

# La Recherche Epidémiologique

La recherche épidémiologique en cancérologie concerne l'étude du cancer à l'échelle des populations.

Elle tente d'établir des liens objectifs entre la survenue d'un cancer et les facteurs de risque d'origine environnementale, comportementale ou professionnelle. Elle constitue un élément important en Santé Publique pour l'analyse et la prospective des moyens nécessaires pour le développement de la Prévention.

La recherche épidémiologique en cancérologie s'appuie sur des bases de données existantes, comme les Registres du Cancer, ou sur des cohortes constituées pour la réalisation d'une étude spécifique.

La LIGUE, dans ce contexte, soutient depuis plusieurs années, l'**Observatoire des Principales Pathologies Cancéreuses** qui met à profit les données des registres des cancers, et l'**étude E3N** qui repose sur une cohorte constituée par 100 000 femmes adhérant à la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN).

Il est apparu, qu'en dehors de ces deux études d'envergure nationale (qui sont explicitées ci-dessous), il subsistait en France un grand déficit dans les études épidémiologiques dédiées au Cancer, comme d'ailleurs dans beaucoup d'autres domaines, l'épidémiologie restant un « parent pauvre » de la recherche en France.

Ayant fait ce constat, la LIGUE a décidé de renforcer son soutien à la recherche en Epidémiologie du cancer et dans ce but a lancé, en 2005 pour la deuxième fois, un **appel d'offres national** à projets.

## Appel d'Offres National Projets de Recherche en Epidémiologie

L'appel d'offres lancé en 2005 visait à mobiliser la communauté académique, spécialiste dans le domaine de l'épidémiologie et susceptible d'être intéressée par le développement de projets concernant la Cancérologie.

Les termes de l'appel d'offres ont donc été volontairement très larges, les projets devant s'inscrire dans trois types d'études :

- **des études portant sur l'épidémiologie génétique**, intégrant les relations polymorphismes du génome et prédispositions au développement d'un cancer.
- **des études portant sur les facteurs de risque**, pouvant concerner des facteurs médicamenteux, comportementaux, professionnels ou environnementaux.
- **des études portant sur l'évaluation** de l'efficacité des politiques de dépistage et de prévention.

L'appel d'offres a été largement diffusé. Les réponses à cet appel d'offres ont été évaluées par le Comité de Stratégie et Expertise en Epidémiologie, dont la composition est donnée page 116. L'évaluation s'est effectuée en 2 étapes : une présélection des lettres d'intention déposées, puis une sélection, après expertise des dossiers complets fournis après la présélection.

## → Résultats de l'appel d'offres

14 lettres d'intention ont été soumises, 7 ont été présélectionnées et **6 dossiers** ont été finalement retenus pour un montant total de **601 000 euros**. Ces dossiers sont les suivants :

Responsable	Titre du Projet	Durée du soutien
<b>Philippe AEGERTER</b> (Boulogne)	<b>Prévention primaire du mélanome malin en milieu scolaire : évaluation d'une formation ludique utilisant un jeu vidéo</b>	<b>1 an</b>
<b>Florence DEMENAI</b> (Paris)	<b>Epidémiologie génétique du mélanome malin</b>	<b>3 ans</b>
<b>Jean-François EMILE</b> (Boulogne)	<b>Epidémiologie moléculaire des tumeurs stromales digestives (GIST) en France</b>	<b>2 ans</b>
<b>Guy LAUNOY</b> (Caen)	<b>Comparaison d'un test immunologique et d'un test au guaiac dans la recherche de sang occulte dans les selles pour la détection des adénomes et des cancers colorectaux</b>	<b>1 an</b>
<b>Anne-Marie SCHOTT</b> (Lyon)	<b>Recherche des facteurs de risque de transformation maligne des môles hydatiformes en tumeurs trophoblastiques</b>	<b>3 ans</b>
<b>Dominique STOPPA-LYONNET</b> (Paris)	<b>Identification de nouveaux gènes de prédisposition au cancer du sein à partir de 1 000 paires de sœurs atteintes et de leurs témoins recensées dans les consultations du groupe génétique et cancer</b>	<b>2 ans</b>

A ces 6 projets sélectionnés en 2005, il faut ajouter la 2<sup>ème</sup> année de financement pour les **5** projets sélectionnés en 2004. Le montant total octroyé au soutien de ces **5** dossiers est de **383 000 euros**. Ces dossiers sont les suivants :

