu'en février 2017)
Dr Aurélie Danjou
Dr Sonia El-Zaemey
(jusqu'en mai 2016)
Dr Friederike Erdmann
Dr Eleonora Feletto
(jusqu'en décembre 2016)
Dr Milena Foester
Dr Tomoko Inamasu
(jusqu'en septembre 2016)
Dr Charlotte Le Cornet
(jusqu'en janvier 2016)
Dr Daniel Middleton
Dr Kayo Togawa
(jusqu'en août 2017)

Les objectifs généraux de la Section Environnement et rayonnements (ENV) consistent à étudier les causes du cancer chez l'homme liées à l'environnement, au mode de vie, aux expositions professionnelles et aux rayonnements, ainsi que la mortalité associée. Dans le cadre de cette vaste mission, la Section ENV concentre ses activités dans trois domaines principaux : i) études portant sur des environnements présentant des taux d'exposition élevés à des cancérigènes supposés ou reconnus, et où les recherches sont par conséquent justifiées ; ii) études de cancers fréquents et d'expositions

spécifiques dans des environnements peu étudiés, notamment, mais pas exclusivement, dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI) ; iii) études visant à évaluer le rôle plus large des facteurs tant sociaux que biologiques, tout au long de la maladie. Pour atteindre ces objectifs, la Section ENV conduit soit des études épidémiologiques internationales collaboratives, avec en particulier la coordination de consortiums internationaux, soit des études épidémiologiques analytiques individuelles ciblées. Les projets sont sélectionnés de façon à s'assurer que la participation du Centre peut faire la

différence i) en facilitant la collaboration internationale, ii) en permettant de surmonter les obstacles politiques, iii) en soutenant les collaborateurs locaux pour les études ciblées grâce au renforcement des compétences, ainsi qu'à une meilleure visibilité locale et une confiance accrue dans leur travail, et iv) en s'appuyant sur l'expertise générale, le réseau international et la fonction particulière que lui confère son statut d'agence spécialisée de l'OMS.

En mettant l'accent sur les facteurs de risque liés à l'environnement (notamment les expositions professionnelles et les

rayonnements) et aux modes de vie, la Section ENV comble l'absence de recherches visant à mieux comprendre le fardeau de cancer imputable à ces facteurs. Bien que les estimations varient, 50 % des cancers survenant dans les pays développés sont potentiellement évitables. Pour les 50 % restants, dont l'étiologie est inconnue à ce jour, la contribution des facteurs environnementaux pourrait être plus importante que celle établie par la recherche actuelle. La Section ENV a orienté ses travaux en particulier sur les PRFI, une approche justifiée en raison d'une pollution environnementale souvent plus élevée et de l'absence ou de la non-application des règles de protection professionnelle dans ces pays. Le renforcement des capacités, ainsi que la mise en place de plateformes d'étude, font partie d'une autre vision du CIRC à laquelle la Section ENV participe activement en conduisant des recherches dans des milieux peu étudiés.

La Section ENV s'intéresse plus particulièrement aux expositions à l'amiante et autres cancérogènes pour le poumon, aux pesticides, à l'uranium, aux rayonnements ionisants (d'origine environnementale, professionnelle et médicale) et non ionisants (champs électromagnétiques). Ses études portent également sur des types de cancer à la répartition géographique inhabituelle, en relation avec des facteurs environnementaux ou de mode de vie associés à l'étiologie ou au pronostic, comme c'est le cas pour les cancers du sein, de l'œsophage, du testicule et de la thyroïde ainsi que les cancers pédiatriques. Le présent rapport en donne quelques exemples.

