



## SECTION ENVIRONNEMENT ET RAYONNEMENTS (ENV)

### Chef

Dr Joachim Schüz

### Sous-Chef

Dr Valerie McCormack

### Chercheurs

Dr Graham Byrnes  
Dr Isabelle Deltour  
Dr Carolina Espina  
Dr Maria Leon-Roux  
(jusqu'en décembre 2018)  
Dr Ann Olsson  
Dr Evgenia Ostroumova  
Dr Kayo Togawa

### Personnel

Christine Bassier  
Liacine Bouaoun  
Catherine Chassin  
Gilles Ferro  
Véronique Luzon  
Monika Moissonnier

### Chercheurs extérieurs

Dr Friederike Erdmann  
Dr Takeyasu Kakamu  
Dr Ausrele Kesminiene  
Dr Noriko Kojimahara

### Boursiers postdoctoraux

Dr Aurélie Danjou  
Dr Milena Foerster  
Dr Daniel Middleton  
Dr Felix Onyije  
Dr Madar Talibov  
Dr Ljubica Zupunski

### Etudiants

Dan Baaken  
Sara Corbin  
Gemechu Gudina Bulcha  
Line Frederiksen  
Bayan Hosseini  
Stephen Karuru Maina  
Oresto Michael Munishi  
Iraklii Tskhomariaa

Les objectifs généraux de la Section Environnement et rayonnements (ENV) consistent à étudier les causes du cancer chez l'homme liées à l'environnement, aux expositions professionnelles, aux modes de vie et aux rayonnements, ainsi que la mortalité associée. Dans le cadre de cette vaste mission, la Section ENV concentre ses activités sur trois domaines principaux : i) études dans 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) ; et 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 mène soit des études épidémiologiques internationales collaboratives, avec par exemple la coordination de consortiums internationaux, soit des études épidémiologiques analytiques, séparées et ciblées. Les projets sont sélectionnés de sorte que la participation du Centre puisse faire la différence en facilitant la collaboration internationale ; en permettant de surmonter les obstacles politiques ; en soutenant les collaborateurs locaux des études concernées grâce au renforcement de leurs compétences, à une meilleure visibilité locale et une confiance accrue dans leur travail ; et en s'appuyant sur l'expertise globale, le réseau international et la fonction particulière que confère au CIRC 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 la part de cancers imputables à ces facteurs. Elle a orienté ses travaux en particulier sur les PRFI, une approche justifiée en raison d'une pollution environnementale souvent plus élevée dans ces pays. Le renforcement des capacités, ainsi que la création de plateformes d'étude, s'inscrivent dans une autre vision du CIRC à laquelle la Section ENV participe activement. Ce rapport présente quelques-uns de ses projets.



## CANCER DE L'ŒSOPHAGE EN AFRIQUE ORIENTALE : ETUDES ESCCAPE

On observe une répartition spatiale, particulière, de l'incidence du cancer de l'œsophage, notamment du carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) dans le monde. En effet, semblable à la ceinture du CEO en Asie, il existe en Afrique orientale, un couloir de forte incidence qui s'étend de l'Éthiopie au Malawi. Dans ce couloir, le CEO fait partie des cancers les plus fréquents et représente une cause importante de mortalité, mais son étiologie est très peu

étudiée. C'est la raison pour laquelle la Section ENV a débuté, il y a cinq ans, le projet ESCCAPE (pour *Oesophageal Squamous Cell Carcinoma African Prevention Research*), après avoir passé en revue l'ensemble des facteurs prioritaires nécessitant une étude dans cet environnement. Toujours en cours au Kenya, au Malawi et en République-Unie de Tanzanie, les études cas-témoins de ce projet constituent la plus vaste enquête africaine multi-pays sur le CEO avec 1200 cas et 1200 témoins. Et depuis le début, l'investissement dans la création de biobanques pour de futures

études moléculaires est une priorité. En collaboration avec la *Moi University*, au Kenya, les premiers résultats obtenus dans ce pays fournissent d'ores et déjà d'importants indices concernant l'étiologie multifactorielle sous-jacente du CEO. Ainsi, il est clair que la consommation d'alcool, notamment issu de distillations et de brassages traditionnels, contribue à son incidence davantage chez les hommes que chez les femmes (Menya et coll., 2019a). La consommation de thé très chaud constitue un autre facteur de risque modifiable (Middleton et coll., 2019a).