Responsable	Titre du Projet	Durée du soutien
<b>Nadine ANDRIEU</b> (Paris)	<b>Rôle des gènes de l'ataxie-télangiectasie dans la prédisposition au cancer</b>	<b>3 ans</b>
<b>Laurent BEAUGERIE</b> (Paris)	<b>Risques de cancers liés ou non à l'immunosuppression au cours des Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI)</b>	<b>2 ans</b>
<b>Pierre LEBAILLY</b> (Caen)	<b>Incidence des cancers et de la mortalité chez les agriculteurs en France</b>	<b>2 ans</b>
<b>Sylviane OLSCHWANG</b> (Marseille)	<b>Facteurs de susceptibilité génétique dans les adénomes colorectaux</b>	<b>2 ans</b>
<b>Gilles THOMAS</b> (Paris)	<b>Identification de nouveaux gènes de prédisposition au cancer colorectal</b>	<b>2 ans</b>

Au total le montant attribué, en 2005, aux projets de recherche épidémiologique a donc été de **984 000 euros**.

L'appel d'offres national de recherche en Epidémiologie sera reconduit en 2006, afin de mobiliser davantage de projets innovants sur les thèmes des facteurs de risques et de l'évaluation de l'efficacité du dépistage. L'addition de quelques équipes oeuvrant sur ces thèmes permettrait de conforter le positionnement de la LIGUE dans la recherche objectivant les campagnes de prévention.

## Observatoire des Principales Pathologies Cancéreuses en France

### → Contexte général

Malgré les progrès réalisés, le cancer reste un problème de santé publique. Les données des registres de cancer ont permis d'estimer à 280 000 le nombre de nouveaux cas en 2000 alors que le nombre de décès était de 150 000. Afin de conduire au mieux la lutte contre le cancer, il est important pour les cliniciens, les chercheurs et les responsables de santé publique de disposer **d'indicateurs** permettant de suivre l'évolution de la pathologie cancéreuse dans la population française, tant du point de vue de la fréquence et de la gravité de la maladie, que de la nature et de la qualité des soins qui sont prodigués aux malades.

Les principaux indicateurs étudiés en terme d'épidémiologie de cancers sont **l'incidence**, **la prévalence** et **la survie**.

- L'incidence mesure, en fonction d'une pathologie cancéreuse donnée, le nombre de cas diagnostiqués ; c'est un indicateur des facteurs de risque pour cette pathologie et une source d'informations pour la prévention à mettre en œuvre.
- La prévalence mesure, parmi les diverses pathologies cancéreuses, celles qui sont les plus fréquentes ; c'est un indicateur, utile en santé publique, pour évaluer les besoins à mettre en place pour la prise en charge des malades.
- La survie des patients cancéreux apporte des informations qui peuvent servir à la mesure de la prévalence mais qui sont surtout essentielles pour apprécier la qualité de la prise en charge des malades.

Dans ce contexte, les registres de cancer représentent une source de données d'une richesse incomparable et d'une grande qualité scientifique. Un registre de cancer est une structure épidémiologique qui réalise l'enregistrement continu et exhaustif des cas de cancer dans une région géographique donnée et qui à partir de cet enregistrement effectue, seul ou en collaboration avec d'autres équipes, des études visant à améliorer les connaissances dans le domaine du cancer.

Avec cet objectif, le réseau français des registres du cancer (FRANCIM) a mis en place, avec le soutien financier de la LIGUE Nationale Contre le Cancer, un **Observatoire des Principales Pathologies Cancéreuses** en France, de façon à fournir les éléments nécessaires à une politique efficace de prise en charge des cancers.

## → Objectifs du projet

L'Observatoire des Principales Pathologies Cancéreuses en France est un projet, initié par le **Professeur Jean Faivre** (INSERM U 9505 - Dijon) et qui comprend deux composantes principales :

- la survie des patients atteints de cancer incluant tous les cas enregistrés dans 10 départements (Calvados, Côte-d'Or, Doubs, Hérault, Isère, Manche, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Somme et Tarn),
- les pratiques de soins et l'évolution après traitement pour les cancers les plus fréquents (côlon-rectum, prostate, sein, poumon).

**L'étude de la survie** a été programmée en 3 vagues successives, correspondant chacune à un certain nombre de localisation de cancers.