RISQUE DE CANCER CONSECUTIF A UNE IRRADIATION *IN UTERO*

Pour estimer le risque de cancer tout au long de la vie lié à l'exposition *in utero* aux rayonnements ionisants, une étude a été menée sur deux cohortes du sud de l'Oural rassemblant la progéniture des employées de l'un des plus grands sites nucléaires du pays (*Mayak Production Association*, Ozyorsk) et celle des femmes habitant des villages riverains de la rivière Tetcha (Figure 1) contaminée par des accidents nucléaires et le rejet de déchets radioactifs (Deltour

Figure 1. La rivière Tetcha vue de l'autoroute entre Ekaterinbourg et Tcheliabinsk dans le sud de l'Oural, Fédération de Russie. Dans les années 1950, la *Mayak Production Association* – l'un des plus grands sites nucléaires du pays – rejetait ses déchets nucléaires dans la rivière voisine, entraînant une importante contamination radioactive des habitants des villages riverains, avec notamment l'irradiation des fœtus chez les femmes enceintes à cette époque. La Section ENV, avec des collègues du Centre de médecine nucléaire de l'Oural (URCRM pour *Urals Research Center of Radiation Medicine*) à Tcheliabinsk, et de l'Institut de biophysique du sud de l'Oural (SUBI pour *Southern Urals Biophysics Institute*) à Ozyorsk, a étudié le risque de cancer chez les individus exposés *in utero*. © CIRC/Joachim Schüz.

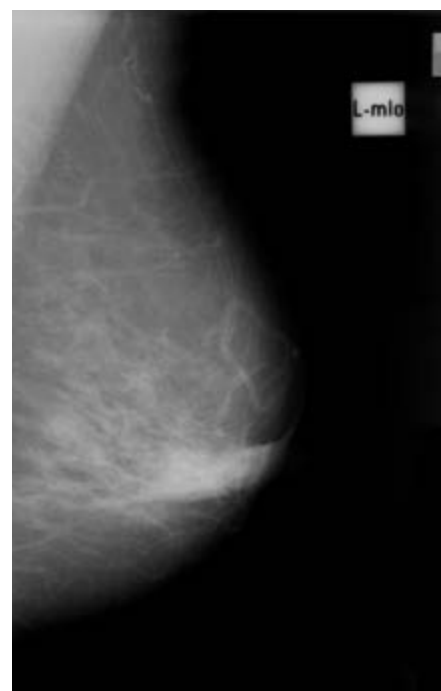


et coll., 2016 ; Krestinina et coll., 2017). Ces deux cohortes comptaient au total environ 20 000 sujets qui ont été suivis jusqu'à l'âge maximum de 61 ans. Les expositions les plus élevées *in utero* étaient supérieures à 1 Gy. Les analyses ont montré une faible association positive avec l'incidence d'hémopathies malignes (Schüz et coll., 2017), mais aucune association avec des tumeurs solides (Akleyev et coll., 2016). En revanche, l'exposition postnatale aux rayonnements ionisants était associée aux tumeurs solides, mais pas aux hémopathies malignes. Dans la mesure où pour cette cohorte, l'apparition du pic de cancer est prévue dans les dix prochaines années, il est conseillé de mettre en place un projet de suivi supplémentaire de cette population unique.

MODIFICATIONS DE LA DENSITE MAMMAIRE AVEC L'AGE OBSERVEES DANS LE MONDE

La densité mammaire qui mesure la quantité de tissu dense par rapport au tissu gras est un marqueur non négligeable du risque de cancer du sein. Ses déterminants ont été étudiés chez les femmes des pays à revenu élevé uniquement. La Section ENV a donc lancé le Consortium international de densité mammographique (ICMD

Figure 2. Mammogrammes exploités dans le cadre du projet de Consortium international de densité mammographique (ICMD pour *International Consortium of Mammographic Density*), coordonné par la Section ENV. Pour les analyses conjointes, trois lecteurs ont étudié près de 12 000 mammogrammes, en indiquant sur chaque image les zones denses et les bords du sein, afin de quantifier les zones denses et non denses et le pourcentage de densité. © CIRC/Valerie McCormack.