### FAVORISER LES COLLABORATIONS ET LE RENFORCEMENT DES CAPACITES POUR LA RECHERCHE SUR LE CANCER

Au cœur des activités de recherche de la Section ENV, il y a la création d'un vaste réseau de collaborateurs de différents pays, de différentes institutions et de diverses disciplines. Ce réseau facilite les études et garantit des informations scientifiques de grande qualité. Le renforcement des capacités permet de soutenir et d'enrichir ces collaborations dont témoigne la photo prise lors de la réunion annuelle sur la Prévention du cancer épidermoïde de l'œsophage en Afrique, dans le cadre du projet ESCCAPE, en octobre 2018 à Eldoret, au Kenya.

Cette réunion rassemblait les principaux chercheurs de chaque pays participant au projet ESCCAPE, le Dr Diana Menya, *Moi University* (Kenya), le Dr Charles Dzamalala, *College of Medicine* (Malawi) et le Dr Blandina Mmbaga, *Kilimanjaro Clinical Research Institute* (République Unie de Tanzanie). Etaient également présents des collaborateurs du *Tenwek Hospital* (Kenya), du *National Cancer Institute* (Etats-Unis) et de l'*University of North Carolina* (Etats-Unis). Des chercheurs de la Section Mécanismes de la cancérogenèse et du Groupe Epidémiologie génétique ont aussi assisté à la réunion et présenté les résultats d'études sur les mutations et la méthylation. Les participants à la réunion avaient des compétences en épidémiologie, en génétique, en chirurgie, en médecine vétérinaire, en médecine bucco-dentaire, en endoscopie et en pathologie.

L'équipe du projet ESCCAPE a bénéficié des cours de l'Université d'été du CIRC en épidémiologie du cancer (sept participants) ; de deux bourses de perfectionnement UICC-CIRC (collaboration avec l'Union internationale contre le cancer), dont une pour M. Stephen Kararu Maina (Kenya) ; d'un soutien pour les biobanques ; et d'une formation en pathologie dispensée au CIRC par le Dr Behnoush Abedi-Ardekani (Groupe Prédispositions génétiques au cancer). Le projet ESCCAPE a également donné lieu à un postdoctorat et trois doctorats au CIRC. Les contacts directs au sein de ce groupe collaboratif ont été gratifiants et motivants pour tous.

De gauche à droite, première rangée : Odipo Osano, Fatma Some, Stephen Kararu Maina, Margaret Oduor, Winnie Chepkomoi, Betsy Chelangat et Zdenko Herceg ; deuxième rangée : Charles Dzamalala, Blandina Mmbaga, Jiri Zavadil, Caroline Kibosia, Joachim Schüz, Diana Menya, Valerie McCormack et Ian Simel ; troisième rangée : Esilaba Maina, Steady Chasimpha, Bongani Kaimila, Gissela Maro, Daniel Middleton, Ghislaine Scelo et Robert Parker. Egalement présent (absent de la photographie) : Nicholas Kigen.



La Section ENV a également observé des risques accrus de CEO associés à différents indicateurs de l'hygiène et de la santé bucco-dentaires, avec notamment la première découverte d'un indicateur spécifique à ce milieu :

**Figure 1. Pollution de l'air intérieur par la combustion de biomasse sur une cuisinière traditionnelle, Iten, Vallée du Rift, Kenya, octobre 2018. © CIRC/Jiri Zavadil.**



la fluorose dentaire (Menya et coll., 2019b). La pollution intérieure due au chauffage et à la cuisine constitue un autre problème. C'est pourquoi une récente extension de l'étude s'intéresse aux mesures de cette pollution (Figure 1). Les recherches se poursuivent sur les mécanismes à l'origine de ces associations pour identifier des pistes de prévention primaire efficaces. Pour tous les partenaires, les études du projet ESCAPE ont favorisé le renforcement des capacités et en ont tiré parti (voir encadré).

