



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 cancérigènes pour l'homme.

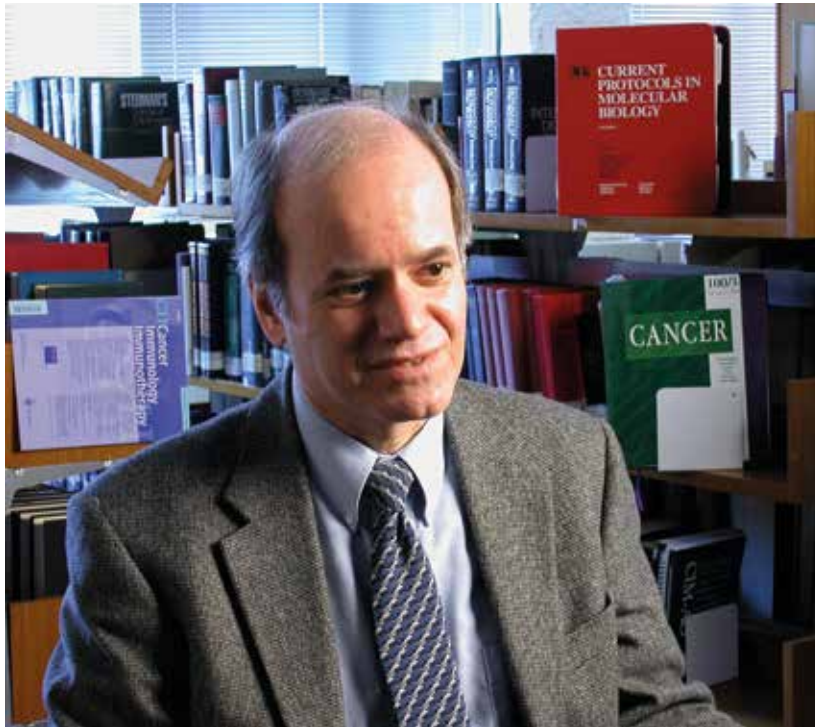
(selon les propres mots de Richard Peto) « considérer les cancérigènes chimiques, les facteurs liés au mode de vie et les infections chroniques comme séparément importants, et placer ainsi les causes du cancer dans une perspective plus équilibrée. » Depuis sa refonte en 1987–1988, la série s'intitule « Monographies du CIRC sur l'Evaluation des risques de cancérigénicité 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 cancérigène 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 cancérigène. Plusieurs substances chimiques ont en effet été classées cancérigènes 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 cancérigénèse. (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 cancérigénicité 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 cancérogènes 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 circonstanciées 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.



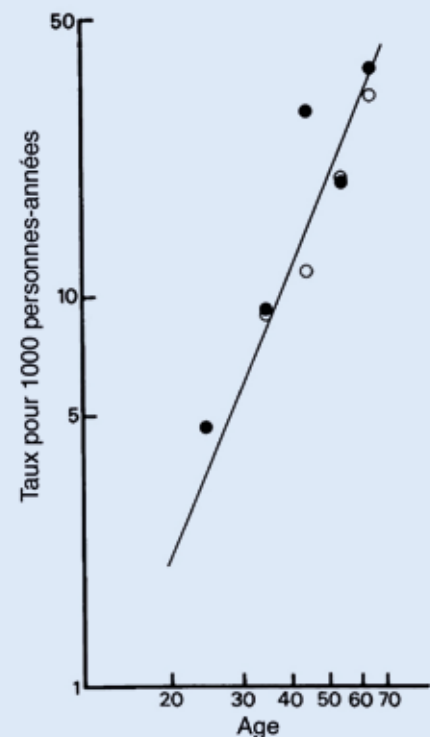
Paysage typique d'un village de Cappadoce (Turquie centrale) comme celui de Karain. Les grottes ne sont pas utilisées uniquement comme entrepôts, mais aussi comme logements, surtout par le passé.