**L'étude de la pratique des soins** vise à réunir, pathologie par pathologie, les informations sur les conditions de diagnostic, le bilan préopératoire, le stade de diagnostic et la prise en charge thérapeutique des cancers. Elle a été programmée, sur la base des 12 registres des cancers disponibles, pour s'appliquer successivement aux cancers du côlon diagnostiqués en 2000, aux cancers de la prostate diagnostiqués en 2001 et aux cancers du sein diagnostiqués en 2002.

## → Résultats de l'étude de la survie des patients atteints de cancers en France

L'étude a inclus plus de 200 000 cas diagnostiqués entre 1989 et 1997 chez des malades de plus de 15 ans. La survie observée et la survie relative ont été calculées. La survie relative permet d'apprécier la survie « nette » c'est-à-dire celle que l'on observerait si on éliminait les autres causes de décès que le cancer lui-même. Dire que la survie relative est de 50% signifie que 50% des patients décèdent du cancer ou de ses conséquences directes et 50% survivent comme les autres personnes de la population. Les chiffres de survie relative ont été standardisés pour l'âge afin de pouvoir être comparés avec ceux d'autres pays européens. Les effets sur la survie du sexe, de l'âge, de l'année de diagnostic et du département ont été estimés. Un intérêt particulier a été porté à l'évolution du taux de mortalité en excès (ou mortalité « due » au cancer) en fonction du temps écoulé depuis le diagnostic, par rapport à la population générale.

L'étude a montré que **la survie est extrêmement variable d'une localisation à l'autre**. Pour le cancer du sein et le cancer de la prostate, la survie relative à 5 ans standardisée pour l'âge était respectivement de 85% et 77%. Pour le cancer colorectal, elle était de 56% chez l'homme et 58% chez la femme et respectivement de 12% et 16% pour le cancer du poumon. Ces 4 localisations représentent à elles seules 60% des cancers. La survie relative à 5 ans ne dépassait pas 10% pour le cancer de l'œsophage, du foie, du pancréas et le mésothéliome pleural. A l'inverse, elle dépassait 80 % pour les localisations suivantes : la maladie de Hodgkin (83%), le mélanome (84%), le cancer du sein (85%), le cancer de la thyroïde (88%) et le cancer du testicule (95%). Par comparaison aux autres régions d'Europe, les chiffres de survie du cancer en France sont parmi les plus élevés, témoignant de la qualité de notre système de santé.

Pour la plupart des cancers, la survie à 5 ans était plus élevée chez la femme que chez l'homme. Le pronostic des cancers dépendait également de l'âge au diagnostic. Les différences de survie en fonction de l'âge étaient surtout marquées dans l'année suivant le diagnostic. **Pour la plupart des cancers, le taux de mortalité en excès à 5 ans est inférieur à 5%. Dans certains cas, il est plus faible encore et ne justifie pas les difficultés, parfois très grandes, rencontrées par les patients lorsqu'ils souhaitent effectuer un emprunt bancaire.** Cette analyse va être poursuivie à plus long terme (10 ans) et en fonction du stade de diagnostic pour les localisations les plus fréquentes.

Le pronostic sur la période de 9 ans de l'étude s'est amélioré de manière significative pour 8 des 22 localisations qui ont été analysées. La diminution moyenne du taux de mortalité était de 1 à 2% par an pour les cancers de l'œsophage, du côlon-rectum, du rein et pour le lymphome. Elle était en moyenne de 4% par an pour les cancers du sein et du foie et de 7% par an pour les cancers de la prostate et de la thyroïde.

Ces résultats représentent **la contribution majeure de la France** à l'expertise collective organisée par l'INSERM à l'échelle européenne (20 pays concernés) sur **le thème de la survie des patients atteints de cancer**. Ils vont être soumis pour publication dans une revue internationale.

## → **Retombées attendues**

L'Observatoire des Principales Pathologies Cancéreuses en France conduit une action structurante permettant d'étudier à partir des registres, la survie des patients atteints d'un cancer et les pratiques de soins.

Les retombées de cette action structurante sont considérables et d'intérêt majeur dans le cadre du Plan Cancer. Cette action doit en effet permettre :

- de connaître la façon dont se fait la diffusion des progrès diagnostiques et thérapeutiques et son impact sur le pronostic,
- d'estimer au niveau national et régional les ressources nécessaires pour prendre en charge les malades atteints de cancers,
- de faire des projections pour les années à venir des moyens à mobiliser.