#### RECOMMANDATIONS POUR LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE A LONG TERME DE LA THYROÏDE APRES LES ACCIDENTS NUCLEAIRES

Les craintes et la sensibilisation accrue du public, s'agissant des risques de cancer thyroïdien associés aux radiations et des problèmes liés au surdiagnostic, témoignent de la nécessité d'élaborer des directives sur « quand et comment » mettre en place une surveillance biologique thyroïdienne après les accidents nucléaires. A cet égard, la Section ENV

a convoqué en 2017 un Groupe pluridisciplinaire d'experts internationaux pour élaborer des recommandations dans ce domaine, en s'appuyant sur des données scientifiques probantes et sur les expériences passées (Figure 2). Le Groupe s'est prononcé contre le dépistage systématique des troubles de la thyroïde dans la population générale après un accident nucléaire. Il a conseillé d'envisager plutôt un programme de surveillance biologique à long terme de la thyroïde, ciblant les individus à plus haut risque après un accident nucléaire (définis comme étant ceux exposés *in utero*, durant l'enfance ou l'adolescence, à des doses reçues par la thyroïde comprises entre 100 et 500 mGy ou plus). Un tel programme de surveillance englobe l'éducation pour améliorer les connaissances en santé, l'enregistrement des participants, le recueil centralisé des données issues des examens de la thyroïde et la prise en charge médicale. Il s'agit d'une surveillance facultative, proposée aux personnes à plus haut risque qui peuvent choisir de bénéficier ou non des examens de la thyroïde et du suivi. La sélection d'un intervalle de

**Figure 2. Groupe d'experts sur la surveillance biologique de la thyroïde après les accidents nucléaires avec des collègues du Japon, seconde et dernière réunion à Lyon, 21-23 février 2018. De gauche à droite, première et deuxième rangées : Enora Clero, Catherine Sauvaget, Evgenia Ostroumova, Louise Davies, Ausrele Kesminiene, Geraldine Thomas, Christoph Reiners, Kayo Togawa et Hiroki Shimura ; rangée du fond : Salvatore Vaccarella, André Ilbawi, Anssi Auvinen, Mykola Tronko, Dominique Laurier, Sergey Shinkarev, Furio Pacini, Joachim Schüz, Catherine Chassin et Andrew J. Bauer. © CIRC.**



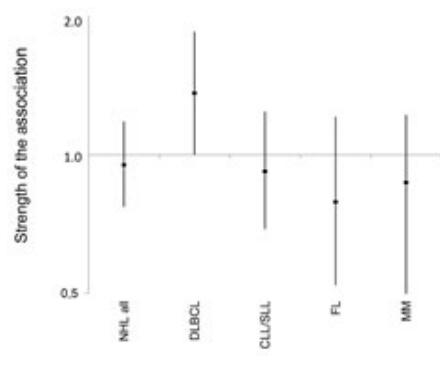


doses reçues par la thyroïde, compris entre 100 et 500 mGy, pour déclencher une action, témoigne du choix d'être plus inclusif (doses d'irradiation plus faibles donnant lieu à une action) ou plus efficace (doses d'irradiation plus élevées donnant lieu à une action) en matière d'identification et de surveillance des désordres thyroïdiens, associés aux radiations, chez les individus à risque plus élevé. Naturellement, ce choix doit tenir compte du contexte plus large du niveau de préparation et de réponse aux situations d'urgence nucléaire, c'est-à-dire : la surveillance dosimétrique, les mesures de radioprotection, la communication sur les risques, les infrastructures sanitaires, les ressources disponibles pour les soins de santé et les valeurs sociétales de la population touchée. Ce travail a fait l'objet d'un article dans la Publication technique du CIRC n°46 ; un résumé a été publié sous forme de commentaire dans *The Lancet Oncology* (Togawa et coll., 2018).

#### ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES SUR LE RISQUE DE CANCER APRES TOMODENSITOMETRIE PEDIATRIQUE

L'étude de cohorte EPI-CT est une étude européenne rétrospective qui rassemble près d'un million d'enfants et de jeunes adultes ayant subi au moins un examen par tomodensitométrie dans les services de radiologie des 276 hôpitaux participants en Allemagne, en Belgique, au Danemark, en Espagne, en France, en Norvège, aux Pays-Bas, au Royaume-Uni et en Suède, entre 1977 et 2014, et qui ont fait l'objet d'un suivi médical. Pour chaque scanner, la dose reçue par chaque organe concerné a été calculée à l'aide du logiciel NCICT (pour *National Cancer Institute dosimetry system for Computed Tomography*). Les doses moyennes cumulées, reçues par les différents organes, s'échelonnaient de 2,5 mGy à 47,4 mGy. Le système d'information radiologique a permis d'identifier 948 174 participants qui étaient en vie et n'avaient pas de cancer avant leur première tomodensitométrie et un an après (Bernier et coll., 2019). Parmi ceux-ci, 658 424 étaient en vie et n'avaient pas de cancer, cinq ans après leur première tomodensitométrie ; ils ont été intégrés aux enquêtes sur les tumeurs cérébrales et autres tumeurs solides. Au cours du suivi moyen sur sept ans, on a dénombré 203 cas de tumeurs cérébrales

Figure 3. Association entre l'utilisation professionnelle du glyphosate et le risque de lymphome non-hodgkinien (NHL pour *non-Hodgkin lymphoma*) observée dans le cadre du consortium AGRICOH rassemblant les études de cohorte d'agriculteurs des Etats-Unis, de France et de Norvège. CLL/SLL : leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire à petites cellules ; DLBCL : lymphome diffus à grandes cellules B ; FL : lymphome folliculaire ; MM : myélome multiple. © CIRC.



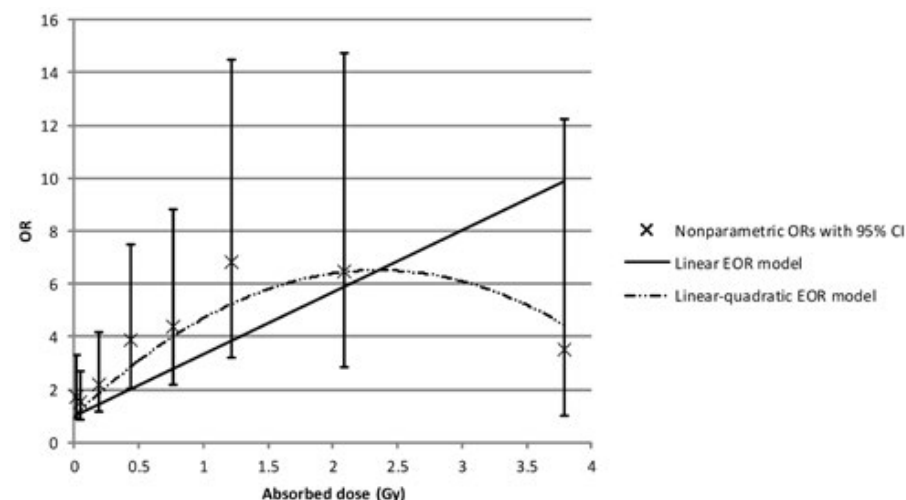
et 1561 autres tumeurs solides dans les localisations répondant aux critères choisis pour limiter les biais (au moins 50 cas de tumeurs). On a observé une relation dose-effet pour les tumeurs cérébrales, du sein, du rein et pour le reste des cancers thoraciques. L'excès de risque relatif à 100 mGy atteignait respectivement 2,39 (IC à 95 % : 1,24–4,51), 1,61 (IC 95 % : 0,35–3,45), 3,47 (IC 95 % : 0,98–7,61) et 1,37 (IC 95 % : 0,72–2,21). Ces résultats confirment l'importance des règles élémentaires de radioprotection en milieu médical, à savoir

que le choix d'une technique d'imagerie médicale utilisant des rayonnements ionisants doit être justifié et que les doses reçues par le patient doivent être aussi faibles que possible.