pour *International Consortium of Mammographic Density*) pour réaliser une évaluation centralisée de la densité mammographique à partir d'environ 12 000 mammogrammes provenant de 27 études dans 22 pays (Burton et coll., 2016) (Figure 2). L'un des objectifs consistait à étudier les variations de la densité mammaire en fonction de l'âge et du statut ménopausique. Indépendamment du pays et du groupe ethnique, la densité mammaire était plus faible chez les femmes postménopausées que chez les femmes du même âge en préménopause (Burton et coll., 2017). Par ailleurs, si l'on tient compte de la surface mammaire, la densité était plus faible chez les femmes plus âgées aussi bien avant qu'après ménopause. Chez les femmes en

préménopause, la densité mammaire varie avec l'âge, sans augmentation de la surface mammaire, mais après la ménopause, on constate également une augmentation de la surface mammaire. L'uniformité de ces modifications de la densité mammaire avec l'âge, partout dans le monde, suggère l'intervention d'un mécanisme biologique universel, intrinsèque à toutes les femmes. Si la densité mammaire cumulative constitue un déterminant important du risque de cancer du sein, c'est chez les plus jeunes que doivent se concentrer les efforts de prévention primaire pour identifier les changements de mode de vie visant à réduire la densité mammaire et plus tard, le risque de cancer du sein.

INCIDENCE ELEVEE DU CARCINOME EPIDERMOIDE DE L'ESOPHAGE EN AFRIQUE ORIENTALE

Le carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) fait partie des trois cancers les plus fréquents dans la plupart des pays d'Afrique orientale. Toutefois, l'étiologie de ce couloir africain du CEO est peu connue et n'a été que très rarement étudiée. C'est pourquoi la Section ENV a lancé toute une série de recherches sur le CEO en Afrique, notamment au Kenya, en République-Unie de Tanzanie, au Malawi et en Ethiopie, afin d'explorer un large éventail de facteurs, en étudiant prioritairement ceux identifiés comme cancérigènes établis ou probables pour l'œsophage, et en interprétant les résultats tant du

PROJET ESCCAPE

Le carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) en Afrique orientale reste un domaine négligé de la recherche scientifique, bien qu'il soit le cancer le plus fréquent dans certains des points chauds de cancer de l'œsophage en Afrique. Compte tenu de son pronostic extrêmement défavorable, le dépistage précoce et la prévention primaire qui consiste à modifier les facteurs de risque sont essentiels. Malheureusement, on dispose de peu de données solides en Afrique pour structurer ces efforts de dépistage et de prévention.

La Section ENV a créé un Consortium (projet ESCCAPE) d'études cas-témoin sur les facteurs de risque à Eldoret (Kenya), Moshi (République-Unie de Tanzanie), Blantyre (Malawi) et en Ethiopie (au stade d'étude pilote). Ces études sont en cours de regroupement

et de développement avec d'autres activités sur le CEO en Afrique sub-saharienne. Outre l'importance de ce travail de fond, il convient de souligner les bénéfices tirés de ce projet par tous les partenaires, en termes de renforcement des capacités, de formation et de collaboration internationale. Des bourses de courte durée au sein de la Section ENV ont en effet permis non seulement de former les partenaires africains à la méthodologie et à l'analyse conjointe des données, mais aussi d'établir des partenariats internationaux de recherche. Les visites sur site régulières de l'équipe de la Section ENV ont également permis de former du personnel local à la méthodologie et au travail sur le terrain. Le CIRC a notamment envoyé l'un de ses experts en pathologie assurer la formation de pathologistes locaux. La création du réseau, rassemblant également des cliniciens, a favorisé les échanges en matière de diagnostic, de relations avec les patients et de soins palliatifs, et constitué ainsi un espace où les partenaires peuvent tirer parti de leurs expériences réciproques.



Participants à la réunion de lancement de l'étude sur le carcinome épidermoïde de l'œsophage qui a eu lieu au Kilimanjaro Clinical Research Institute (KCRI), à Moshi, en République-Unie de Tanzanie, dans le cadre du projet ESCCAPE. © M. Kennedy Ngowi, KCRI.