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

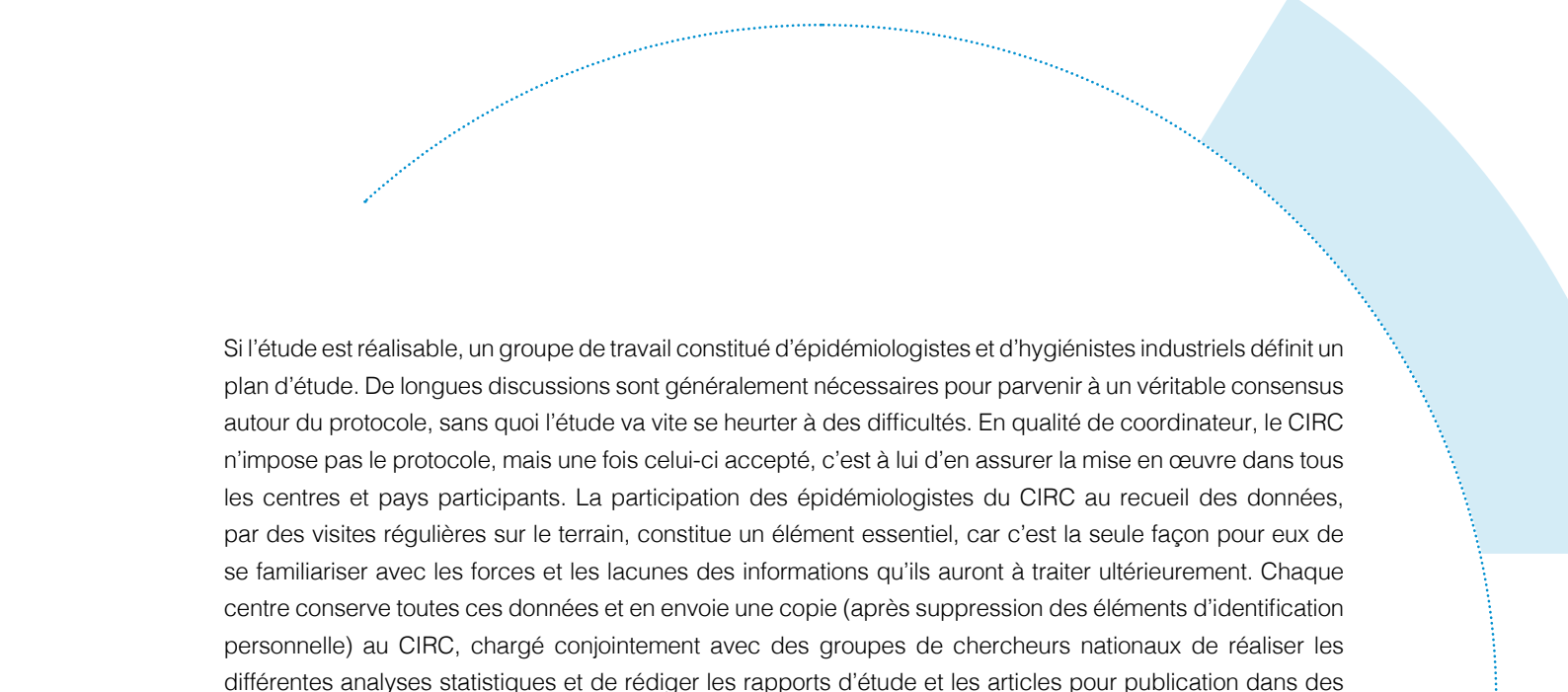
De nombreux pesticides résistent à la dégradation et polluent l'environnement général pendant des décennies. Leur importance en santé publique a suscité les premières études expérimentales du CIRC sur le DDT (voir « DDT et cancérogenèse transplacentaire et transgénérationnelle »), ainsi qu'une vaste 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 »).

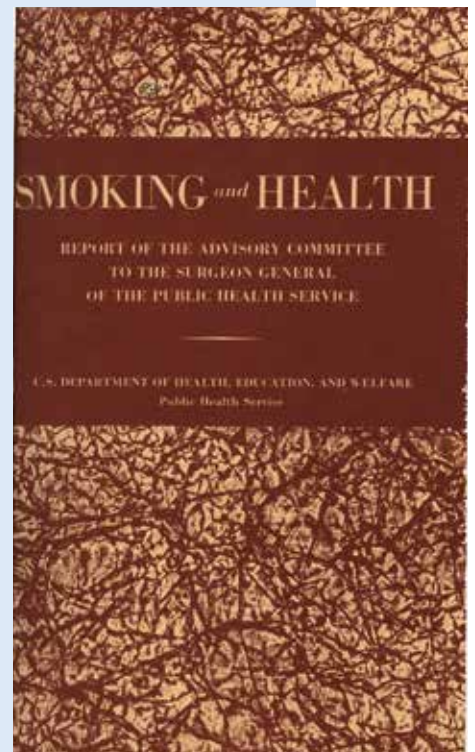
TABAC ET CANCER

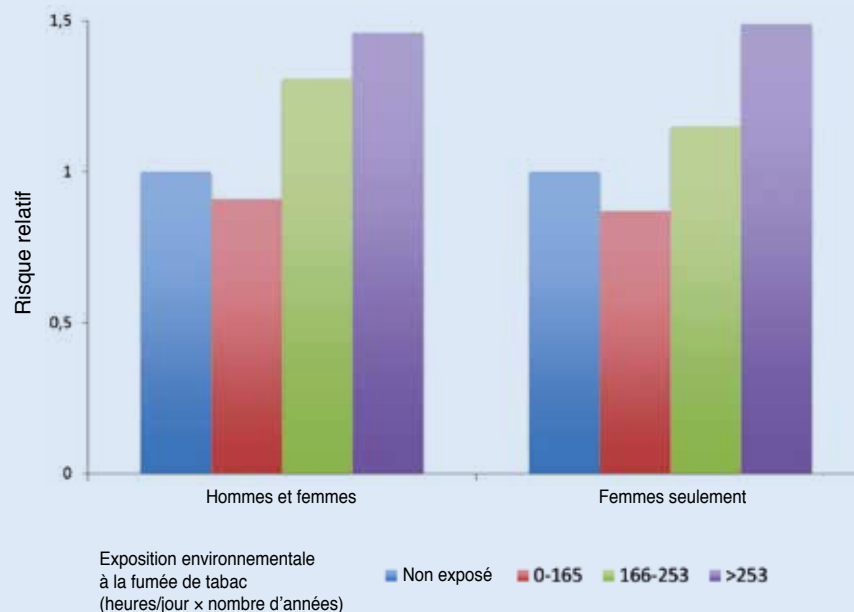
En 1964, deux documents clés dans l'histoire du tabac et de la santé furent publiés : Le *United States Surgeon General's Report « Smoking and Health »*, ainsi qu'un article en deux parties par Richard Doll et Austin Bradford Hill intitulé « *Mortality in relation to smoking: ten years' observations 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.