#### AUTRES RESULTATS RECENTS

Dans le cadre du consortium AGRICOH, rassemblant trois grandes cohortes d'agriculteurs avec un total de plus de 300 000 participants, la Section ENV a réalisé une analyse combinée pour étudier la relation entre l'utilisation de 14 groupes chimiques de pesticides, englobant 33 composants chimiques actifs distincts, et les lymphomes non hodgkiniens tous types confondus ou par principaux sous-types. On a ainsi observé une association avec le terbufos, alors que les groupes plus larges d'insecticides organochlorés et d'herbicides phénoxy montraient des corrélations inverses. La deltaméthrine et le glyphosate étaient associés à certains sous-types seulement de lymphome non hodgkinien (Figure 3). Aucune association n'a été observée pour la plupart des pesticides étudiés (Leon et coll., 2019a). Enfin, dans ces trois cohortes prospectives d'agriculteurs, on n'a pas observé d'association entre l'élevage d'animaux et le risque de cancer lymphohématopoïétique, mais quelques associations entre des espèces animales particulières et certains sous-types de cancer lymphohématopoïétique (El-Zaemey et coll., 2019).

Figure 4. Association entre la dose de <sup>131</sup>I reçue par la thyroïde et le risque de cancer thyroïdien ajusté sur des antécédents personnels auto-déclarés de nodules bénins chez les sujets de l'étude, avec des doses de <sup>131</sup>I absorbées par la thyroïde < 5 Gy. CI : intervalle de confiance ; EOR : excès de risque relatif rapproché ; OR : risque relatif rapproché. © CIRC.



Pour identifier les facteurs d'hôte et environnementaux qui modifient le risque de cancer de la thyroïde associé aux radiations après exposition pendant l'enfance à l'iode-131 (<sup>131</sup>I), la Section ENV a étudié 298 cas de cancer thyroïdien post-Tchernobyl et 1934 témoins appariés des régions les plus contaminées de Bélarus et de Fédération de Russie. Cette étude a utilisé une méthode de dosage perfectionnée et confirmé une nouvelle fois l'existence d'une relation dose-effet significative entre l'exposition à <sup>131</sup>I et le développement d'un cancer thyroïdien pour des doses allant jusqu'à 2 Gy et 5 Gy (Figure 4). Les résultats ont montré que la prise d'iode stable dans les années suivant l'accident pouvait réduire le risque de cancer de la thyroïde associé à <sup>131</sup>I (Zupunski et coll., 2019). Dans les populations féminines des zones les plus contaminées de Bélarus (1978–2010) et d'Ukraine (1990–2010), on n'a pas observé d'augmentations statistiquement significatives du risque de cancer du sein en relation avec la dose moyenne au sein, spécifique à chaque région administrative (raion), après ajustement sur l'âge, l'époque et le niveau d'urbanisation. En raison des limites du plan d'étude écologique, une étude analytique sur le cancer du sein se justifie.

Dans le cadre du projet ASTRO-RF, la Section ENV a étudié la survie des patients atteints de gliome au Danemark, en Finlande et en Suède, par rapport à l'utilisation de leur téléphone portable au moment du diagnostic. Des bénéfices marginaux ont été observés chez les patients utilisant les téléphones portables, mais il s'agit probablement d'une association artificielle : lorsque les symptômes prodromaux sont associés à une survie moins favorable et qu'ils font que certains patients évitent d'utiliser un téléphone portable, il en résulte une association protectrice (Olsson et coll., 2019). Le fait de ne pas observer de diminution de la survie coïncide avec les résultats obtenus dans une étude parallèle sur les animaux de laboratoire soumis à des champs électromagnétiques de radiofréquence (Quadah et coll., 2018).