La conduite de ce projet fait l'objet d'un soutien de la LIGUE depuis 2001 et d'une évaluation annuelle par le Comité de Stratégie et Expertise en Epidémiologie. En 2005, la LIGUE lui a accordé une subvention de **475 000 euros**.

## Etude E3N

### → Contexte général

L'objectif de l'**étude E3N** (Etude Epidémiologique prospective auprès des Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale) est d'analyser le rôle de certains facteurs, notamment hormonaux, alimentaires et génétiques, dans la survenue des cancers, en particulier du sein et du côlon. Sa réalisation auprès des femmes adhérant à la MGEN permet d'assurer un suivi à long terme des sujets qui y participent en diminuant le risque de perte d'information (changements d'adresse ou d'état civil, décès et informations médicales sont transmis par la MGEN, ceci avec l'accord de la CNIL).

L'étude E3N est réalisée par **Françoise Clavel-Chapelon** (INSERM ERI 20, Institut Gustave Roussy). Elle correspond à la partie française d'une large étude européenne : European Prospective Investigation on Cancer (EPIC), coordonnée par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC, OMS Lyon), réalisée dans 10 pays et concernant 500 000 personnes.

Commencé en 1990, le recueil des questionnaires E3N a permis de constituer **une base de données informatisée sur 100 000 femmes**. Depuis 1990, **huit** auto-questionnaires ont été envoyés aux participantes à l'enquête, le dernier en date de juillet 2005. Ces questionnaires permettent de recueillir et d'introduire dans la base de données, des informations sur l'évolution de l'état de santé des participantes, sur leurs antécédents médicaux et familiaux (passé gynécologique, statut ménopausique, prise de médicaments, antécédents chirurgicaux et médicaux, antécédents familiaux de cancer) et sur leurs modes de vie (consommation de tabac et d'alcool, alimentation, caractéristiques statur pondérales, activité physique, caractéristiques socio-démographiques).

Parallèlement à cette base de données générale, il a été développé une base de données cancérologie qui recense tous les cancers survenus, avant ou pendant l'étude, chez les participantes. De plus, entre 1994 et 1998, une collection d'échantillons sanguins a été organisée.

Environ 25 000 femmes de l'étude E3N ont accepté d'y participer. Une **biothèque de 25 000 échantillons**, accompagnés de dossiers bien informés, a donc été constituée.

## → Objectifs récents de l'étude

L'étude E3N est entrée à partir de 2002 dans une phase de production d'analyses effectuées à partir de la base de données. Ces analyses concernent en particulier les **cancers colorectaux**, en relation avec les facteurs nutritionnels, et les **cancers du sein**, en relation avec les facteurs reproductifs, les traitements hormonaux substitutifs ou l'alimentation.

Le Comité de Stratégie et Expertise en Epidémiologie de la LIGUE, après prise en compte de ces analyses et du potentiel que représentait la base de données E3N, a considéré en 2003 qu'une étude sur les **relations entre la survenue d'un cancer du sein et la prise de traitements hormonaux substitutifs** (THS) constituait une opportunité unique sur un sujet d'actualité et a donc proposé à la LIGUE de soutenir cette étude prioritairement.

L'étude E3N a été considérée en effet comme la seule étude en France ayant la puissance nécessaire (c'est-à-dire disposant d'un nombre suffisant de cas) pour analyser les relations traitements hormonaux substitutifs (THS) et cancer du sein. Ces analyses sont importantes et indispensables car les traitements hormonaux substitutifs utilisés en France sont différents de ceux utilisés dans les pays anglosaxons, sur lesquels portent la plupart des publications scientifiques.

## → Résultats de l'étude sur les Traitements Hormonaux Substitutifs (THS)

L'analyse a porté sur 54 548 femmes ménopausées (sur les 99 897 participantes au long terme de l'étude E3N) n'ayant jamais utilisé de THS jusqu'à un an avant le suivi.