Figure 3. La consommation de thé chaud, notamment de thé au lait, pourrait être un facteur de risque important et modifiable de carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) en République-Unie de Tanzanie. Par conséquent, il convient d'étudier dans ce contexte la contribution de ce facteur de risque, conjointement avec celle des nombreux facteurs de risque qui agissent en synergie dans cette maladie multifactorielle. Les résultats d'une étude transversale, initiée par la Section ENV, montraient que les participants commençaient à boire le thé à une température moyenne de 70,6°C, bien au-dessus de celle observée lors de toutes les précédentes études. © CIRC/Valerie McCormack.

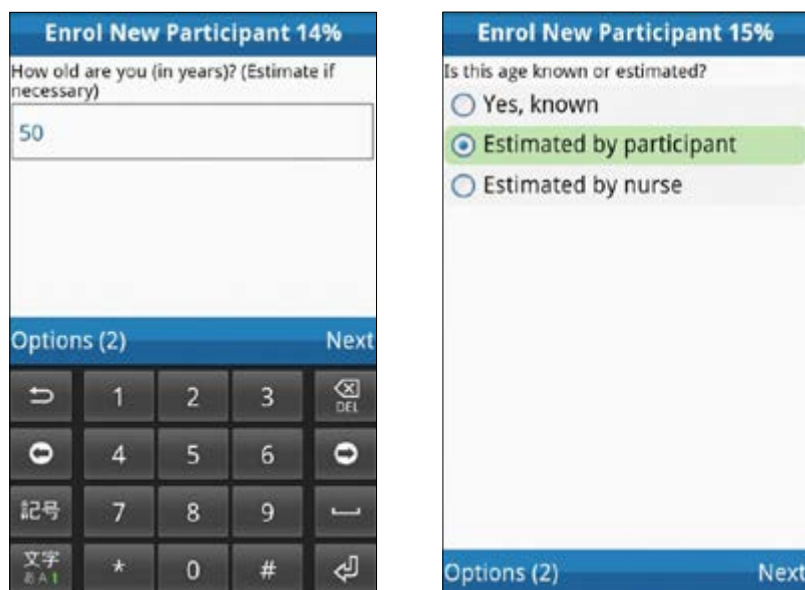


point de vue local que de l'Afrique toute entière (McCormack et coll., 2016). Les facteurs de risque potentiels englobent la consommation de boissons chaudes (Figure 3), les carences nutritionnelles, ainsi que la consommation d'alcool et de tabac dont les rôles ont peut-être été sous-estimés dans certains environnements. Créé à l'occasion de ces études, le Consortium africain dirigé par la Section ENV (ESCAPE pour *Oesophageal Squamous Cell Carcinoma African Prevention Research*) est le parfait exemple d'un projet combinant recherche, renforcement des capacités, formation, transfert mutuel des connaissances et promotion de la collaboration (voir encadré).

FAVORISER LES ETUDES DE SUIVI EN AFRIQUE AVEC LA MISE EN PLACE DES TECHNOLOGIES DE M-SANTE

Cancer le plus fréquent chez les femmes en Afrique sub-saharienne, le cancer du sein devrait voir son fardeau doubler entre 2012 et 2030 en raison de la croissance démographique et du vieillissement de la population. Son pronostic étant médiocre, il est indispensable d'en

Figure 4. Capture d'écran d'une application développée pour l'étude *African Breast Cancer-Disparities in Outcomes* (ABC-DO), coordonnée par la Section ENV dans cinq pays d'Afrique subsaharienne : Namibie, Nigeria, Afrique du Sud, Ouganda et Zambie. © CIRC/Valerie McCormack.



comprendre les déterminants. A cette fin, la Section ENV conduit une étude exhaustive dans plusieurs contextes africains, portant sur le suivi complet du cancer du sein tout au long de la maladie et après : étude *African Breast Cancer-Disparities in Outcomes* (ABC-DO) (McKenzie et coll., 2016a). Cette étude vise à apporter des informations permettant de définir quand et comment mettre en œuvre des stratégies pour améliorer la survie au cancer du sein, grâce à une meilleure compréhension du contexte sociétal, des systèmes de santé et des freins individuels à la détection précoce, au diagnostic et au traitement approprié de la maladie.