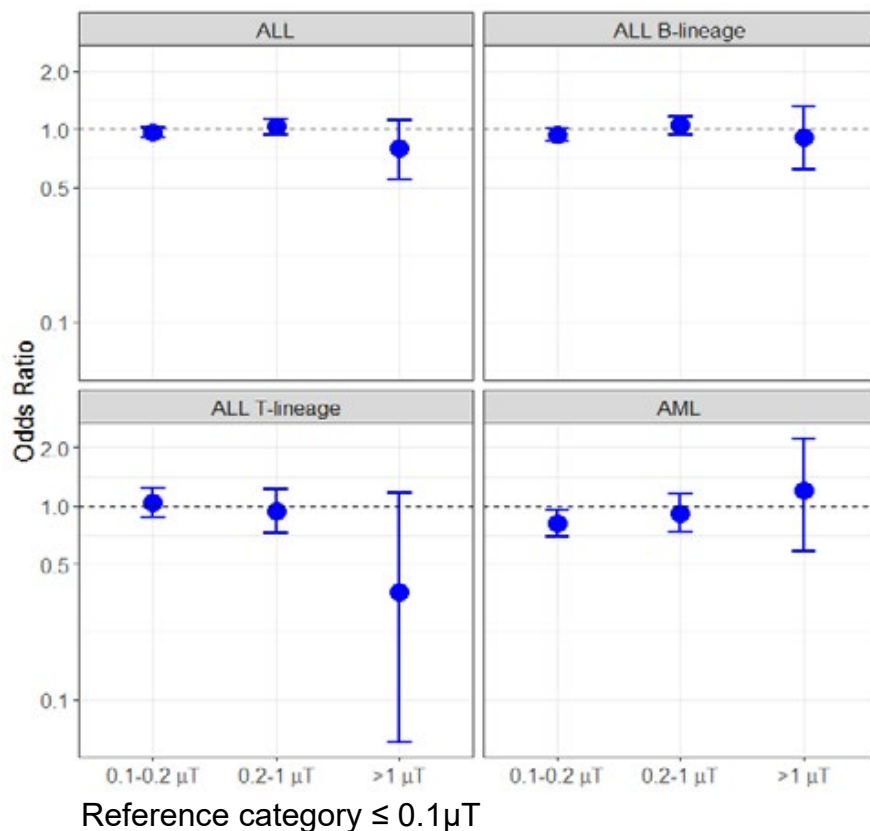
Les résultats d'études cas-témoin, menées dans 13 pays, ont montré que l'exposition au bruit dans le cadre d'activités professionnelles et de loisirs, augmentait les risques de schwannome vestibulaire (aussi appelé neurinome de l'acoustique). Dans le cas des expositions professionnelles au bruit, la durée d'exposition, le temps écoulé depuis le début de l'exposition et une combinaison métrique de la durée de vie et de l'exposition hebdomadaire, montraient des tendances significatives d'augmentation du risque avec l'augmentation de l'exposition. Toutefois, les estimations du risque relatif ne varient pas beaucoup en fonction de la source ou d'autres caractéristiques du bruit. Les biais de mémoire restent cependant un problème. En effet, même si une étude de validation, comparant chez 111 cas et 217 témoins les niveaux d'exposition au bruit auto-déclarés avec des mesures techniques sur les lieux de travail, a

montré une assez bonne précision de l'auto-déclaration par les participants à l'étude, l'impact des incertitudes sur l'estimation du risque n'était pas négligeable (Deltour et coll., 2019a).