Parmi ces 54 548 femmes, d'âge moyen au début du suivi de 52,8 ans, **948 cas de cancer du sein** ont été diagnostiqués pendant un suivi moyen de 5,8 années. Dans l'analyse de ces cas, ont été pris en compte, chez les utilisatrices de THS :

- **la composition du THS**, (oestrogènes seuls ou associés à de la progestérone micronisée - chimiquement identique à la progestérone naturelle produite par la femme mais obtenue en laboratoire sous forme de particules de très petite taille - ou à des progestatifs de synthèse),
- **la voie d'administration du THS**, (percutanée, transdermique ou orale),
- **la durée d'utilisation du THS** (en moyenne de 2,8 années).

Cette étude a montré que **l'utilisation d'une combinaison contenant des œstrogènes et un progestatif de synthèse augmente le risque de cancer du sein**. Ce « sur risque » existe même lorsque la durée de prescription ne dépasse pas deux ans. Toutefois, lorsque les œstrogènes sont combinés avec de la progestérone micronisée, le risque ne semble pas augmenté.

Ces résultats, fondés sur l'étude du suivi des participantes à l'étude E3N jusqu'en 2000, ont fait l'objet d'une publication dans *International Journal of Cancer* 2005, 114, 448-454.

L'étude du suivi, prolongée jusqu'en 2002, a confirmé que la prise de traitement hormonal substitutif associant un œstrogène et un progestatif de synthèse augmente le risque de cancer du sein, quelque soit le type de progestatif, alors que l'association d'un œstrogène avec de la progestérone micronisée est sans effet sur ce risque. De plus, cette étude a mis en évidence une augmentation du risque avec l'utilisation d'un œstrogène seul.

Ces résultats complémentaires de l'étude initiale ont été présentés au **Congrès International sur la ménopause, Buenos Aires** octobre 2005, et au groupe de travail THS de l'Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) en novembre 2005.

## → **Autres retombées de l'étude E3N**

A partir de la base de données E3N, l'équipe de Françoise Clavel-Chapelon a effectué d'autres analyses pertinentes vis-à-vis du risque de cancer du sein. Elle a ainsi montré que :

### → **Il n'y a pas d'association significative entre le traitement de la stérilité et le risque relatif au cancer du sein**

Ces résultats ont fait l'objet d'une publication dans *Human Reproduction*, 2004, 19, 2216-2221.

### → **Il y a une diminution du risque de cancer du sein quand une activité physique est pratiquée**

L'étude a montré que le nombre d'heures d'activité physique mais aussi l'intensité de cette activité influent de façon primordiale le risque relatif du cancer du sein (diminution de l'ordre de 38 % chez les femmes pratiquant une activité physique intense par rapport aux femmes n'exerçant aucune activité physique). De plus, point important de l'étude, la diminution de risque concerne les femmes considérées comme à risque pour le cancer du sein (femmes en surpoids, femmes n'ayant pas eu d'enfant, femmes utilisatrices de THS, femmes à antécédents familiaux de cancer du sein).

Ces résultats ont fait l'objet d'une publication dans *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 2006, 15, 57-64.



Par ailleurs, l'équipe de Françoise Clavel-Chapelon a commencé, sur la base de données E3N, **une étude sur le risque de cancers liés au tabac**.

Elle a déjà montré que la consommation élevée de beta-carotène (c'est-à-dire une prise d'au moins 3 fois par semaine ajoutée à l'alimentation) est associée à un risque accru des cancers liés au tabac chez les fumeuses. A l'inverse, ce risque décroît avec la consommation croissante de beta-carotène chez les non-fumeuses.

Ces résultats ont fait l'objet d'une publication dans *Journal of the National Cancer Institute*, 2005, 97, 1338-1344.

**L'étude E3N**, soutenue depuis 1990 par les Comités Départementaux de la LIGUE, a été dotée en 2005 d'une subvention de **280 000 euros**.

Elle fera l'objet, à partir de 2006, d'une convention entre la LIGUE, l'INSERM, et l'Institut Gustave Roussy afin que soient partagés les objectifs de recherche, fondés sur la base de données E3N, et le financement de ces objectifs.



A ces trois actions nationales en faveur du soutien à la Recherche en Epidémiologie, représentant au total **1 739 000 euros** pris en charge principalement par le Siège, il y a lieu d'ajouter les **537 563 euros** de subventions régionales que les Comités Départementaux ont apportés, en 2005, au soutien à la Recherche en Epidémiologie (sous forme de 23 subventions pour du fonctionnement et de 2 subventions pour de l'équipement).