La Section ENV utilise les nouvelles technologies de santé connectée ou santé mobile (m-santé) pour la mise en œuvre des études épidémiologiques, notamment celles impliquant un travail de terrain (Figure 4). L'étude ABC-DO, première étude m-santé, est presque entièrement informatisée. Elle s'appuie sur l'utilisation de téléphones mobiles pour la saisie immédiate des données directement à partir du patient, pour assurer le suivi et envoyer des SMS aux participants. Cette approche m-santé présente de nombreux avantages qui contribuent tous à améliorer l'efficacité, la rapidité et la qualité du recueil de

données. Les chercheurs locaux et ceux de la Section ENV ont ainsi accès en temps réel aux données directes, si bien que le contrôle qualité peut être réalisé sur le champ et les problèmes résolus dans les plus brefs délais. L'application améliore également la complétude des données. Par ailleurs, comme les chercheurs peuvent surveiller le recrutement en temps réel, ils sont en mesure de suivre les progrès de l'étude au jour le jour et de contacter les collaborateurs locaux pour plus d'informations. L'application peut également faire office de protocole d'étude pré-programmé pour mettre en place une gestion uniformisée de l'étude sur différents sites. Par exemple, pour les appels de suivi réguliers que doivent recevoir toutes les femmes de l'étude ABC-DO, l'appli envoie automatiquement une alerte sur le téléphone du site en rappelant qui doit être appelé.

Autre atout de l'approche m-santé, la possibilité d'une interaction étroite entre les équipes, ce qui est très motivant pour ceux qui travaillent sur le terrain, d'autant plus quand il s'agit de contextes manquant d'expérience en matière d'étude à grande échelle (Figure 5). Enfin, la m-santé représente un progrès majeur pour la première étude africaine en population de ce genre, car c'est le

seul moyen de communication et cette technologie permet de suivre le cours de la maladie même chez les femmes qui ne retournent pas à l'hôpital.

FAIBLE IMPACT DE L'EXPOSITION PARENTALE AUX PRODUITS CHIMIQUES SUR LE RISQUE DE CANCER DU TESTICULE DANS LA DESCENDANCE

On a observé une augmentation rapide de l'incidence du cancer du testicule avec des

variations géographiques et temporelles qui suggèrent un rôle étiologique de facteurs environnementaux. L'exposition professionnelle des parents avant la naissance de l'enfant ou l'exposition de la mère pendant la grossesse pourraient jouer un rôle, notamment lorsqu'il s'agit d'expositions à des perturbateurs endocriniens potentiels. Une étude croisée, réalisée à partir des registres de population des pays nordiques, totalisant près de 10 000 cas de cancer

du testicule, n'a pas montré d'association globale entre l'exposition parentale ou maternelle aux pesticides et le risque de cancer du testicule dans la descendance masculine. En ce qui concerne les solvants, elle n'a montré aucune association avec l'exposition paternelle. En revanche, l'exposition maternelle aux solvants à base d'hydrocarbures aromatiques était associée à une faible augmentation de cancer du testicule (Le Cornet et coll., 2017). Toujours dans le cadre de cette étude, il existe peu d'éléments permettant d'établir un lien entre le risque de cancer du testicule et l'exposition parentale aux métaux lourds ou aux vapeurs de soudage, sauf peut-être dans le cas d'une exposition paternelle élevée au chrome (Togawa et coll., 2016). Dans l'ensemble, cette étude ne peut exclure de faibles associations entre les expositions parentales professionnelles et le risque de cancer du testicule dans la descendance, mais s'il existe un lien de cause à effet, celui-ci ne peut expliquer qu'un petit pourcentage des cas.

Figure 5. Infirmières de recherche ougandaises bénéficiant d'une formation aux entretiens sur l'application développée pour l'étude *African Breast Cancer-Disparities in Outcomes (ABC-DO)*. L'évaluation des données en temps réel permet d'établir un lien plus étroit entre les collaborateurs locaux et leurs partenaires de la Section ENV à des milliers de kilomètres.
© CIRC/Fiona McKenzie.