#### LE POINT SUR LES ETUDES ENCORE EN COURS

Menée par la Section ENV, l'étude de cohorte en milieu hospitalier *African Breast Cancer – Disparities in Outcomes* (ABC-DO) rassemble 2200 femmes diagnostiquées avec un cancer du sein dans cinq pays d'Afrique subsaharienne. Cette étude s'intéresse aux barrières multidimensionnelles qui s'opposent à l'amélioration de la survie des patientes. Les analyses de survie sur trois ans ont en effet montré un taux de survie moindre que dans le reste du monde pour l'ensemble de la cohorte, mais avec de fortes variations selon l'endroit. On a également observé pour

**Figure 5. Association entre l'exposition professionnelle paternelle aux champs magnétiques à extrêmement basse fréquence (ELF-MF) dans les mois précédant la conception et le risque ultérieur de leucémie dans la descendance ; résultats présentés pour tous les types de leucémie combinés et pour les principaux sous-types de leucémie lymphoblastique aiguë (ALL) de lignée B ou T et pour la leucémie myéloïde aiguë (AML). Avec l'aimable autorisation de Madar Talibov.**



un même endroit des diminutions du taux de survie associées au diagnostic du cancer à un stade avancé, au faible niveau d'éducation, au traitement insuffisant et à la séropositivité pour le VIH. Enfin, l'étude a enregistré des pourcentages élevés de femmes n'ayant reçu aucun traitement dans l'année suivant le diagnostic (jusqu'à un tiers des cas dans certains lieux), particulièrement dans les groupes socioéconomiques moins favorisés (Foerster et coll., 2019).

En collaboration avec le *Federal State Budgetary Scientific Institution Izmerov Research Institute of Occupational Health* de Moscou, la Section ENV mène une étude au sein de la cohorte d'employés de la mine d'amiante chrysotile de la ville d'Asbest et de ses usines de traitement, en Fédération de Russie. Cette étude de cohorte compte 35 837 participants, dont 37 % de femmes. L'exposition a été estimée d'après plus de 90 000 mesures de concentration des poussières en suspension dans l'air, réalisées dans la mine et ses usines de traitement à partir des années 1950. La cohorte a fait l'objet d'un suivi pour la mortalité de 1975 à 2015, le statut vital étant obtenu à partir des certificats de décès et des registres officiels du district de Sverdlovsk qui donnaient également des renseignements sur les départs du district. L'étude a

franchi une étape importante à l'automne 2019 avec le début de l'analyse de risque.

La Section ENV héberge le centre de coordination des données du consortium international sur les leucémies de l'enfant qui rassemble plus de 20 études cas-témoins, menées dans le monde entier, à partir desquelles les données sont compilées pour obtenir de nouvelles informations sur l'étiologie des leucémies pédiatriques. Dans le cadre d'un projet dirigé par la Section ENV, aucune association n'a été observée entre l'exposition des parents à des champs électriques et magnétiques à extrêmement basse fréquence sur le lieu de travail, avant la conception ou durant la grossesse, et le risque de leucémie dans leur descendance (Talibov et coll., 2019a) (Figure 5). On a cependant observé un risque légèrement plus élevé de leucémie myéloïde aiguë chez les enfants dont les mères consommaient plus d'une tasse de café par jour (Karalexi et coll., 2019). On a également constaté une association positive entre l'âge avancé des parents et le risque de leucémie lymphoblastique (Petridou et coll., 2018) ; les résultats étaient contradictoires pour la leucémie myéloïde aiguë (Panagopoulou et coll., 2019).

Le projet COSMOS est une étude de cohorte prospective européenne sur la téléphonie mobile et la santé. Elle aborde la question ouverte de savoir si les champs électromagnétiques de radiofréquences, émis lors de l'utilisation des téléphones portables ou d'autres technologies sans fil, sont nocifs pour la santé. Début 2019, la Section ENV a terminé le recrutement d'environ 18 000 participants pour la branche française de COSMOS, en collaboration avec la vaste cohorte française Constances.

La Section ENV et le Département Cancer et environnement du Centre Léon Bérard, à Lyon, mènent un projet collaboratif de grande envergure sur les causes du cancer du testicule (TESTIS), comportant des éléments visant à mieux mesurer et prédire l'exposition domestique et professionnelle des personnes aux pesticides. Le travail sur le terrain de l'étude cas-témoin de base est terminé et l'analyse des données est en cours. Des études méthodologiques annexes indiquent que la persistance et l'utilisation domestique de pesticides interdits pourraient fortement contribuer à la contamination intérieure par les pesticides en France (Béranger et coll., 2019).