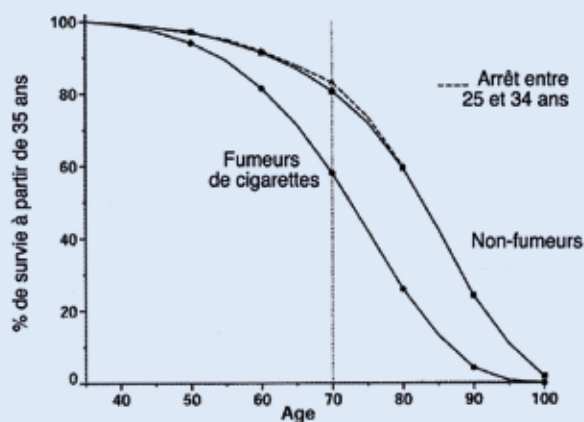
publié par le CIRC en 1986, reflète l'urgence du message : *Tobacco: A Major International Health Hazard*. Il contient un ensemble concis de recommandations pour la lutte antitabac, notamment une réduction de la teneur en goudron des cigarettes. Bien qu'en contradiction avec le principe général « ne 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. »

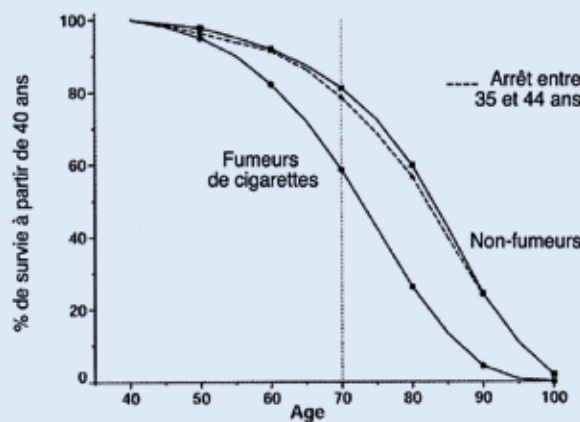
Enfin, le CIRC s'est attaqué au problème complexe de l'efficacité des différentes mesures de lutte antitabac. L'examen des textes législatifs relatifs aux actions de lutte antitabac dans les pays de l'Union européenne, coordonné par Annie Sasco dans les années 1990, a constitué un premier pas dans cette 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).

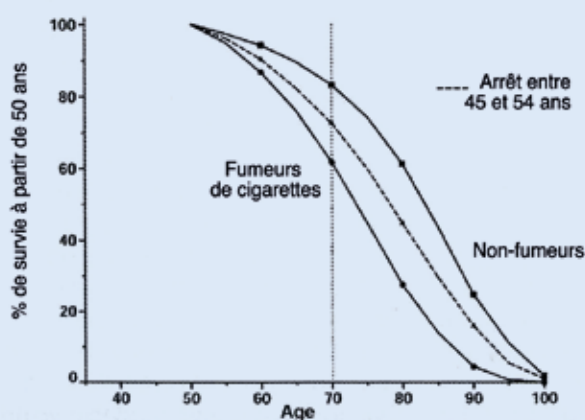
Effet du sevrage tabagique vers 30 ans sur la survie à partir de 35 ans



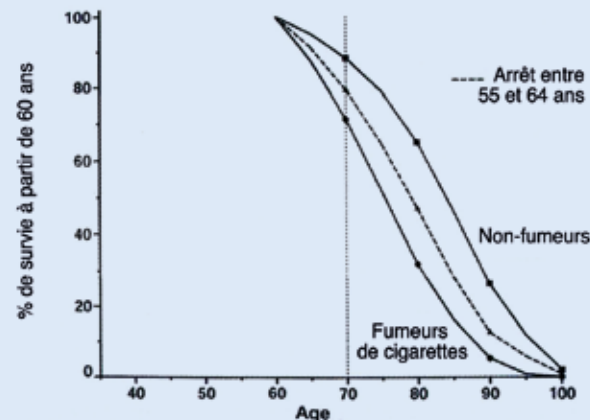
Effet du sevrage tabagique vers 40 ans sur la survie à partir de 40 ans



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 »).

